

# Status Praesens

*гинекология акушерство бесплодный брак*

[www.statuspraesens.ru](http://www.statuspraesens.ru)

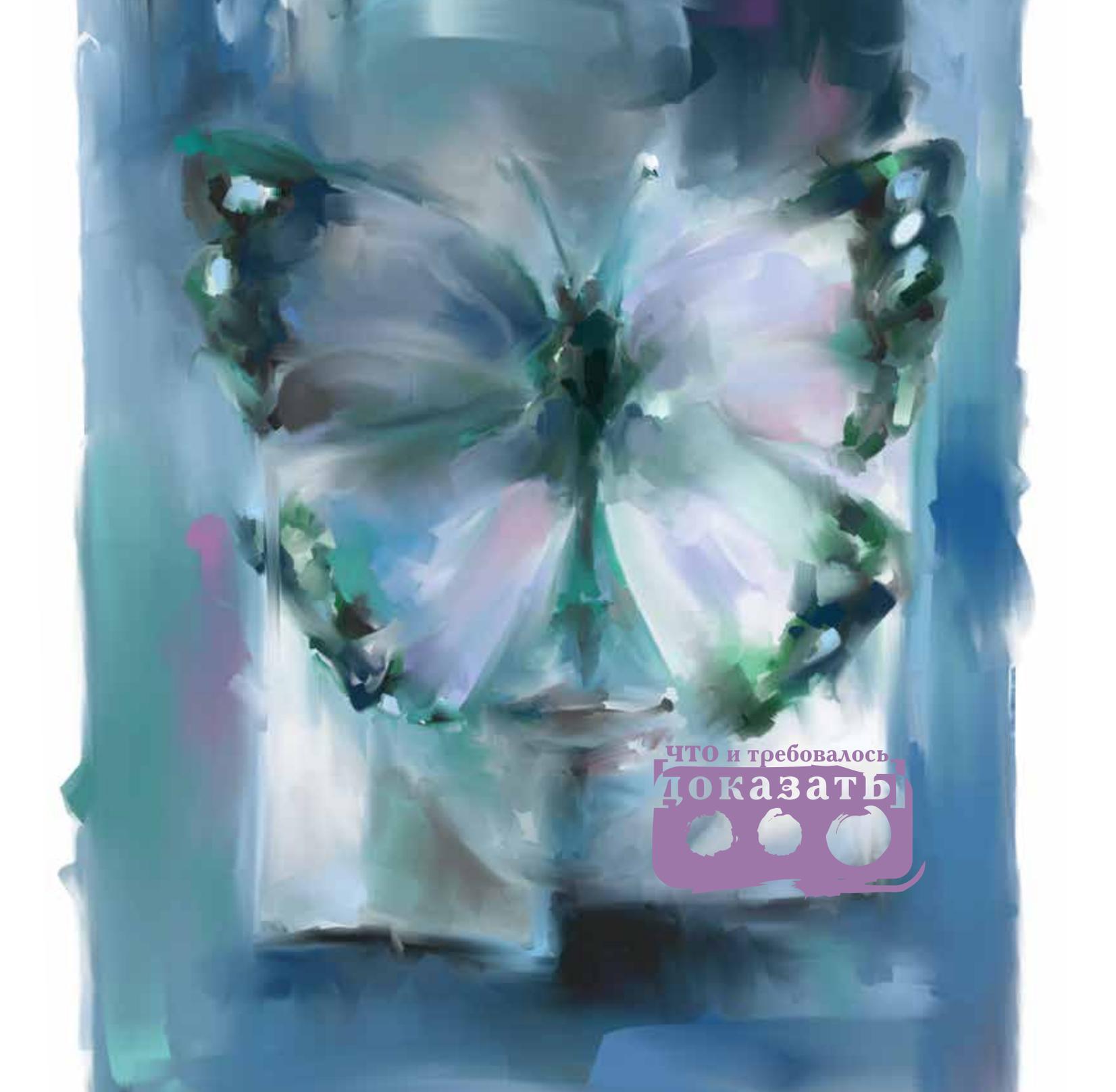
Репринт



## **Ведение беременности при эндометриозе: вопросы в лечебной тактике**

Колога Ю.А.

Журнал StatusPraesens #4 [33] / 2016



ЧТО и требовалось  
доказать

# Status Praesens

Для библиографических ссылок

• Колода Ю.А. Ведение беременности при эндометриозе: вопросы врачебной тактики // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. — 2016. — №4 (33). — С. 139—144.

