

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Кемеровский государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

**Данилова Лариса Николаевна**

**ДООПЕРАЦИОННАЯ ДИАГНОСТИКА И КОМБИНИРОВАННОЕ  
ЛЕЧЕНИЕ ЭНДОМЕТРИОЗ-АССОЦИИРОВАННОГО БЕСПЛОДИЯ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Артымук Н.В.

Кемерово - 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ЭНДОМЕТРИОЗ-АССОЦИИРОВАННОЕ БЕСПЛОДИЕ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РАСПРОСТРАНЕННОСТИ, ПАТОГЕНЕЗЕ, ПОДХОДАХ К МЕДИКАМЕНТОЗНОМУ И ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 Современные представления о бесплодии: понятие, распространённость, основные причины .....	12
1.2 Эндометриоз как причина бесплодия .....	13
1.3. Молекулярно-генетические маркеры пациенток с эндометриозом.....	17
1.4. Современные подходы к лечению эндометриоз-ассоциированного бесплодия .....	23
1.4.1 Хирургические подходы к лечению эндометриоз-ассоциированного бесплодия .....	26
1.4.2 Медикаментозная терапия эндометриоз-ассоциированного бесплодия	33
1.4.3 Комбинированный подход к лечению эндометриоза.....	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ .....	38
2.1 Дизайн и методология исследования .....	38
2.2. Методы и объемы клинических, инструментальных и лабораторных исследований .....	42
2.2.1 Методы клинического обследования .....	42
2.2.2 Эндоскопические методы.....	44
2.2.3 Морфологические методы.....	45
2.2.4 Лабораторные методы исследования .....	46
2.2.5 Статистические методы.....	47
ГЛАВА 3. ЧАСТОТА ЭНДОМЕТРИОЗ-АССОЦИИРОВАННОГО БЕСПЛОДИЯ, КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО- ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЖЕНЩИН С ЭНДОМЕТРИОЗОМ И БЕСПЛОДИЕМ .....	50
3.1. Частота эндометриоз-ассоциированного бесплодия и клиничко- анамнестические особенности пациенток, страдающих эндометриоз- ассоциированным бесплодием.....	50

3.2. Частоты аллелей вариантов генов, кодирующих ферменты метаболизма эстрогенов: <i>CYP1A1</i> , <i>CYP1A2</i> , <i>CYP19</i> , <i>SULT1A1</i> у инфертильных женщин с наружным генитальным эндометриозом .....	61
3.3. Факторы риска эндометриоз-ассоциированного бесплодия и компьютерная программа дооперационной диагностики эндометриоза .....	72
<b>ГЛАВА 4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ И НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ С ПРИМЕНЕНИЕМ ГЕСТАГЕНА (ДИЕНОГЕСТ) И АГОНИСТОВ ГОНАДОТРОПНОГО РЕЛИЗИНГ-ГОРМОНА. ....</b>	
<b>ОБСУЖДЕНИЕ .....</b>	<b>78</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>93</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>99</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>101</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>103</b>

## ВВЕДЕНИЕ

Эндометриоз – гормонально- и иммунозависимое, генетически обусловленное заболевание, характеризующееся аномальным ростом ткани эндометрия на эктопических участках за пределами полости матки, которая вызывает местную воспалительную реакцию. Это эстроген-зависимое хроническое заболевание, характерное для женщин фертильного возраста с частотой встречаемости 6-10% [28, 37, 91, 98, 100, 109].

По данным литературы, 25-50% инфертильных женщин страдают эндометриозом, а 30-50% женщин с эндометриозом имеют бесплодие [110].

Несмотря на установленную связь эндометриоза с нарушением фертильности, точная причина бесплодия при эндометриозе однозначно не определена. У некоторых женщин с эндометриозом беременность наступает без проблем, однако у других требуется значительно больше времени для зачатия [219].

В настоящее время все большую популярность набирает генетическая теория развития эндометриоза [77]. В настоящее время выявлено более 100 генов кандидатов, генами – кандидатами в развитии эндометриоза являются гены цитокиназной системы и воспалительного ответа: детоксикации, апоптоза и ангиогенеза [76]. Большую перспективу представляет изучение генов, метаболизма ферментов эстрогенов, прежде всего цитохрома P450, катализирующего образование гидроксипроизводных стероидных гормонов, в частности эстрогенов [55]. Доказана взаимосвязь некоторых из них с развитием эндометриоза. Предполагается, что влияние полиморфизмов генов метаболизма эстрогенов на риск развития эндометриоза, имеет этнические особенности, поэтому генетические исследования должны проводиться в разных этнических группах [161]. Кроме того, роль данных полиморфизмов в патогенезе эндометриоз-ассоциированного бесплодия остается малоизученной и в настоящее время до конца не ясна.

Общепризнанно, что «золотым стандартом» в диагностике эндометриоз-ассоциированного бесплодия является лапароскопия [110].

Большинство клиницистов едины в одном, что хирургическое лечение повышает частоту наступления беременности [91, 98]. Однако, эффективность хирургического лечения эндометриоз-ассоциированного бесплодия не является абсолютно доказанной до настоящего времени [37]. Большинство доступных данных касается пациенток с легкими и умеренными формами болезни [110]. При проведении лапароскопии не только диагностируется заболевание, но и существует возможность одновременного лечения эндометриоидных гетеротопий [161]. Однако лапароскопия - это инвазивная процедура, она может быть связана, даже при малых формах эндометриоза с редкими, но значительными потенциальными рисками [62, 161, 193].

С этих позиций крайне важно разработать комплексную программу дооперационной диагностики эндометриоза, позволяющую прогнозировать наличие заболевания для определения показаний у пациентки к хирургическому лечению.

Медикаментозная терапия эндометриоза не улучшает фертильность, рутинное предоперационное и послеоперационное назначение гормональной терапии также не повышает показатели спонтанной беременности [37]. Однако комбинированный подход к лечению, включающий хирургическое лечение и медикаментозную терапию может назначаться пациенткам с выраженным болевым синдромом, при этом оптимальная продолжительность и характер данной терапии до настоящего времени не определены [151].

Таким образом, в настоящее время является актуальным изучение полиморфизма генов метаболизма эстрогенов, разработка подходов для дооперационной диагностики эндометриоза и комбинированной терапии эндометриоз-ассоциированного бесплодия у женщин с синдромом тазовых болей.

**Цель исследования** – оптимизировать дооперационную диагностику и комбинированный подход к лечению эндометриоз-ассоциированного бесплодия.

**Задачи исследования:**

1. Определить частоту эндометриоза и провести анализ клинико-анамнестических особенностей пациенток, страдающих эндометриоз-ассоциированным бесплодием в сравнении с женщинами, страдающими трубно-перитонеальным бесплодием.
2. Оценить частоты аллелей вариантов генов, кодирующих ферменты метаболизма эстрогенов: *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP19*, *SULT1A1* у бесплодных женщин с эндометриозом.
3. Установить факторы риска эндометриоз-ассоциированного бесплодия и разработать компьютерную программу дооперационной диагностики эндометриоза у пациенток с бесплодием.
4. Провести сравнительную оценку эффективности и безопасности комбинированного подхода к лечению у женщин с наружным генитальным эндометриозом и бесплодием с применением гестагена (диеногеста) и агонистов гонадотропного релизинг-гормона.

**Научная новизна**

Расширены представления о патогенезе эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Впервые проведена оценка частоты встречаемости аллельных вариантов генов, кодирующих ферменты метаболизма эстрогенов: *CYP1A1* (*T* → 264 *C*), *CYP19* (*C* → 10 *T*), *SULT1A1* (*G* 638 → *A*) у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием и доказано отсутствие их различий у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием и пациентками с трубно-перитонеальным бесплодием.

Впервые проведена комплексная оценка с применением бинарной логистической регрессии факторов риска эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Установлено, что факторами его риска, помимо общеизвестных клинических проявлений, являются возраст женщины, наличие сопутствующих гинекологических заболеваний ( $\chi^2=11,185$ ,  $p=0,001$ ), проживание в городе ( $\chi^2=6,788$ ,  $p=0,009$ ), возраст полового дебюта ( $\chi^2=4,271$ ,  $p=0,039$ ).

Впервые в рандомизированном клиническом исследовании установлена сходная высокая эффективность комбинированного лечения эндометриоз-ассоциированного бесплодия при индексе фертильности 6,1 и 6,2 с применением гестагена (диеногеста) и а-ГнРГ в отношении устранения клинических симптомов эндометриоза и частоты наступления беременности в спонтанном цикле в течение года – 53,3% и 54,7%. Впервые показано, что при комбинированном лечении с использованием агонистов гонадотропного релизинг-гормона относительно диеногеста, регистрируется тенденция к более высокой частоте неразвивающейся беременности (17,3%) и снижению частоты живорождения.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Теоретическое значение работы состоит в том, что установлено отсутствие взаимосвязи полиморфизмов генов метаболизма цитохрома P450 в патогенезе эндометриоз-ассоциированного бесплодия, а также в выявлении дополнительных клинико-anamnestических факторов риска этого заболевания.

В результате проведенного исследования разработана компьютерная программа дооперационной диагностики эндометриоза «Клинико-anamnestический прогноз НГЭ у пациенток с бесплодием», которая обладает чувствительностью – 81,5%, специфичностью – 71,4%. Впервые в рандомизированном клиническом испытании проведена сравнительная

оценка эффективности комбинированного лечения эндометриоза с применением гестагена (диеногеста) и агонистов гонадотропного рилизинг-гормона. Показана сходная эффективность обоих подходов в отношении вероятности наступления спонтанной беременности в течение года (около 50%) при статистически значимо меньшей частоте побочных эффектов при назначении диеногеста.

### **Методология и методы исследования**

Для достижения поставленной цели проведено четырехэтапное исследование. На первом этапе проведено одномоментное поперечное исследование для оценки доли эндометриоз-ассоциированного бесплодия в структуре гинекологических больных, подвергшихся лапароскопии по поводу бесплодия. На втором этапе проведено ретроспективное исследование случай-контроль для определения клинико-anamнестических и молекулярно-генетических особенностей пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием. На третьем этапе проведена оценка факторов риска и разработка компьютерной программы диагностики эндометриоз-ассоциированного бесплодия у женщин с помощью метода бинарной логистической регрессии, на основе полученных данных была разработана компьютерная программа «Клинико-anamнестический прогноз НГЭ у пациенток с бесплодием». На четвертом этапе проведено открытое рандомизированное моноцентровое исследование для оценки эффективности и безопасности комбинированного лечения бесплодия у женщин с наружным генитальным эндометриозом с применением гестагена (диеногеста) и агонистов гонадотропного рилизинг-гормона.

### **Внедрение результатов в практику**

На основании проведенного исследования разработана компьютерная программа «Клинико-anamнестический прогноз НГЭ у пациенток с

бесплодием», получен приоритет (№2021Э11653 от 22.06.2021). Результаты проведенного исследования внедрены в работу женских консультаций Кемеровской области (акт внедрения № 1 от 12 апреля 2021 года) и в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России (акт внедрения № 1 от 30 марта 2021 года).

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. У женщин, подвергшихся лапароскопии по поводу бесплодия, частота морфологически верифицированного эндометриоза составляет 60,8%, с преобладанием легких форм (I-II ст.), локализацией в области крестцово-маточных связок (80%), тазовой брюшины (60,0%), яичников (40,7%). Более половины пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием не имеют других проявлений эндометриоза, при этом минимальная сохраненная функция составляет  $12,8 \pm 5,6$  баллов, а индекс фертильности -  $6,7 \pm 2,6$  баллов.

2. В дооперационной диагностике эндометриоза у пациенток с бесплодием определяющую роль играют клиничко-anamnestические факторы. Пациентки, страдающие эндометриоз-ассоциированным и трубно-перитонеальным бесплодием, имеют сходную частоту полиморфизмов генов ферментов метаболизма эстрогенов: *CYP1A1* (T → 264 C), *CYP1A2* (C → 734A), *CYP19* (C → 10 T), *SULT1A1* (G → 638 A), что указывает на отсутствие значимой роли гиперэстрогении в патогенезе эндометриоз-ассоциированного бесплодия.

3. Комбинированное лечение эндометриоз-ассоциированного бесплодия у пациенток с индексом фертильности  $6,1 \pm 3,6$  баллов и  $6,2 \pm 2,4$  баллов с использованием хирургического подхода (коагуляция и иссечение очагов эндометриоза) с последующей медикаментозной терапией с применением диеногеста или агонистов гонадотропного релизинг-гормона приводит к

сходной частоте наступления беременности в течение года в обеих группах - 53,3% и 54,7% ( $p=0,870$ ).

### **Апробация диссертационного материала**

Основные положения работы были доложены на 17<sup>th</sup> World Congress of the Academy of Human Reproduction (Рим, Италия, 2017), IX межрегиональной конференции Российского общества акушеров-гинекологов «Женское здоровье» (Пенза, 2018), 26<sup>th</sup> World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility (COGI) (Лондон, Великобритания, 2018), Virtual Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology (2020), Всероссийской научно-практической конференции «Оттовские чтения» (Санкт-Петербург, 2020), VI Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраргументы. Весенние чтения» (Москва, 2021).

Основные положения работы были доложены на 17<sup>th</sup> World Congress of the Academy of Human Reproduction (Рим, Италия, 2017), IX межрегиональной конференции Российского общества акушеров-гинекологов «Женское здоровье» (Пенза, 2018), 26<sup>th</sup> World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility (COGI) (Лондон, Великобритания, 2018), Virtual Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology (2020), Всероссийской научно-практической конференции «Оттовские чтения» (Санкт-Петербург), 2020), VI Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраргументы. Весенние чтения» (Москва, 2021).

Апробация диссертационной работы проведена на кафедральном совещании кафедры акушерства и гинекологии им. профессора Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России (Кемерово, 2021).

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 128 листах машинописного текста и состоит из 4 глав, заключения, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 14 рисунками и 18 таблицами. Библиографический список состоит из 227 источников (31 отечественных и 196 зарубежных).

### **Публикации по теме диссертации**

По материалам выполненных исследований опубликовано 20 печатных работ, из них 13 - в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации и 1 публикация в зарубежном журнале, входящем в базу Web of Science.

### **Личный вклад автора**

Автором самостоятельно проведен анализ литературы, подбор пациентов, включенных в исследование, и выполнено комплексное клиническое обследование: сбор анамнеза, объективный осмотр, анализ лабораторных данных и их результатов. Во всех случаях было проведено хирургическое лечение лично автором или с его участием. Статистическая обработка и анализ полученных данных, оформление диссертации, подготовка публикаций по материалам диссертации в печать выполнены автором самостоятельно.

## **ГЛАВА 1. ЭНДОМЕТРИОЗ-АССОЦИИРОВАННОЕ БЕСПЛОДИЕ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РАСПРОСТРАНЕННОСТИ, ПАТОГЕНЕЗЕ, ПОДХОДАХ К МЕДИКАМЕНТОЗНОМУ И ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.**

### **1.1 Современные представления о бесплодии: понятие, распространённость, основные причины**

Бесплодие – заболевание, характеризующееся невозможностью достичь клинической беременности после 12 месяцев регулярной половой жизни без контрацепции вследствие нарушения способности субъекта к репродукции, либо индивидуальной, либо совместно с его/ее партнером [159].

Женское бесплодие возникает вследствие различных патологических процессов в репродуктивной системе женщины.

В России частота бесплодных браков колеблется от 17,2% до 24% в различных регионах [8, 24, 25, 83].

Согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем женское бесплодие классифицируется следующим образом:

- N97. Женское бесплодие (включены: неспособность забеременеть, стерильность женская); (исключены: относительное бесплодие).
- N97.0. Женское бесплодие, связанное с отсутствием овуляции.
- N97.1. Женское бесплодие трубного происхождения (связанное с врожденной аномалией маточных труб или трубной непроходимостью).
- N97.2. Женское бесплодие маточного происхождения (связанное с врожденной аномалией матки, дефектами имплантации яйцеклетки).
- N97.3. Женское бесплодие цервикального происхождения.
- N97.4 Женское бесплодие, связанное с мужскими факторами.
- N97.8. Другие формы женского бесплодия.
- N97.9 Женское бесплодие неуточненное.

Бесплодие диагностируется при наличии жалоб пациентки в возрасте менее 35 лет на неспособность к зачатию в течение 1 года, пациентки в возрасте 35 лет и более на неспособность к зачатию в течение 6 месяцев при регулярной половой жизни без контрацепции [79, 121, 159].

## **1.2 Эндометриоз как причина бесплодия**

В настоящее время известно, что эндометриоз поражает 5–10% женщин репродуктивного возраста и не менее одной трети женщин с бесплодием [196]. По данным литературы, 25-50% инфертильных женщин страдают эндометриозом, а 30-50% женщин с эндометриозом имеют бесплодие [110]. При этом, согласно исследованию Yin Mon Khine (2016), частота эндометриоза увеличилась в настоящее время до 50% у женщин с бесплодием [140].

В исследовании же Pantou A. (2019) было показано, что эндометриоз выявляется у 58% женщин, подвергшихся лапароскопии, как конечному этапу обследования по поводу бесплодия [219]. Доля эндометриоз-ассоциированного бесплодия, по-видимому, имеет расовые и географические особенности: так в Корее эндометриозом страдают около 20–30% женщин с бесплодием [65].

Доказано, что женщины с эндометриозом имеют низкий месячный коэффициент фертильности (MFR) по сравнению с MFR у фертильных женщин. Ежемесячная фертильность составляет 0,02–0,10 у бесплодных женщин с эндометриозом при фертильности от 0,15 до 0,20 в месяц у здоровых пар [65]. Наличие эндометриоза может негативно повлиять как на вероятность спонтанного зачатия [82, 215], так и на частоту оплодотворения в циклах ЭКО по сравнению с женщинами, страдающими необъяснимым бесплодием или трубным бесплодием [56].

В ретроспективном исследовании, проведенном Meuleman C. (2009) у 221 бесплодной женщины без предварительного хирургически

установленного диагноза «эндометриоз», при диагностической лапароскопии эндометриоз выявлен в 47% случаев, при этом тазовая боль имела только у 54% женщин. Показано, что у большинства пациенток (63%), страдающих бесплодием, наблюдался эндометриоз с минимальными или незначительными изменениями [131].

По данным Американского общества репродуктивной медицины (2013), в 10% случаев эндометриоз является показанием для применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [32].

Несколько контролируемых испытаний показали снижение фертильности у женщин с эндометриозом в диапазоне от 2 до 10%. Ретроспективное когортное исследование, выполненное Lemos N.A., продемонстрировало значительно более низкую вероятность беременности в течение трехлетнего периода у пациенток с бесплодием, связанным с эндометриозом, по сравнению с пациентками, страдающими необъяснимым бесплодием (36% против 55%,  $p < 0,05$ ) [78]. Отмечено, что женщины с малыми формами эндометриоза имеют более низкий уровень антимюллера гормона (АМГ) относительно пациенток с трубным фактором бесплодия ( $1,26 \pm 0,7$  нг/мл против  $2,02 \pm 0,72$  нг/мл,  $p = 0,004$ ), однако в этой когорте не было установлено корреляции между уровнем АМГ и частотой наступления беременности. И в настоящее время нет способа определить, у каких женщин с эндометриозом будет иметь место снижение фертильности [78].

В случае же наступления беременности пациентки с эндометриозом имеют более высокий риск возникновения таких акушерских осложнений, как предлежание плаценты, внутрипеченочный холестаза, преждевременные роды, чаще подвергаются индукции родов. Пациентки же с глубоким эндометриозом имеют более высокую частоту всех перечисленных ранее осложнений беременности, за исключением предлежания плаценты. Пациентки с эндометриозом, у которых беременность наступила спонтанно, имеют более высокую частоту всех указанных осложнений относительно

пациенток, получивших беременность в циклах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [155].

Yin Mon Khine (2016) также отмечает увеличение частоты самопроизвольных абортов, преждевременных родов, частоту рождения маловесных к сроку гестации детей, предлежания плаценты, послеродовых кровотечений у женщин с эндометриозом [140].

Несмотря на установленную связь эндометриоза с бесплодием, точная причина infertility при эндометриозе однозначно не определена. У некоторых женщин с эндометриозом беременность наступает без проблем, однако у других требуется значительно больше времени для зачатия.

Гипотеза о том, что эндометриоз вызывает бесплодие, до конца не доказана. Однако предположительно несколько механизмов могут объяснить взаимосвязь между эндометриозом и бесплодием [140].

Фактором, способствующим снижению фертильности при эндометриозе, может быть изменение функции брюшины, что приводит к нарушениям фолликулогенеза, качества ооцитов, анатомии таза и имплантации, а также иммунологической дисфункции [136, 195].

Влияние эндометриоза на качество ооцитов оценивалось в исследовании, в котором применялись донорские ооциты пациенток с эндометриозом и без эндометриоза. Показатели имплантации у женщин, которым были перенесены эмбрионы, полученные из яичников пациенток с эндометриозом, были значительно ниже [163].

Существуют убедительные доказательства того, что aberrantные иммунные механизмы при эндометриозе способны снижать фертильность за счет влияния на фолликулогенез, яйцеклетку и качество эмбриона. В настоящее время в механизме возникновения эндометриоз-ассоциированного бесплодия большая роль уделяется интерлейкину 6 (IL-6) [140].

Доказано, что наличие эндометриоидных поражений способствует активации перитонеальных макрофагов в перитонеальной жидкости и увеличению продукции IL-6, что, в свою очередь, может оказывать

неблагоприятное влияние на качество ооцитов, развитие эмбриона, перистальтику маточных труб, подвижность сперматозоидов и продукцию эстрогенов [140].

Предполагается, что эндометриоз яичников нарушает чувствительность яичников к гиперстимуляции и препятствует фолликулогенезу [209]. Большие эндометриомы могут нарушать функцию яичников [134, 137]. Однако есть данные, что это может происходить и в случае небольших (<4 см) эндометриом [138]. Интересно, что АМГ немного ниже у женщин с эндометриомами яичников, особенно в случае двусторонних поражений [198, 211].

В исследовании Tarokh M. (2019), проведенном у 30 бесплодных женщин с эндометриозом и 30 фертильных женщин без эндометриоза, показано, что нарушение сети цитокинов может постепенно активировать воспалительные реакции и приводить к развитию эндометриоза через несколько лет. Однако до настоящего времени остается неясным, как иммунная дисрегуляция способствует патогенезу этого загадочного заболевания [197].

Rocha R.M. (2019) показана взаимосвязь между инфицированием урогенитального тракта ВПЧ и эндометриоз-ассоциированным бесплодием. Предполагается необходимость проведения расширенных исследований для уточнения механизма бесплодия у этих пациенток [216].

В настоящее время все большую популярность набирает генетическая теория развития эндометриоза. Кроме того, в последние годы уделяется большое внимание роли некоторых полиморфизмов в развитии именно эндометриоз-ассоциированного бесплодия [76].

Классификация патофизиологических механизмов развития эндометриоз-ассоциированного бесплодия включает яичниково-трубную дисфункцию (анатомическое нарушение яичников и маточных труб, нарушения овуляции, гиперпролактинемия, LUFT синдром (лютеинизация неовулирующего фолликула), нарушение созревания фолликула, снижение

синтеза эстрогенов, повышенный апоптоз клеток гранулезы); иммунологические нарушения (образование антиэндометриальных антител); нарушение перитонеальной среды (увеличение перитонеальной жидкости и высокие концентрации цитокинов, активирование макрофагов); а также нарушение функции эндометрия [136].

Исследование Vallve-Juanico J. (2019) показало, что у женщин с эндометриозом макрофаги, незрелые ДК и Т-клетки ведут себя по-другому, кроме того, естественные клетки-киллеры проявляют аномальную активность в эндометрии. В связи с этим предполагается большая перспектива в отношении фенотипирования иммунных клеточных подтипов для определения роли иммунной ниши эндометрия в наступлении беременности [221].

Доказано, что пациентки, страдающие эндометриозом, имеют такие нарушения функции яичников, как более высокий базальный уровень ФСГ и эстрадиола, снижение функции ооцитов и, в целом, более низкий уровень фертильности, частоты наступления беременности и имплантации. Несмотря на ряд предложенных теорий для объяснения бесплодия, связанного с эндометриозом, в том числе теория хронического воспаления, трубно-перитонеальных и анатомических нарушений и теория снижения восприимчивости эндометрия, приводящая к ухудшению качества ооцитов и эмбрионов, а также снижению овариального резерва, точный механизм нарушений фертильности при эндометриозе еще предстоит определить [139].

### **1.3. Молекулярно-генетические маркеры пациенток с эндометриозом**

В настоящее время генетическая теория остается одной из основных в патогенезе эндометриоза [76].

Так, эндометриоз рассматривается как результат аномального функционирования трех классов генов, включенных в ксенобиотический

метаболизм, опосредующих воспалительные ответы и регулирующих действие стероидов [15].

В систематическом обзоре Vargas E. (2020) исследованы 127 потенциальных генов-кандидатов развития эндометриоза, показана потенциальная роль 16 генов (AGTR1, BDNF, C3, CCL2, CD40, CYP17A1, ESR1, IGF1, IGF2, IL10, MMP1, MMP7, MMP9, PGR, SERPINE1 и TIMP2) в возникновении эндометриоза [76].

По данным Murphy (2002), были изучены 76 генов и их ассоциации в развитии эндометриоза. Генами – кандидатами в развитии эндометриоза являются гены цитокиновой системы и воспалительного ответа: *CCR2*, *CCR5*, *CTLA4*, *IFNG*, *IL4*, *IL6* и многие другие; детоксикации: *AhR*, *AhRR*, *ARNT*, *CYP17A1*, *CYP19A1*, *CYP1A1*, *CYP1B1*, *GSTM1* и др., апоптоза и ангиогенеза: *CDKN1H*, *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C2* и др. [153].

Vouk K. и соавт (2011) в поисках новых биомаркеров эндометриоза отобрали 152 гена из базы данных GeneLogic на основе результатов общегеномного анализа экспрессии эндометриоза яичников, в дополнение изучили 20 генов, связанных с метаболизмом эстрогенов. Проведенное исследование показало, что 32 дифференциально экспрессируемых гена связано с эстрогенами, взаимосвязь с эндометриозом 23-х из них была показана впервые. Дифференциальная экспрессия 4 из 5 генов, связанных с метаболизмом и действием эстрогенов (*ESR1*, *ESR2*, *PGR* и *BGN*) была подтверждена иммуногистохимическим исследованием [156].

В исследовании Kopelman A. (2016) у пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом выявлена экспрессия девяти генов: 5-ти генов клеточного цикла (циклин B1 [*CCNB1*], циклин G1 [*CCNG1*], куллин 1 [*CUL1*], общий фактор транскрипции ИИ, полипептид 1 [*GTF2H1*] и ядерный антиген пролиферирующих клеток [*PCNA*]), 3 гена цитокинов (C3, лиганд 21 хемокина (мотив CC) [*CCL21*] и лиганд хемокина (мотив CXС) 14 [*CXCL14*]) и 1 ген, связанный с путями дендритных клеток (*ICAM2*) [49].

Özcan C. (2019) показано, что у бразильских женщин присутствие аллеля 765G гена COX-2 связано с повышенным риском развития умеренного и/или тяжелого эндометриоза, связанного с фертильностью, и что эутопический эндометрий у женщин с эндометриозом имел повышенную экспрессию COX-2 по сравнению с контрольной группой [132].

В исследовании Ingles S.A. (2017) продемонстрирована возможность влияния на экспрессию генов при эндометриозе назначением препаратов витамина Д. Так в исследовании были идентифицированы 1627 генов, которые были дифференциально экспрессированы (886 усиление и 741 подавление экспрессии) 1,25 (ОН) 2D3. Только один ген, *CYP24A1*, был значительно активирован (в 369 раз). Лечение 1,25 (ОН) 2D3 подавляло некоторые генетические пути, связанные с нейроангиогенезом, клеточной подвижностью и инвазией, включая пути для аксонального наведения, передачи сигналов Rho GDP и ингибирования матриксной металлопротеазы [83].

В исследовании, проведенном в Бразилии Silva K.S. (2016), на 6 изучаемых полиморфизмов 6 генов было показано, что наиболее значимый результат соответствовал полиморфизму *p53*, *ERβ* и *GSTM1*, наблюдаемым у 20%; *PROGINS*, *ERβ* и *GSTM1* в 18%; и *p53*, *ERβ* и *PROGINS* у 12% пациентов. Результаты показывают, что наличие полиморфизмов в более чем одном гене, связанном с эндометриозом, связано с началом заболевания и его прогрессированием [199].