# эндометриоз и беременность: готовимся к шторму!

Ведение беременности при эндометриозе: вопросы врачебной тактики



**Автор:** Юлия Алексеевна Колода, канд. мед. наук, доц. кафедры акушерства и гинекологии Российской медицинской академии последипломного образования (Москва)

**Копирайтинг:** Ирина Ипастова, Татьяна Рябинкина

Эндометриоз — причина, по которой 25–50% пациенток с бесплодием годами **безуспешно** пытаются реализовать свою программу материнства. (Стоит отметить, что не все больные эндометриозом бесплодны, однако от этого проблема не перестаёт быть актуальной. От 30 до 50% женщин, страдающих этим заболеванием, не могут выносить ребёнка даже при условии возникновения беременности<sup>1</sup>. Если у здоровых женщин репродуктивного возраста месячный **уровень фертильности** составляет 15–20%, то эндометриоз снижает его многократно: до 2–10%<sup>2</sup>. Как показывают обследования женщин в рамках программ ВРТ, непосредственными причинами нарушений имплантации часто выступают в том числе уменьшенный овариальный резерв и снижение качества ооцитов.

Тактика ведения больных эндометриозом подробно описана в ведущих российских и зарубежных руководствах<sup>3–5</sup> и в целом не должна вызывать больших затруднений. Однако что происходит **после наступления** беременности? Влияет ли заболевание на её течение или же естественное увеличение уровня прогестерона позволяет полностью забыть о проблеме? Существуют данные, что абсолютного регресса эндометриозных очагов во время гестации не происходит<sup>6</sup>. Тем не менее для полного понимания патофизиологических тонкостей мы обратились к данным доказательной медицины.

**В** вопросе о влиянии эндометриоза на беременность расставлены ещё не все точки над «i». Наибольшее количество наблюдений связано с **программами ВРТ**. Во многих из них негативного воздействия заболевания на репродуктивную функцию отмечено не было. Так, в бразильском метаанализе 2014 года,

объединившем 78 исследований, сравнивали частоту наступления беременностей и живорождений у 20 167 женщин с эндометриозом и 121 931 женщины с другими причинами бесплодия<sup>7</sup>. Показатели оценивали в зависимости от тяжести заболевания, сопоставляя 1703 пациенток с эндометриозом III–IV степени

[ Месячный уровень фертильности у женщин с эндометриозом падает до 2–10%. Кроме того, 30–50% женщин с этим заболеванием не могут выносить ребёнка даже при условии возникновения беременности. ]

и 2227 — I–II степени. Авторы не обнаружили отличий по частоте зачатий, невынашивания и живорождений у пациенток с эндометриозом любой степени тяжести и у женщин с бесплодием иного генеза.

В 2016 году группа учёных из Италии опубликовала сравнительное исследование пациенток, забеременевших в циклах ВРТ (ЭКО): 313 пациенток с эндометриозом и столько же — без него<sup>8</sup>. В ходе работы оценивали частоту невынашивания беременности на сроке до 12 нед, уровень которой оказался фактически одинаковым в обеих группах (15 и 19% соответственно). Более

разом, аденомиоз негативно влияет на исходы программ ВРТ, сокращает частоту имплантации и наступления беременности, а также повышает риск её прерывания на ранних сроках<sup>9</sup>.

Во французском исследовании с дизайном «случай—контроль», опубликованном в 2016 году, было показано, как влияет наружный генитальный эндометриоз на исход беременности, наступившей в циклах ВРТ, а также на неонатальные исходы<sup>10</sup>. Авторы работы проводили парное сравнение 113 беременностей, инициированных с помощью ВРТ: у женщин с эндометриозом и у пациенток с мужским фактором бесплодия.

[ В одном из исследований было установлено, что каждая четвёртая женщина с эндометриозом страдает привычным невынашиванием, а ведь именно оно чаще всего бывает следствием эндометриоза у восьми пациенток из десяти потерявших гестацию. ]

того, риск невынашивания не был выше ни в одной из подгрупп, выделенных по типу цикла переноса (свежий или криоцикл), по числу перенесённых эмбрионов, а также по наличию эндометриозидных кист и хирургического лечения эндометриоза в анамнезе.

Тем не менее существует и другой, гораздо более негативный пласт данных о влиянии эндометриоза на течение гестации.

## Насколько он агрессивен?

Тем не менее существуют и работы с выводами о том, что эндометриоз негативно влияет на течение беременности. Так, метаанализ и систематический обзор 2014 года, рассматривавший влияние аденомиоза на исходы программ ВРТ (ЭКО/ИКСИ), показал, что у больных женщин вероятность получения клинической беременности на 28% ниже, чем у здоровых. Даже если зачатие всё-таки наступает, радоваться рано: частота невынашивания беременности без аденомиоза составила 14%, а при аденомиозе — 32%. Таким об-

разом, аденомиоз негативно влияет на исходы программ ВРТ, сокращает частоту имплантации и наступления беременности, а также повышает риск её прерывания на ранних сроках<sup>9</sup>.

В группе пациенток с эндометриозом оказалась значительно выше частота кровотечений в I триместре, преэклампсии, преждевременных родов, тазовой боли и кесарева сечения. При этом степень тяжести, локализация и хирургическое лечение эндометриоза в анамнезе не влияли на исход беременности и риск акушерских осложнений — если не учитывать более высокой вероятности гестационного сахарного диабета и задержки внутриутробного роста плода (ЗРП). Последнее состояние чаще наблюдали при обширных очагах инфильтративной формы эндометриоза III–IV степени тяжести по классификации Американского общества фертильности (AFS). Дети, рождённые от матерей с глубокими очагами эндометриоза, чаще появлялись на свет недоношенными и маловесными, чем в контрольной группе.

Весьма любопытны результаты исследования коллег из Испании — было проанализировано влияние эндометриоза на эффективность циклов ЭКО с донорскими ооцитами<sup>11</sup>. В эндометрии экспрессия генов, ответственных за имплантацию, не различалась у пациенток с эндометриозом и в контрольной группе. Тем не менее у больных аденомио-

зом всё же регистрировали более высокую частоту невынашивания.

В 2011 году проведено масштабное российское исследование с участием 917 пациенток с наружным генитальным эндометриозом. Диагноз у всех больных был установлен на основании интраоперационного обследования (лапароскопии или чревосечения) и подтверждён гистологически.

Результаты гормонального обследования показали, что у 50,4% больных (462 женщины) отмечали нормогонадотропную недостаточность яичников, а у 49,6% (455 женщин) — полноценный овуляторный менструальный цикл. Нарушение овариальной функции у 364 больных (78,8%) выражалось недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла, у 98 (21,2%) женщин — ановуляцией.

Такие данные свидетельствуют о несомненном участии половых стероидов в развитии наружного генитального эндометриоза и важности гормональной коррекции этого заболевания. Оказалось также, что каждая четвёртая женщина (23,6%) страдает привычным невынашиванием, и у большинства из них (97,2%) гестация прерывается в I триместре<sup>6</sup>. Было также показано, что привычное невынашивание чаще всего — у восьми женщин из десяти (79%) — бывает следствием именно эндометриозидной болезни.

О подобных осложнениях гестации на фоне эндометриоза сообщают также и зарубежные исследователи. Например, в 2016 году сотрудниками института Сан-Рафаэль и университета Генуи (Италия) был выпущен систематический обзор<sup>12</sup>, подтверждающий: у женщин с эндометриозом повышен риск гемоперитонеума, преждевременных родов и рождения маловесных детей. Показано, что это заболевание нередко сопряжено с предлежанием плаценты, и причина, по всей видимости, состоит в нарушении частоты и амплитуды маточных сокращений.

В 2016 году были подведены итоги 30-летнего шотландского исследования, охватившего в общей сложности более 14 тыс. участниц (5375 с эндометриозом и 8710 здоровых)<sup>13</sup>. Сравнив исходы беременности, учёные пришли к выводу, что эндометриоз увеличивает риск следующих состояний:

- самопроизвольного выкидыша на ранних сроках беременности — возрастает в 1,8 раза;
- эктопической беременности — в 2,7 раза;
- предлежания плаценты — в 2,2 раза;
- необъяснимого до- и послеродового кровотечения — в 1,7 и 1,3 раза;
- преждевременных родов — в 1,3 раза.

Приведённых данных более чем достаточно для заключения о том, что беременные с эндометриозом находятся в группе **высокого риска** привычного невынашивания, а значит, им просто необходим особый подход к планированию и ведению гестации.

## Тактика противника

Основную роль в развитии невынашивания вследствие эндометриоза играют гормональные сдвиги. Так, у 50–60% больных наружным генитальным эндометриозом отмечают нормогонадотропную недостаточность яичников (у восьми из десяти таких пациенток — недостаточность лютеиновой фазы, а у двух — ановуляцию)<sup>14</sup>. Эти патологические процессы напрямую связаны со снижением **уровня прогестерона**, который обеспечивает<sup>15</sup>:

- морфофункциональные изменения эндометрия в прегравидарный период;

- стимулирование выработки регуляторных **противовоспалительных** цитокинов, защищающих плод от иммунной агрессии материнского организма.

Ослабление прогестероновых влияний ставит под удар благополучие гестационного процесса<sup>15,16</sup>, причём повышение риска обусловлено несколькими патофизиологическими механизмами.

**Формирование неполноценного эндометрия.** В результате рецепторы к прогестерону оказываются дисрегулированы как в эктопическом, так и в эутопическом эндометрии. Это значит, что процессы имплантации и благополучное вынашивание оказываются в опасности.