Однако особый интерес при эндометриозе представляет изучения полиморфизма генов, участвующих в метаболизме эстрогенов [77].

Общепризнано, что метаболизм эстрогенов осуществляется за счет двух основных ферментативных систем [77]:

1. Система трансформации. Эстрогены образуются путем ферментативного действия на андрогены и ключевым ферментом является ароматаза – цитохром P450 19-го семейства, *CYP19*.
2. Система деградации. Окисление эстрогенов с образованием субстратов

для второй фазы метаболизма осуществляется цитохромом P450 – *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP1B1*. Дальнейшая катехолэстрогенов протекает с участием ферментов II фазы метаболизма – катехол-О-метилтрансферазы (COMT), глутатион-S-трансферазы (GST) и сульфотрансферазы (*SULT*) с образованием неактивных и немутагенных продуктов [88].

При нарушении какой-либо из этих систем возникает локальное изменение концентрации активных форм эстрогенов, что может являться одной из причин пролиферативных заболеваний.

Цитохромы P450 – особые ферменты, составляющие основу монооксигеназной системы печени и обеспечивающие окисление огромного числа ксенобиотиков. Цитохромы P450 катализируют образование гидроксипроизводных стероидных гормонов, в частности эстрогенов. При этом образуются метаболиты – производные эстрогенов, иногда обладающие большей по сравнению с эстрогенами пролиферативной активностью [215].

Среди цитохромов P450 в конверсию эстрогенов вовлечены три изоформы – *CYP1A1/2* и *CYP1B1*. Наибольшая каталитическая активность *CYP1A1* обнаруживается при 2-гидроксилировании, 15 $\alpha$ -, 6 $\alpha$ - и 4-гидроксилировании, кроме того наблюдается образование небольшого количества 7 $\alpha$ -ОН-Е<sub>2</sub> и 16 $\alpha$ -ОН-Е<sub>2</sub>, а *CYP1A1* катализирует образование 6-дегидро-Е<sub>2</sub> [23].

В случае, если субстратом служит Е<sub>1</sub>, *CYP1A1* проявляет максимальную каталитическую активность при образовании 2-ОН-Е<sub>1</sub>, 4-ОН-Е<sub>1</sub>, 15 $\alpha$ -ОН-Е<sub>1</sub>, 6 $\alpha$ -ОН-Е<sub>1</sub> и 16 $\alpha$ -ОН-Е<sub>1</sub>, при этом обнаруживаются небольшие количества 7 $\alpha$ -ОН-Е<sub>1</sub>. Соотношение 4-ОН и 2-ОН метаболитов, в случае использования Е<sub>2</sub> как субстрата, составляет около 7%, а при использовании Е<sub>1</sub> оно вырастает почти в три раза (19%) [35].

В исследовании Vozdag G. (2010) показана взаимосвязь между наличием полиморфизма A2A2 гена *CYP17* и развитием эндометриоза. При этом наличие этой мутации не влияло на степень тяжести заболевания [77].

Li Y.G. (2009) показано, что полиморфизмы генов *CYP1B1* в кодоне 119 экзона 2 могут быть генетическим фактором риска эндометриоза. Комбинация *CYP1B1 -GT* и *CYP1B1 -CC* может действовать как фактор риска в развитии эндометриоза [147].

В настоящее время показана взаимосвязь повышенного риска эндометриоза и гена *CYP19A1* у пациенток с впервые диагностированным, подтвержденным хирургическим путем эндометриозом (n = 256) по сравнению с женщинами контрольной группы (n = 567) [125].

В исследовании Barbosa A.M. (2016) показана взаимосвязь эндометриоза и полиморфизма *CYP1A1 (cytochrome P450) MspI* [55].

Ароматаза (эстроген-синтетаза, *CYP 19*) катализирует деметилирование углерода 19 андрогенов, продуцируя фенольные 18-углеродные эстрогены. Ароматаза наиболее широко известна своей ролью в репродукции и заболеваниях репродуктивной системы, а также в качестве мишени для ингибиторной терапии при эстрогензависимых заболеваниях, включая рак, эндометриоз и лейомиому [57].

В исследовании Painter J.N. (2014), включавшем 2271 женщину с подтвержденным хирургическим путем эндометриозом и 939 женщин контрольной группы показано, что функциональные варианты гена *CYP2C19* могут способствовать восприимчивости к эндометриозу как в семейных, так и в спорадических случаях заболевания [71].

Результаты Wang H.S. (2012) исследования показывают, что несинонимичные полиморфизмы генов *FSHR*, *HSD17B3* и *CYP19* могут модулировать риск эндометриоза у тайваньских китаянок [105].

Однако мета-анализ, проведенный Yi K. (2016), включающий 8 исследований случай-контроль (993 случаев эндометриоза и 1956

контрольных случаев) показал отсутствие взаимосвязи полиморфизма *CYP19 rs10046* и риска эндометриоза [207].

В исследовании Artymuk N. и соавт (2019) показано, что пациентки с аденомиозом имеют более высокую частоту встречаемости мутантного аллеля *C* гена *CYP1A1* генотипа *T/C* и *C/C* (8,8 %), мутантного аллеля *A* гена *CYP1A2* генотипов *A/A* и *C/A*, мутантного аллеля *T* гена *CYP19* и генотипов *C/T* и *T/T*; более низкую частоту гомозигот *T/T* гена *CYP1A1*, генотипов *A/A* гена *CYP1A2* и *C/A* относительно женщин без пролиферативных заболеваний матки [51].

В работе Cardoso J.V. (2017) показано, что комбинированный анализ полиморфизмов *PGR-CYP17A1-CYP19A1* позволяет предположить влияние этих генов на предрасположенность к эндометриозу [70].

В исследовании Szczepańska M. (2013) была показана взаимосвязь между полиморфизмом *CYP17* and *CYP19A* и риском бесплодия при эндометриозе. Установлено, что значительное увеличение частоты генотипа *GG* и *GA* гена *CYP17* у женщин с эндометриозом I-II стадии rASRM по сравнению с фертильными женщинами (OR = 2,4; 95% CI 1,4-4,2, p = 0,002), а также значительное увеличение частоты аллеля *G* гена *CYP17* по сравнению с контролем (ОШ = 1,6; 95% ДИ 1,2-2,2, p = 0,004). Не было существенных различий в распределении генотипа *GG* гена *CYP17* и полиморфизма *CYP19 Ex10 + C1558T* у женщин с эндометриозом I-II стадии и контрольной группой [173].

Кублинский К.С. (2015, 2017, 2019) изучал полиморфизм генов метаболизма эстрогенов при генитальном эндометриозе и показал отсутствие ассоциации полиморфизмов промоторных регионов генов *CYP1A1* (A-4889G), *CYP1A2* (C-734A), *SULT1A1* (G-638A) и *SULT1E1* (C-174T) с эффективностью лечения эндометриоз-ассоциированного бесплодия у женщин [12-14].

По данным исследования De Conto E. (2017), с бесплодием при эндометриозе ассоциирован полиморфизм генов *GDF-9*, *AMH*, and *AMHR2*.

В исследование были включены 74 бесплодных женщины с эндометриозом и 70 фертильных женщин (перевязка маточных труб). [113].

Исследование Zulli K. (2010) показало, что полиморфизм гена  $\beta$  рецептора эстрогена (ER $\beta$ ) +1730 G / A может быть связан с риском эндометриоз-ассоциированного бесплодия [176].

В работе Szczepańska M. (2011) показано, что единичные нуклеотидные замены в генах, кодирующих ферменты метаболизма фолата и холина могут быть ассоциированы с бесплодием у женщин с эндометриозом [174].

Таким образом, генетическая теория является одной из ведущих теорий патогенеза эндометриоза. В настоящее время выявлено более 100 генов кандидатов, одних из ведущих направлений является изучение генов полиморфизма эстрогенов цитохрома P 450. Доказана взаимосвязь некоторых из них с развитием эндометриоза. Предполагается, что влияние полиморфизмов генов метаболизма эстрогенов на риск развития эндометриоза, имеет этнические особенности, поэтому генетические исследования должны проводиться в разных этнических группах. Кроме того, роль данных полиморфизмов в патогенезе эндометриоз-ассоциированного бесплодия остается малоизученной и в настоящее время до конца не ясна.

#### **1.4. Современные подходы к лечению эндометриоз-ассоциированного бесплодия**

В настоящее время общепризнанным «золотым» стандартом в диагностике эндометриоза является лапароскопия [65, 115]. При проведении лапароскопии не только диагностируется заболевание, но и существует возможность одновременного лечения эндометриоидных гетеротопий [115]. Однако лапароскопия - это инвазивная процедура, она может быть связана даже при малых формах эндометриоза с редкими, но значительными потенциальными рисками [170].

До проведения лапароскопии должны быть исчерпаны все неинвазивные ресурсы диагностики: ультразвукография, МРТ, фиброколоноскопия при подозрении на глубокий инвазивный эндометриоз [219].

В настоящее время продолжается поиск потенциальных биомаркеров эндометриоза и эндометриоз-ассоциированного бесплодия, и, соответственно, все больше публикаций в отношении возможностей неинвазивной дооперационной диагностики эндометриоза [65]. Однако до настоящего времени их поиск пока не увенчался успехом, позволяющим рекомендовать эти подходы в широкую практику [85].

Достаточно несколько примеров поиска таких маркеров. В исследовании Huaying Yu и соавторов (2019) показано, что сочетание некоторых неинвазивных методик у пациенток с умеренными формами эндометриоза может применяться с достаточно высокой эффективностью, что может позволить избежать в некоторых случаях оперативного лечения. По мнению авторов, многофакторная логистическая регрессия определяет следующие факторы в порядке убывания важности: бимануальное обследование, уровень СА125, дисменорея (ОР 16,148; 3,796 и 2,809, соответственно) [69].

В исследовании Liukeviciene R. (2019) проводилось определение PGP9.5 положительных нервных волокон в эндометрии у пациенток с эндометриозом. Результатом явилось понимание, что данная методика не может использоваться в качестве надежного теста для диагностики эндометриоза [94].

В исследовании Draf В. с соавторами (2019) отобраны 10 потенциальных биомаркеров, которые могут применяться в идентификации пациенток с эндометриозом. Авторы исследования считают, что метаболомика сыворотки может быть полезна в качестве неинвазивного вспомогательного инструмента для отбора пациентов, которые должны пройти лапароскопию для окончательной диагностики эндометриоза [152].

Ключевая рекомендация: клиницисты должны тщательно обдумать истинное влияние предполагаемого диагноза эндометриоз при женском бесплодии [196]. Согласно рекомендациям NICE, пациентки, планирующие беременность с подозрением на эндометриоз, должны быть направлены к репродуктологу [159].

В рамках подходов к восстановлению фертильности рассматриваются следующие подходы к ведению пациенток с эндометриозом: хирургическое лечение, медикаментозное лечение и методы вспомогательных репродуктивных технологий [159].

В последние годы прогрессивно возросла роль ЭКО, что обусловлено осведомлённостью об ограниченной эффективности оперативного лечения и возможного снижения овариального резерва, неэффективности внутриматочной инсеминации, которая может привести к прогрессированию заболевания [149]. В большинстве исследований показано, что лечение должно быть междисциплинарным и учитывать болевой синдром, общую оценку бесплодной пары и различные фенотипы эндометриоидных поражений [123]. Окончательный выбор тактики у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием должен зависеть от многих факторов, включая возраст, сопутствующие заболевания, продолжительность бесплодия и желание применять «агрессивные» методы лечения. В зависимости от обстоятельств, лечение может включать выжидательную тактику, индукцию овуляции и/или ЭКО [196]. Тем не менее, ЭКО не в состоянии преодолеть все проблемы эндометриоза и может быть не эффективным, поэтому будущие усилия должны быть направлены как на повышение эффективности и безопасности хирургии, так и ЭКО [149].

К сожалению, злоупотребление медицинской помощью является одной из основных проблем современной медицины [33, 154]. Предоставление высококачественной медицинской помощи, недопущение чрезмерного использования в медицинских целях и снижение бремени лечения должны быть основными целями врачей, оказывающим помощь женщинам с

эндометриозом. В отсутствие достаточно надежных данных, подтверждающих эффективность выполнения конкретных диагностических и лечебных мероприятий, приоритет остается за принципом «Главное - не навреди» [224].

#### **1.4.1 Хирургические подходы к лечению эндометриоз-ассоциированного бесплодия**

Большинство клиницистов едины в одном, что хирургическое лечение повышает частоту наступления беременности [110, 219]. Однако, эффективность хирургического лечения эндометриоз-ассоциированного бесплодия не является абсолютно доказанной до настоящего времени [196]. Большинство доступных данных касается пациенток с легкими и умеренными формами болезни.

Опираясь на результаты проведенных мета-анализов, профессиональные сообщества не рекомендуют рутинное проведение лапароскопии асимптомным женщинам с необъяснимым бесплодием. Эта позиция закреплена в руководстве Британского Национального института здравоохранения (NICE), которое фактически основывает свои рекомендации на углубленном анализе затрат и выгод [111]. И, напротив, хирургическое вмешательство при подозрении на поверхностный перитонеальный эндометриоз может быть рассмотрено, когда бесплодные женщины жалуются на умеренную или сильную боль, или предпочитают не применять ВРТ [143].

В систематическом обзоре Park H.J. с соавторами (2019) показано, что нет доказательств улучшения репродуктивных результатов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у бесплодных женщин с эндометриозом III-IV степени или эндометриомой яичника при использовании хирургического вмешательства перед ЭКО [75]. Поскольку хирургическое лечение имеет мало преимуществ, ЭКО может быть

немедленно рекомендовано для лечения бесплодия у этих женщин. Однако репродуктивный прогноз ЭКО ухудшается при тяжелых стадиях эндометриоза. Таким образом, и ЭКО не может решить все проблемы с фертильностью, возникающие у пациенток с эндометриозом [122].

При тяжелой дисменорее или при подозрении на рак, оперативное лечение до проведения ЭКО является необходимым и оправданным. При больших размерах эндометриомы может также потребоваться хирургическое вмешательство перед ЭКО для облегчения доступа к фолликулам во время пункции ооцитов и улучшения ответа яичника на контролируемую стимуляцию [75].

Кроме того, восстановление нормальной анатомии органов малого таза при хирургическом вмешательстве может помочь улучшить результаты ЭКО у бесплодных женщин с тяжелой формой эндометриоза и повторными неудачными попытками ЭКО [122].

На Всемирном конгрессе по эндометриозу в Монпелье (2011) было однозначно определено, что при эндометриозе лучше не делать никакую операцию, чем плохую операцию. И, в идеале, при эндометриозе операция должна быть единственной. Не следует рассматривать лапароскопию как рутинный метод диагностики у асимптомных субфертильных женщин.

Лапароскопия при подозрении на эндометриоз должна быть предложена, если у пациентки приоритетным является наступление беременности и нет эффекта от медикаментозной терапии [111].

Перед лапароскопией должны быть обсуждены следующие вопросы: что в себя включает лапароскопия, как операция повлияет на симптомы эндометриоза, преимущества и риски, возможный эффект на овариальный резерв и фертильность, возможность последующих операций (при вовлечении кишечника и мочевого пузыря) [111].

Если в приоритете беременность, то пациентке необходимо: предложить экцизию; аблацию в сочетании с адгезиолизисом (если не вовлечен кишечник, мочевой пузырь и мочеточник); цистэктомия (при

эндометриоме); обсудить возможное влияние на будущую беременность, овариальный резерв, альтернативные методы; не предлагать гормональное лечение женщинам, планирующим беременность [111].

Тактика при эндометриоз-ассоциированном бесплодии определяется возрастом пациентки и степенью тяжести заболевания [111].

При проведении лапароскопии у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием необходимо использовать стандартизованную методику и EFI (Endometriosis Fertility Index - индекс фертильности эндометриоза), разработанный G.D. Adamson с соавторами (2010) [39].

Оценка снижения функции (LF-least function) при завершении операции у пациенток с эндометриозом и индекс фертильности эндометриоза (Endometriosis Fertility Index - EFI) представлены в таблицах 1.4.1.1 и 1.4.1.2.

Таблица 1.4.1.1 – Оценка снижения функции (LF-least function) при завершении операции у пациенток с эндометриозом (хирургическая форма)

Оценка	Описание		Слева	Справа
4	Нормальная	Фаллопиева труба		
3	Легкая степень дисфункции	Фимбрии		
2	Умеренная дисфункция	Яичник		
1	Тяжелая дисфункция	Наименьшая оценка функции (Least function score, LF)	(...) + (...)	
0	Отсутствие органа/потеря функции		= (...)	

Таблица 1.4.1.2 – Индекс фертильности эндометриоза - Endomertiosis  
Fertility Index

Анамнестические факторы			Хирургические факторы		
Фактор	описание	баллы	фактор	описание	баллы
Возраст	< 35 лет	2	LF-шкала	7-8 (высокая)	3
	36-39 лет	1		4-6 (умеренная)	2
	≥ 40 лет	0		1-3 (низкая)	0
Длительность бесплодия	≤ 3 лет	2	AFS, шкала эндометриоза	< 16 баллов	1
	> 3 лет	0		≥ 16 баллов	0
Беременность в анамнезе	была	1	AFS, общая шкала	< 71	1
	не было	0		≥ 71	0
EFI = Анамнестические факторы + Хирургические факторы					

Так, в исследовании Tomassetti С. (2019) было показано, что EFI может быть надежно воспроизведен разными специалистами, что также способствует его применению в повседневной клинической практике в качестве основного клинического инструмента для послеоперационного консультирования/лечения бесплодия у женщин с эндометриозом [188].

Wang и соавторами (2013) впервые проведено сравнение значения показателя EFI с классификацией r-ASRM в популяции женщин с эндометриозом. Их исследование показало большую прогностическую ценность EFI, поскольку эта шкала включает в себя оценку репродуктивных факторов, таких как возраст, продолжительность бесплодия, историю беременности и репродуктивный потенциал, оценку состояния органов малого таза. Частота беременности была выше у пациенток с EFI 6 баллов, чем у пациенток с EFI 5 баллов [105].

Сравнительная характеристика основных рекомендаций по хирургическому лечению эндометриоз-ассоциированного бесплодия

различных профессиональных медицинских организаций представлена в таблице 1.4.1.3.

Таблица 1.4.1.3 – Сравнительная характеристика рекомендаций по хирургическому лечению эндометриоз-ассоциированного бесплодия

Характеристика	NICE 2017 [40]	ESHRE 2014 [32]	ARSM 2012 [59]
Стадии I/II	Рекомендовано	Рекомендовано (A). Лучше, чем диагностическая лапароскопия.	Рекомендовано. Незначительный эффект
Стадии III/IV	Рекомендовано. Обсуждение специальных вопросов с пациентками, у которых вовлечены смежные органы (риски, овариальный резерв, альтернатива).	Рекомендовано (B). Лучше, чем выжидательная тактика.	Рекомендовано. Может иметь преимущества.
Послеоперационная медикаментозная терапия	Не рекомендована (A)	Не рекомендована (A)	Не рекомендована
Подготовка к ВРТ	Не описана	Может быть проведена (C). Нет доказательств улучшения результатов при эндометриоме > 3 см. Только если боль или при пункции ооцитов	Нет доказательств улучшения исходов.
Случаи рецидива	Не описано	Не описано	Не рекомендовано

Эффективность хирургического лечения эндометриоз-ассоциированного бесплодия колеблется в достаточно большом диапазоне. В исследовании Pantou A. (2019) показано, что наступление спонтанной беременности в течение года после хирургического лечения было зарегистрировано в 48,4% случаев [2019], по данным Н.В. Артымук (2016, 2017) [11, 23, 30] и S.S. Singh (2019), – в 30% случаев [200].

После оперативного лечения бесплодным женщинам с эндометриозом I/II стадии AFS/ASRM контролируемая стимуляция яичников может быть использована для повышения частоты беременности (степень C). Гонадотропины должны быть первой линией терапии для стимуляции овуляции (уровень B) [164].

Анализ основных рекомендаций по хирургическому лечению эндометриоз-ассоциированного бесплодия NICE (2017), ESHRE (2014), ASRM (2012) показал, что, в целом, в настоящее время для улучшения фертильности при эндометриозе хирургическое лечение рекомендовано. Имеются некоторые ограничения, требующие тщательной оценки риск/польза и адекватного информирования пациенток с инфильтративным эндометриозом, особенно при вовлечении в процесс смежных органов: мочевого пузыря, мочеточников, кишечника. Послеоперационная медикаментозная терапия для улучшения фертильности не рекомендована у пациенток, планирующих беременность. Проведение хирургического лечения у пациенток с эндометриозом с целью подготовки к ВРТ, в том числе с эндометриомами более 3 см дискуссионно. Повторное оперативное вмешательство при рецидиве заболевания с целью улучшения фертильности рассматривается только в одном документе и не является рекомендованным.

В настоящее время доказано, что хирургическое лечение улучшает репродуктивный прогноз у бесплодных женщин с эндометриозом (III) [111], а лапароскопическое лечение малых или умеренных форм эндометриоза улучшает показатели беременности независимо от метода лечения (I) [30, 112].

Доказано, что у бесплодных женщин с эндометриозом I/II стадии (AFS/ASRM) необходимо рассматривать полное хирургическое удаление эндометриоза для повышения частоты живорождения, однако преимущества до конца не ясны (C) [112].

Согласно рекомендациям большинства профессиональных сообществ, у бесплодных женщин с эндометриозом I/II стадии по AFS/ASRM клиницист должен выполнить оперативную лапароскопию (иссечение или абляция очагов эндометриоза), включая адгезиолизис, а не только диагностическую лапароскопию, для улучшения фертильности (A) [68, 73, 99, 112, 184, 190, 191].

У бесплодных женщин с эндометриозом I/II стадии по AFS/ASRM клиницист может применять CO<sub>2</sub>-лазерную вапоризацию очагов эндометриоза, т.к. она ассоциирована с более высокой частотой спонтанных беременностей (A) [112, 150].

В настоящее время бесплодным женщинам с эндометриозом не рекомендовано назначать дополнительное гормональное лечение после операции для улучшения спонтанных показателей беременности (A) [112].

В настоящее время обсуждается, что недостаточно доказательств преимущества лапароскопии при малых формах эндометриоза, чтобы рекомендовать этот метод как единственный для повышения вероятности беременности (D) [99], а также начинать лечение бесплодия при малых формах эндометриоза с применения ВРТ (D) [111].

Хорошей клинической практикой (GCP) считается применение у молодых женщин (моложе 35 лет) с эндометриоз-ассоциированным бесплодием (I/II стадии по AFS/ASRM) выжидательной тактики или внутриматочной инсеминации как терапии первой линии [146], а у женщин старше 35 лет с эндометриоз-ассоциированным бесплодием (I/II стадии по AFS/ASRM) может быть выбрана более агрессивная тактика — внутриматочная инсеминация или ЭКО [99].

Таким образом, вопросы хирургического лечения эндометриоз-ассоциированного бесплодия в настоящее время обсуждаются. Большинство исследований показали улучшение показателей спонтанной беременности после хирургического лечения умеренных форм эндометриоза. Эффективность и целесообразность оперативного лечения малых и тяжелых форм эндометриоза обсуждается.

#### **1.4.2 Медикаментозная терапия эндометриоз-ассоциированного бесплодия**

Многие исследования в настоящее время показали, что медикаментозное лечение не улучшает фертильность [145, 169, 184].

Кокрановский обзор, включающий 23 испытания и более 3000 женщин, продемонстрировал отсутствие различий в показателях беременности с предшествующей подавлению овуляции оральными контрацептивами, прогестинами или даназолом у субфертильных женщин с эндометриозом. Поэтому терапия КОК, прогестинами и агонистами ГнРГ может быть назначена при лечении симптомов эндометриоза до и после беременности. Предварительная терапия этими препаратами не может улучшить фертильность и, следовательно, их применение ведет только к отсроченному наступлению беременности [169].

В соответствии с рекомендациями CNGOF-NAS Endometriosis Guidelines (Франция), NICE (Великобритания), ESHRE, гормональное лечение для подавления функции яичников не следует назначать для улучшения фертильности (степень А) [111, 115, 164].

В настоящее время доказано [6]:

- Бесплодным женщинам с эндометриозом не следует прописывать гормональное лечение для подавления функции яичников, чтобы улучшить фертильность (А) [111, 144].

- Перед вступлением пациентки с эндометриозом в цикл ЭКО назначение аГнРГ с заместительной addback-терапией от 3-х до 6 месяцев до ЭКО коррелирует с увеличением частоты беременности (I) [115].

Хорошая клиническая практика (GCP):

- Бесплодным женщинам с эндометриозом не рекомендовано назначать дополнительное гормональное лечение перед операцией, чтобы улучшить спонтанные показатели беременности, поскольку доказательства преимущества отсутствуют (GCP) [115].

### **1.4.3 Комбинированный подход к лечению эндометриоза**

Вопрос комбинированного подхода к лечению эндометриоз-ассоциированного бесплодия до настоящего времени однозначно не решен и широко обсуждается в литературе. В исследовании, проведенном в Китае He L.Q. (2018), показано, что терапия ГнРГа после лапароскопической операции может значительно увеличить частоту наступления беременности у бесплодных женщин с умеренным или тяжелым эндометриозом. Однако доказано, что у пациенток с легкими формами эндометриоза терапия ГнРГа не улучшает прогноз. Первые 6 месяцев после лапароскопической операции или после прекращения лечения ГнРГа являются оптимальным временным интервалом для наступления беременности, а более длительное время от прекращения терапии связано с меньшей вероятностью спонтанной беременности [89].

Исследование случай-контроль, проведенном Yang Y. (2019) на 130 пациентках, продемонстрировало преимущества комбинированного подхода в отношении общей эффективности, частоты наступления беременности и

частоты рецидивов. Статистически значимой разницы в частоте побочных реакциях между двумя группами выявлено не было [142].

В исследовании Артымук Н.В. с соавторами (2016, 2017) показана сходная эффективность комбинированного подхода к лечению эндометриоз-ассоциированного бесплодия с применением диеногеста и ГнРГа после хирургического лечения. Частота спонтанной беременности в течение года составила около 30% в обеих группах, однако у пациенток, получавших ГнРГа, отмечались значительные побочные эффекты, а также статистически значимо чаще регистрировалась неразвивающаяся беременность, что, вероятно, было обусловлено гипоэстрогенным влиянием препарата на эндометрий [11, 23, 30].

Сходные результаты были получены в исследовании Muller V. (2017) у 144 пациенток, которым планировалось проведение ЭКО после выполнения цистэктомии по поводу эндометриомы. После хирургического лечения пациентки были распределены на 3 группы: в одной группе был назначен диеногест, в другой - агонисты ГнРГ, третья группа женщин не получала лечения. В результате у пациенток, получавших диеногест, беременность была зарегистрирована в 2,5 раза чаще (44,7% против 16,7%,  $p=0,012$ ), а частота родов - в три раза выше (36,8% против 11,1%,  $p = 0,013$ ) по сравнению с пациентками, получавшими ГнРГа [81].

В исследовании, проведенном Хуе Н. (2019), напротив, показаны преимущества при комбинированном подходе трипторелина перед гестриноном и мифепристоном. У пациенток, получавших трипторелин, была выше частота наступления беременности, меньше частота рецидивов при сходной частоте побочных эффектов [66].

Тем не менее, большинство профессиональных ассоциаций не рекомендует терапию антигонадотропинами пациентам с эндометриозом и бесплодием для увеличения шансов на самопроизвольную беременность, в том числе после операции [111, 115, 148].

Объединение экспертов по эндометриозу из 16 итальянских академических отделений и больниц (ETIC – Endometriosis Treatment Italian Club), критически оценило имеющиеся данные и определило 10 предложений относительно мер, которые должны быть отменены при лечении пациенток с эндометриозом. При этом четыре из выдвинутых постулатов касаются лечения эндометриоз-ассоциированного бесплодия [224]: не предлагать лапароскопию для выявления и лечения поверхностного перитонеального эндометриоза у бесплодных женщин без симптомов боли в области таза; не рекомендовать контролируемую стимуляцию яичников и внутриматочную инсеминацию у бесплодных женщин с эндометриозом на любой стадии; не удалять небольшие эндометриомы яичника (диаметр <4 см) с единственной целью улучшить вероятность зачатия у бесплодных пациентов, запланированных на ЭКО; не удалять неосложненные глубокие эндометриоидные поражения у бессимптомных женщин, а также у симптомных женщин, не планирующих беременность, когда лечение эффективно и хорошо переносится.