**Сбои клеточных и гуморальных иммунных процессов** в перитонеальной и фолликулярной жидкостях. Отсюда — нарушение формирования яйцеклеток, снижение качества эмбрионов, дефекты имплантации и неудачи программ ВРТ<sup>6,17</sup>.

Исследования патогенеза нарушений беременности у лабораторных животных показывают важную роль Т-клеток и цитокинов<sup>6,18</sup>. По всей видимости, повышенные уровни цитокинов Th<sub>1</sub>-типа, макрофагов, НК-клеток и Т-лимфоцитов опосредуют воспалительный ответ, который провоцирует прерывание беременности. Снижение клеточного иммунитета определяют по нарушению соотношения Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub>, поскольку при физиологически протекающей беременности преобладает иммунный ответ по типу Th<sub>2</sub>.

В исследовании, проведённом под руководством докт. мед. наук М.И. Ярмолинской, у пациенток с угрозой прерывания



© luxaphoto / Shutterstock.com

[ У 50–60% больных наружным генитальным эндометриозом отмечают нормогонадотропную недостаточность яичников (недостаточность лютеиновой фазы и ановуляцию), что напрямую связано со снижением уровня прогестерона. ]



© gabrielz / shutterstock.com

беременности (как в сочетании с наружным генитальным эндометриозом, так и без него) было выявлено достоверное увеличение уровней цитокинов, относящихся к  $Th_1$ -типу иммунного ответа, — интерферона- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкина-2 (ИЛ-2). По сравнению с физиологически протекающей гестацией при наружном генитальном эндометриозе отмечали рост содержания ИФН- $\gamma$  в периферической крови в 1,7 раза, а значения ФНО- $\alpha$  и ИЛ-2 оказывались выше в 2,6 раза<sup>6</sup>.

В эксперименте на беременных мышках было показано, что инъекции каждого из  $Th_1$ -цитокинов (ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$  и ИЛ-2) по отдельности, как и их совместное введение, значительно увеличивали частоту резорбции плода<sup>6</sup>. Предположительно, цитокины  $Th_1$  выступают **триггерами тромботических либо воспалительных процессов** в маточно-плацентарных сосудах матери и активируют прокоагулянтные свойства эндотелия сосудов<sup>19</sup>.

В частности, высокие концентрации ИФН- $\gamma$  запускают иммунную агрессию материнского организма к наполовину чужеродному биологическому материалу — плоду. Более того, «ковровая бомбардировка» клеток ИФН- $\gamma$  усиливает пролиферацию синцитиотрофобласта. Его ответ очень похож на усиленный митоз опухолевых клеток, а результатом может стать *placenta percreta*<sup>6</sup>.

В научной литературе представлены сведения о том, что физиологический сдвиг от  $Th_1$ - к  $Th_2$ -цитокинам и подавление избыточного НК-клеточного цитолиза находится **под контролем иммуно-**

\* TCR — Т-клетки, имеющие на поверхности характерный Т-клеточный рецептор (TCR). Греческими буквами перед аббревиатурой TCR обозначают две цепи гликопротеинов, из которых состоит рецептор. В организме более распространены клетки  $\alpha\beta$ -TCR.  $\gamma\delta$ -TCR выступают в роли клеток «быстрого реагирования», отвечая на активацию, например, белками теплового шока. Эти клетки занимают эволюционное место между более примитивной врожденной иммунной системой — ответом на множество чужеродных агентов — и адаптивной иммунной системой с более медленным, но высокоантигенспецифичным иммунным ответом<sup>20</sup>.

\*\* CD8<sup>+</sup> — большая субпопуляция цитотоксических Т-лимфоцитов (около 90%); посредники адаптивного иммунитета, участвующие в уничтожении раковых или инфицированных клеток. Распознают антиген, презентированный в ассоциации с молекулами МНС класса I.

**модулирующего белка** — прогестерон-индуцированного блокирующего фактора (ПИБФ). Его вырабатывают Т-клетки, преимущественно  $\gamma\delta\text{TCR}^*$  и  $\text{CD}^{8+**}$ , когда их рецепторы взаимодействуют с прогестероном. Нет прогестерона — нет ПИБФ — не будет и физиологического сдвига от цитокинов  $\text{Th}_1$  к  $\text{Th}_2$ . В эксперименте также было показано, что применение препаратов прогестерона повышает синтез  $\text{Th}_2$ -хелперами цитокинов, таких как ИЛ-4. Прогестерон индуцирует продукцию  $\text{Th}_2$ -цитокинов как *in vivo*, так и *in vitro*, что и объясняет результативность препаратов этого гормона в I триместре у женщин с угрозой прерывания беременности, и в частности с наружным генитальным эндометриозом<sup>6</sup>.