Инициатива группы ETIC была специально направлена на ограничение медицинского злоупотребления у женщин с известным или предполагаемым эндометриозом. Перечень действий, которые следует избегать, был выбран путем разработки заранее спланированного методологического подхода с проведением критической оценки имеющихся в настоящее время качественных научных данных.

### **Резюме**

Таким образом, проведенный обзор литературы показал, что эндометриоз является значимой причиной бесплодия. При эндометриоз-ассоциированном бесплодии наиболее часто диагностируются малые формы эндометриоза, а болевой синдром наблюдается далеко не у всех пациенток с эндометриозом и бесплодием. Патогенез эндометриоз-ассоциированного бесплодия в настоящее время при наличии множества теорий, объясняющих

нарушение фертильности при этом заболевании, остается неясным. В патогенезе эндометриоза в настоящее время уделяется большое внимание генетическим факторам, выявлено большое количество генов-кандидатов, среди которых особое место занимает полиморфизм генов метаболизма эстрогенов цитохрома P 450. Однако остается недостаточно изученной и противоречивой изученной роль этих генов в генезе эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Подходы к лечению бесплодия при эндометриозе, также остается дискуссионными. Общеизвестно, что золотым стандартом диагностики эндометриоз-ассоциированного бесплодия является лапароскопия, а, что хирургическое лечение (абляция и/или эксцизия очагов эндометриоза) эффективна в улучшении репродуктивной функции у этих пациенток [111, 115]. Однако до настоящего времени отсутствует четкие показания к применению хирургических методов лечения у инфертильных пациенток. Доказано, что медикаментозное лечение не улучшает фертильность у больных эндометриозом, в том числе, после проведения хирургического лечения. Тем не менее, вероятно, комбинированный подход к лечению пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием, страдающих синдромом хронических тазовых болей, является вариантом выбора. В настоящее время остается малоизученным преимущества и недостатки комбинированного лечения пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием с применением различных хирургических методов и медикаментозных препаратов (агонистов ГнРГ и/или гестагенов). Отсутствие ясного понимания патогенеза эндометриоз-ассоциированного бесплодия, роли различных генетических факторов в его происхождении, трудностей дооперационной диагностики заболевания, эффективности и приемлемости его комбинированного лечения при наличии тазовых болей, делает необходимым продолжение поиска новых персонализированных подходов к управлению эндометриоз-ассоциированным бесплодием на основе изучения его клинических и генетических особенностей.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Дизайн и методология исследования

Исследование проводилось на базе гинекологического отделения Государственного автономного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Областной клинический перинатальный центр им. Л.А.Решетовой» (директор – д.м.н. Ликстанов М.И.) с 2016 по 2018 годы и одобрено Этическим Комитетом ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России (№ 7 от 15 сентября 2015 года). Исследование проводилось в 4 этапа (рисунок 2.1.1).



Рисунок 2.1.1 – Этапы исследования

На I этапе проведена оценка доли ЭАБ в структуре гинекологических больных, подвергшихся лапароскопии по поводу бесплодия за период 2015-2016гг. гинекологического отделения Государственного автономного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Областной клинический перинатальный центр им. Л.А.Решетовой». В исследование включено 605 пациенток, поступивших в гинекологическое отделение для проведения лечебно-диагностической лапароскопии по поводу бесплодия.

На II этапе проведено определение клиничко-анамнестических и молекулярно-генетических особенностей пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием (ЭАБ), которые составили I группу (n=150) относительно пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием (ТПБ), которые составили II группу (n=150). Дизайн исследования: ретроспективное, случай-контроль.

Критерии включения в I группу: репродуктивный возраст, бесплодие, гистологически подтвержденный диагноз наружного генитального эндометриоза, желание пациентки участвовать в исследовании и соблюдать протокол лечения.

Критерии невключения в I группу: возраст моложе 18 и старше 45 лет, мужской фактор бесплодия, аденомиоз, патология эндометрия по данным гистологического исследования (гиперплазия эндометрия, хронический эндометрит), хроническая ановуляция, непроходимость маточных труб, тяжелые экстрагенитальные заболевания.

Критерии включения во II группу: репродуктивный возраст, бесплодие, непроходимость маточных труб с обеих сторон подтвержденная при лапароскопии, желание пациентки участвовать в исследовании и соблюдать протокол лечения.

Критерии невключения во II группу: возраст моложе 18 и старше 45 лет, мужской фактор бесплодия, хроническая ановуляция, эндометриоз любой локализации, тяжелые экстрагенитальные заболевания.

На III этапе проведена оценка факторов риска и разработка компьютерной программы прогнозирования НГЭ с применением бинарной логистической регрессии. I группу (n=150) составили женщины с ЭАБ, II группу (n=150) – женщины с ТПБ.

На IV этапе проведена оценка эффективности и безопасности комбинированного лечения женщин с бесплодием и НГЭ с применением гестагена (диеногеста) и агонистов гонадотропного релизинг-гормона (а-ГнРГ) (рисунок 2.1.2).



Рисунок 2.1.2 – Дизайн IV этапа исследования

Дизайн исследования: открытое рандомизированное моноцентровое исследование. Рандомизация проводилась методом «конвертов» после проведения лапароскопии и получения результатов гистологического исследования.

В исследование включено 150 пациенток с гистологически подтвержденным диагнозом ЭАБ при исключении других факторов бесплодия. Критерии включения в исследование: бесплодие, гистологически подтвержденный диагноз эндометриоза, наличие тазовых болей, желание пациентки участвовать в исследовании и соблюдать протокол лечения.

Критерии невключения в исследование: возраст моложе 18 и старше 45 лет, мужской фактор бесплодия, аденомиоз, патология эндометрия по данным гистологического исследования (гиперплазия эндометрия, хронический эндометрит), хроническая ановуляция, непроходимость маточных труб, тяжелые экстрагенитальные заболевания.

III группу составили 75 женщин, которым после проведения хирургического лечения эндометриоза (абляция и/или эксцизия) назначались аГнРГ бусерелин или диферелин в дозе 3,75 мг 1 раз в 28 дней в течение 3 месяцев внутримышечно (подкожно). В IV группу включены 75 женщин, которым после хирургического лечения назначали гестаген (диеногест) в дозе 2 мг в сутки в течение 6-ти месяцев непрерывно.

После проведения лечения проводилась оценка первичных и вторичных исходов. Первичные исходы - частота наступления беременности, частота наступления беременности, частота регистрации сердцебиений плода в 12 недель, частота неразвивающейся беременности и живорождений оценивались через год после завершения лечения. Вторичные исходы: частота клинических проявлений эндометриоза (абдоминальный болевой синдром, дисменорея, диспареуния, кровотечения), а также частота побочных эффектов оценивались ежемесячно в течение 6 месяцев после оперативного лечения.

## **2.2. Методы и объемы клинических, инструментальных и лабораторных исследований**

### **2.2.1 Методы клинического обследования**

Проведено интервьюирование 300 женщин. Каждому участнику исследования присваивался индивидуальный порядковый номер. Всем участникам исследования проводилось общеклиническое, антропометрическое и специальное гинекологическое исследования.

Клинико-anamnestические данные собраны с помощью специально разработанной для научного исследования анкеты, состоящей из 3 разделов:

1) Общая часть. Возраст, антропометрические данные, уровень образование, семейное положение, условия проживания, профессиональная деятельность и наличие вредных условий труда, вредные привычки, наличии соматических заболеваний и семейный анамнез онкологических заболеваний у близких родственников.

2) Акушерско-гинекологический анамнез. В данный раздел были включены вопросы, касающиеся характера менструального цикла, половой жизни, используемых методов контрацепции, количества беременностей, родов, аборт и выкидышей. Отмечалось наличие в анамнезе гинекологических заболеваний, ИППП, оперативных вмешательств.

3) Специальная часть. В данный раздел были включены жалобы пациентов (болевой синдром, инфертильность, диспареуния, дисменорея, маточные кровотечения и т.д.), которые поспособствовали обращению за медицинской помощью. Время появления жалоб и временные интервалы между появлением жалоб, обращением к врачу и постановкой окончательного диагноза. Заданы вопросы относительно наличия эндометриоза у ближайших родственников, наличия эндометриоза в анамнезе и возможном объеме проведенного лечения (гормональная терапия, оперативное или комбинированное лечение).

Для оценки интенсивности болевого синдрома на всем протяжении менструального цикла (вовремя и вне менструации, овуляторные боли и во время полового акта), использовалась визуально-аналоговая шкала (ВАШ) (Рисунок 2.2.1).

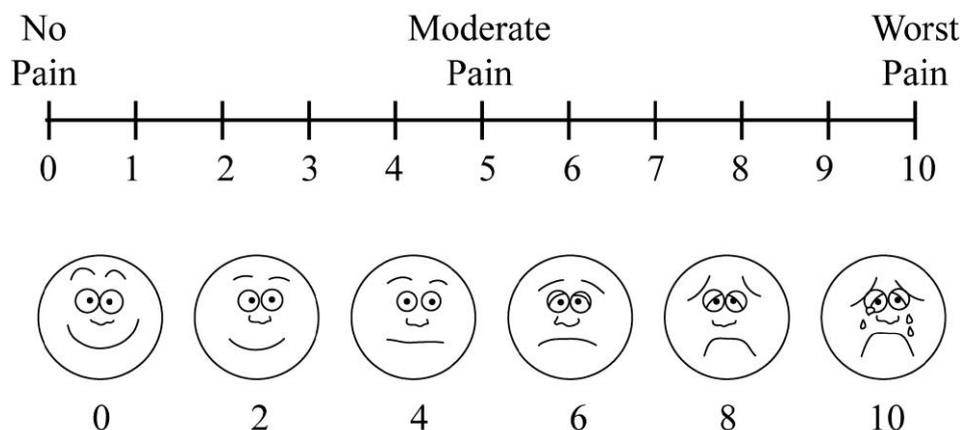


Рисунок 2.2.1 – Визуально-аналоговая шкала (ВАШ) [Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Nov;63 Suppl 11:S240-52. doi: 10.1002/acr.20543. PMID: 22588748.]

Пациенты устанавливали уровень переносимой боли на изображенной линии равной 10 см, 1 см = 1 балл (бальная шкала от 0 до 10 баллов). После чего прикладывалась линейка и фиксировался результат, где 0 – отсутствие болей, 1-3 слабая боль, 4-6 умеренная боль, 7-9 сильная боль, 10 – нестерпимые боли, которые с трудом купируются нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и приводят к социальной дезадаптации на момент приступа.

Всем пациенткам проведено оперативное лечение с использованием видеоэндоскопического оборудования.

Для оценки тяжести эндометриоза и распространённости спаечного процесса была использована пересмотренная классификация американского общества фертильности R-AFS [105]. Классификация основана на подсчете количества гетеротопий, выраженных в баллах: стадия I (малые формы) - 1-5 баллов; стадия II (лёгкие формы) - 6-15 баллов; стадия III (умеренные формы) - 16-40 баллов; стадия IV (тяжёлые формы) - более 40 баллов.

После оперативного лечения анкеты пациентов были дополнены данными о ходе и объеме операции. Выставлен окончательный диагноз. Полученные данные анкетирования зарегистрированы в единой компьютерной базе.

### **2.2.2 Эндоскопические методы**

Лапароскопию и гистероскопию проводили согласно общепринятой методике с применением оборудования фирмы «Karl Storz» (Германия). В асептических условиях, под эндотрахеальным наркозом, в брюшную полость производилась установка иглы Вереша и последующее формирование пневмоперитонеума углекислым газом до уровня 12 мм рт.ст., после чего, в нижнем полюсе пупочного кольца устанавливался 10 мм троакар для оптической системы видеокамеры.

Под визуальным контролем производилась постановка двух троакаров для инструментов слева и справа в стандартных точках подвздошных областей, диаметром 5-6 мм. Дальнейшая подача углекислого газа и регуляция давления в брюшной полости поддерживалась автоматически при помощи инсуффлятора.

После введения лапароскопа в брюшную полость проводилась ревизия органов брюшной полости (толстого и тонкого кишечника, большого сальника, аппендикулярного отростка, печени) и общий осмотр органов малого таза.

Методика обследования органов малого таза и проводилась в соответствии с рекомендациями Mohamed A. Bedaiwy, (2013) (рисунок 2.4). Метод заключается в топографическом разделении таза на две срединные зоны (зона I и II) и две парные (правая и левая) боковые зоны (зона III и IV). Зона I - это область между двумя круглыми связками от места их начала на матке до места их вхождение во внутренние паховые кольца. Зона II - это область между двумя крестцово-маточными связками от их начала по задней стенке матки до места их вплетения в крестец сзади. Зона III (парная) - это область между крестцово-маточной связкой (в латеральном направлении) маточной трубой и воронко-тазовой связкой с каждой стороны. Зона IV(парная) является треугольной областью, располагающаяся латерально от маточной трубы и воронко-тазовой связки и медиально от наружных подвздошных сосудов вплоть до круглой связки матки с каждой стороны.

После осмотра органов малого таза, выполняли оперативное лечение в зависимости от выявленной патологии (разделение спаек, коагуляция и иссечение очагов эндометриоза, удаление эндометриоидных кист яичников, хромогидротубация) с использованием эндоскопического оборудования, а также гистероскопию и биопсию эндометрия.

### **2.2.3 Морфологические методы**

Очаги эндометриоза, оболочки эндометриоидных кист подвергались микроскопическому исследованию.

Основными этапами приготовления гистологического препарата являлись: взятие материала, фиксация объекта 10% формалином, дегидратация спиртами возрастающих концентраций, заливка в парафин, изготовление парафиновых блоков с тканью, резка на микротоме стальными ножами (толщина срезов 4-15 мкм), монтаж срезов на предметное стекло, депарафинизация в ксилоле, окрашивание гематоксилином и эозином,

заклучение окрашенных срезов в консервирующую среду под покрывное стекло. Исследование проводилось на базе ГБУЗ «Кемеровское областное патологоанатомическое бюро» (руководитель – к. м. н. А.Ю. Бураго) (n=150).

#### 2.2.4 Лабораторные методы исследования

Генетические исследования (n=200) проведены на базе лаборатории иммуногенетики ФИЦУУХ СО РАН «Институт экологии человека» (зав. лаб.- кандидат биологических наук Гордеева Л.А.). Для анализа аллельных вариантов генов ферментов, участвующих в метаболизме эстрогенов: *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP19* (I фаза) и *SULT1A1* (II фаза) произведен забор буккального эпителия у пациенток обеих групп. Геномную ДНК из буккального эпителия выделяли методом высокосолевого осаждения белков. Амплификацию специфических участков исследуемых генов проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (Real-Time PCR) с использованием конкурирующих TaqMan зондов, комплементарных полиморфной последовательности ДНК. Генотипирование проводили методом ПДРФ (полиморфизм длины рестриционных фрагментов) – анализа. Использованы коммерческие тест-системы ООО «СибДНК» (г. Новосибирск). Исследовались следующие замены в генах – мишенях: для *CYP 1A1* нуклеотидная замена  $T\ 264 \rightarrow C$  в 3' фланкирующем районе, приводящее к возникновению сайта узнавания эндонуклеазы рестрикции *MspI*; для *CYP1A2* нуклеотидная замена  $C \rightarrow A$  в 734 положении от старта транскрипции, приводящее к исчезновению сайта узнавания эндонуклеазы рестрикции *ApaI*; для *CYP19* нуклеотидная замена  $C \rightarrow T$  в нетранслируемом районе 10-го экзона; нуклеотидная замена  $G\ 638 \rightarrow A$  (замена *Arg 213* на *His*), приводящее к исчезновению сайта узнавания эндонуклеазы рестрикции *HhaI*. Выделение РНК выполнялось гуанидин-фенольным методом (*hSULT1E1* и *hSTS*).

Основным параметром, который учитывался для каждой реакции, являлось соотношение значений флюоресценции (relative fluorescence unit или RFU). Критерием достоверности генотипирования служила кластеризация генотипов в группы, строившиеся на основе показателей интенсивности флюоресценции (в относительных единицах флюоресценции - RFU).

### 2.2.5 Статистические методы

Статистическую обработку полученных результатов производили с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 20. Характер распределения данных оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные данные представлены медианой (Me) и интерквартильным размахом ( $Q_1 - Q_3$ ), т.к. распределение величин в группах отличается от нормального. Сравнение двух независимых групп по одному или нескольким количественным признакам, имеющим хотя бы в одной из групп распределение, отличное от нормального или если вид распределений не анализировался, проводилось путем проверки статистической гипотезы о равенстве средних рангов с помощью критерия Манна – Уитни. Для проверки различий между двумя сравниваемыми парными выборками нами применялся W-критерий Вилкоксона.

Для представления качественных признаков использовали относительные показатели (доли, %). Для оценки различий относительных величин использовали анализ таблиц сопряженности ( $\chi^2$ ). При частотах меньше 5 применялся двусторонний точный критерий Фишера. Для сравнения относительных показателей, характеризующих связанные совокупности (до и после лечения), нами использовался тест МакНемара.

Для оценки эффекта воздействия каждого конкретного фактора на риск развития бесплодия применяли величину отношения шансов (OR). С целью проецирования полученных значений ОШ на генеральную совокупность

нами рассчитывались границы 95% доверительного интервала [95% ДИ].

Критический уровень значимости принят  $p \leq 0,05$ .

Для определения численности групп использовалась формула Лера для относительных величин (определяет размер каждой сравниваемой группы).

$$N = \frac{16}{((p_1 - p_2) / \sqrt{\bar{p}(100 - \bar{p})})^2}$$

При этом доверительная вероятность исследования выбрана 95%, доверительный интервал 5%. Генеральная совокупность респонденток - пациенток с ЭАБ, получавших хирургическое лечение в гинекологическом отделении в год, составила 246 пациенток. Таким образом, требуемый размер выборки составил 150 пациенток.

Для оценки вероятности наступления события в зависимости от сочетания ряда факторов применялся метод бинарной логистической регрессии. Качество созданной модели оценивали при помощи ROC-анализа на основании величины площади под ROC-кривой (AUC, area under curve).

При формировании модели с помощью статистики Вальда осуществлялось ранжирование значимости предикторов. В процессе создания прогностической модели использовалось уравнение регрессии:

$$y = a + b_1 * x_1 + b_2 * x_2 + \dots + b_i * x_i,$$

где  $y$  – зависимая переменная, принимающая два значения: 0 – нет эндометриоза, 1 – есть эндометриоз;  $a$  – константа;  $b_i$  – коэффициенты регрессии;  $X_i$  – независимые переменные.

Расчёт вероятности диагностики эндометриоза проводился по формуле:

$$p = \frac{1}{(1 + e^{-y})},$$

где  $P$  – прогностическая вероятность,  $e$  – экспонента, приближенное значение которой равно 2,72.

Для изучения ценности прогностической модели проводился расчёт следующих операционных характеристик: чувствительности (Sensitivity, Se), специфичности (Specificity, Sp).

На основе полученной информационной базы была разработана компьютерная программа с использованием метода бинарной логистической регрессии для вероятности наличия эндометриоза у пациенток с бесплодием. Вероятность наступления события (наличия эндометриоза) позволил прогнозировать метод логистической регрессии в зависимости от значений имеющихся факторов.

### ГЛАВА 3. ЧАСТОТА ЭНДОМЕТРИОЗ-АССОЦИИРОВАННОГО БЕСПЛОДИЯ, КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЖЕНЩИН С ЭНДОМЕТРИОЗОМ И БЕСПЛОДИЕМ

#### 3.1. Частота эндометриоз-ассоциированного бесплодия и клиничко-анамнестические особенности пациенток, страдающих эндометриоз-ассоциированным бесплодием

В исследование включены все женщины, поступившие за период 2016-2018гг в гинекологическое отделение Кемеровского областного клинического перинатального центра им. Л.А. Решетовой для проведения лечебно-диагностической лапароскопии по поводу бесплодия (n=605).

Во время проведения лапароскопии у 337 (55,7%) пациенток был выявлен наружный генитальный эндометриоз, проведена биопсия эндометриоидных гетеротопий с последующим морфологическим исследованием.

Частота выявления морфологически подтвержденного эндометриоза у пациенток, подвергшихся лапароскопии по поводу бесплодия представлена на рисунке 3.1.1. (n=605).

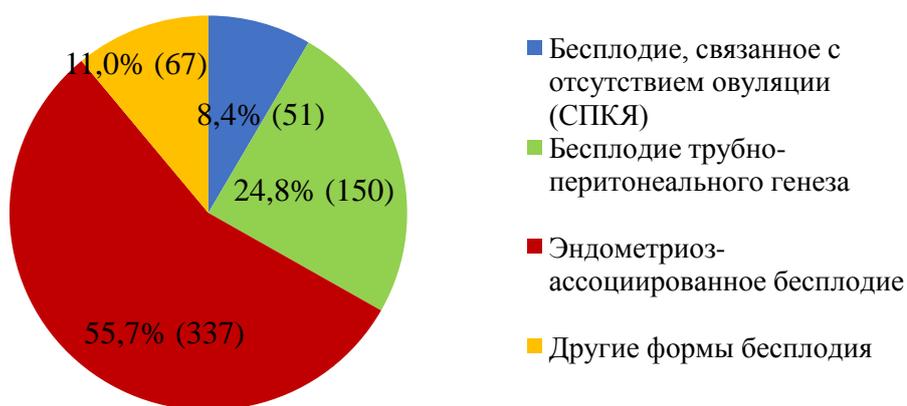


Рисунок 3.1.1 – Частота выявления морфологически подтвержденного эндометриоза у пациенток, подвергшихся лапароскопии по поводу бесплодия

Лапароскопия, как последний этап диагностики причин бесплодия, позволила уточнить причины бесплодия у всех пациенток. Так, трубно-перитонеальное бесплодие диагностировано у 150 (24,8%) женщин; бесплодие, связанное с отсутствием овуляции (СПКЯ) – у 51 (8,4%), другие формы бесплодия диагностированы у 67 (11,0%). Морфологическое подтверждение эндометриоза у пациенток, подвергшихся лапароскопии по поводу бесплодия, зарегистрировано у 337 (55,7%) женщин.

Для второго этапа исследования в соответствии с критериями включения/невключения было отобрано 150 пациенток с гистологически подтвержденным диагнозом эндометриоз-ассоциированного бесплодия, которые составили I (основную) группу. II группу (сравнения) составили 150 женщин с трубно-перитонеальным бесплодием.

Проведено анкетирование пациенток, в ходе которого внимание уделялось социально-гигиеническим характеристикам женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием, особенностям менструальной и репродуктивной функции, клиническим проявлениям эндометриоза.

Средний возраст пациенток I группы составил 31[28-34] год, пациенток группы сравнения - 29[26-32] ( $p=0,002$ ). Пациентки I группы чаще являлись жительницами города 92,7% [87,4 – 95,9] (139), в группе сравнения 79,3% [72,2 – 85,0] (119) ( $p=0,001$ ), в I группе имели высшее образование 75,3% [67,9 – 81,5] (113) пациенток, во II группе 62,0% [54,0 – 69,4] (93) пациенток ( $p=0,027$ ).

По социальному статусу, семейному положению, антропометрическим показателям пациентки обеих групп не имеют статистически значимых различий. В группе I и группе II 88,7% (133) пациенток были работающие ( $p=0,349$ ), в структуре по семейному положению в I группе замужем были 83,3% [76,6 – 88,5] (125) пациенток, во второй группе 81,3% [74,3 – 86,8] (122) женщин ( $p=0,650$ ).

В таблице 3.1.1 представлены основные социально-гигиенические характеристики женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием (группа I, 150 пациенток) и трубно-перитонеальным бесплодием (группа II, 150 пациенток), включенных в исследование (всего 300 пациенток).

Таблица – 3.1.1 Основные социально-гигиенические характеристики женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием пациенток и трубно-перитонеальным бесплодием

Характеристика	Группа (n=150) Me [25-й; 75-й квартиль]	Группа (n=150) Me [25-й; 75-й квартиль]	P
Возраст	31 [28–34]	29 [26–32]	0,002
Высшее образование	75,3% [67,9–81,5]	62,0% [54,0–69,4]	0,027
Социальный статус			
Работающие	88,7% [82,6–92,8]	88,7% [82,6–92,8]	0,349
Неработающие	10,0% [6,2–15,8]	11,3% [7,2–17,4]	
Учащиеся	1,3% [0,4–4,7]	0,0% [0,0–2,5]	
Семейное положение			
Замужем	83,3% [76,6–88,5]	81,3% [74,3–86,8]	0,650
Не замужем	16,7% [11,6–23,5]	18,7% [13,3–25,7]	
Место проживания			
Город	92,7% [87,4–95,9]	79,3% [72,2–85,0]	0,001
Село	7,3% [4,1–12,7]	20,7% [14,9–27,8]	
Рост, см	165,0 [160,0–168,8]	164,0 [159,0–168,0]	0,808
Масса тела, кг	59,0 [54,0–66,0]	60,0 [54,0–69,3]	0,534
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	21,7 [20,2–24,8]	22,3 [20,3–25,5]	0,119
Ожирение			
Норма	93,3% [88,2–96,3]	90,7% [84,9–94,4]	0,158
I ст ожирения	6,0% [3,2–11,0]	5,3% [2,7–10,2]	
II ст ожирения	0,7% [0,1–3,7]	4,0% [1,9–8,5]	

Средний рост пациенток первой группы составил 165,0 см, второй – 164,0 (p=0,808). Большинство пациенток в обеих группах не имели ожирения - в группе женщин I группы средний вес составила 59,0 кг, во второй 60,0 кг

( $p=0,534$ ). Средний индекс массы тела в группе I составил  $21,7 \text{ кг/м}^2$ , во II группе  $22,3 \text{ кг/м}^2$  ( $p=0,119$ ). Большинство пациенток обеих групп были без ожирения - в первой группе  $93,3\%$  [ $88,2 - 96,3$ ] (140) пациенток, во второй  $90,7\%$  [ $84,9 - 94,4$ ] (136) ( $p=0,158$ ).

Средний возраст менархе у пациенток в обеих группах составил 13,0 лет. У пациенток I группы чаще отмечен нерегулярный менструальный цикл у  $11,3\%$  [ $7,2 - 17,4$ ] (17), во второй у  $4,0\%$  [ $1,9 - 8,5$ ] (6) ( $p=0,017$ ). Также у пациенток I группы спонтанное наступление беременности было реже у  $37,3\%$  (56) женщин, чем у пациенток II группы –  $50,0\%$  (75) ( $p=0,027$ ). Наличие в анамнезе внематочной беременности, как исхода беременности, отличается между группами - внематочная беременность была зарегистрирована у  $3,3\%$  (5) женщин первой группы,  $12,6\%$  (19) второй ( $p=0,016$ ).

Другие показатели характеристик менструальной и репродуктивной функции не имеют статистически значимых различий. В обеих группах у женщин ранее были роды - у пациенток  $20\%$  (30) в I группе и  $22\%$  (33) пациенток во II группе ( $p=0,278$ ). Аборты ранее были у 30 ( $20\%$ ) пациенток I группы и 37 пациенток ( $24,7\%$ ) II группы ( $p=0,631$ ). У пациенток обеих групп ранее были выкидыши - в первой группе у  $11,3\%$  (17), во второй у  $10,6\%$  (16) ( $p=0,309$ ). Пациентки обеих групп ранее применяли контрацепцию, структура применения методов контрацепции не имеет значимых различий: у пациенток обеих групп применялись различные методы контрацепции у  $76,7\%$  (115) женщин I группы и  $75,3\%$  (113) – второй, никакими методами контрацепции не пользовались  $23,3\%$  (35) и  $24,7\%$  (37) пациенток соответственно ( $p=0,787$ ).

В таблице 3.1.2 представлена характеристика менструальной и репродуктивной функции у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием (группа I, 150 пациенток) и трубно-перитонеальным бесплодием (группа II, 150 пациенток), включенных в исследование (всего 300 пациенток).