**Аутоиммунные нарушения.** Ключевой компонент базальных мембран — гликопротеин ламинин-1, участвующий в дифференцировке эпибласта во время эмбрионального развития. В лабораторных экспериментах было показано, что антитела к нему могут быть причиной бесплодия и привычного невынашивания<sup>21</sup>. Стоит отметить, что повышенный уровень ламинина-1 и высокие титры антител к нему связаны с более высоким **риском резорбции** плода, снижения его веса и массы плаценты. Между тем в 90% образцов эндометриоидных гетеротопий, в том числе на брюшине, были выявлены мРНК разных цепей ламинина ( $\alpha 1$ ,  $\beta 1$  и  $\gamma 1$ ); концентрация этого белка в крови больных эндометриозом оказалась достоверно выше, чем у здоровых женщин<sup>22</sup>.

Специалисты из Китая в недавнем проспективном рандомизированном исследовании показали, что у женщин с эндометриозом, чья беременность наступила после криопереноса в программе ЭКО, в сыворотке крови повышена концентрация **окситоцина и простагландина  $F_{2\alpha}$** , а также более выражены маточные сокращения ( $2,5 \pm 1,2$  vs  $1,8 \pm 1$  волн в минуту) по сравнению с пациентками с трубным фактором бесплодия<sup>23</sup>.

Не следует сбрасывать со счетов и тот факт, что большие очаги поражения эндометриоидной ткани могут провоцировать такие грозные осложнения, как перфорация кишечника, аппендицит, гемо- и уроперитонеум, инфицирование и разрыв эндометриомы яичника, разрыв матки.

Острые осложнения ранее существовавшего эндометриоза можно объяснить тремя различными патогенетическими механизмами<sup>24</sup>:

- повреждающим воздействием хронического воспаления на ткани и сосуды;
- смещением органов, обусловленным увеличением размеров матки, при выраженном спаечном процессе;
- инвазией децидуализированной эндометриоидной ткани в окружающие структуры.

[ Одно из важных требований к гестагену при лечении пациенток с эндометриозом — способность результативно подавлять патологическую пролиферацию эндометриоидных гетеротопий. ]

Таким образом, фертильные женщины с эндометриозом нуждаются в особом подходе к **планированию беременности** — не меньше тех, кто по причине того же заболевания предпринимает многочисленные и безуспешные попытки забеременеть.

## Пока беременность не наступила

Согласно Российским клиническим рекомендациям по ведению пациенток с эндометриозом<sup>3</sup>, задачи лечения состоят в удалении эндометриоидных очагов, снижении интенсивности болей, лечении бесплодия и профилактике прогрессирования и рецидивирования заболевания. Это уменьшает необходимость выполнения радикального оперативного вмешательства и позволяет **сохранить репродуктивную функцию** женщин.

В этом контексте применение КОК и монотерапия пероральными прогестагенами в **непрерывном режиме** — первый выбор для эмпирического консервативного лечения аденомиоза и наружного генитального эндометриоза (при отсутствии эндометриоидных кист в яичниках и других опухолевидных образований в малом тазу), а также для профилактики рецидивов (в том числе эндометриомы) после оперативного ле-

чения и при купировании дисменореи. Аналогичные рекомендации входят в консенсусные положения, разработанные в рамках Всемирного консенсуса по эндометриозу<sup>4</sup>.

Важное требование при ведении женщин с неразвивающейся беременностью или самопроизвольным абортom в анамнезе — выполнение в рамках прегравидарной подготовки **реабилитационных мероприятий**, направленных на стабилизацию гормонального фона, восстановление иммунного баланса и морфофункци-

ональных особенностей эндометрия. С этих позиций назначение КОК также патогенетически оправдано: они угнетают выработку гонадотропного рилизинг-гормона гипоталамусом и гонадотропинов гипофизом, поддерживают постоянно низкие концентрации эндогенного эстрогена и прогестерона (благодаря их поступлению извне).

При выборе препарата для пациентки с эндометриозом важно помнить, что в этом случае предъявляют особые требования к гестагену: он должен результативно подавлять патологическую пролиферацию эндометриоидных гетеротопий. Диенгест демонстрирует такое свойство как при монотерапии, так и в комбинации с эстрогенами (в частности, в составе препарата «Силует»)<sup>25–28</sup>. Сходство с натуральным прогестероном объясняет **метаболическую нейтральность** диенгеста (что чрезвычайно важно при длительном приёме), а родство с 19-норстероидами обеспечивает антипролиферативное влияние на эндометриоидные очаги (особенно в случае наружного эндометриоза)<sup>28–30</sup>. Диенгест подавляет экспрессию ароматазы и **ангиогенез**, предотвращает **пролиферацию** гетеротопий и повышает апоптоз в очагах эндометриоза<sup>30</sup>. Таким образом, применение диенгеста в составе КОК («Силует») нацелено на «разрыв порочного круга», при котором вышеописанные нарушения внутриклеточных и иммунологических

процессов поддерживают существование эндометриодных гетеротопий и риск невынашивания беременности.

Помимо гормональной реабилитации эндометрия КОК обеспечивают нужную длительность временного интервала до следующей беременности, давая женщине время, необходимое для лечения.

Безусловно, возможности назначения КОК при эндометриозе зависят от тяжести заболевания, и терапия должна быть строго **индивидуальной** — это особо подчёркнуто Глобальным консенсусом<sup>4</sup>. Для конкретной пациентки оптимальным может стать какой-либо из

вариантов, направленных на количественную оценку их частоты, до настоящего времени не проводили. Нет и стандартизованных рекомендаций по конкретной модификации **мониторинга беременности** таких пациенток.

Несомненно, что при необходимости хирургического вмешательства операцию должны выполнять специалисты высокой квалификации и с большим опытом. Однако статистически доказать, что хирургическое лечение эндометриоза до наступления беременности сокращает риск акушерских осложнений, пока, увы, не удалось.

[ Фертильные женщины с эндометриозом нуждаются в особой прегравидарной подготовке не меньше тех, кто по причине того же заболевания безуспешно пытается забеременеть. ]

вариантов тактики: например терапия чистым диеногестом, приём агнРГ, установка левоноргестрел-высвобождающей ВМС и даже оперативное вмешательство, если оно не было выполнено ранее. При этом следует помнить, что если кардинально вылечить эндометриоз невозможно, то успешно бороться с ним — вполне **реально**. Необходимо установить с пациенткой психологический контакт, настроить её на длительную терапию, подробно и доступно объяснить ей всё, что непонятно, добиваясь максимальной комплаентности.

## Периконцепционная подготовка

В основных зарубежных и российских руководствах по эндометриозу представлены рекомендации по лечению болевого синдрома и бесплодия, однако данные по **ведению беременности** на ранних сроках и по предупреждению невынашивания обычно отсутствуют. При этом необходимость такой информации очевидна.

Обзор современной специальной литературы позволяет сделать вывод, что сегодня **предсказать** развитие осложнений у беременной с эндометриозом трудно, а крупных эпидемиологических исследо-

В отношении пациенток, участвовавших в программах ВРТ, существуют более конкретные рекомендации. Исследовательская группа, работающая под эгидой Департамента акушерства и гинекологии Китая, рекомендует перед переносом размороженных эмбрионов женщинам с аденомиозом использовать блокатор окситоциновых рецепторов (атозибан): это снижает контрактильность миометрия и повышает частоту наступления беременности.

В группе пациенток, получавших атозибан, соотношение числа клинических беременностей на цикл (58,3%) и имплантаций на перенос (41%) было значительно выше, чем в контрольной группе (38,3 и 23,4% соответственно)<sup>23</sup>. Однако небольшое количество наблюдений (120 пациенток, распределённых в группу лечения и группу контроля) не позволяет рекомендовать этот препарат для широкой клинической практики.

В более масштабном ретроспективном исследовании (415 женщин с эндометриозом) коллеги из Великобритании показали, что частота живорождения и наступления клинической беременности у пациенток с эндометриозом после подготовки эндометрия к переносу размороженных эмбрионов с помощью агонистов ГнРГ была выше по сравнению со свежими циклами (16,9 против 11,9%

и 18,2 против 12,7% соответственно). Это доказывает, что при эндометриозе воздействие агонистов ГнРГ на эндометрий и низкий уровень овариальных стероидов может **привести к лучшим условиям** для имплантации и более успешным исходам<sup>31</sup>.

При недостаточности лютеиновой фазы цикла на этапе подготовки к беременности и на ранних сроках гестации, как правило, добавляют препараты прогестерона. К сожалению, результаты исследования PROMISE, представленные в Италии на Всемирном конгрессе по гинекологической эндокринологии (2016), не смогли доказать эффективность прогестерона для снижения риска привычного невынашивания в I триместре<sup>32</sup>. Тем не менее результаты этого исследования противоречат данным последнего Кокрейновского обзора (2013), согласно которому препараты прогестерона снижают риск невынашивания беременности при трёх и более выкидышах в анамнезе<sup>33</sup>.

В 2015 году проф. Говард Карп (Howard Carp) в своём метаанализе показал снижение риска невынашивания беременности на 29% при использовании прогестерона в случае привычного невынашивания беременности<sup>34</sup>. Учитывая такие патогенетические механизмы развития эндометриоза, как гиперэстрогенизм, дефицит лютеиновой фазы и резистентность к прогестерону<sup>35</sup>, назначение препаратов прогестерона у этой группы больных кажется вполне обоснованным, однако по этому вопросу необходимо проведение крупных рандомизированных контролируемых исследований.