Таблица 3.1.2 - Характеристика менструальной и репродуктивной функции у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием и трубно-перитонеальным бесплодием

Характеристика	Группа I (n=150) Me [25-й; 75-й квартиль]	Группа II (n=150) Me [25-й; 75-й квартиль]	p
Возраст менархе, лет	13,0 [12,0–14,0]	13,0 [12,0–14,0]	0,333
Продолжительность менструации, дней	5,0 [4,0–5,0]	5,0 [4,0–5,0]	0,210
Возраст коитархе, лет	18,0 [17,0–19,0]	18,0 [17,0–18,3]	0,042
Продолжительность цикла, дней	28,0 [28,0–30,0]	28,0 [28,0–30,0]	0,315
Регулярность цикла: Регулярный Нерегулярный	88,7% [82,6–92,8] 11,3% [7,2–17,4]	96,0% [91,6–98,2] 4,0% [1,9–8,5]	0,017
Количество пациенток, имевших в анамнезе спонтанное наступление беременности, абс. (%)	56 (37,3)	75 (50,0)	0,027
Количество беременностей в анамнезе на 1 женщину	1,0 [1,0–2,25]	1,0 [1,0–2,0]	0,239
Количество родов в анамнезе на 1 женщину	1,0 [0,0–1,0]	1,0 [1,0–1,0]	0,278
Количество аборт в анамнезе на 1 женщину	0,0 [0,0–1,5]	1,0 [1,0–1,0]	0,261
Количество выкидышей на 1 пациентку	0,0% [0,0–4,9]	1,0% [1,0–2,0]	0,239
Количество женщин, имевших в анамнезе внематочную беременность, абс. (%)	5 (3,3)	19 (12,6)	0,016
Количество женщин, применявших гормональную контрацепцию, абс. (%)	16 (10,6)	16 (10,6)	1,000
Количество женщин, применявших внутриматочную контрацепцию, абс. (%)	6 (4)	7 (4,7)	0,921

У пациенток обеих групп ранее были гинекологические заболевания, показатели структуры гинекологических заболеваний не имеют статистически значимых различий.

В таблице 3.1.3 представлена структура гинекологических заболеваний у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием (группа I, 150 пациенток) и трубно-перитонеальным бесплодием (группа II, 150 пациенток), включенных в исследование (всего 300 пациенток).

Таблица 3.1.3 Структура гинекологических заболеваний у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием и трубно-перитонеальным бесплодием

Гинекологическое заболевание	Группа I (n=150)		Группа II (n=150)		p
	% (абс.)	95% ДИ	% (абс.)	95% ДИ	
N71 Воспалительные болезни матки	9,3 (14)	5,6 – 15,1	11,3 (17)	7,2 – 17,4	0,569
N70 Сальпингит и оофорит	19,3 (29)	13,8 – 26,4	26,0 (39)	19,6 – 33,6	0,168
N86 Эрозия и эктропион шейки матки	44,7 (67)	37,0 – 52,7	34,0 (51)	26,9 – 41,9	0,059
D25 Лейомиома матки	20,7 (31)	15,0 – 27,8	12,7 (19)	8,3 – 18,9	0,063
N83.0 Фолликулярная киста яичника	14,0 (21)	9,3 – 20,5	9,3 (14)	5,6 – 15,1	0,208
N84 Полип женских половых органов	10,7 (16)	6,7 – 16,6	6,0 (9)	3,2 – 11,0	0,144
N85.0 Железистая гиперплазия эндометрия	2,0 (3)	0,7 – 5,7	2,7 (4)	1,0 – 6,7	1,000
Другие заболевания	33,3 (50)	26,3 – 41,2	12,0 (18)	7,7 – 18,2	0,0001

Эрозию шейки матки имели почти половина пациенток первой группы 44,7% (67) и треть пациенток второй группы 34,0% (51) ( $p=0,059$ ), у каждой пятой пациентки в первой группе была миома матки 20,7% (31), во второй группе у 12,7% (19) ( $p=0,063$ ), воспалительные заболевания придатков матки были у 19,3% (29) пациенток I группы, у 26,0% (39) II группы ( $p=0,168$ ).

Жалобы на бесплодие предъявляли 100,0% [97,5 – 100,0] (150) женщин в обеих группах.

Статистически значимо различается структура наличия боли, степени выраженности тазовой боли, дисменореи, диспареунии, кровотечения у пациенток I и II групп. Жалобы на боль предъявляли 41,3% [33,8 – 49,3] (62) женщин первой группы и 2,7% [1,0 – 6,7] (4) женщин второй группы ( $p=0,0001$ ). Значительно отличается степень выраженности боли по десятибалльной шкале - в группе с эндометриозом 7,0 баллов [5; 8,0], в группе сравнения 0,0 [0,0 – 0,0] ( $p=0,0001$ ). У пациенток I группы более часто наблюдалась дисменорея и диспареуния. В первой группе на дисменорею предъявляли жалобы 29,3% [22,6 – 37,1] (44) пациенток, во второй – 2,0% [0,7 – 5,7] (3) ( $p=0,0001$ ). Диспареуния отмечали 31,3% [24,5 – 39,1] (47) женщин первой группы и 2,0% [0,7 – 5,7] (3) – второй ( $p=0,0001$ ). Пациентки с ЭАБ предъявляли жалобы на кровотечение - 12,7% [8,3 – 18,9] (19) в отличие от пациенток с ТПБ, у которых отсутствовали жалобы на кровотечение - 0% [0,0 – 0,0] ( $p=0,0001$ ).

В таблице 3.1.4 представлена частота клинических проявлений эндометриоза у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием (группа I, 150 пациенток) и трубно-перитонеальным бесплодием (группа II, 150 пациенток), включенных в исследование (всего 300 пациенток).

Таблица 3.1.4 – Частота клинических проявлений эндометриоза у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием и трубно-перитонеальным бесплодием

Симптом	Группа I (n=150) Me [25-й; 75-й квартиль]	Группа II (n=150) Me [25-й; 75-й квартиль]	p
Бесплодие, %	100,0% [97,5–100,0]	100,0% [97,5–100,0]	1,000
Длительность от появления первых симптомов до диагностики, лет	3,0 [2,0–5,0]	3,0 [2,0–7,0]	0,446
Тазовая боль, %	41,3% [33,8–49,3]	2,7% [1,0–6,7]	0,0001
Степень выраженности тазовой боли (баллы)	7,0 [5,0–8,0]	0,0 [0,0–0,0]	0,0000
Дисменорея, %	29,3% [22,6–37,1]	2,0% [0,7–5,7]	0,0001
Диспареуния, %	31,3% [24,5–39,1]	2,0% [0,7–5,7]	0,0001
Кровотечение, %	12,7% [8,3–18,9]	0% [0,0–0,0]	0,0001

Во время анкетирования были определены интервалы между временем появления первых симптомов заболевания, временем первого обращения за медицинской помощью и окончательной постановкой диагноза наружного генитального эндометриоза: время от появления жалоб на бесплодие до обращения к врачу составило 1,0 год, время от первого обращения к врачу до установления диагноза составило 2 года, время от появления жалоб до установления диагноза составило 3,0 года (рисунок 3.1.2).

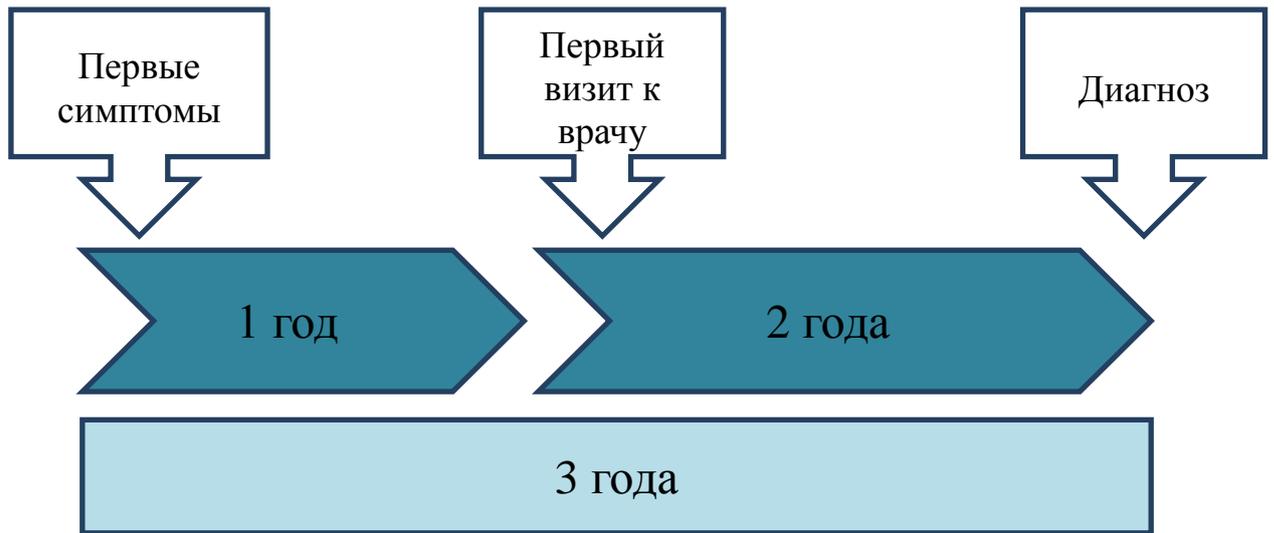


Рисунок 3.1.2 – Динамика развития эндометриоза у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием, включенных в исследование (150 пациенток)

Оперативное лечение проводилось у 100,0% (150) пациенток, при этом у 95,3% женщин операция проводилась впервые, у 4,0% – дважды, у 0,7% оперативные вмешательства проводились более 2 раз.

Всем пациенткам было произведено оперативное вмешательство лапароскопическим доступом. Для оценки тяжести наружного генитального эндометриоза была использована пересмотренная классификация американского общества фертильности R-AFS (1996г).

Малые формы эндометриоза (I-II ст) выявлены у 57% женщин с ЭАБ. Почти половина пациенток, страдающих ЭАБ (43%) имели III и IV стадии заболевания.

Степени тяжести эндометриоза у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием, включенных в исследование представлены на рис. 3.1.3.

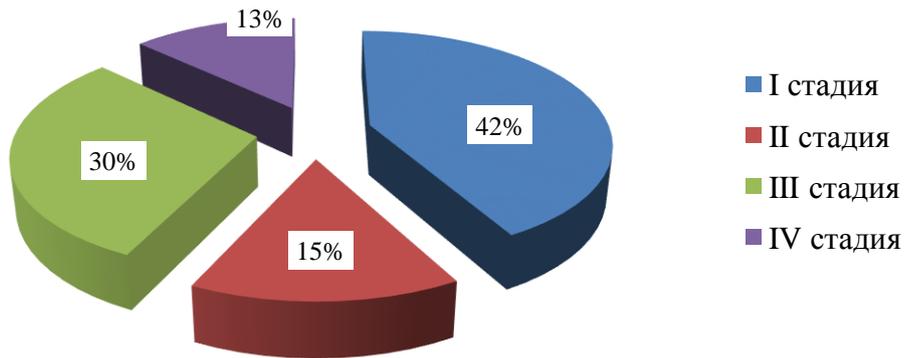


Рисунок 3.1.3 – Степени тяжести эндометриоза у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием, включенных в исследование (n=150)

Минимальная сохраненная функция (Least function score, LF) у пациенток с ЭАБ составила в среднем –  $12,8 \pm 5,6$  баллов. Индекс фертильности (EFI) в среднем составил –  $6,7 \pm 2,6$  баллов.

Локализация процесса разнообразна и представлена на рисунке 3.1.4.

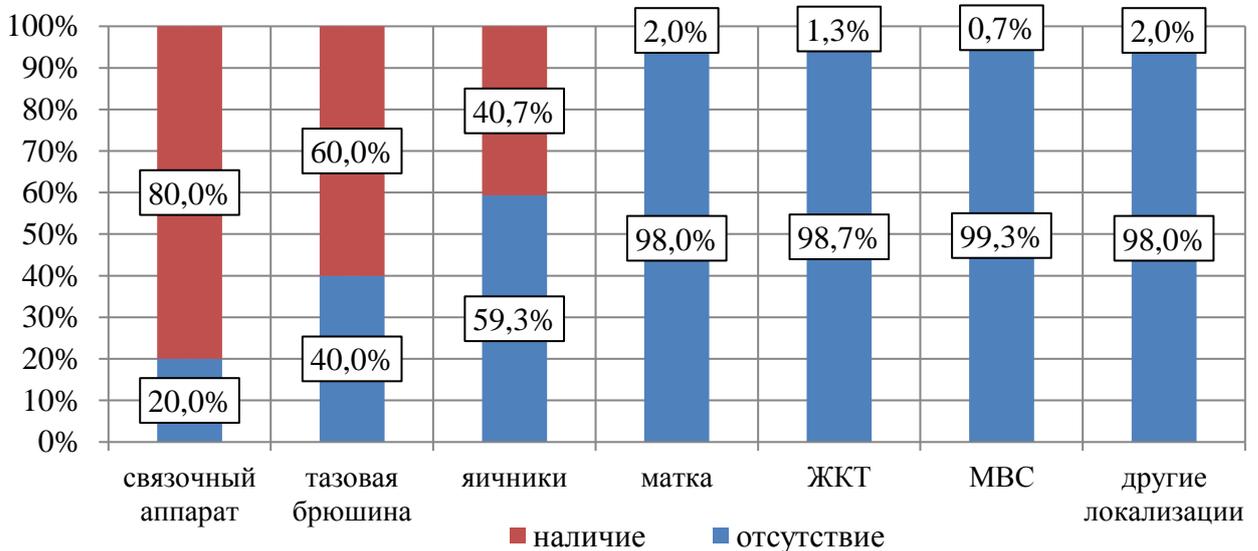


Рисунок 3.1.4 – Локализация очагов эндометриоза у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием, включенных в исследование (n=150)

Эндометриоидные гетеротпии обнаружены на связочном аппарате в 80,0% случаев, на тазовой брюшине в 60,0% случаях, яичниках в 40% случаях.

Объем операции был представлен следующим образом: овариоцистэктомия выполнена у 37,7% пациенток, сальпингэктомия – у 2,7%, иссечение очагов – у 42,7% женщин, коагуляция эндометриоидных очагов в 93,3% случаев.

Во время проведения оперативного лечения у всех пациенток была выполнена ревизия органов малого таза и брюшной полости.

Эндометриоидные гетеротпии подвергались биполярной коагуляции или иссекались в пределах здоровых тканей эндоскопическими ножницами. При обнаружении кист яичников выполнялась цистэктомия в пределах здоровой ткани. Гемостаз достигался использованием щадящей биполярной коагуляцией.

Анализируя взаимосвязь между клиническими проявления НГЭ и стадиями заболевания, было выявлено, что у 5,0% пациенток с тяжелыми формами эндометриоза (III, IV стадии) отсутствовали жалобы на болевой синдром (вне зависимости от фазы менструального цикла). Следовательно, отсутствие у пациенток клинических проявлений наружного генитального эндометриоза не исключает наличия тяжелых форм заболевания.

Таким образом, пациентки с наружным генитальным эндометриозом, включенные в исследование, имели жалобы, такие, как тазовые боли, в том числе связанные с менструациями (первичная дисменорея), гипер- и полименорея, диспареуния, бесплодие. Эндометриоидные гетеротпии, у обследованных женщин, локализовались преимущественно на тазовой брюшине, связочном аппарате матки и яичниках с образованием эндометриоидных кист с преобладанием инфильтративных форм эндометриоза (III и IV стадии). Но при этом не было выявлено статистически значимых данных между стадиями заболевания и клиническими проявлениями. Диагностика эндометриоза с верификацией диагноза

осуществлялась запоздало, в среднем через 3,0 года после появления симптомов заболевания.

### **3.2. Частоты аллелей вариантов генов, кодирующих ферменты метаболизма эстрогенов: *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP19*, *SULT1A1* у инфертильных женщин с наружным генитальным эндометриозом**

Для оценки частоты встречаемости аллелей вариантов генов, кодирующих ферменты метаболизма эстрогенов: *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP19*, *SULT1A1* у инфертильных женщин с эндометриозом проведено ретроспективное исследование случай-контроль. В исследование было включено 200 пациенток с бесплодием.

I (основную) группу составили 100 женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием. Диагноз эндометриоза у всех женщин I группы был установлен во время проведения лапароскопии и подтвержден результатами гистологического исследования. Критерии включения в исследование: репродуктивный возраст (18-45 лет), отсутствие беременности при условии регулярной половой жизни (2-3 раза в неделю) без применения методов контрацепции в течение года, гистологически подтвержденный наружный генитальный эндометриоз, желание участвовать в исследовании. Критерии исключения: мужской фактор бесплодия, нарушение овуляции, иммунологический и трубно-перитонеальный фактор.

II группу (группа сравнения) составили 100 женщин с трубно-перитонеальным бесплодием, у которых по данным лапароскопии очаги эндометриоза обнаружены не были. Критерии включения во II группу: репродуктивный возраст (18-45 лет), отсутствие беременности при условии регулярной половой жизни (2-3 раза в неделю) без применения методов контрацепции в течение года, тазово-перитонеальные спайки, положительный хромотест, желание участвовать в исследовании. Критерии

исключения: мужской фактор бесплодия, нарушение овуляции, иммунологический фактор, эндометриоз.

Средний возраст пациенток I группы составил  $31,1 \pm 4,4$  года, что было статистически значимо больше среднего возраста пациенток группы сравнения –  $29,2 \pm 5,2$  ( $p=0,002$ ). Жалобы на бесплодие предъявляли все женщины в обеих группах. Жалобы на тазовую боль предъявляли 41,3% [33,8 – 49,3] женщин I группы и 2,7% [1,0 – 6,7] женщин II группы ( $p=0,0001$ ). В I группе жалобы на дисменорею предъявляли 29,3% [22,6 – 37,1] пациенток, во II – 2,0% [0,7 – 5,7] ( $p=0,0001$ ). Диспареунию отмечали 31,3% [24,5 – 39,1] женщин I группы и 2,0% [0,7 – 5,7] – II группы ( $p=0,0001$ ).

У пациенток I группы, стадирование эндометриоза проводилось согласно классификации Американского общества фертильности (R-AFS) 1986 г.

Структура стадий НГЭ у исследуемых пациенток представлена на рисунке 3.2.1.

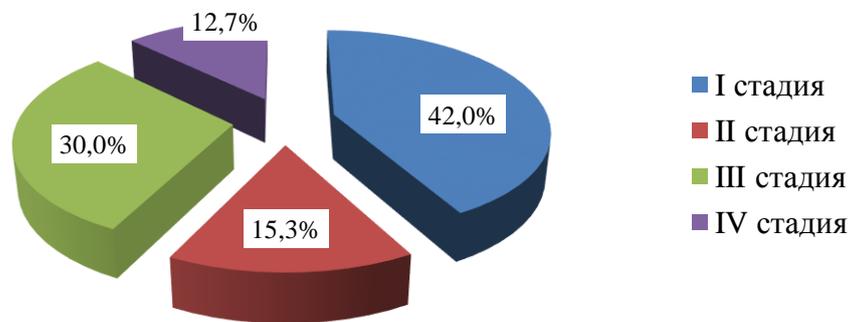
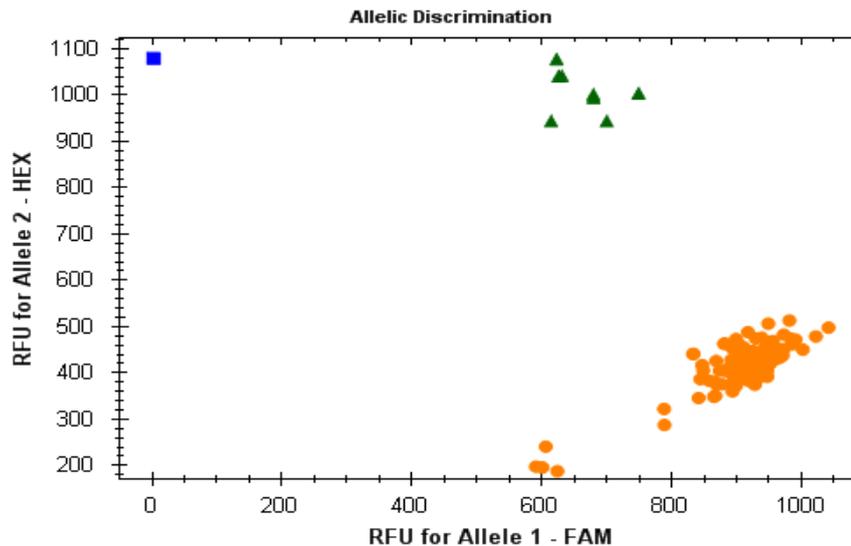


Рисунок 3.2.1 – Степени тяжести эндометриоза у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием, включенных в исследование ( $n=75$ )

Практически у половины исследуемых женщин были диагностированы тяжелые формы эндометриоза (42,7%).

Результаты проведенного исследования показали, что исследуемые группы не имели статистически значимых различий в вариантах аллелей генов *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP19* и *SULT1A*.

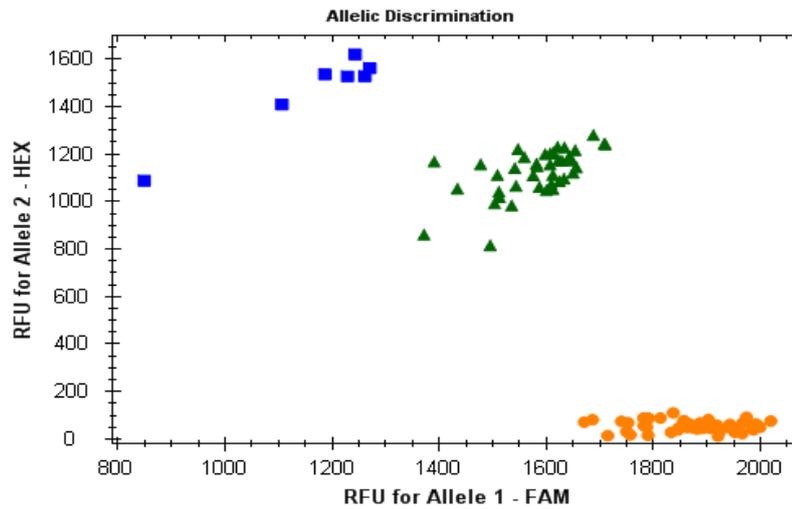
На рисунках 3.2.2 – 3.2.5 представлена кластеризация генотипов изучаемых ферментов метаболизма эстрогенов.



Примечание:

allele1- носители гомозигот по аллелю Т;  
 allele2 – носители гомозигот по аллелю С;  
 heterozygote – носители гетерозигот Т/С.

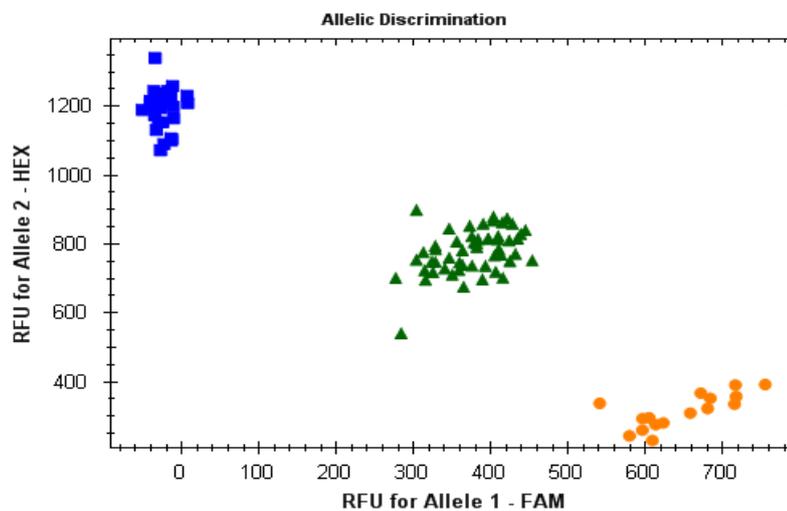
Рисунок 3.2.2 – Кластеризация генотипов *CYP1A1* (*rs4646903*, *MspI*, *T3801C*)



Примечание:

allele1- носители гомозигот по аллелю A;  
 allele2 – носители гомозигот по аллелю C;  
 heterozygote – носители гетерозигот A/C.

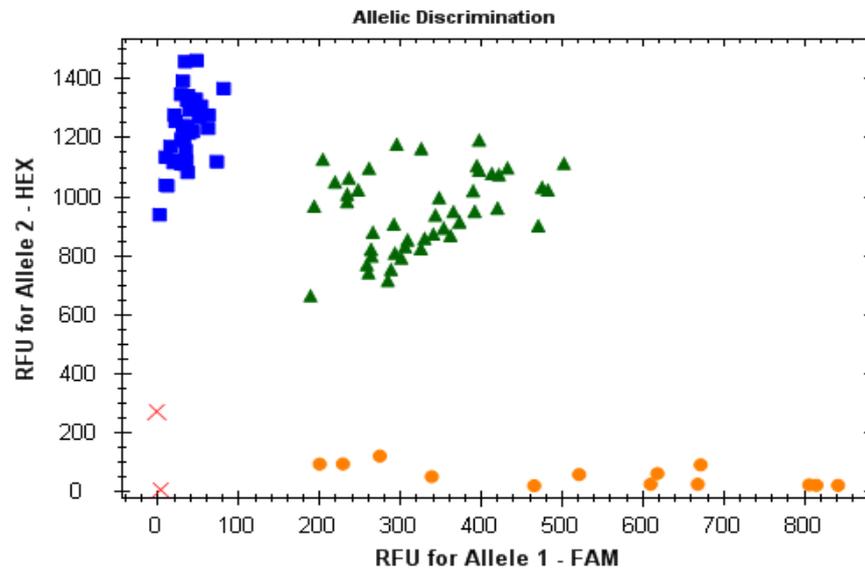
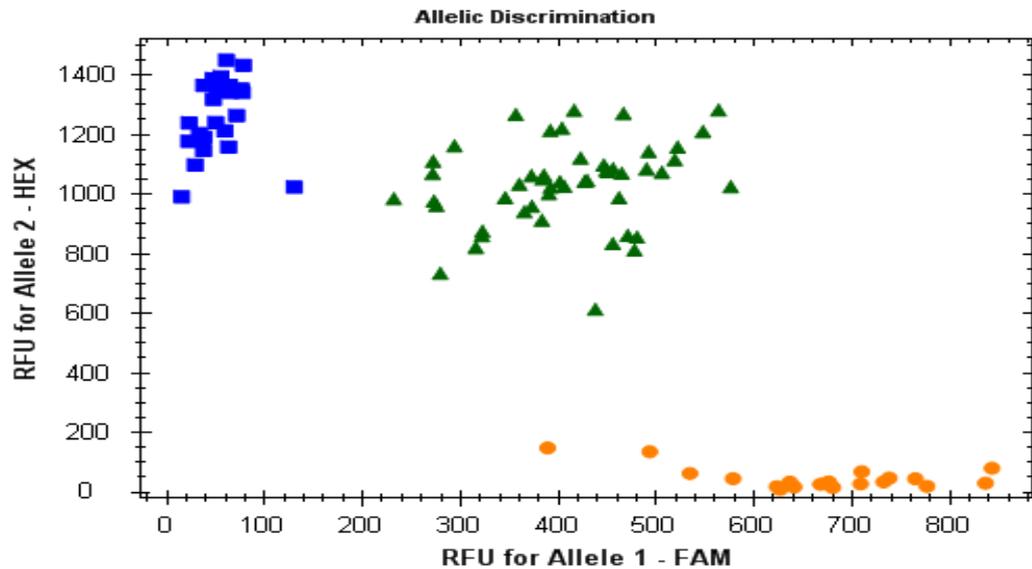
Рисунок 3.2.3 – Кластеризация генотипов *CYP1A2* (*rs762551, -163C>A, CYP1A2\*1F*)



Примечание:

allele1- носители гомозигот по аллелю T;  
 allele2 – носители гомозигот по аллелю C;  
 heterozygote – носители гетерозигот C/T.

Рисунок 3.2.4 – Кластеризация генотипов *CYP19A1* (*rs2470152, c.-39+15658 C>T*)



Примечание:

allele1- носители гомозигот по аллелю A;

allele2 – носители гомозигот по аллелю G;

heterozygote – носители гетерозигот G/A; ×- амплификация не прошла

Рисунок 3.2.5 – Кластеризация генотипов *SULT1A1* (*rs9282861*, с.638G>A, р.Arg219His)

Частоты аллельных вариантов генов *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP19* и *SULT1A1* в обеих группах представлены в таблице 3.2.1.