Тактика ведения пациенток с эндометриозом очень вариабельна, а для некоторых ситуаций (например, при привычном невынашивании) единые рекомендации ещё не разработаны.

Предположительно, в большинстве случаев снижению риска может способствовать **индивидуальный** подход к ведению пациентки с учётом патогенетических механизмов её состояния. Дорогу осилит идущий! **SP**

Библиографию см. на с. 162–167.

## Литература и источники:

1. Macer M.L., Taylor H.S. Endometriosis and infertility: A review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* 2012. Vol. 39. №4. P. 535–549. [PMID: 23182559]
2. Endometriosis and infertility: A committee opinion // *Fertil. Steril.* 2012. Vol. 98. №3. P. 591–598. [PMID: 22704630]
3. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация: Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. М., 2013. 65 с.
4. Johnson N.P., Hummelshoj L. Consensus on current management of endometriosis // *Hum. Reprod.* 2013. Vol. 28. №6. P. 1552–1568. [PMID: 23528916]
5. Dunselman G.A.J., Vermeulen N., Becker C. et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis // *Hum. Reprod.* 2014. Vol. 29. №3. P. 400–412. [PMID: 24435778]
6. Ярмолинская М.И., Сельков С.А. Особенности планирования и ведения беременности у женщин с генитальным эндометриозом // *Журнал акушерства и женских болезней.* 2011. №3. С. 176–185.
7. Barbosa M.A., Teixeira D.M., Navarro P.A. et al. Impact of endometriosis and itsstaging-assisted reproduction outcome: Systematic review and meta-analysis // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2014. Vol. 44. №3. P. 261–278. [PMID: 24639087]
8. Leonardi M., Papaleo E., Reschini M. et al. Risk of miscarriage in women with endometriosis: insights from in vitro fertilization cycles // *Fertil. Steril.* 2016. Vol. 106. №2. P. 386–392. [PMID: 27090864]
9. Vercellini P., Consonni D., Drudi D. et al. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: A systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod.* 2014. Vol. 29. №5. P. 964–977. [PMID: 24622619]
10. Jacques M., Freour T., Barriere P. et al. Adverse pregnancy and neo-natal outcomes after assisted reproductive treatment in patients with pelvic endometriosis: A case-control study // *Reprod. Biomed. Online.* 2016. Vol. 32. №6. P. 626–634. [PMID: 27068240]
11. Martínez-Conejero J.A., Morgan M., Montesinos M. et al. Adenomyosis does not affect implantation, but is associated with miscarriage in patients undergoing oocyte donation // *Fertil. Steril.* 2011. Vol. 96. №4. P. 943–950. [PMID: 21821247]
12. Leone Roberti Maggiore U., Ferrero S., Mangili G. et al. A systematic review on endometriosis during pregnancy: diagnosis, misdiagnosis, complications and outcomes // *Hum. Reprod. Update.* 2016. Vol. 22. №1. P. 70–103. [PMID: 26450609]
13. Saraswat L., Ayansina D.T., Cooper K.G. et al. Pregnancy outcomes in women with endometriosis: A national record linkage study. 2016. [Epub ahead of print] [PMID: 26887349]
14. Ярмолинская М.И. Генитальный эндометриоз: влияние гормональных, иммунологических и генетических факторов на развитие, особенности течения и выбор терапии: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб., 2009. 40 с.
15. Wetendorf M., DeMayo F.J. Progesterone receptor signaling in the initiation of pregnancy and preservation of a healthy uterus // *Int. J. Dev. Biol.* 2014. Vol. 58. №2–4. P. 95–106. [PMID: 25023675]
16. Wetendorf M., DeMayo F.J. The progesterone receptor regulates implantation, decidualization, and glandular development via a complex paracrine signaling network // *Mol. Cell Endocrinol.* 2012. Vol. 357. №1–2. P. 108–118. [PMID: 22115959]
17. Cakmak H., Taylor H.S. Implantation failure: molecular mechanisms and clinical treatment // *Hum. Reprod. Update.* 2011. Vol. 17. №2. P. 242–253. [PMID: 20729534]
18. Maternal circulating interferon- $\gamma$  and interleukin-6 as biomarkers of Th1/Th2 immune status throughout pregnancy // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2008. Vol. 34. №1. P. 7–11. [PMID: 18226122]
19. Kwak-Kim J., Park J.C., Ahn H.K. et al. Immunological modes of pregnancy loss // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2010. Vol. 63. №6. P. 611–623. [PMID: 20367626]