Таблица 3.2.1 – Частоты аллельных вариантов генов *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP19* и *SULT1A1*

Полиморфизм	I группа, %	II группа, %	P	ОШ [95% ДИ]
<i>CYP1A1</i>				
<i>T/T</i>	91	90	0,541	1,1 [0,4 – 2,9]
<i>C/T</i>	8	10		0,8 [0,3 – 2,1]
<i>C/C</i>	1	0		-
Всего исследований	100	100		
<i>CYP1A2</i>				
<i>C/C</i>	15	8	0,300	3,2 [1,1 – 9,3]
<i>C/A</i>	38	41		0,9 [0,5 – 1,6]
<i>A/A</i>	47	51		0,9 [0,5 – 1,5]
Всего исследований	100	100		
<i>CYP19</i>				
<i>C/C</i>	28	41	0,152	1,8 [1,0 – 3,2]
<i>C/T</i>	54	45		1,4 [0,8 – 2,5]
<i>T/T</i>	18	14		1,3 [0,6 – 2,9]
Всего исследований	100	100		
<i>SULT1A1</i>				
<i>G/G</i>	39	30	0,313	1,5 [0,8 – 2,7]
<i>A/G</i>	47	50		0,9 [0,5 – 1,5]
<i>A/A</i>	14	20		0,7 [0,3 – 1,4]
Всего исследований	100	100		

Примечание: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал

Однако следует отметить, что тенденция к различиям прослеживалась по *CYP19*. У пациенток I группы реже регистрировался аллель *C/C* 28% vs 41% и, напротив чаще аллель *C/T* – 54% vs 45% и *T/T* ( $p=0,152$ ), однако различие не было статистически значимым.

Белки цитохрома P450 представляют собой монооксигеназы, которые катализируют многие реакции, связанные с метаболизмом лекарственных средств, синтезом холестерина, стероидов и других липидов. Фермент,

кодируемый этим геном, локализуется в эндоплазматическом ретикулуме и метаболизирует прокарциногены, такие как полициклические ароматические углеводороды и 17-бета-эстрадиол. Среди цитохромов P450 в конверсию эстрогенов вовлечены три изоформы — *CYP1A1*, *CYP1A2* и *CYP1B1*. *CYP1A1* и *CYP1A2* катализируют образование 2-гидроксиэстрона — метаболита, обладающего слабым эстрогеновым действием и не оказывающего пролиферативного эффекта [147].

*MspI*-полиморфизм гена *CYP1A1* представляет собой однонуклеотидную замену (SNP) *T264C*, результатом чего, является значительное увеличение активности фермента [55].

*CYP1A2* составляет примерно 13% от общего содержания цитохромов P450 в печени человека и окисляет эстрадиол (E2) и/или эстрон (E1) до их 2-гидроксиметаболитов. Цитохром P450 1A2 определяют в основном 2-эстрогенгидроксилазную активность. При возникновении мутации *C→A* в 734 положении от старта транскрипции наблюдается увеличение активности фермента и соответствующего белка, что может приводить к увеличению фонового уровня эстрогенов вследствие медленной скорости их окисления до неактивных продуктов метаболизма и вызывать состояние гиперэстрогении [55].

Хвостовой Е.П. и соавт. (2008), проведен сравнительный анализ генетического полиморфизма ферментов метаболизма эстрогенов (*CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP19* и *SULT1A1*) у женщин с заболеваниями репродуктивной сферы и щитовидной железы. Выявлено, что лица с диким аллелем *G* и генотипом *G/G* гена *SULT1A1* имеют повышенный риск развития саркомы матки и патологии щитовидной железы. Показано, что женщины, имеющие мутантный аллель *C* и генотипы *C/T*, *C/C* гена *CYP1A1*, дикий аллель *C* и генотип *C/C* гена *CYP1A2*, мутантный аллель *A* и генотипы *A/G*, *A/A* гена *SULT1A1* имеют повышенный риск развития рака молочной железы. Пациентки с аллелем *C* гена *CYP1A2* и/или *G* аллелем гена *SULT1A1* имеют повышенный риск развития рака эндометрия и миомы тела матки. Таким

образом, выявлены ассоциации полиморфных вариантов генов *CYP1A1*, *CYP1A2* и *SULT1A1* с разными гормонозависимыми заболеваниями женской репродуктивной системы, что может быть актуальным и для эндометриоза [147].

Однако в популяционном исследовании, проведенным Huber A et al. (2005), не было выявлено ассоциации полиморфизма этих генов с эндометриозом [55].

Другое исследование, проведенное в Греции, показало, что мутация MspI (6235T/C) в *CYP1A1* может влиять на развитие эндометриоза при ассоциации с *GSTM1 0/0*-делецией [64].

Исследование женщин, больных миомой, саркомой тела матки и раком эндометрия, проведенное Гуляевой Л.Ф. (2010) показало, что мутация в гене *CYP1A1*, приводящая к замене *Ile>Val* и вызывающая увеличение активности фермента, не является фактором риска для всех указанных выше заболеваний [71].

В другом исследовании El-Shennawy GA et al. (2011), наоборот, обнаружили, что гетерозиготный генотип *Ile462Val* гена *CYP1A1* ассоциирован с риском развития миомы матки в популяции египетских женщин [43].

В исследовании Артымук Н.В. и соавт. (2012), было установлено, что у пациенток с гистологически верифицированным аденомиозом, относительно женщин без пролиферативных заболеваний матки, наблюдается повышение частоты встречаемости аллеля *C*, генотипов *T/C* и *C/C* гена *CYP1A1*, аллеля *A* и генотипов *C/A* и *A/A* гена *CYP1A2* и аллеля *T* и генотипов *C/T* и *C/C* гена *CYP19* и, напротив, снижение частоты встречаемости мутантного аллеля и гетерозиготного и мутантного гомозиготного генотипа гена *CYP1A2* [].

Возможен и метаболизм эстрогенов непосредственно в эндометрии, под воздействием ферментов *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP1B1* [12, 13, 14]. Конститутивная экспрессия *CYP1A1* и *CYP1B1* в эндометрии была описана в исследовании Nevir N et al. (2013) [55].

Результаты работы Piccinato SA et al. (2016), указывают на то, что существует сайт-зависимая регуляция *CYP1A1* и *CYP1B1* при эндометриозе, как показано на дополненной экспрессии обоих ферментов в поверхностных поражениях по сравнению с эутопическим эндометрием и глубоких инфильтратах [147].

Кроме того, более высокая экспрессия *CYP1A1* и *CYP1B1*, проявляется в исследовании *in vitro* и подтверждает результаты, наблюдаемые в образцах биопсии. Эти результаты частично согласуются с предыдущими исследованиями, в которых *CYP1A1* был увеличен в овариальных образцах эндометриоза. Повышенная экспрессия *CYP1A1* и *CYP1B1* в поверхностных образцах может быть ответом на большую локальную концентрацию эстрадиола, обычно связанную с эндометриозом. Однако измененная экспрессия и активность окисляющих ферментов *CYP* могут приводить, в свою очередь, к чрезмерному образованию ОН-эстрогенов и активных форм кислорода и, следовательно, стимулировать пролиферацию эндометриоидных клеток, которая возникает с прогрессированием заболевания [12,13].

Представитель другого надсемейства цитохромов P450 - *CYP19*, катализирует последние стадии биосинтеза эстрогенов из андрогенов, в частности, превращает андростендион в эстрон; тестостерон в эстрадиол. Ароматазу можно найти во многих тканях и органах, включая яичники, головной мозг, жировую ткань, плаценту, кровеносные сосуды, кожу и кости [14].

Согласно существующим представлениям, наиболее вероятным первичным биохимическим звеном в патогенезе эндометриоза является локальная повышенная продукция клетками эндометрия фермента ароматазы (цитохрома *CYP19*), которая стимулирует превращение С-19 стероидов в эстрогены. Последние через систему циклооксигеназы 2 индуцируют продукцию простагландинов, которые, в свою очередь, способствуют поддержанию высокой активности ароматазы. Так возникает порочный круг

биохимических реакций, способствующий трансформации клеток эндометрия в эндометриоидные клетки. По-видимому, такая трансформация происходит только в отдельных клетках и может быть значительно растянута по времени [22].

Несколько факторов могут влиять на экспрессию ароматазы в кучевых клетках пациентов с эндометриозом, которые включают более низкое включение ER $\beta$  в промотор *PII*, который может уменьшать стимуляцию ароматазы, и поэтому экспрессия гена ароматазы не увеличивает продукцию эстрогена в ответ на воздействие ФСГ. Кроме того, более высокое метилирование ДНК и снижение ацетилирования гистонов в этой регуляторной области *CYP19* могут взаимодействовать для подавления гена у пациентов с эндометриозом, которые могут способствовать дефициту эстрогенов в яичниках. Эти условия могут снизить зрелость ооцитов и качество эмбрионов и способствовать развитию инфертильности у женщин с эндометриозом [14].

Для гена *CYP19* известен полиморфизм, представляющий собой нуклеотидную замену  $C \rightarrow T$  в 264 кодоне. Эта мутация влияет на стабильность фермента, но не на активность белка. Вероятно, данная мутация в гене *CYP19* не является решающим фактором для развития эндометриоза [22]. Полученные нами данные также свидетельствуют об отсутствии значимого влияния мутаций в гене *CYP19* на развитие эндометриоз-ассоциированного бесплодия.

В исследовании Wang L et al. (2014) не обнаружено ассоциации полиморфизмов *CYP19* (*rs2236722*):  $T > C$ , *rs700518*:  $A > G$ , *rs10046*:  $T > C$ ) с риском развития эндометриоза. Но при этом, генотип *CYP19 rs700518 AA* был значительно связан с повышенным риском эндометриоз-ассоциированного бесплодия [124].

Эти результаты согласуются с результатами исследования, проведенного в Южной Корее, в котором отсутствовала существенная ассоциация между полиморфизмом *CYP19* и риском эндометриоза [66].

Однако в исследовании Xu WH et al. (2007) несколько однонуклеотидных полиморфизмов были связаны с эстрогензависимыми заболеваниями, такими как миома матки, эндометриоз, рак молочной железы и рак эндометрия [147].

В исследовании Trabert B et al. (2011) была обнаружена положительная корреляционная зависимость риска развития эндометриоза и экспрессии *CYP19* [125]. Аналогичные результаты были обнаружены в исследовании, проведенном Painter JN et al. (2011). Авторы исследовали 3223 женщин с эндометриозом, 1190 женщин без эндометриоза и 7060 человек из обычного населения. Показана статистически значимая взаимосвязь экспрессии гена *CYP19* с развитием заболевания [71].

Фермент сульфотрансфераза катализируют сульфатное конъюгирование многих гормонов, нейротрансмиттеров, лекарств и ксенобиотических соединений. Большинство эстрогенов может сульфонироваться в результате действия эстроновой сульфотрансферазы (*SULT1A1*). Сульфаты эстрогенов являются биологически неактивными, т. к. не могут связываться с эстрогеновыми рецепторами. Следовательно, снижение активности этого фермента может привести к повышению концентрации эстрогенов и катехолэстрогенов, и, следовательно, приводить к дисфункции гормоночувствительных клеток женской половой системы. Нуклеотидная замена *G638A* в гене *SULT1A1* приводит к значительному снижению активности (до 85%) фермента у лиц, гомозиготных по мутантному *His* аллелю, то есть у женщин с диким генотипом отмечается повышенная активность фермента *SULT1A1* по сравнению с мутантным [12,13]. Однако в нашем исследовании не выявлена ассоциация полиморфизма *SULT1A1* с риском развития эндометриоза.

Схожие данные представлены в исследовании Артымук Н.В. и соавт. (2012), где при анализе полиморфных вариантов гена *SULT1A1* у женщин, больных аденомиозом, не было выявлено значительных различий в частотах аллелей и генотипов по сравнению с группой сравнения [16].

Таким образом, по результатам проведенного исследования, не обнаружена ассоциация между полиморфизмом генов *CYP11A1*, *CYP11A2*, *CYP19*, *SULT1A1* у инфертильных женщин с эндометриозом в сравнении с пациентками с трубно-перитонеальным бесплодием. Необходимо дальнейшее изучение генетических факторов риска, связанных с эндометриозом у инфертильных женщин, для понимания этиопатогенеза заболевания и разработки современных методов прогнозирования и лечения.

### **3.3. Факторы риска эндометриоз-ассоциированного бесплодия и компьютерная программа дооперационной диагностики эндометриоза**

В результате анализа 77 клиничко-анамнестических факторов риска с помощью метода бинарной логистической регрессии были определены 9 статистически значимых: возраст, место жительства, наличие болевого синдрома, диспареунии, АМК, возраст коитархе, наличие других гинекологических заболеваний, сальпингэктомия в анамнезе.

Наиболее значимыми факторами в дооперационной диагностике эндометриоза у инфертильных пациенток является наличие синдрома хронических тазовых болей ( $\chi^2=21,677$ ,  $p<0,001$ ), возраст ( $\chi^2=14,172$ ,  $p<0,001$ ) и наличие сопутствующих гинекологических заболеваний ( $\chi^2=11,185$ ,  $p=0,001$ ).

Кроме того, статистически значимыми факторами в дооперационной диагностике эндометриоза были проживание в городе ( $\chi^2=6,788$ ,  $p=0,009$ ), наличие диспареунии ( $\chi^2=6,954$ ,  $p=0,008$ ), АМК ( $\chi^2=3,848$ ,  $p=0,050$ ), а также возраст полового дебюта ( $\chi^2=4,271$ ,  $p=0,039$ ), наличие сальпингэктомии в анамнезе ( $\chi^2=1,126$ ,  $p=0,04$ ).

Результаты бинарной логистической регрессии в рамках дооперационной диагностики эндометриоза представлены в таблице 3.3.1.

Таблица 3.3.1 –Основные результаты бинарной логистической регрессии, прогнозирующей наличие эндометриоза у инфертильной пациентки

Признаки	х	В	Станд. ошибк а	Вальд.	р	Exp (В)
Возраст	X1	- 0,129	0,034	14,172	<0,001	0,879
Житель: 0 - город; 1- село	X2	-1,354	0,520	6,788	0,009	3,873
Синдром хронической тазовой боли: 0 - нет; 1 - да	X3	2,899	0,623	21,677	<0,001	0,055
Диспареуния: 0 - нет; 1 - да	X4	1,888	0,716	6,954	0,008	0,151
АМК: 1 - да; 0 - нет	X5	- 1,260	0,642	3,848	0,050	0,284
Половой дебют: (лет)	X6	- 0,178	0,086	4,271	0,039	0,837
Гинекологические заболевания: 0 - нет; 1- да	X7	- 1,439	0,430	11,185	0,001	0,237
Сальпингэктомия: 0 - нет; 1- да	X8	3,261	1,126	8,390	0,004	26,085
Гинекологические операции в анамнезе: 0- нет; 1- да	X9	0,925	0,435	4,532	0,033	2,523
Константа		7,425	1,992	13,895	<0,001	1677,5 70

На основании полученных данных с применением логистической регрессии разработана компьютерная программа «Клинико-анамнестический прогноз НГЭ у пациенток с бесплодием».

Результаты проведенного исследования показали, что программа, основанная на определении клинико–анамнестических факторов «Клинико-анамнестический прогноз НГЭ у пациенток с бесплодием» обладает чувствительностью – 81,5% и специфичностью – 71,4% (таблица 3.3.2).

Таблица 3.3.2. – Таблица классификации

Наблюдаемые		Предсказанные		
		Эндометриоз	Без эндометриоза	Процент правильных
Группа	Эндометриоз	106	44	70,7
	Без эндометриоза	24	126	84,0
Общая процентная доля				77,3

На основании рассчитанных коэффициентов регрессии определялась прогностическая вероятность диагностики эндометриоза по уравнению:

$$p = \frac{1}{(1 + 2,72^{-(0,129*x_1 - 1,354*x_2 + 2,899*x_3 + 1,888*x_4 - 1,260*x_5 - 0,178*x_6 - 1,439*x_7 + 3,261*x_8 + 0,925*x_8 + 7,425)})} * 100\%$$

где  $p$  – вероятность диагностики эндометриоза;

$e$  – математическая константа 2,72.

Прогностическая вероятность программы составила 0,912 или 91,2%.

Пример 1. При обращении пациентки с возрастом 32 лет, жительницы села, у которой в анамнезе боли, диспареуния, нерегулярный цикл, возраст коитархе 16 лет, при наличии других заболеваний, без различных оперативных вмешательств, вероятность развития эндометриоза составила 91,3%.

Пример 2. При обращении пациентки с возрастом 25 лет, жительницы города, у которой в анамнезе отсутствуют боли, диспареуния, регулярный цикл, возраст коитархе 18 лет, при отсутствии других заболеваний, без различных оперативных вмешательств, вероятность развития эндометриоза составила 46,4%.

Полученные результаты были подвергнуты ROC-анализу, на основании которого построены ROC-кривые (рисунок 3.3.1).

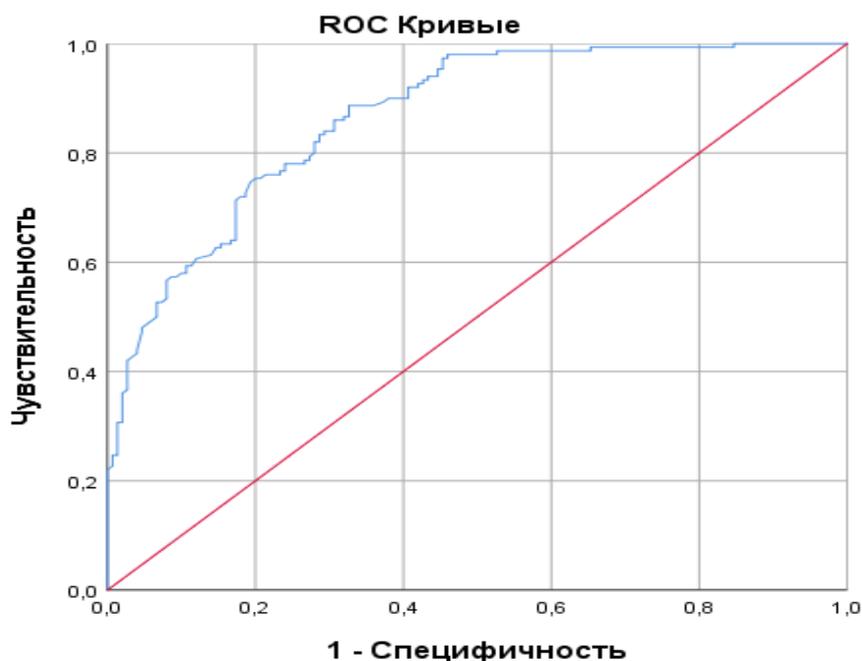


Рисунок 3.3.1. – ROC-кривые разработанной компьютерной программы «Клинико-anamнестический прогноз НГЭ у пациенток с бесплодием»

В разработанной прогностической модели площадь под ROC-кривой составила  $0,968 \pm 0,020$  [0,829: 0,906] (таблица 3.3.3), что свидетельствует о высокой прогностической способности разработанной модели

Таблица 3.3.3 – Площадь под ROC - кривой компьютерной программы «Клинико-anamнестический прогноз НГЭ у пациенток с бесплодием»

Область	Стандартная ошибка	p	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,868	0,020	0,000	0,829	0,906

Таким образом, результаты проведенного исследования позволили определить основные факторы, позволяющие прогнозировать наличие эндометриоза у инфертильных пациенток. На основании полученных данных разработана компьютерная программа «Клинико-анамнестический прогноз НГЭ у пациенток с бесплодием», которая обладает высокой чувствительностью, специфичностью и прогностической способностью в прогнозировании наличия эндометриоза у пациенток с бесплодием и может быть полезна в работе врача женской консультации для принятия своевременного решения о проведении лечебно-диагностической лапароскопии.

## **Резюме**

В результате проведенного исследования установлено, что эндометриоз превалирует в структуре бесплодия и морфологически подтверждается у 60,8% женщин с бесплодием, подвергшихся лечебно-диагностической лапароскопии. Установлено, другие клинические проявления эндометриоза отсутствуют у 58,7% женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием. Тазовая боль со средней степенью выраженности 7,0 баллов по ВАШ зарегистрирована у 41,3% женщин, дисменорея у 29,3%, диспареуния – у 31,3%, аномальные маточные кровотечения – у 12,7% женщин. Основными локализациями эндометриоза у инфертильных женщин были крестцово-маточные связки (80%), тазовая брюшина (60%), яичники (40,7%). Более половины пациенток с бесплодием страдали I-II стадию эндометриоза.

Клинико-анамнестическими особенностями пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием относительно пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием являются более старший возраст, наличие высшего образования, проживание в городе, нерегулярный менструальный цикл, низкая частота спонтанной беременности и внематочной беременности в анамнезе.

Не обнаружены ассоциации между полиморфизмом генов ферментов метаболизма эстрогенов: *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP19*, *SULT1A1* у инфертильных женщин с эндометриозом в сравнении с пациентками с трубно-перитонеальным бесплодием. Отсутствие данной взаимосвязи может свидетельствовать об отсутствии значимой роли гиперэстрогении в патогенезе эндометриоз-ассоциированного бесплодия, что может определять подходы к комбинированной терапии заболевания, исключая назначение препаратов, обладающих значимым антиэстрогенным действием.

Наиболее значимыми факторами в дооперационной диагностике эндометриоза у инфертильных пациенток является наличие синдрома хронических тазовых болей ( $\chi^2=21,677$ ,  $p<0,001$ ), возраст ( $\chi^2=14,172$ ,  $p<0,001$ ) и наличие сопутствующих гинекологических заболеваний ( $\chi^2=11,185$ ,  $p=0,001$ ), проживание в городе ( $\chi^2=6,788$ ,  $p=0,009$ ), наличие диспареунии ( $\chi^2=6,954$ ,  $p=0,008$ ), АМК ( $\chi^2=3,848$ ,  $p=0,050$ ), возраст полового дебюта ( $\chi^2=4,271$ ,  $p=0,039$ ), наличие сальпингэктомии в анамнезе ( $\chi^2=1,126$ ,  $p=0,04$ ). На основании полученных данных с применением логистической регрессии разработана компьютерная программа «Клинико-анамнестический прогноз НГЭ у пациенток с бесплодием», обладающая прогностической вероятностью 91,2%.

#### **ГЛАВА 4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ И НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ С ПРИМЕНЕНИЕМ ГЕСТАГЕНА (ДИЕНОГЕСТ) И АГОНИСТОВ ГОНАДОТРОПНОГО РЕЛИЗИНГ-ГОРМОНА.**

Исследование одобрено Этическим Комитетом Кемеровского государственного медицинского университета и проводилось на базе гинекологического отделения Кемеровского областного клинического перинатального центра им. Л.А.Решетовой в период с 2015 по 2018 годы. Дизайн исследования: рандомизированное, открытое, моноцентровое.

В исследование включено 150 пациенток с гистологически подтвержденным диагнозом эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Критерии включения в исследование: бесплодие, гистологически подтвержденный диагноз эндометриоза, желание пациентки участвовать в исследовании и соблюдать протокол лечения. Критерии исключения из исследования: возраст моложе 18 и старше 45 лет, мужской фактор бесплодия, хроническая ановуляция, непроходимость маточных труб, тяжелые экстрагенитальные заболевания, наличие противопоказаний к медикаментозной терапии. Рандомизация проводилась в две группы методом «конвертов».

III группу составили 75 женщин, которым после проведения хирургического лечения эндометриоза (абляция и/или эксцизия) назначались аГнРГ бусерелин или диферелин в дозе 3,75 мг 1 раз в 28 дней в течение 3 месяцев внутримышечно (подкожно). Во IV группу включены 75 женщин, которым после хирургического лечения назначали гестаген (диеногест) в дозе 2 мг в сутки в течение 6-ти месяцев непрерывно.

После проведения лечения проводилась оценка первичных и вторичных исходов. Первичные исходы - частота наступления беременности частота наступления беременности, частота регистрации сердцебиений плода в 12 недель, частота неразвивающейся беременности и живорождений

оценивались через год после завершения лечения. Вторичные исходы: частота клинических проявлений эндометриоза (абдоминальный болевой синдром, дисменорея, диспареуния, кровотечения), а также частота побочных эффектов оценивались ежемесячно в течение 6 месяцев после оперативного лечения. Оценка степени тяжести болевого синдрома проводилась согласно визуальной аналоговой шкалы боли (Huskisson E. C., 1974), оценка степени выраженности побочных эффектов согласно числовой ранговой шкалы, состоящей из последовательного ряда чисел от 0 до 10. Пациентам предлагалось оценить свои ощущения цифрами от 0 (нет ощущений) до 10 (максимально возможные ощущения).

Методы обследования пациенток включали общеклиническое и специальное гинекологическое обследования, ультразвунографию органов малого таза аппаратом «AlokaSSD 3500» (Япония), лапароскопию и гистероскопию с помощью эндоскопической техники фирмы «KARL STORZ» (Германия). Всем пациенткам перед включением в исследование проведена лапароскопия, коагуляция и/или иссечение очагов эндометриоза с гистологическим подтверждением диагноза.

По основным социально-гигиеническим характеристикам пациентки с эндометриоз-ассоциированным бесплодием, включенные в III и IV группы, статистически значимо не различались. Средний возраст женщин составил 30,0 и 31,0 год ( $p=0,808$ ). Рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ), частота ожирения также существенно между группами не различались.

Основные характеристики женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием, включенных в исследование, представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.1 – Основные социально-гигиенические характеристики женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием, включенных в исследование

Характеристика	III группа (n=75)	IV группа (n=75)	OR [95% ДИ]	p
Возраст, лет (Me [Q1-Q3])	30,0 [28–34]	31,0 [28–34]	-	0,808
Высшее образование, абс.(%)	59 (78,7)	54 (72,0)	1,434 [0,679–3,029]	0,636
Социальный статус, абс.(%)				
Работающие	67 (89,3)	66 (88,0)	1,142 [0,415–3,139]	0,964
Не работающие	7 (9,3)	8 (10,7)	0,862 [0,296–2,511]	
Учащиеся	1 (1,3)	1 (1,3)	1,000 [0,061–16,290]	
Семейное положение, абс.(%)				
Замужем	64 (85,3)	61 (81,3)	1,335 [0,563–3,168]	0,511
Не замужем	11 (14,7)	14 (18,7)	0,749 [0,316–1,777]	
Место проживания абс.(%)				
Город	70 (93,3)	69 (92,0)	1,217 [0,355–4,176]	0,754
Село	5 (6,7)	6 (8,0)	0,821 [0,239–2,817]	
Рост, см, Me [Q1-Q3]	165 [162–170]	165,0 [161–170]	-	0,525
Масса тела, кг, Me [Q1-Q3]	58,0 [54–68]	58,0 [54–68]	-	0,880
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Me [Q1-Q3]	21,3 [20,0–24,2]	21,6 [20,1–23,9]	-	0,803
Частота ожирения I-II, абс. (%)	6 (8,0)	4 (5,3)	1,543 [0,417–5,708]	0,363

Особенности менструальной и репродуктивной функции у пациенток, включенных в исследование, представлены в таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Характеристика менструальной и репродуктивной функции у пациенток III и IV групп

Характеристика	III группа (n=75)	IV группа (n=75)	OR [95% ДИ]	p
Возраст менархе, лет, Me [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]	13,0 [12–14]	13,0 [12–14]	-	0,631
Продолжительность менструации, дней, Me [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]	5,0 [4,0–5,0]	5,0 [4,0–6,0]	-	0,200
Продолжительность цикла, дней, Me [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]	28,0 [28,0–30,0]	28,0 [28,0–30,0]	-	1,000
Количество пациенток, имевших в анамнезе спонтанное наступление беременности, абс.(%)	21 (28,0)	35 (46,7)	0,44 [0,23–0,88]	0,018
Количество рожавших женщин, абс.(%)	32 (42,7)	45 (60,0)	0,49 [0,26–0,95]	0,213
Количество беременностей в анамнезе на 1 женщину, Me [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]	1,0 [1,0–2,0]	1,0 [1,0–3,0]	-	0,018
Количество родов в анамнезе на 1 женщину, Me [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]	0,0 [0,0–1,0]	1,0 [0,0–1,0]	-	0,015
Количество абортов в анамнезе на 1 женщину, Me [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]	0,0 [0,0–2,0]	0,0 [0,0–1,0]	-	0,426

Таблица 4.2 (продолжение) – Характеристика менструальной и репродуктивной функции у пациенток III и IV групп

Количество выкидышей на 1 пациентку, Me [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]	0,0 [0,0–4,9]	0,0 [0,0–4,9]	-	1,000
Количество женщин, имевших в анамнезе внематочную беременность, абс. (%)	4 (5,3)	9 (12,0)	0,41 [0,12–1,41]	0,397
Количество женщин, применявших гормональную контрацепцию, абс.(%)	11 (14,7)	5 (6,7)	2,41 [0,79–7,30]	0,113
Количество женщин, применявших внутриматочную контрацепцию, абс.(%)	2 (2,7)	4 (5,3)	0,49 [0,09–2,74]	0,681

По основным характеристикам менструального цикла (возрасту менархе, длительности менструального цикла и продолжительности менструации), количеству женщин, применявших гормональную и внутриматочную контрацепцию, пациентки обеих групп статистически значимо не различались. В IV группе зарегистрировано большее количество женщин, имевших спонтанную беременность в анамнезе и большее количество беременностей и родов в расчете на 1 пациентку.

Все женщины в обеих группах страдали бесплодием продолжительностью в среднем 3 года ( $p=0,300$ ). Частота синдрома тазовых болей статистически значимо не различалась между группами и составила 49,3% и 33,3% при одинаковой степени выраженности, оцениваемой в 7

баллов по шкале боли. Приблизительно 1/3 пациенток обеих групп страдали дисменореей и диспареунией, кровотечения имела каждая десятая женщина.

Частота клинических проявлений эндометриоза у пациенток обеих групп представлена в таблице 4.3.

Таблица 4.3 – Частота клинических проявлений эндометриоза у пациенток III и IV групп

Симптом	III группа (n=75)	IV группа (n=75)	OR [95% ДИ]	p
Бесплодие, абс.(%)	100,0 (75)	100,0 (75)	-	1,000
Продолжительность бесплодия, месяцы, Me [Q1-Q3]	12,0 [12,0–24,0]	12,0 [12,0–36,0]	-	0,940
Длительность от появления первых симптомов до диагностики эндометриоза, лет, Me [Q1-Q3]	3,0 [2,0–5,0]	3,0 [2,0–5,0]	-	0,300
Тазовая боль, абс.,%	37 (49,3)	25 (33,3)	1,95 [1,01–3,77]	0,051
Степень выраженности тазовой боли, баллы, Me [Q1-Q3]	7,0 [5,0–8,0]	7,0 [5,0–8,0]	-	0,949
Дисменорея, абс.(%)	30,7 (23)	28,0 (21)	1,14 [0,56–2,29]	0,720
Диспареуния, абс.(%)	36,0 (36,0)	26,7 (20)	1,55 [0,77–3,10]	0,218
Кровотечение, абс.(%)	14,7 (11)	10,7 (8)	1,439 [0,54–3,81]	0,461

Почти половина пациенток, страдающих эндометриоз-ассоциированным бесплодием, III и IV групп (44% и 41,3% соответственно) имели III и IV стадии заболевания.

Распределение эндометриоза по степени тяжести согласно классификации R-AFS (1996) у пациенток III и IV групп не имело статистически значимых различий ( $p=0,987$ ) представлено на рисунке 4.1.

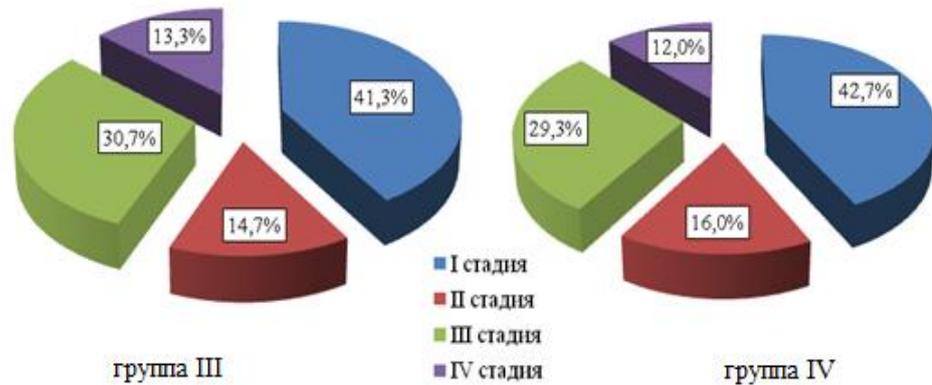


Рисунок 4.1 – Распределение эндометриоза по степени тяжести у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием III и IV групп согласно классификации R-AFS (1996)

Минимальная сохраненная функция (Least function score, LF) у пациенток III группы составила в среднем -  $12,4 \pm 4,4$  баллов, у пациенток IV группы –  $12,8 \pm 4,8$  баллов ( $p=0,765$ ).

Индекс фертильности (EFI) у пациенток III группы в среднем составил -  $6,1 \pm 3,6$  баллов, у пациенток IV группы –  $6,2 \pm 2,4$  баллов ( $p=0,860$ ).

Преимущественной локализацией очагов эндометриоза у бесплодных пациенток обеих групп была тазовая брюшина (60%), крестцово-маточные связки (88%) и яичник (44%). У пациенток III группы имела место статистически значимо более высокая частота поражения крестцово-маточных связок ( $p=0,014$ ).

Локализация эндометриоза у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием представлена в таблице 4.4.

Таблица 4.4 – Локализация эндометриоза у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием

Локализация эндометриоза	III группа (n=75)	IV группа (n=75)	OR [95% ДИ]	p
Тазовая брюшина, абс. (%)	45 (60,0)	45 (60,0)	1,00 [0,52–1,92]	1,000
Крестцово-маточные связки, абс. (%)	66 (88,0)	54 (72,0)	2,85 [1,21–6,74]	0,014
Яичник, абс. (%)	33 (44,0)	28 (37,3)	1,32 [0,69–2,65]	0,406
Кишечник, абс. (%)	1 (1,3)	1 (1,3)	1,00 [0,06–16,29]	1,000
Мочевыводящих путей, абс. (%)	0,0[0,0–0,0]	1,3 (1)	-	1,000
Другие локализации, абс. (%)	1 (1,3)	2 (2,7)	0,49 [0,04–5,56]	1,000

Частота наступления беременности в течение года в обеих группах существенно не различалась и составила в обеих группах 53,3% и 54,7%, OR 0,948 [0,49-1,80] (p=0,870). Частота регистрации сердцебиения плода в 12 недель и живорождения статистически значимо между группами не различались, однако у пациенток, получавших ГнРГ, имелась тенденция к увеличению частоты неразвивающейся беременности – в 17,3% и 9,3% случаев, OR 2,04 [0,76-5,43], при более низкой частоте живорождения (p=0,489).

Первичные исходы у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием при комбинированном лечении с применением аГнРГ и диеногеста представлены в таблице 4.5.

Таблица 4.5 – Первичные исходы у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием при комбинированном лечении с применением аГнРГ и диеногеста

Исход	III группа (n=75) Абс. (%)	IV группа (n=75) Абс. (%)	OR [95% ДИ]	p
Наступление беременности в течение года, % из них	40 (53,3)	41 (54,7)	0,95 [0,49–1,80]	0,870
Неразвивающаяся беременность, %	13 (17,3)	7 (9,3)	2,04 [0,76–5,43]	0,489
Регистрация сердцебиения плода в 12 недель, %	62 (82,7)	68 (90,7)	0,49 [0,18–1,31]	0,489
Живорождение, %	62 (82,7)	68 (90,7)	0,49 [0,18–1,31]	0,489

Вторичные исходы лечения пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием с применением ГнРГа и диеногеста не имели статистически значимых различий.

В обеих группах зарегистрировано статистически значимое уменьшение частоты клинических проявлений заболевания. Бесплодие через год после отмены медикаментозной терапии отмечалось менее чем у половины женщин 46,7% и 45,3% ( $p < 0,001$ ), дисменорея и диспареуния отсутствовали в обеих группах ( $p < 0,001$ ), частота кровотечений уменьшилась и наблюдалась только в 2,0% и 2,7% ( $p = 0,003$ ;  $p = 0,002$ ).

Вторичные исходы лечения пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием с применением ГнРГа и диеногеста представлены в таблице 4.6.

Таблица 4.6 – Вторичные исходы лечения пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием с применением а-ГнРГ и диеногеста

Исход	III группа (n=75) Абс. (%)			IV группа (n=75) Абс. (%)			OR [95% ДИ]	P <sub>I,II</sub>
	До лечения	После лечения	P до; после лечения	До лечения	После лечения	P до; после лечения		
Бесплодие	75 (100,0)	35 (46,7)	<0,001	75 (100,0)	34 (45,3)	<0,001	–	0,870
Тазовая боль	37 (49,3)	0,0	<0,001	25 (33,3)	0,0	<0,001	1,95 [1,01– 3,77]	0,051
Дисменорея	23 (30,7)	0,0	<0,001	21 (28,0)	0,0	<0,001	1,14 [0,56– 2,29]	0,720
Диспареуния	27 (36,0)	0,0	<0,001	20 (26,7)	0,0	<0,001	1,55 [0,77– 3,10]	0,218
АМК	11 (14,7)	2 (2)	0,003	8 (10,7)	2 (2,7)	0,002	1,44 [0,54– 3,81]	0,461

Клинически значимые побочные эффекты имели 92% (69) пациенток, которым проводилось лечение а-ГнРГ и 16% (12) женщин, получавших лечение диеногестом OR 60,375 [21,387- 170,441] (p<0,001). Наиболее значимыми побочными эффектами в III группе были приливы (82,7% (62)), снижение либидо (74,7% (56)) и потливость (60,0% (45)), в IV группе – снижение либидо (40% (30)).

Частота побочных эффектов при лечении пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием с применением ГнРГа была, напротив, статистически значимо выше, чем при лечении диеногестом (таблица 4.7).

Таблица 4.7 – Частота побочных эффектов у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием при лечении а-ГнРГ и диеногестом

Побочный эффект	III группа (n=75)		IV группа (n=75)		OR [95% ДИ]	p
	абс	%	абс	%		
Потливость	45	60,0	0	0,0		<0,001
Приливы	62	82,7	4	5,2	84,65 [26,24– 273,11]	<0,001
Сердцебиения	32	42,7	0	0		<0,001
Изменения настроения	33	44,0	12	16,0	4,13 [1,92– 8,87]	<0,001
Снижение либидо	56	74,7	30	40,0	4,42 [2,21– 8,87]	<0,001
Итого	69	92,0	12	16,0	60,38 [21,39– 170,4]	<0,001

В исследование были включены только пациентки с верифицированным гистологически диагнозом эндометриоз-ассоциированного бесплодия при исключении других форм бесплодия. Ранее несколько контролируемых испытаний показали снижение фертильности у женщин с эндометриозом в диапазоне от 2 до 10% [196].

Результаты проведенного исследования показали, что почти половина женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием имеют III-IV стадии эндометриоза. Преимущественной локализацией очагов эндометриоза у бесплодных пациенток обеих групп была тазовая брюшина, крестцово-маточные связки и яичник. Ранее проведенное исследование Meuleman С. (2009) показало, что у 37% пациенток с бесплодием, без предварительного хирургического диагноза эндометриоза, подвергшихся диагностической лапароскопии, выявляется III-IV стадия эндометриоза [131].

Несмотря на проведенную рандомизацию, пациентки III группы имели статистически значимо более высокую частоту поражения крестцово-маточных связок 88% (66) ( $p=0,014$ ), а пациентки IV группы - большее количество женщин со спонтанной беременностью в анамнезе и большее количество беременностей и родов в расчете на 1 пациентку. По остальным характеристикам группы были сходные.

В настоящее время общепринято, что хирургический и медикаментозные методы лечения эндометриоза не должны противопоставляться. Преимущества и недостатки каждого метода должны быть тщательно взвешены до начала лечения с учетом индивидуальных особенностей случая. Это позволит свести до минимума отрицательные результаты, и, напротив, максимально достичь положительных [139]. Общепризнано, что медикаментозное лечение после операции не улучшает фертильность, однако все пациентки, включенные в исследование, имели проявления болевого синдрома (межменструальные тазовые боли, дисменорею, диспареунию), в связи с чем было принято решение о назначении медикаментозной терапии после проведения хирургического лечения.

После комбинированного подхода, включающего хирургическое лечение (аблацию и/или эксцизию) очагов эндометриоза с последующей медикаментозной терапией ГнРГа или диеногестом беременность в обеих группах спонтанно наступила более чем в половине случаев (53,3-54,7% (40-41)). Проведенное ранее ретроспективное когортное исследование продемонстрировало значительно более низкую вероятность беременности в течение трехлетнего периода у пациенток с бесплодием, связанного с эндометриозом, по сравнению с пациентками, страдающими необъяснимым бесплодием (36% (27) против 56% (42),  $p < 0,05$ ) [196].

Вопрос комбинированного подхода к лечению эндометриоз-ассоциированного бесплодия до настоящего времени однозначно не решен и широко обсуждается в литературе. В исследовании, проведенном в Китае Не

L.Q (2018), показано, что терапия ГнРГа после консервативной лапароскопической операции может значительно увеличить частоту наступления беременности у бесплодных женщин с умеренным или тяжелым эндометриозом. Однако доказано, что у пациенток с легкими формами эндометриоза терапия ГнРГа не улучшает прогноз. Первые 6 месяцев после лапароскопической операции или после прекращения лечения ГнРГа являются оптимальным временным интервалом для наступления беременности, а более длительное время от прекращения терапии связано с меньшей вероятностью спонтанной беременности [89].

Исследование случай-контроль, проведенное Yang Y. (2019) на 130 пациентках, продемонстрировало преимущества комбинированного подхода в отношении общей эффективности, частоты наступления беременности, частоты рецидивов, а также уровней сывороточных маркеров IL-17, IL-6 и TNF- $\alpha$ . Статистически значимой разницы в частоте побочных реакциях между двумя группами выявлено не было ( $p = 0,730$ ) [142].

В исследовании Артымук Н.В. и соавт. (2016, 2017) показана сходная эффективность комбинированного подхода к лечению эндометриоз-ассоциированного бесплодия с применением диеногеста и аГнРГ после хирургического лечения. Частота спонтанной беременности в течение года составила около 30,7% (23) в обеих группах, однако у пациенток, получавших аГнРГ, имелись значительные побочные эффекты, а также статистически значимо чаще регистрировалась неразвивающаяся беременность, что, вероятно, было обусловлено гипоэстрогенным влиянием препарата на эндометрий [11, 23].

В исследовании Muller V. (2017) у 144 пациенток после проведения цистэктомии по поводу эндометриомы, которые планировались на проведение ЭКО, были получены сходные результаты. После хирургического лечения пациентки были распределены в 3 группы: в одной группе был назначен диеногест, в другой - ГнРГа, третья группа женщин лечения не получала. В результате у пациенток, получавших диеногест, беременность

была зарегистрирована в 2,5 раза чаще (44,7% против 16,7%,  $p = 0,012$ ), а частота родов была в три раза выше (36,8% против 11,1%,  $p = 0,013$ ) по сравнению с пациентками, получавшими ГнРГа [81].

В исследовании, проведенном Хие Н. (2019), напротив, показаны преимущества при комбинированном подходе трипторелина перед гестриноном и мифепристоном. У пациенток, получавших трипторелин, была выше частота наступления беременности, меньше частота рецидивов при сходной частоте побочных эффектов [66]. Тем не менее, гормональную терапию антигонадотропинами большинство профессиональных ассоциаций не рекомендует пациенткам с эндометриозом и бесплодием для увеличения шансов на самопроизвольную беременность, в том числе после операции [111, 115, 148].

Лечение эндометриоз-ассоциированного бесплодия должно быть междисциплинарным и учитывать наличие болевого синдрома, продолжительность бесплодия, общую оценку бесплодной пары, различные фенотипы эндометриозных поражений, желание применять «агрессивные» методы лечения [110, 140, 209].

### **Резюме.**

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что комбинированное лечение эндометриоз-ассоциированного бесплодия с применением хирургического метода (коагуляции и иссечения очагов эндометриоза) с последующим назначением а-ГнРГ или диеногеста является высокоэффективным в уменьшении клинических проявлений эндометриоза (тазовых болей, дисменореи, диспареунии, кровотечений). Спонтанная беременность наступает более чем у половины пациенток. Комбинированное лечение эндометриоз-ассоциированного бесплодия у пациенток с индексом фертильности  $6,1 \pm 3,6$  баллов и  $6,2 \pm 2,4$  баллов с использованием хирургического подхода (коагуляция и иссечение очагов эндометриоза) с последующей медикаментозной терапией с применением диеногеста или агонистов гонадотропного релизинг-гормона приводит к сходной частоте

наступления беременности в течение года в обеих группах - 53,3% и 54,7%. У пациенток, получавших а-ГнРГ, зарегистрирована значительно более высокая частота побочных эффектов, которая влияла на качество жизни (92%), тенденция к большей частоте неразвивающейся беременности (17,3%) и меньшей частоте живорождений (82,7%), чем у пациенток, получавших диеногест. Среди побочных эффектов а-ГнРГ наиболее часто регистрировались приливы (82,7%), снижение либидо (74,2%), потливость (60,0%), изменение настроения (44,0%), сердцебиения (42,7%). У женщин, получавших диеногест, наиболее часто диагностировалось снижение либидо (30,0%). Для подтверждения преимуществ назначения гестагенов в комбинированной терапии пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием и тазовой болью требуется проведение дальнейших расширенных рандомизированных многоцентровых исследований.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Общепризнанно, что эндометриоз является значимой причиной бесплодия [1, 6, 210]. Патогенез эндометриоз-ассоциированного бесплодия в настоящее время при наличии множества теорий, объясняющих нарушение фертильности при этом заболевании, остается неясным. В патогенезе эндометриоза в настоящее время уделяется большое внимание генетическим факторам, выявлено большое количество генов-кандидатов, среди которых особое место занимает полиморфизм генов метаболизма эстрогенов цитохрома P450 [1-14, 70, 207]. Цитохромы P450 катализируют образование гидроксипроизводных стероидных гормонов, в частности эстрогенов, при этом образуются метаболиты, которые являются производными эстрогенов, и обладают большей по сравнению с ними пролиферативной активностью [215]. Различные полиморфизмы генов метаболизма эстрогенов выявлены при многих гормонозависимых заболеваниях, включая эндометриоз [70, 173]. Однако остается мало изученным роль этих генов в генезе эндометриоз-ассоциированного бесплодия.

Подходы к лечению бесплодия при эндометриозе, также остается дискуссионными [111, 115]. Ряд авторов предлагают применение вспомогательных репродуктивных технологий при любой форме ЭАБ [28]. Однако общепризнано, что золотым стандартом диагностики ЭАБ является лапароскопия, а также, что хирургическое лечение (абляция и/или эксцизия очагов эндометриоза) эффективна в улучшении репродуктивной функции у этих пациенток [28, 111]. По мнению большинства профессиональных медицинских сообществ, медикаментозная терапия эндометриоза не улучшает фертильность при ЭАБ [111, 115, 148]. Считается, что рутинное предоперационное и послеоперационное назначение гормональной терапии также не повышает показатели спонтанной беременности у этих пациенток [37,].

Результаты проведенного нами исследования показали, что доля морфологически верифицированного эндометриоза у женщин, подвергшихся лапароскопии по поводу бесплодия, составила 60,8%. При этом, другие клинические проявления эндометриоза (тазовая боль, кровотечения) отсутствовали у 58,7% женщин. Тазовая боль со средней степенью выраженности 7,0 баллов по ВАШ зарегистрирована у 41,3% женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием, дисменореей страдали 29,3%, диспареунией - 31,3%, аномальными маточными кровотечениями - 12,7% женщин. Основными локализациями эндометриоза были крестцово-маточные связки (80%), тазовая брюшина (60%), яичники (40,7%). Более половины пациенток с бесплодием имели I-II стадию эндометриоза. При этом, при проведении лапароскопии, установлено, что минимальная сохраненная функция (Least function score, LF) у пациенток III группы составила в среднем -  $12,4 \pm 4,4$  баллов, у пациенток IV группы -  $12,8 \pm 4,8$  баллов ( $p=0,765$ ). Индекс фертильности (EFI) у пациенток III группы в среднем составил -  $6,1 \pm 3,6$  баллов, у пациенток IV группы -  $6,2 \pm 2,4$  баллов ( $p=0,860$ ).

Проведенные ранее исследования также свидетельствовали о частой диагностике малых форм эндометриоза у больных с бесплодием и выявлении болевого синдрома далеко не у всех пациенток с эндометриозом и бесплодием [196].

Нами не обнаружена ассоциация между полиморфизмом генов ферментов метаболизма эстрогенов: *CYP1A1* ( $T \rightarrow 264 C$ ), *CYP1A2* ( $C \rightarrow 734A$ ), *CYP19* ( $C \rightarrow 10 T$ ), *SULT1A1* ( $G \rightarrow 638 A$ ) у бесплодных женщин с эндометриозом в сравнении с пациентками с трубно-перитонеальным бесплодием. Отсутствие данной взаимосвязи может свидетельствовать об отсутствии значимой роли гиперэстрогении в патогенезе эндометриоз-ассоциированного бесплодия, что может определять подходы к комбинированной терапии заболевания, исключая назначение препаратов, обладающих значимым антиэстрогенным действием.

Следует отметить, что ранее Зотовой О.А. и соавт. (2016) была показана взаимосвязь данных полиморфизмов с наличием аденомиоза [28]. Напротив, Кублинский К.С. (2015, 2017, 2019) изучал другие полиморфизмы тех же генов *CYP1A1 (A-4889G)*, *CYP1A2 (C-734A)*, *SULT1A1 (G-638A)* и *SULT1E1 (C-174T)* и не выявил их взаимосвязи с эффективностью лечения эндометриоз-ассоциированного бесплодия у женщин [12-14].

Результаты проведенного нами исследования показали, что основополагающими в дооперационной диагностике эндометриоза являются клиничко-anamнестические факторы. Так, наиболее значимыми факторами в дооперационной диагностике эндометриоза у бесплодных пациенток является наличие синдрома хронических тазовых болей ( $\chi^2=21,677$ ,  $p<0,001$ ), возраст ( $\chi^2=14,172$ ,  $p<0,001$ ) и наличие сопутствующих гинекологических заболеваний ( $\chi^2=11,185$ ,  $p=0,001$ ), проживание в городе ( $\chi^2=6,788$ ,  $p=0,009$ ), наличие диспареунии ( $\chi^2=6,954$ ,  $p=0,008$ ), АМК ( $\chi^2=3,848$ ,  $p=0,050$ ), возраст полового дебюта ( $\chi^2=4,271$ ,  $p=0,039$ ), наличие сальпингэктомии в анамнезе ( $\chi^2=1,126$ ,  $p=0,04$ ). С применением логистической регрессии разработана компьютерная программа «Клиничко-anamнестический прогноз НГЭ у пациенток с бесплодием», обладающая прогностической вероятностью 91,2%.

В настоящее время все профессиональные медицинские сообщества, опираясь на данные клинических исследований, не поддерживают медикаментозное лечение для повышения фертильности у пациенток с эндометриозом [145, 169, 184]. Однако результаты проведенного нами исследования показали, что комбинированное лечение эндометриоз-ассоциированного бесплодия с применением хирургического метода (коагуляции и иссечения очагов эндометриоза) с последующим назначением ГнРГа или диеногеста является высокоэффективным в уменьшении как клинических проявлений эндометриоза (тазовых болей, дисменореи, диспареунии, кровотечений), так и влечении эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Спонтанная беременность наступает более чем у половины

пациенток не зависимо от типа медикаментозной терапии: у пациенток в группе ГнРГа – у 53,3%, в группе диеногеста – у 54,7% ( $p=0,870$ ). Данный подход является существенно более эффективным, чем только хирургическое лечение. Так, по данным G.David Adamson (2010), при индексе фертильности 6 баллов, частота наступления спонтанной беременности в течение года составляет 29,5%, в течение двух лет – 48,0%, а в течение трех лет- 54,5% [39].

У пациенток, получавших ГнРГа, зарегистрирована значительно более высокая частота побочных эффектов, которая влияла на качество жизни (92%), тенденция к большей частоте неразвивающейся беременности (17,3%) и меньшей частоте живорождений (82,7%), чем у пациенток, получавших диеногест. Среди побочных эффектов ГнРГа наиболее часто регистрировались приливы (82,7%), снижение либидо (74,2%), потливость (60,0%), изменение настроения (44,0%), сердцебиения (42,7%). У женщин, получавших диеногест, наиболее часто диагностировалось снижение либидо (30,0%), что, однако, не оказывало существенного влияния на качество жизни, поскольку болевой синдром у этих пациенток был практически купирован. Высокая частота побочных эффектов агонистов ГнРГ зарегистрирована и в ранее проведенных исследованиях [148]. Для устранения вазомоторных проявлений на фоне приема ГнРГа рекомендовано назначение add-back терапии, однако остается до конца не ясной эффективность такого комбинированного подхода в отношении симптомов эндометриоза, поскольку назначение эстрогенов может нивелировать лечебное влияние ГнРГа на эндометриоидные гетеротопии [150, 151].

Считается, что для подтверждения преимуществ назначения гестагенов в комбинированной терапии пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием и тазовой болью требуется проведение дальнейших расширенных рандомизированных многоцентровых исследований [84].

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что у женщин, подвергшихся лапароскопии по поводу бесплодия, частота морфологически верифицированного эндометриоза составляет 60,8%. Несмотря на значительное снижение фертильности по данным лапароскопического исследования (минимальная сохраненная функция –  $12,8 \pm 5,6$  баллов и индекс фертильности –  $6,7 \pm 2,6$  баллов), другие клинические проявления эндометриоза отсутствуют более чем у половины пациенток. При эндометриоз-ассоциированном бесплодии основными локализациями эндометриоза являются крестцово-маточные связки, тазовая брюшина и яичники. Доказано отсутствие взаимосвязи полиморфизма генов ферментов метаболизма эстрогенов: *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP19*, *SULT1A1* и эндометриоз-ассоциированного бесплодия, что указывает на отсутствие роли гиперэстрогении в патогенезе нарушения фертильности у этих пациенток. Определяющим в дооперационной диагностике эндометриоза является оценка клиничко-анамнестических факторов: наличие типичных клинических проявлений заболевания (синдрома хронических тазовых болей, диспареунии, АМК), возраст пациентки и возраст коитархе, наличие сопутствующих гинекологических заболеваний, проживание в городе. Дооперационная диагностика эндометриоза с целью отбора пациенток на оперативное лечение может проводиться с применением компьютерной программы «Клиничко-анамнестический прогноз НГЭ у пациенток с бесплодием», разработанной с применением бинарной логистической регрессии и включающей девять клиничко-анамнестических факторов, которая обладает высокой чувствительностью и специфичностью. Комбинированный подход к лечению пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием является высокоэффективным в отношении купирования болевого синдрома, беременность наступает более чем у половины женщин в течение года. Эффективность лечения не зависит от типа медикаментозной терапии (а-ГнРГ или диеногест), однако при назначении а-ГнРГ побочные нейровегетативные симптомы встречаются

значительно чаще, и имеется тенденция к увеличению частоты неразвивающейся беременности.

## ВЫВОДЫ

1. Доля морфологически верифицированного эндометриоза у пациенток, подвергшихся лапароскопии по поводу бесплодия, составляет 60,8%. Другие клинические проявления эндометриоза отсутствуют у 58,7% женщин при минимальной сохраненной функции –  $12,8 \pm 5,6$  баллов и индексе фертильности –  $6,7 \pm 2,6$  баллов. Основными локализациями эндометриоза у женщин с бесплодием являются крестцово-маточные связки (80%), тазовая брюшина (60%), яичники (40,7%). Более половины пациенток с бесплодием имеют I-II стадию эндометриоза.
2. Пациентки, страдающие эндометриоз-ассоциированным бесплодием в сравнении с женщинами с трубно-перитонеальным бесплодием, характеризуются более старшим возрастом 31 [28-34] и 29 [26-32] ( $p=0,002$ ), наличием высшего образования – 75,3% и 62,0 ( $p=0,027$ ), проживанием в городе – 92,7% и 79,3% ( $p=0,001$ ), более высокой частотой нарушения ритма менструаций – 11,3% и 3,4% ( $p=0,017$ ), более низкой частотой спонтанных выкидышей – 37,3% и 50,0% ( $p=0,027$ ) и внематочных беременностей – 3,3% и 12,6% ( $p=0,016$ ).
3. Частоты аллелей вариантов генов, кодирующих ферменты метаболизма эстрогенов: *CYP1A1* (T → 264 C), *CYP1A2* (C → 734A), *CYP19* (C → 10 T), *SULT1A1* (G → 638 A), у бесплодных женщин с эндометриозом статистически значимо не отличаются от пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием.
4. Основными факторами риска эндометриоз-ассоциированного бесплодия являются клиничко-анамнестические факторы: наличие синдрома хронических тазовых болей ( $\chi^2=21,677$ ,  $p<0,001$ ), возраст ( $\chi^2=14,172$ ,  $p<0,001$ ), наличие сопутствующих гинекологических заболеваний ( $\chi^2=11,185$ ,  $p=0,001$ ), проживание

в городе ( $\chi^2=6,788$ ,  $p=0,009$ ), наличие диспареунии ( $\chi^2=6,954$ ,  $p=0,008$ ), АМК ( $\chi^2=3,848$ ,  $p=0,050$ ), возраст полового дебюта ( $\chi^2=4,271$ ,  $p=0,039$ ), наличие сальпингэктомии в анамнезе ( $\chi^2=1,126$ ,  $p=0,04$ ).