20. Wu Y., Wu W., Wong W.M. et al. Human gamma delta T cells: a lymphoid lineage cell capable of professional phagocytosis // *J. Immunol.* 2009. Vol. 183. №9. P. 5622–5629. [PMID: 19843947]
21. Gruberová J., Ulcová-Gallová Z., Bibková K. et al. Are the antibodies against laminin-1 the significant marker of decreased fertility in women? // *Ceska Gynekol.* 2007. Vol. 72. №4. P. 284–286. [PMID: 17966610]
22. Ozhan E., Kokcu A., Yanik K. et al. Investigation of diagnostic potentials of nine different biomarkers in endometriosis // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2014. Vol. 178. P. 128–133. [PMID: 24813083]
23. He Y., Wu H., He X. et al. Administration of atosiban in patients with endometriosis undergoing frozen-thawed embryo transfer: A prospective, randomized study // *Fertil. Steril.* 2016. Vol. 106. №2. P. 416–422. [PMID: 27143518]
24. Leone Roberti Maggiore U., Ferrero S., Mangili G. et al. A systematic review on endometriosis during pregnancy: diagnosis, misdiagnosis, complications and outcomes // *Hum. Reprod. Update.* 2016. Vol. 22. №1. P. 70–103. [PMID: 26450609]
25. Yamanaka K., Xu B., Suganuma I. et al. Dienogest inhibits aromatase and cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E2 production in human endometriotic stromal cells in spheroid culture // *Fertil. Steril.* 2012. Vol. 97. №2. P. 477–482. [PMID: 22130322]
26. Shimizu Y., Takeuchi T., Mita S. et al. Dienogest, a synthetic progestin, inhibits the proliferation of immortalized human endometrial epithelial cells with suppression of cyclin D1 gene expression // *Mol. Hum. Reprod.* 2009. Vol. 15. №10. P. 693–701. [PMID: 19502247]
27. Horie S., Harada T., Mitsunari M. et al. Progesterone and progestational compounds attenuate tumor necrosis factor alpha-induced interleukin-8 production via nuclear factor kappa B inactivation in endometriotic stromal cells // *Fertil. Steril.* 2005. Vol. 83. №5. P. 1530–1535. [PMID: 15866594]
28. Mita S., Shimizu Y., Sato A. et al. Dienogest inhibits nerve growth factor expression induced by tumor necrosis factor- $\alpha$  or interleukin-1 $\beta$  // *Fertil. Steril.* 2014. Vol. 101. №2. P. 595–601. [PMID: 24289989]
29. Mueck A.O. Progestin effects in endometriosis treatment: new research on mechanisms // *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 2010. Vol. 3. №3. P. 469–472. [PMID: 25961221]
30. Miyashita M., Koga K., Takamura M. et al. Dienogest reduces proliferation, aromatase expression and angiogenesis, and increases apoptosis in human endometriosis // *Gynecol. Endocrinol.* 2014. Vol. 30. №9. P. 644–648. [PMID: 24805834]
31. Mohamed A.M., Chouliaras S., Jones C.J. et al. Live birth rate in fresh and frozen embryo transfer cycles in women with endometriosis // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2011. Vol. 156. №2. P. 177–180. [PMID: 21353737]
32. Coomarasamy A., Williams H., Truchanowicz E. et al. PROMISE: first-trimester progesterone therapy in women with a history of unexplained recurrent miscarriages — a randomised, double-blind, placebo-controlled, international multicentre trial and economic evaluation // *Health Technol. Assess.* 2016. Vol. 20. №41. P. 1–92. [PMID: 27225013]
33. Haas D.M., Ramsey P.S. Progestogen for preventing miscarriage // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. Vol. 10. Art. №CD003511. [PMID: 24173668]
34. Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of recurrent miscarriage // *Gynecol. Endocrinol.* 2015 Vol. 31. №6. P. 422–430. [PMID: 25765519]
35. Al-Sabbagh M., Lam E.W., Brosens J.J. Mechanisms of endometrial progesterone resistance // *Mol. Cell Endocrinol.* 2012. Vol. 358. №2. P. 208–215. [PMID: 22085558]





# Силует®

низкодозированный комбинированный  
оральный контрацептив

2 мг диеногеста + 0,03 мг этинилэстрадиола, 21/7



## ВСЕГДА В ДВИЖЕНИИ

Постоянный контроль цикла

- Доказанная биоэквивалентность
- Традиционный режим приёма - 21/7\*
- Отсутствие: \* • андрогенного,  
• минералокортикоидного,  
• глюкокортикоидного эффектов

\* Инструкция по медицинскому применению препарата Силует®



ГЕДЕОН РИХТЕР

реклама