5. Компьютерная программа «Клинико-анамнестический прогноз НГЭ у пациенток с бесплодием», разработанная с применением бинарной логистической регрессии, включающая девять клинико-анамнестических факторов, обладает чувствительностью – 81,5%, специфичностью – 71,4% и прогностической вероятностью – 91,2% в дооперационной диагностике эндометриоза.
6. Комбинированный подход к лечению бесплодия у женщин с эндометриозом с применением гестагена (диеногеста) и агонистов гонадотропного релизинг-гормона является высокоэффективным в отношении основных симптомов заболевания не зависимо от типа медикаментозной терапии. Спонтанная беременность в течение года наступает у пациенток с индексом фертильности  $6,1 \pm 3,6$  баллов и  $6,2 \pm 2,4$  баллов соответственно в 53,3% и 54,7% ( $p=0,870$ ). У пациенток, получавших агонисты гонадотропного релизинг гормона, зарегистрирована значительно более высокая частота побочных эффектов (92%), тенденция к большей частоте неразвивающейся беременности (17,3%) и меньшей частоте живорождений (82,7%), относительно пациенток, получавших диеногест.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациенткам с бесплодием следует применять компьютерную программу дооперационной диагностики эндометриоза «Клинико-anamнестический прогноз НГЭ у пациенток с бесплодием».
2. При выявлении высокого риска эндометриоза у пациентки с бесплодием при отсутствии показаний к применению вспомогательных репродуктивных технологий следует рекомендовать оперативное лечение.
3. У пациенток с бесплодием и гистологически подтвержденным диагнозом эндометриоза целесообразно применять комбинированный подход: после коагуляции и иссечения очагов эндометриоза назначать диеногест в непрерывном режиме в дозе 2 мг в сутки в течение 6 месяцев.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- АМК – аномальное маточное кровотечение
- ВАШ – визуально-аналоговой шкалы боли
- ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза
- ВМК – внутриматочный контрацептив
- ВМС – внутриматочная маточная система
- ГнРГа – агонисты гонадотропин-рилизинг-гормонов
- ИМТ – индекс массы тела
- ИППП – инфекции передающиеся половым путем
- ИФА – иммуноферментный анализ
- КОК – комбинированные оральные контрацептивы
- МВА – мануальная вакуум аспирация
- МВС – мочевыделительная система
- МЦ – менструальный цикл
- НГЭ – наружный генитальный эндометриоз
- НПВП – нестероидными противовоспалительными препаратами
- ОМТ – органы малого таза
- ПГ (Р) – прогестерон
- ССС – сердечно - сосудистая система
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ЭВМ – Электронно-вычислительная машина
- ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение
- ЭС (Е2) – эстрадиол
- ЭШМ – эрозия шейки матки
- ER – рецептор эстрогена
- EFI – endometriosis index fertility (индекс фертильности при эндометриозе)
- LF – Least function score (минимальная сохраненная функция)
- PGE2 – простагландин E2
- PR – рецептор прогестерона

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Адамян, Л. В. Патогенетические аспекты эндометриоз-ассоциированного бесплодия / Л. В. Адамян, Д. Ф. Салимова, Л. М. Кондратович // Проблемы репродукции. — 2015. — Т. 21, № 6. — С. 90–96.
2. Артымук, Н. В. Клинические нормы. Акушерство и гинекология / Н. В. Артымук, Т. Е. Белокриницкая. — 2-е изд., перераб. и доп. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 272 с.
3. Артымук, Н. В. Современные возможности медикаментозного контроля эндометриоза / Н. В. Артымук, О. А. Тачкова, Л. Н. Данилова // Доктор.РУ. — 2015. — № 11. — С. 39–44.
4. Беженарь, В. Ф. Сочетание наружного генитального эндометриоза и синдрома поликистозных яичников в структуре женского бесплодия / В. Ф. Беженарь, А. С. Калугина, А. А. Маколкин // Акушерство и гинекология. — 2020. — № 11. — С. 20–25.
5. Бесплодие в Кемеровской области / Т. А. Устинова, Н. В. Артымук, В. В. Власова, А. Я. Пыжов // Мать и Дитя в Кузбассе. — 2010. — № 1. — С. 37–39.
6. Бесплодный брак: версии и контраверсии / под ред. В. Е. Радзинского. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 404 с.
7. Гинекология. Фармакотерапия без ошибок : руководство для врачей / под ред. Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Н. Прилепской, И. И. Баранова. — Москва : Е-нота, 2020. — 544 с.
8. Даржаев, З. Ю. Частота бесплодия в браке среди городского и сельского населения Республики Бурятия: результаты популяционного исследования / З. Ю. Даржаев // Фундаментальная и клиническая медицина. — 2017. — Т. 2, № 4. — С. 14–21.

9. Денисова, В. М. Наружный генитальный эндометриоз: различные грани проблемы / В. М. Денисова, М. И. Ярмолинская // Журнал акушерства и женских болезней. — 2015. — Т. 64, № 1. — С. 44–52.
10. Колода, Ю. А. Эндометриоз и беременность: готовимся к шторму! / Ю. А. Колода // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. — 2016. — № 4. — С. 139–145.
11. Комбинированное лечение пациенток с эндометриозом и бесплодием с применением агонистов гонадотропин-рилизинг гормона и диеногеста / Н. В. Артымук, Л. Н. Данилова, В. О. Червов и др. // Проблемы репродукции. — 2016. — Т. 22, № 5. — С. 93–97.
12. Кублинский, К. С. Аллельный полиморфизм генов ферментов метаболизма эстрогенов при генитальном эндометриозе / К. С. Кублинский, В. В. Новицкий, О. И. Уразова // Патогенез. — 2015. — Т. 13, № 3. — С. 41–44.
13. Кублинский, К. С. Молекулярно-генетические факторы и персонифицированный подход к лечению генитального эндометриоз у женщин репродуктивного возраста : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.01 / К. С. Кублинский. — Томск, 2019. — 303 с.
14. Кублинский, К. С. Полиморфизм генов ферментов метаболизма эстрогенов у пациенток с эндометриозом / К. С. Кублинский, О. И. Уразова, В. В. Новицкий, И. Г. Куценко // Мать и Дитя в Кузбассе. — 2017. — № 4. — С. 34–42.
15. Кузнецова, Д. Е. Лечение хронической тазовой боли у пациенток с тяжелыми формами наружного генитального эндометриоза / Д. Е. Кузнецова, Т. А. Макаренко, С. В. Прокопенко // Фарматека. — 2019. — Т. 26, № 13. — С. 53–57.
16. Кузнецова, И. В. Генитальный эндометриоз и хроническая тазовая боль: клиническая лекция / И. В. Кузнецова, Е. А. Ховрина, А. С. Кирпиков // Гинекология. — 2010. — 12, № 5. — С. 44–51.

17. Менеджмент эндометриом / С. О. Дубровина, Ю. Д. Берлим, В. С. Гимбут и др. // Гинекология. — 2017. — Т. 19, № 4. — С. 30–35.
18. Наружный генитальный эндометриоз в ювенильном периоде / М. И. Ярмолинская, М. А. Тарасова, М. А. Кохреидзе и др. // Журнал акушерства и женских болезней. — 2007. — Т. 64, № 3. — С. 56–64.
19. Осложнения беременности и родов у пациенток с генитальным эндометриозом / Н. В. Мартынова, И. С. Липатов, Ю. В. Тезиков и др. // Современные проблемы науки и образования. — 2017. — № 1. — С. 28.
20. Прогнозирование рецидива эндометриоидных кист яичников / С. О. Дубровина, Ю. Д. Берлим, Л. В. Красильникова и др. // Фарматека. — 2017. — № 12. — С. 51–55.
21. Распространенность и характеристика бесплодия у женщин молодого фертильного возраста, проживающих в Забайкальском крае / Н. И. Фролова, Т. Е. Белокриницкая, Л. И. Анохова и др. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2014. — № 4. — С. 54–58.
22. Связь аллельного полиморфизма генов ангиогенных факторов с развитием генитального эндометриоза, его клиническими проявлениями и эффективностью лечения / К. С. Кублинский, О. И. Уразова, И. Д. Евтушенко и др. // Бюллетень сибирской медицины. — 2017. — Т. 16, № 4. — С. 184–194.
23. Сравнительная оценка комбинированного лечения пациенток, страдающих эндометриозом и бесплодием, с применением агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона и диеногеста / Н. В. Артымук, Л. Н. Данилова, В. О. Червов и др. // Проблемы репродукции. — 2017. — Т. 23, № 2. — С. 61–65.
24. Филлипов, О. С. Причины и факторы развития бесплодия среди населения Сибири / О. С. Филлипов // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2002. — № 3. — С. 47.
25. Фролова, Н. И. Распространенность и характеристика бесплодия у

- женщин молодого фертильного возраста, проживающих в Забайкальском крае / Н. И. Фролова, Т. Е. Белокриницкая, Л. И. Анохова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2014. — № 4. — С. 54–58.
26. Эл-Джефут, М. Новое о теориях патогенеза эндометриоза / М. Эл-Джефут, Н. В. Артымук // Фундаментальная и клиническая медицина. — 2019. — Т. 4, № 3. — С. 77–82.
27. Эндометриоз : клинические рекомендации. № 80 / ООО «Российское общество акушеров-гинекологов» (РОАГ). — Москва, 2020. — 60 с.
28. Эндометриоз. Патогенез, диагностика, лечение / Н. В. Артымук, В. Ф. Беженарь, Ю. Д. Берлим и др. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. — 352 с.
29. Эндометриоз у детей и подростков. Новые гипотезы и практические наблюдения / Е. О. Данилушкина, З. К. Батырова, Н. А. Буралкина и др. // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2015. — № 6. — С. 26–29.
30. Эффективность комбинированного лечения бесплодия, ассоциированного с эндометриозом / Н. В. Артымук, Л. Н. Данилова, В. О. Червов и др. // Фарматека. — 2017. — № 12. — С. 56–61.
31. Эффективность лечения бесплодия, обусловленного рецидивирующим наружным генитальным эндометриозом / М. Р. Оразов, В. Е. Радзинский, М. Б. Хамошина и др. // Гинекология. — 2019. — Т. 21, № 1. — С. 38–43.
32. 2013 assisted reproductive technology national summary report [Electronic Resource] / Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. - Atlanta (GA): US Department of Health and Human Services; 2015. — URL: [http://www.cdc.gov/art/pdf/2013\\_report/art\\_2013\\_national\\_summary\\_report.pdf](http://www.cdc.gov/art/pdf/2013_report/art_2013_national_summary_report.pdf) (date accessed: 11.12.2019).

33. 2016 update on medical overuse: a systematic review / D. J. Morgan, S. S. Dhruva, S. M. Wright, D. Korenstein // *JAMA Intern. Med.* — 2016. — Vol. 176, № 11. — P. 1687–1692.
34. A focus on the distinctions and current evidence of endometriosis in adolescents / V. de Sanctis, M. Matalliotakis, A. T. Soliman et al. // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* — 2018. — Vol. 51. — P. 138–150.
35. A mutant single nucleotide polymorphism of follicle-stimulating hormone receptor is associated with a lower risk of endometriosis. / H. S. Wang, B. H. Cheng, H. M. Wu et al. // *Fertil Steril.* — 2011. — Vol. 95, № 1. — P. 455–457.
36. A new approach to the management of ovarian endometrioma to prevent tissue damage and recurrence / G. Benagiano, F. Petraglia, S. Gordts, I. Brosens // *Reprod. Bio. Med. Online.* — 2016. — Vol. 32. — P. 556–562.
37. A systematic review on endometriosis during pregnancy: diagnosis, misdiagnosis, complications and outcomes / U. L. R. Maggiore, S. Ferrero, G. Mangili et al. // *Hum. Reprod. Update.* — 2016. — Vol. 22, № 1. — P. 70–103.
38. Abu Hashim, H. Aromatase inhibitors for endometriosis-associated infertility. Do we have sufficient evidence? / H. Abu Hashim // *Int. J. Fertil. Steril.* — 2016. — Vol. 10, № 3. — P. 270–277.
39. Adamson, G. D. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system / G. D. Adamson, D. J. Pasta // *Fertil. Steril.* — 2010. — Vol. 94. — P. 1609–1615.
40. Adenomyosis and subfertility: a systematic review of prevalence, diagnosis, treatment and fertility outcomes / A. Maheshwari, S. Gurunath, F. Fatima, S. Bhattacharya // *Hum. Reprod. Update.* — 2012. — Vol. 18, № 4. — P. 374–392.
41. Adenomyosis and subfertility: evidence of association and causation / C. Tomassetti, C. Meuleman, D. Timmerman, T. D'Hooghe // *Semin. Reprod. Med.* — 2013. — Vol. 31, № 2. — P. 101–108.

42. Adenomyosis: epidemiological factors / P. Vercellini, P. Viganò, E. Somigliana et al. // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* — 2006. — Vol. 20, № 4. — P. 465–477.
43. Adenomyosis: fertility and obstetric outcome: a comprehensive literature review / L. Buggio, E. Monti, U. Gattei et al. // *Minerva Ginecol.* — 2018. — Vol. 70, № 3. — P. 295–302.
44. Adenomyosis in the baboon is associated with primary infertility / B. F. Barrier, M. J. Malinowski, E. J. Dick et al. // *Fertil. Steril.* — 2004. — Vol. 82 (suppl. 3). — P. 1091–1094.
45. Adolescent endometriosis in China: a retrospective analysis of 63 cases / Y. Yang, Y. Wang, J. Yang et al. // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* — 2012. — Vol. 25. — P. 295–299.
46. Adverse effects of endometriosis on pregnancy: a case-control study / M. Miura, T. Ushida, K. Imai et al. // *BMC Pregnancy Childbirth.* — 2019. — Vol. 19, № 1. — P. 373.
47. Adverse obstetrical outcomes for women with endometriosis and adenomyosis: a large cohort of the Japan Environment and Children's Study, Japan Environment and Children's Study Group / T. Harada, F. Taniguchi, H. Amano et al. // *PLoS One.* — 2019. — Vol. 14, № 8. — e0220256.
48. Ahn, S. H. Biomarkers in endometriosis: challenges and opportunities / S. H. Ahn, V. Singh, C. Tayade // *Fertil. Steril.* — 2017. — Vol. 107, № 3. — P. 523–531.
49. Analysis of gene expression in the endocervical epithelium of women with deep endometriosis / A. Kopelman, M. J. Girão, T. C. Bonetti et al. // *Reprod. Sci.* — 2016. — Vol. 23, № 9. — P. 1269–1274.
50. Arguments for a left lateral predisposition of endometrioma / I. M. Matalliotakis, H. Cakmak, E. E. Koumantakis et al. // *Fertil. Steril.* — 2009. — Vol. 91. — P. 975–978.

51. Artymuk, N. Adenomyosis: genetics of estrogen metabolism [Electronic Resource] / N. Artymuk, O. Zotova, L. Gulyaeva // *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* — 2019. — Vol. 37, № 2. — doi:10.1515/hmbci-2018-0069 (date accessed: 13.10.2020).
52. Assessment of ovarian reserve after cystectomy versus 'one-step' laser vaporization in the treatment of ovarian endometrioma: a small randomized clinical trial / M. Candiani, J. Ottolina, E. Posadzka et al. // *Hum. Reprod.* — 2018. — Vol. 33, № 12. — P. 2205–2211.
53. Assisted reproductive technology pregnancy complications are significantly associated with endometriosis severity before conception: a retrospective cohort study / T. Fujii, O. Wada-Hiraike, T. Nagamatsu et al. // *Reprod. Biol. Endocrinol.* — 2016. — Vol. 14, № 1. — P. 73.
54. Association between surgically diagnosed endometriosis and adverse pregnancy outcomes / I. Chen, S. Lalani, R. H. Xie et al. // *Fertil. Steril.* — 2018. — Vol. 109, № 1. — P. 142–147.
55. Association of CYP1A1 (cytochrome P450) MspI polymorphism in women with endometriosis [Electronic Resource] / A. M. Barbosa, S. R. de Souza, A. B. Frare et al. // *Genet. Mol. Res.* — 2016. — Vol. 15, № 3. — doi:10.4238/gmr.15038389 (date accessed: 23.11.2020).
56. Barnhart, K. Effect of endometriosis on in vitro fertilization / K. Barnhart, R. Dunsmoor-Su, C. Coutifaris // *Fertil. Steril.* — 2002. — Vol. 77. — P. 1148–1155.
57. Blakemore, J. Aromatase: contributions to physiology and disease in women and men / J. Blakemore, F. Naftolin // *Physiology (Bethesda)*. — 2016. — Vol. 31, № 4. — P. 258–269.
58. Brosens, I. Clinical significance of neonatal menstruation / I. Brosens, G. Benagiano // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2016. — Vol. 196. — P. 57–59.
59. Brosens, I. Endometriosis in adolescents is a hidden, progressive and severe disease that deserves attention, not just compassion / I. Brosens, S.

- Gordts, G. Benagiano // *Hum. Reprod.* — 2013. — Vol. 28, № 8. — P. 2026–2031.
60. Brosens, I. Is neonatal uterine bleeding involved in the pathogenesis of endometriosis as a source of stem cells? / I. Brosens, G. Benagiano // *Fertil. Steril.* — 2013. — Vol. 100, № 3. — P. 622–623.
61. Brown, J. Endometriosis: an overview of Cochrane reviews / J. Brown, C. Farquhar // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2014. — № 3. — CD009590.
62. Chantalat, E. Identification of a group with high risk of postoperative complications after deep bowel endometriosis surgery: a retrospective study on 164 patients / E. Chantalat // *Arch. Gynecol. Obstet.* — 2020. — Vol. 302, № 2. — P. 383–391.
63. Chronic niche inflammation in endometriosis-associated infertility: current understanding and future therapeutic strategies / Y. H. Lin, Y. H. Chen, H. Y. Chang et al. // *Int. J. Mol. Sci.* — 2018. — Vol. 19, № 8. — P. 2385.
64. Clinical characteristics of adolescent endometrioma / D. Y. Lee, H. J. Kim, B. K. Yoon, D. Choi // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* — 2013. — Vol. 26. — P. 117–119.
65. Clinical evaluation and management of endometriosis: guideline for Korean patients from Korean Society of Endometriosis / H. Hwang, Y. J. Chung, S. R. Lee et al. // *Obstet. Gynecol. Sci.* — 2018. — Vol. 61, № 5. — P. 553–564.
66. Clinical evaluation of laparoscopic surgery combined with triptorelin acetate in patients with endometriosis and infertility / H. Xue, M. Liu, W. Hao, Y. Li // *Pak. J. Med. Sci.* — 2018. — Vol. 34, № 5. — P. 1064–1069.
67. Colorectal endometriosis-associated infertility: should surgery precede ART? / S. Bendifallah, H. Roman, E. Mathieu d'Argent et al. // *Fertil. Steril.* — 2017. — Vol. 108, № 3. — P. 525–531.
68. Colorectal endometriosis: benefits of long-term follow-up in patients who underwent laparoscopic surgery / A. Stepniewska, P. Pomini, M. Guerriero et al. // *Fertil. Steril.* — 2010. — Vol. 93. — P. 2444–2446.

69. Combination of noninvasive methods in diagnosis of infertile women with minimal or mild endometriosis, a retrospective study in China / H. Yu, B. Li, T. Li et al. // *Medicine (Baltimore)*. — 2019. — Vol. 98, № 31. — e16695.
70. Combined effect of the PGR +331C>T, CYP17A1 -34A>G and CYP19A1 1531G>A polymorphisms on the risk of developing endometriosis / J. V. Cardoso, D. E. Machado, R. Ferrari et al. // *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* — 2017. — Vol. 39, № 6. — P. 273–281.
71. Common variants in the CYP2C19 gene are associated with susceptibility to endometriosis / J. N. Painter, D. R. Nyholt, L. Krause et al. // *Fertil. Steril.* — 2014. — Vol. 102, № 2. — P. 496–502.
72. Complete laparoscopic excision of endometriosis in teenagers: is postoperative hormonal suppression necessary? / P. Yeung, K. Sinervo, W. Winer, R. Albee // *Fertil. Steril.* — 2011. — Vol. 95. — P. 1909–1912.
73. Complications after surgery for deeply infiltrating pelvic endometriosis / W. Kondo, N. Bourdel, S. Tamburro et al. // *BJOG*. — 2011. — Vol. 118. — P. 292–298.
74. Complications during pregnancy and delivery in women with untreated rectovaginal deep infiltrating endometriosis / C. Exacoustos, I. Lauriola, L. Lazzeri et al. // *Fertil. Steril.* — 2016. — Vol. 106, № 5. — P. 1129–1135.
75. Could surgical management improve the IVF outcomes in infertile women with endometrioma?: a review / H. J. Park, H. Kim, G. H. Lee et al. // *Obstet. Gynecol. Sci.* — 2019. — Vol. 62, № 1. — P. 1–10.
76. Cross-disorder analysis of endometriosis and its comorbid diseases reveals shared genes and molecular pathways and proposes putative biomarkers of endometriosis / E. Vargas, L. Aghajanova, K. Gemzell-Danielsson et al. // *Reprod. Biomed. Online*. — 2020. — Vol. 40, № 2. — P. 305–318.
77. CYP17 and CYP2C19 gene polymorphisms in patients with endometriosis / G. Bozdog, A. Alp, Z. Saribas et al. // *Reprod. Biomed. Online*. — 2010. — Vol. 20, № 2. — P. 286–290.

78. Decreased anti-Mullerian hormone and altered ovarian follicular cohort in infertile patients with mild/minimal endometriosis / N. A. Lemos, E. Arbo, R. Scalco et al. // *Fertil. Steril.* — 2008. — Vol. 89, № 5. — P. 1064–1068.
79. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion / Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine // *Fertil. Steril.* — 2015. — Vol. 103, № 6. — C. 44–50.
80. Dienogest 2 mg daily in the treatment of adolescents with clinically suspected endometriosis: the VISanne Study to Assess Safety in ADOlescents / A. D. Ebert, L. Dong, M. Merz et al. // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* — 2017. — Vol. 30, № 5. — P. 560–567.
81. Dienogest treatment after ovarian endometrioma removal in infertile women prior to IVF / V. Muller, I. Kogan, M. Yarmolinskaya et al. // *Gynecol. Endocrinol.* — 2017. — Vol. 33 (suppl. 1). — P. 18–21.
82. Differences in time to natural conception between women with unexplained infertility and infertile women with minor endometriosis / V. A. Akande, L. P. Hunt, D. J. Cahill, J. M. Jenkins // *Hum. Reprod.* — 2004. — Vol. 19. — P. 96–103.
83. Differential gene expression by  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  in an endometriosis stromal cell line / S. A. Ingles, L. Wu, B. T. Liu et al. // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* — 2017. — Vol. 173. — P. 223–227.
84. Dilemmas regarding the management of endometriosis-related infertility / M. Simopoulou, K. Sfakianoudis, P. Tsioulou et al. // *Ann. Res. Hosp.* — 2019. — Vol. 3. — P. 6.
85. Discovery of non-invasive biomarkers for the diagnosis of endometriosis / S. Irungu, D. Mavrelou, J. Worthington et al. // *Clin. Proteomics.* — 2019. — Vol. 16. — P. 14.
86. Dowlut-McElroy, T. Endometriosis in adolescents / T. Dowlut-McElroy, J. Strickland // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* — 2017. — Vol. 29. — P. 306–309.

87. Early-life factors and endometriosis risk / K. Upson, S. Sathyanarayana, D. Scholes, V. Holt // *Fertil. Steril.* — 2015. — Vol. 104. — P. 964–971.
88. Effect of estrogen sulfation by SULT1E1 and PAPSS on the development of estrogen-dependent cancers / Y. Xu, X. Liu, F. Guo et al. // *Cancer Sci.* — 2012. — Vol. 103, № 6. — P. 1000–1009.
89. Effect of GnRHa therapy following conservative laparoscopic surgery for endometriosis on clinical pregnant rate in patients with endometriosis-associated infertility / L. Q. He, X. Z. Cai, Y. Wang, X. F. Wang // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* — 2018. — Vol. 38, № 5. — P. 596–600.
90. Effect of surgery on ovarian reserve in women with endometriomas, endometriosis and controls / L. R. Goodman, J. M. Goldberg, R. L. Flyckt et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2016. — Vol. 215, № 5. — P. 589.
91. Effects of previous laparoscopic surgical diagnosis of endometriosis on pregnancy outcomes / H. Li, H. L. Zhu, X. H. Chang et al. // *Chin. Med. J. (Engl).* — 2017. — Vol. 130, № 4. — P. 428–433.
92. Effectiveness of dienogest in improving quality of life in Asian women with endometriosis (ENVISIOeN): interim results from a prospective cohort study under real-life clinical practice BMC / K. Techatraisak, A. Hestiantoro, S. Ruey et al. // *Women's Health.* — 2019. — Vol. 19. — P. 68.
93. Effects of previous laparoscopic surgical diagnosis of endometriosis on pregnancy outcomes / H. Li, H. L. Zhu, X. H. Chang et al. // *Chin. Med. J. (Engl).* — 2017. — Vol. 130, № 4. — P. 428–433.
94. Endometrial biopsy and density of nerve fibers in eutopic endometrium. Looking for easier ways to diagnose endometriosis / R. Liutkevičienė, G. Mečėjus, D. Žilovič, Ž. Bumbulienė // *Gynecol. Endocrinol.* — 2019. — Vol. 35, № 12. — P. 1107–1110.
95. Endometriomas as a possible cause of reduced ovarian reserve in women with endometriosis / M. Kitajima, S. Defrere, M. M. Dolmans et al. // *Fertil. Steril.* — 2011. — Vol. 96. — P. 685–691.

96. Endométriose et fausse couche spontanée. Méta-analyse et revue systématique de la littérature [Endometriosis and miscarriage: Systematic review] / H. Minebois, A. De Souza, C. Mezan de Malartic et al. // *Gynecol. Obstet. Fertil. Senol.* — 2017. — Vol. 45, № 7-8. — P. 393–399.
97. Endometriosis and adverse maternal, fetal and neonatal outcomes, a systematic review and meta-analysis / S. Lalani, A. J. Choudhry, B. Firth et al. // *Hum. Reprod.* — 2018. — Vol. 33, № 10. — P. 1854–1865.
98. Endometriosis and in vitro fertilization / L. Vassilopoulou, M. Matalliotakis, M. I. Zervou et al. // *Exp. Ther. Med.* — 2018. — Vol. 16, № 2. — P. 1043–1051.
99. Endometriosis and infertility: a committee opinion / Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine // *Fertil. Steril.* — 2012. — Vol. 98, № 3. — P. 591–598.
100. Endometriosis and obstetrics complications: a systematic review and meta-analysis / F. Zullo, E. Spagnolo, G. Saccone et al. // *Fertil. Steril.* — 2017. — Vol. 108, № 4. — P. 667–672.
101. Endometriosis and obstetrics complications: a systematic review and meta-analysis / F. Zullo, E. Spagnolo, G. Saccone et al. // *Fertil. Steril.* — 2017. — Vol. 108, № 4. — P. 667–672.
102. Endometriosis and pregnancy complications: a Danish cohort study / M. T. Glavind, A. Forman, L. H. Arendt et al. // *Fertil. Steril.* — 2017. — Vol. 107, № 1. — P. 160–166.
103. Endometriosis and pregnancy: a single institution experience / M. G. Porpora, F. Tomao, Ticino et al. // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* — 2020. — Vol. 17, № 2. — P. 401.
104. Endometriosis and risk of adverse pregnancy outcomes / L. V. Farland, J. Prescott, N. Sasamoto et al. // *Obstet. Gynecol.* — 2019. — Vol. 134, № 3. — P. 527–536.
105. Endometriosis fertility index score maybe more accurate for predicting the outcomes of in vitro fertilisation than r-AFS classification in women with

- endometriosis / W. Wang, R. Li T., Fang et al. // *Reprod. Biol. Endocrinol.* — 2013. — Vol. 11. — P. 112.
106. Endometriosis in adolescence: Early manifestation of the traditional disease or a unique variant? / O. Tsonis, Z. Barmpalia, F. Gkrozou et al. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2020. — Vol. 247. — P. 238–243.
107. Endometriosis increases the risk of obstetrical and neonatal complications / J. F. Berlac, D. Hartwell, C. W. Skovlund et al. // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 2017. — Vol. 96, № 6. — P. 751–760.
108. Endometriosis revisited: an imaging review of the usual and unusual manifestations with pathological correlation / K. Tran-Harding, R. T. Nair, A. Dawkins et al. // *Clin. Imaging.* — 2018. — Vol. 52. — P. 163–171.
109. Endometriosis, especially mild disease: a risk factor for miscarriages / A. S. K. Schwartz, M. M. Wölfler, V. Mitter et al. // *Fertil. Steril.* — 2017. — Vol. 108, № 5. — P. 806–814.
110. Endometriosis: A Concise Practical Guide to Current Diagnosis and Treatment / eds. L. Mettler, I. Alkatout, J. Keckstein, I. Meinhold-Heerlein. — Ed. 1. — Endo Press GmbH, 2018. — 480 p.
111. Endometriosis: diagnosis and management / N. Leyland, R. Casper, Ph. Laberge, S. S. Singh // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* — 2010. — Vol. 32 (7 Suppl. 2). — P. 1–32.
112. Endometriosis: diagnosis and management: NICE guideline [Electronic Resource]. — 2017. — URL: [www.nice.org.uk/guidance/ng73](http://www.nice.org.uk/guidance/ng73) (date accessed: 21.01.2021).
113. Endometriosis-associated infertility: GDF-9, AMH, and AMHR2 genes polymorphisms / E. De Conto, Ú. Matte, J. P. Bilibio et al. // *J. Assist. Reprod. Genet.* — 2017. — Vol. 34, № 12. — P. 1667–1672.
114. Enhanced follicular recruitment and atresia in cortex derived from ovaries with endometriosis / M. Kitajima, M. M. Dolmans, O. Donnez et al. // *Fertil. Steril.* — 2014. — Vol. 101. — P. 1031–1037.

115. ESHRE guideline: management of women with endometriosis / G. A. Dunselman, N. Vermeulen, C. Becker et al. // *Hum. Reprod.* — 2014. — Vol. 29, № 3. — P. 400–412.
116. European society of urogenital radiology (ESUR) guidelines: MR imaging of pelvic endometriosis / M. Bazot, N. Bharwani, C. Huchon et al. // *Eur. Radiol.* — 2017. — Vol. 27, № 7. — P. 2765–2775.
117. Evaluation of CA125 in relation to pain symptoms among adolescents and young adult women with and without surgically-confirmed endometriosis / N. Sasamoto, M. DePari, A. F. Vitonis et al. // *PLoSOne.* — 2020. — Vol. 15, № 8. — e0238043.
118. Exacoustos, C. Imaging for the evaluation of endometriosis and adenomyosis / C. Exacoustos, L. Manganaro, E. Zupi // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol.* — 2014. — Vol. 28. — P. 655–681.
119. Exacoustos, C. Ultrasound imaging for ovarian and deep infiltrating endometriosis / C. Exacoustos, E. Zupi, E. Piccione // *Semin. Reprod. Med.* — 2017. — Vol. 35, № 1. — P. 5–24.
120. Factors associated with placenta praevia in primigravidas and its pregnancy outcome [Electronic Resource] / A. G. Nur Azurah, Z. Wan Zainol, P. S. Lim et al. // *Scientific World J.* — 2014. — Vol. 2014. — 270120. doi: 10.1155/2014/270120 (date accessed: 03.12.2020).
121. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589 / American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and Practice Committee // *Fertil. Steril.* — 2014. — Vol. 101, № 3. — P. 633–634.
122. Fertility outcome of laparoscopic treatment in patients with severe endometriosis and repeated in vitro fertilization failures / D. Soriano, I. Adler, J. Bouaziz et al. // *Fertil. Steril.* — 2016. — Vol. 106. — P. 1264–1269.

123. Fertility preservation in women with endometriosis: for all, for some, for none? / E. Somigliana, P. Vigano, F. Filippi et al. // *Hum. Reprod.* — 2015. — Vol. 30. — P. 1280–1286.
124. Functional analyses of endometriosis-related polymorphisms in the estrogen synthesis and metabolism-related genes / H. S. Wang, H. M. Wu, B. H. Cheng et al. // *PLoS One.* — 2012. — Vol. 7, № 11. — e47374.
125. Genetic variation in the sex hormone metabolic pathway and endometriosis risk: an evaluation of candidate genes / B. Trabert, S. M. Schwartz, U. Peters et al. // *Fertil. Steril.* — 2011. — Vol. 96, № 6. — P. 1401–1406.
126. Geysenbergh, B. Detecting endometriosis in adolescents: why not start from self-report screening questionnaires for adult women? / B. Geysenbergh, E. A. F. Dancet, T. D'Hooghe // *Gynecol. Obstet. Invest.* — 2017. — Vol. 82, № 4. — P. 322–328.
127. Gordts, S. Pathogenesis of deep endometriosis / S. Gordts, P. Koninckx, I. Brosens // *Fertil. Steril.* — 2017. — Vol. 108. — P. 872–886.
128. Guo, S. W. Genesis, genes and epigenetics of endometriosis-associated infertility / S. W. Guo // *Nat. Rev. Endocrinol.* — 2019. — Vol. 15, № 5. — P. 259–260.
129. Haydardedeoglu, B. The impact of endometriosis on fertility / B. Haydardedeoglu, H. B. Zeyneloglu // *Women's Health (Lond).* — 2015. — Vol. 11, № 5. — P. 619–623.
130. Health outcomes, systematic analyses (HOUSSAY) project. Systematic review and meta-analysis regarding the association of endometriosis and preeclampsia in women conceiving spontaneously or through assisted reproductive technology / F. R. Pérez-López, J. Calvo-Latorre, V. Alonso-Ventura et al. // *Pregnancy Hypertens.* — 2018. — Vol. 14. — P. 213–221.
131. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners / C. Meuleman, B. Vandenabeele, S. Fieuws et al. // *Fertil. Steril.* — 2009. — Vol. 92, № 1. — P. 68–74.

132. HOXA-10 gene expression in ectopic and eutopic endometrium tissues: does it differ between fertile and infertile women with endometriosis? / C. Özcan, Ö. Özdamar, M. E. Gökbayrak et al. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2019. — Vol. 233. — P. 43–48.
133. Impact of endometriomas and deep infiltrating endometriosis on pregnancy outcomes and on first and second trimester markers of impaired placentation / C. Scala, U. L. R. Maggiore, F. Barra et al. // *Medicina (Kaunas)*. — 2019. — Vol. 55, № 9. — P. 550.
134. Impact of large ovarian endometriomas on the response to superovulation for in vitro fertilization: a retrospective study / S. Ferrero, C. Scala, E. Tafi et al. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2017. — Vol. 213. — P. 17–21.
135. Implantation failures in women with infertility associated endometriosis / V. Y. Radzinsky, M. R. Orazov, I. I. Ivanov et al. // *Gynecol. Endocrinol.* — 2019. — Vol. 35 (suppl. 1). — P. 27–30.
136. Implications of immune dysfunction on endometriosis associated infertility / J. E. Miller, S. H. Ahn, S. P. Monsanto et al. // *Oncotarget*. — 2017. — Vol. 8, № 4. — P. 7138–7147.
137. Is there a critical endometrioma size associated with reduced ovarian responsiveness in assisted reproduction techniques? / M. E. Coccia, F. Rizzello, S. Barone et al. // *Reprod. Biomed. Online*. — 2014. — Vol. 29, № 2. — P. 259–266.
138. IVF and endometriosis-related symptom progression: insights from a prospective study / L. Benaglia, E. Somigliana, G. Santi et al. // *Hum. Reprod.* — 2011. — Vol. 26. — P. 2368–2372.
139. Jayaprakasan, K. The Effect of surgery for endometriomas on fertility. Scientific impact paper No. 55 / K. Jayaprakasan, C. Becker, M. Mittal // *BJOG*. — 2017. — Vol. 125. — P. 19–28.

140. Khine, Y. M. Clinical management of endometriosis-associated infertility / Y. M. Khine, F. Taniguchi, T. Harada // *Reprod. Med. Biol.* — 2016. — Vol. 15. — P. 217–225.
141. Koninckx, P. R. Endometriosis and pregnancy outcome / P. R. Koninckx, E. Zupi, D. C. Martin // *Fertil. Steril.* — 2018. — Vol. 110, № 3. — P. 406–407.
142. Laparoscopic surgery combined with GnRH agonist in endometriosis / Y. Yang, W. Zhu, S. Chen et al. // *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* — 2019. — Vol. 29, № 4. — P. 313–316.
143. Laparoscopic surgery for endometriosis / J. M. Duffy, K. Arambage, F. J. Correa et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2014. — № 3. — CD011031.
144. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis / T. Z. Jacobson, J. M. Duffy, D. Barlow et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2010. — № 1. — CD001398.
145. Lessey, B. A. Medical management of endometriosis and infertility / B. A. Lessey // *Fertil. Steril.* — 2000. — Vol. 73, № 6. — P. 1089–1096.
146. Leung, A. S. The benefits of other treatments than in vitro fertilization to aid conception in minimal and mild endometriosis / A. S. Leung, M. H. Dahan // *Minerva Ginecol.* — 2016. — Vol. 68, № 6. — P. 675–686.
147. Li, Y. G. Association of the CYP1B1 gene polymorphism with susceptibility to endometriosis / Y. G. Li, X. Wang // *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* — 2009. — Vol. 26, № 1. — P. 66–69.
148. Management of endometriosis: CNGOF/HAS clinical practice guidelines – short version / P. Collinet, X. Fritel, C. Revel-Delhom et al. // *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* — 2018. — Vol. 47, № 7. — P. 265–274.
149. Management of endometriosis in the infertile patient / E. Somigliana, P. Vigano, L. Benaglia et al. // *Semin. Reprod. Med.* — 2017. — Vol. 35, № 1. — P. 31–35.

150. Management of infertile women with pelvic endometriosis: a literature review / E. Guinard, P. Collinet, C. Lefebvre et al. // *Minerva Ginecol.* — 2017. — Vol. 69, № 2. — P. 178–189.
151. Medical therapy options for endometriosis related pain, which is better? A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials / A. Samy, A. Taher, S. A. Sileem et al. // *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* — 2021. — Vol. 50, № 1. — P. 101798.
152. Metabolomic profile as a noninvasive adjunct tool for the diagnosis of Grades III and IV endometriosis-related infertility / D. P. A. F. Braga, D. A. Montani, A. S. Setti et al. // *Mol. Reprod. Dev.* — 2019. — Vol. 86, № 8. — P. 1044–1052.
153. Murphy, A. A. Clinical aspects of endometriosis / A. A. Murphy // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2002. — Vol. 955. — P. 1–10.
154. National German Guideline (S2k): Guideline for the Diagnosis and Treatment of Endometriosis: long version - AWMF Registry No. 015-045 / U. Ulrich, O. Buchweitz, R. Greb et al. // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* — 2014. — Vol. 74. — P. 1104–1118.
155. New adverse obstetrics outcomes associated with endometriosis: a retrospective cohort study / L. Mannini, F. Sorb, I. Noci et al. // *Arch. Gynecol. Obstet.* — 2017. — Vol. 295, № 1. — P. 141–151.
156. Novel estrogen-related genes and potential biomarkers of ovarian endometriosis identified by differential expression analysis / K. Vouk, T. Smuc, C. Guggenberger et al. // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* — 2011. — Vol. 125, № 3-5. — P. 231–242.
157. Obstetric outcomes in Chinese women with endometriosis: a retrospective cohort study / H. Lin, J. H. Leng, J. T. Liu, J. H. Lang // *Chin. Med. J (Engl.)*. — 2015. — Vol. 128, № 4. — P. 455–458.
158. Obstetrical and neonatal outcomes of pregnancies complicated by endometriosis / A. Shmueli, L. Salman, L. Hirsch et al. // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* — 2019. — Vol. 32, № 5. — P. 845–850.

159. O'Flynn, N. Assessment and treatment for people with fertility problems: NICE guideline / N. O'Flynn // *Br. J. Gen. Pract.* — 2014. — Vol. 64, № 618. — P. 50–51.
160. One year follow-up of serum antimullerian hormone levels in patients with cystectomy: are different sequential changes due to different mechanisms causing damage to the ovarian reserve? / A. Sugita, A. Iwase, M. Goto et al. // *Fertil. Steril.* — 2013. — Vol. 100, № 2. — P. 516–522.
161. Optimal management of endometriosis and pain / C. Nezhat, N. Vang, P. P. Tanaka, C. Nezhat // *Obstet. Gynecol.* — 2019. — Vol. 134, № 4. — P. 834–839.
162. Origins and progression of adolescent endometriosis / I. Brosens, C. E. Gargett, S. W. Guo et al. // *Reprod Sci.* — 2016. — Vol. 23, № 10. — P. 1282–1288.
163. Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from in-vitro fertilization and oocyte donation / C. Simon, A. Gutierrez, A. Vidal et al // *Hum. Reprod.* — 1994. — Vol. 9, № 4. — P. 725–729.
164. Ovarian cyst removal influences ovarian reserve dependent on histology, size and type of operation [Electronic Resource] / M. Henes, T. Engler, F. A. Taran et al. // *Women's Health (Lond)*. — 2018. — Vol. 14. — 1745506518778992. — doi: 10.1177/1745506518778992 (date accessed: 22.10.2010).
165. Ovarian endometrioma – a possible finding in adolescent girls and young women: a mini-review / K. Gałczyński, M. Józwik, D. Lewkowicz et al. // *J. Ovarian Res.* — 2019. — Vol. 12, № 1. — P. 104.
166. Ovarian endometrioma in adolescent: a plea for early-stage diagnosis and full surgical treatment / S. Gordts, P. Puttemans, S. Gordts, I. Brosens // *Gynecol. Surg.* — 2015. — Vol. 12. — P. 21–30.
167. Ovarian endometrioma in an 11-year-old girl before menarche: a case study with literature review / M. Gogacz, M. Sarzyński, R. Napierała et al. // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* — 2012. — Vol. 25, № 1. — P. 5–7.

168. Ovarian endometriosis, a precursor of ovarian cancer: Histological aspects, gene expression and microRNA alterations (review) / A. I. Gaia-Oltean, C. Braicu, D. Gulei et al. // *Exp. Ther. Med.* — 2021. — Vol. 21, № 3. — P. 243.
169. Ovulation suppression for endometriosis / E. Hughes, J. Brown, J. J. Collins et al. // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2007. — № 3. — CD000155.
170. Pahlajani, G. Laparoscopic surgery for endometriosis associated infertility: a pathophysiologic approach / G. Pahlajani, T. Falcone // *Gynecol. Surg.* — 2010. — Vol. 7. — P. 319–328.
171. Peng, C. Dydrogesterone in the treatment of endometriosis: evidence mapping and meta-analysis [Electronic Resource] / C. Peng, Y. Huang, Y. Zhou // *Arch. Gynecol. Obstet.* — 2021. — doi: 10.1007/s00404-020-05900-z (date accessed: 21.01.2021).
172. Placenta previa and placental abruption after assisted reproductive technology in patients with endometriosis: a systematic review and meta-analysis / M. L. Gasparri, K. Nirgianakis, K. Taghavi et al. // *Arch. Gynecol. Obstet.* — 2018. — Vol. 298, № 1. — P. 27–34.
173. Polymorphic variants of CYP17 and CYP19A and risk of infertility in endometriosis / M. Szczepańska, P. Wirstlein, J. Skrzypczak, P. P. Jagodziński // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 2013. — Vol. 92, № 10. — P. 1188–1193.
174. Polymorphic variants of folate and choline metabolism genes and the risk of endometriosis-associated infertility / M. Szczepańska, A. Mostowska, P. Wirstlein et al // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2011. — Vol. 157, № 1. — P. 67–72.
175. Polymorphisms of cytokine genes in genital endometriosis / K. S. Kublinsky, O. I. Urazova, V. V. Novitsky, I. G. Kutsenko // *Neuroscience and Behavioral Physiology.* — 2019. — T. 49, № 8. — C. 962–971.

176. Polymorphism of the estrogen receptor  $\beta$  gene is related to infertility and infertility-associated endometriosis / K. Zulli, B. Bianco, F. A. Mafra et al. // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* — 2010. — Vol. 54, № 6. — P. 567–571.
177. Potential role of endometrial stem/progenitor cells in the pathogenesis of early-onset endometriosis / C. E. Gargett, K. E. Schwab, J. J. Brosens et al. // *Mol. Hum. Reprod.* — 2014. — Vol. 20, № 7. — P. 591–598.
178. Prediction of Endometriosis Fertility Index in patients with endometriosis-associated infertility after laparoscopic treatment / X. Zhang, D. Liu, W. Huang et al. // *Reprod. Biomed. Online.* — 2018. — Vol. 37, № 1. — P. 53–59.
179. Pregnancy after endometriosis: maternal and neonatal outcomes according to the location of the disease / S. Uccella, P. Manzoni, A. Cromi et al. // *Am. J. Perinatol.* — 2019. — Vol. 36 (suppl. 2). — P. 91–98.
180. Pregnancy outcome in women with endometriosis achieving pregnancy with IVF / L. Benaglia, G. Candotti, E. Papaleo et al. // *Hum. Reprod.* — 2016. — Vol. 31, № 12. — P. 2730–2736.
181. Pregnancy outcomes in women with endometriosis / T. Tzur, A. Y. Weintraub, O. G. Arias et al. // *Minerva Ginecologica.* — 2017. — Vol. 70, № 2. — P. 144–149.
182. Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: a systematic review / E. B. Janssen, A. C. Rijkers, K. Hoppenbrouwers et al. // *Hum. Reprod. Update.* — 2013. — Vol. 19. — P. 570–582.
183. Prevalence of migraines in adolescents with endometriosis / J. A. Miller, S. A. Missmer, A. F. Vitonis et al. // *Fertil. Steril.* — 2018. — Vol. 109, № 4. — P. 685–690.
184. Pritts, E. A. An evidence-based evaluation of endometriosis-associated infertility / E. A. Pritts, R. N. Taylor // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* — 2003. — Vol. 32, № 3. — P. 653–667.

185. Progress in the diagnosis and management of adolescent endometriosis: an opinion / G. Benagiano, S. W. Guo, P. Puttemans et al. // *Reprod. Bio. Med. Online.* — 2018. — Vol. 36. — P. 102–114.
186. Recommendations for the surgical treatment of endometriosis. Part 1: Ovarian endometrioma / E. Saridogan, C. Becker, A. Feki et al. // *Hum. Reprod. Open.* — 2017. — Vol. 4. — P. 1–6.
187. Recurrence of ovarian endometrioma in adolescents after conservative, laparoscopic cyst enucleation / S. Y. Lee, M. L. Kim, S. J. Seong et al. // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* — 2017. — Vol. 30. — P. 228–233.
188. Reproducibility of the endometriosis fertility Index: a prospective inter-/intra-rater agreement study / C. Tomassetti, C. Bafort, C. Meuleman et al. // *BJOG.* — 2020. — Vol. 127, № 1. — P. 107–114.
189. Reproductive, obstetric, and perinatal outcomes of women with adenomyosis and endometriosis: a systematic review and meta-analysis / J. Horton, M. Sterrenburg, S. Lane et al. // *Hum. Reprod. Update.* — 2019. — Vol. 25, № 5. — P. 592–632.
190. Reproductive performance in infertile women with rectovaginal endometriosis: is surgery worthwhile? / P. Vercellini, G. Pietropaolo, De O. Giorgi et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2006. — Vol. 195. — P. 1303–1310.
191. Reproductive performance, pain recurrence and disease relapse after conservative surgical treatment for endometriosis: the predictive value of the current classification system / P. Vercellini, L. Fedele, G. Aimi et al. // *Hum. Reprod.* — 2006. — Vol. 21. — P. 2679–2685.
192. Reproductive prognosis in women with endometriosis after conservative surgery. A single-center experience / M. C. Cesana, L. Ferrari, P. Passoni et al. // *Minerva Ginecol.* — 2017. — Vol. 69, № 4. — P. 322–327.
193. Robotic surgery vs laparoscopic surgery in patients with diagnosis of endometriosis: a systematic review and meta-analysis / S. Restaino, L.

- Mereu, A. Finelli et al. // *J. Robot. Surg.* — 2020. — Vol. 14, № 5. — P. 687–694.
194. Sachedin, A. Dysmenorrhea, endometriosis and chronic pelvic pain in adolescents / A. Sachedin, N. Todd // *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* — 2020. — Vol. 12 (suppl. 1). — P. 7–17.
195. Sasson, I. E. Stem cells and the pathogenesis of endometriosis / I. E. Sasson, H. S. Taylor // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2008. — Vol. 1127. — P. 106–115.
196. Senapati, S. Managing endometriosis associated infertility / S. Senapati, K. Barnhart // *Clin. Obstet. Gynecol.* — 2011. — Vol. 54, № 4. — P. 720–726.
197. Serum and peritoneal fluid cytokine profiles in infertile women with endometriosis / M. Tarokh, M. Ghaffari Novin, T. Poordast et al. // *Iran J. Immunol.* — 2019. — Vol. 16, № 2. — P. 151–162.
198. Serum anti-mullerian hormone in reproductive aged women with benign ovarian cysts / E. Somigliana, M. A. Marchese, M. P. Frattaruolo et al. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2014. — Vol. 180. — P. 142–147.
199. Silva, K. S. Genetic polymorphisms in patients with endometriosis: an analytical study in Goiânia (Central West of Brazil) [Electronic Resource] / K. S. Silva, K. K. Moura // *Genet. Mol. Res.* — 2016. — Vol. 15, № 2. — doi:10.4238/gmr.15028135 (date accessed: 23.11.2920).
200. Singh, S. S. Surgery for endometriosis: beyond medical therapies / S. S. Singh, M. W. Suen // *Fertil. Steril.* — 2017. — Vol. 107. — P. 549–554.
201. Solnik, M. J. Chronic pelvic pain and endometriosis in adolescents / M. J. Solnik // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* — 2006. — Vol. 18. — P. 511–518.
202. Spectrum of symptoms in women diagnosed with endometriosis during adolescence vs adulthood / A. D. Di Vasta, A. F. Vitonis, M. R. Laufer, S. A. Missmer // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2018. — Vol. 218. — P. 324.

203. Surgery versus conservative management of endometriomas in subfertile women: a systematic review / J. Brink Laursen, J. B. Schroll, K. T. Macklon, M. Rudnicki // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 2017. — Vol. 96, № 6. — P. 727–735.
204. Sznurkowski, J. J. Endometriomas are more frequent on the left side / J. J. Sznurkowski, J. Emerich // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 2008. — Vol. 87. — P. 104–106.
205. Tanbo, T. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options / T. Tanbo, P. Fedorcsak // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 2017. — Vol. 96, № 6. — P. 659–667.
206. Templeman, C. Adolescent endometriosis / C. Templeman // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* — 2012. — Vol. 24. — P. 288–292.
207. The association between CYP19 polymorphism and endometriosis risk: a system review and meta-analysis / K. Yi, L. Yang, Z. Lan, M. Xi // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2016. — Vol. 199. — P. 42–48.
208. The clinical profile of young and adolescent women with laparoscopically diagnosed endometriosis in a Singapore tertiary hospital / Y. F. Fong, S. K. Hon, L. L. Low et al. // *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* — 2017. — Vol. 56. — P. 181–183.
209. The distinguishing cellular and molecular features of the endometriotic ovarian cyst: from pathophysiology to the potential endometrioma-mediated damage to the ovary / A. M. Sanchez, P. Viganò, E. Somigliana et al. // *Hum. Reprod. Update.* — 2014. — Vol. 20, № 2. — P. 217–230.
210. The effect of pregnancy on endometriosis – facts or fiction? / B. Leeners, F. Damaso, N. Ochsenbein-Kölble, C. Farquhar // *Hum. Reprod. Update.* — 2018. — Vol. 24, № 3. — P. 290–299.
211. The effects of endometrioma size and bilaterality on ovarian reserve / C. Karadag, T. Yoldemir, S. Demircan Karadağ, A. Turgut // *J. Obstet. Gynecol.* — 2020. — Vol. 40, № 4. — P. 531–536.

212. The effect of surgery for endometriomas on fertility: scientific impact paper No. 55 // BJOG. — 2018. — Vol. 125, № 6. — P. 19–28.
213. The effect of surgical management of endometrioma on the IVF/ICSI outcomes when compared with no treatment? A systematic review and meta-analysis / M. Nickkho-Amiry, R. Savant, K. Majumder et al. // Arch. Gynecol. Obstet. — 2018. — Vol. 297, № 4. — P. 1043–1057.
214. The efficacy of postoperative cyclic oral contraceptives after gonadotropin-releasing hormone agonist therapy to prevent endometrioma recurrence in adolescents / J. W. Seo, D. Y. Lee, B. K. Yoon, D. Choi // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. — 2017. — Vol. 30. — P. 223–227.
215. The FLUSH trial – flushing with lipiodol for unexplained (and endometriosis-related) subfertility by hysterosalpingography: a randomized trial / N. P. Johnson, C. M. Farquhar, W. E. Hadden et al. // Hum. Reprod. — 2004. — Vol. 19. — P. 2043–2051.
216. The high-risk human papillomavirus continuum along the female reproductive tract and its relationship to infertility and endometriosis / R. M. Rocha, R. P. Souza, F. Gimenes, M. E. L. Consolaro // Reprod. Biomed. Online. — 2019. — Vol. 38, № 6. — P. 926–937.
217. The ominous association between severe endometriosis, in vitro fertilisation, and placenta previa: raising awareness, limiting risks, informing women / P. Vercellini, M. P. Frattaruolo, G. Barbara et al. // BJOG. — 2018. — Vol. 125, № 1. — P. 12–15.
218. The prevalence of endometriosis in adolescents with pelvic pain: a systematic review / M. Hirsch, R. Dhillon-Smith, A. S. Cutner et al. // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. — 2020. — Vol. 33, № 6. — P. 623–630.
219. The role of laparoscopic Investigation in enabling natural conception and avoiding in vitro fertilization overuse for infertile patients of unidentified aetiology and recurrent implantation failure following in vitro fertilization / A. Pantou, M. Simopoulou, K. Sfakianoudis et al. // J. Clin. Med. — 2019. — Vol. 8, № 4. — P. 548.

220. Understanding adenomyosis: a case control study / F. A. Taran, A. L. Weaver, C. C. Coddington, E. A. Stewart // *Fertil. Steril.* — 2010. — Vol. 94, № 4. — P. 1223–1228.
221. Vallve-Juanico, J. The endometrial immune environment of women with endometriosis / J. Vallve-Juanico, S. Houshdaran, L. C. Giudice // *Hum. Reprod. Update.* — 2019. — Vol. 25, № 5. — P. 564–591.
222. Vlahos, N. F. Myomas and adenomyosis: impact on reproductive outcome [Electronic Resource] / N. F. Vlahos, T. D. Theodoridis, G. A. Partsinevelos // *Biomed. Res. Int.* — 2017. — Vol. 2017. — 5926470. doi: 10.1155/2017/5926470 (date accessed: 25.02.2021).
223. Weigh the pros and cons to ovarian reserve before stripping ovarian endometriomas prior to IVF/ICSI: a meta-analysis / X. Tao, L. Chen, S. Ge, L. Cai // *PLoS One.* — 2017. — Vol. 12, № 6. — e0177426.
224. When more is not better: 10 'don'ts' in endometriosis management. An ETIC\* position statement / ETIC Endometriosis Treatment Italian Club // *Hum. Reprod. Open.* — 2019. — Vol. 3. — P. 1–15.
225. Women with endometriosis at first pregnancy have an increased risk of adverse obstetric outcome / N. Conti, G. Cevenini, S. Vannuccini et al. // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* — 2015. — Vol. 28, № 15. — P. 1795–1798.
226. Women with endometriosis, especially those who conceived with assisted reproductive technology, have Increased risk of placenta previa: meta-analyses / H. Jeon, J. Min, D. K. Kim et al. // *J. Korean Med. Sci.* — 2018. — Vol. 33, № 34. — P. 234.
227. Wright, K. N. Endometriomas in adolescents / K. N. Wright, M. R. Laufer // *Fertil. Steril.* — 2010. — Vol. 94, № 4. — P. 1529.