

Значение медикаментозной прегравидарной подготовки в реализации репродуктивной функции при бесплодии, обусловленном наружным генитальным эндометриозом

Л.Н. Щербакова, П.А. Гаврикова, А.А. Куприян, А.Е. Бугеренко, О.Б. Панина

Факультет фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва

Цель. Изучение прогностических критериев наступления самопроизвольной беременности и определение факторов, способных улучшить репродуктивный потенциал пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием.

Материал и методы. В исследование были включены 154 пациентки с бесплодием, обусловленным наружным генитальным эндометриозом, которым была выполнена лапароскопия с лечебно-диагностической целью. В послеоперационном периоде 56 пациенткам была назначена прегравидарная терапия: диеногест с целью снижения уровня эстрогенов (n=8), дидрогестерон для коррекции недостаточности лютеиновой фазы (n=56), низкомолекулярные гепарины для улучшения внутриматочного кровообращения (n=15).

Результаты. В течение года после лапароскопии беременность наступила у 60 женщин. Факторами, повышавшими вероятность беременности, были возраст моложе 32 лет (отношение шансов [ОШ] 3,27, 95% доверительный интервал [ДИ] 1,63-6,54), длительность бесплодия менее 3 лет (ОШ 1,99, 95% ДИ 1,02-3,89) и прегравидарная подготовка (ОШ 2,61, 95% ДИ 1,33-5,15). Наличие двустороннего эндометриоза яичников достоверно снижало шанс наступления беременности (ОШ 0,30, 95% ДИ 0,09-0,94). Наиболее эффективной в послеоперационном периоде была комбинация гестагенов и низкомолекулярных гепаринов.

Заключение. Лапароскопическое удаление эндометриоз-ассоциированного бесплодия у пациенток репродуктивного возраста. Наиболее значимыми предикторами наступления беременности после оперативного лечения являются возраст пациенток менее 32 лет, длительность бесплодия менее 3 лет, отсутствие двустороннего поражения яичников, назначение прегравидарной подготовки, которая должна быть направлена на адаптацию сосудистой системы матки к беременности.

Ключевые слова. Эндометриоз, бесплодие, прегравидарная подготовка, беременность.

Клин. фармакол. тер., 2018, 27 (4), 18-22.

Эндометриоз является одной из ведущих причин женского бесплодия. Механизмы, приводящие к снижению репродуктивного потенциала у пациенток с эндометриозом, остаются до конца не изученными. Известно, что бесплодие при эндометриозе

возникает не только в результате нарушения топографии тазовых органов, но и вследствие негативного влияния эндометриозных яичниковых псевдокист на овариальный резерв, а также локального воспаления в эндометриозных гетеротопиях, оказывающего токсическое воздействие на гамету, эмбрион и процесс имплантации [1,2].

Лечение эндометриоз-ассоциированного бесплодия заключается в лапароскопическом удалении эндометриозных очагов, гормональной терапии, экстракорпоральном оплодотворении и комбинации этих методов [3]. Для прогнозирования наступления беременности после оперативного лечения эндометриоза рассчитывается индекс фертильности эндометриоза (EFI), предложенный G. Adamson в 2010 году [4]. EFI оценивает возраст, длительность бесплодия и предыдущие беременности, функциональную способность маточных труб, а также распространенность эндометриоза. Доказана целесообразность применения EFI для выделения пациенток, которым необходимо применение вспомогательных репродуктивных технологий сразу после операции [5]. Однако данный индекс не учитывает влияние объема оперативного вмешательства, а также послеоперационной гормональной терапии на прогноз самопроизвольного наступления беременности.

Целью исследования было изучение прогностических критериев наступления самопроизвольной беременности и определение факторов, способных улучшить репродуктивный потенциал пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе Центра планирования и репродукции ДЗ г. Москвы и Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова. В исследование были включены 154 пациентки с бесплодием, обусловленным наружным генитальным эндометриозом, которым была выполнена лапароскопия с лечебно-диагностической целью. Критериями исключения были сочетанные формы бесплодия, эндометриоз с прорастанием слизистой оболочки прямой кишки, возраст старше 35 лет.

Лапароскопию проводили после детального клинико-лабораторного обследования, включавшего определение гормонального профиля, контроль овуляции, ультразвуковое исследование органов малого таза, обследование супруга. Во время лапароскопии у пациенток с эндометриозными кистами яичников производили резекцию яичников в пределах здоровой ткани. Для облегчения

Адрес: 199911 Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, к. 1

отделения стенки кисты от ткани яичника использовали аквадиссекцию, что позволяло уменьшить повреждение ткани вследствие более прицельной коагуляции кровотока мелких сосудов. Гемостаз осуществляли с помощью биполярной коагуляции. При наличии спаечного процесса одновременно производился адгезиолизис. Поверхностные очаги эндометриоза коагулировали при помощи биполярной энергии, а при наличии инфильтративного поражения тазовой брюшины эти очаги иссекали. Если эндометриодные гетеротопии располагались в проекции мочеточника, производилась его диссекция на протяжении. При ретроцервикальном эндометриозе эндометриодный инфильтрат, локализованный в Дугласовом пространстве, иссекался с мобилизацией прямой кишки; при прорастании эндометриоза в серозную оболочку прямой кишки производился “шейвинг”. Для выявления “немых” очагов эндометриоза выполняли термопробу с помощью браншей биполярных щипцов.

В послеоперационном периоде 56 пациенткам проводили прегравидарную подготовку, направленную на снижение уровня эстрогенов/нормализацию гормонального фона, улучшение внутриматочной перфузии, развитие сосудистой сети матки, нормализацию показателей гемостаза. С целью снижения уровня эстрогенов назначали диеногест 2 мг/сут в непрерывном режиме в течение 4-6 месяцев (8 пациенток); основным показанием к назначению препарата был распространенный эндометриоз (n=8). Для коррекции недостаточности лютеиновой фазы у всех 56 пациенток применяли гестагены во вторую фазу менструального цикла (дидрогестерон 10 мг два раза в сутки или микронизированный прогестерон 200 мг/сут). У 8 женщин они были назначены после завершения курса приема диеногеста. Также всем пациенткам рекомендовали витаминотерапию (фолиевая кислота 400 мг/сут, омега 3 по 1 капсуле в день, убидекаренол 40 капель в сутки). При сопутствующих эндокринных заболеваниях лечение проводилось эндокринологом: 7 пациенткам с субклиническим гипотиреозом были назначены препараты левотироксина натрия или L-тироксина (50-75 мкг/сут), а у 3 женщин с гиперпролактинемией использовали бромокриптин или каберголин под контролем уровня пролактина до наступления беременности. С целью улучшения внутриматочного кровообращения у 15 женщин в течение 1-2 менструальных циклов применяли низкомолекулярные гепарины (НМГ) – надропарин кальция (0,3 мл/сут) или эноксапарин натрия (0,4 мл/сут) в течение 7-10 дней во второй фазе цикла с прекращением терапии на период менструации. Показанием к назначению НМГ были нарушения маточного кровотока по данным доплерометрии (дефицит кровоснабжения отдельных участков миометрия, наличие “аваскулярных” зон, отсутствие визуализации спиральных сосудов в эндометрии), гиперкоагуляция.

При отсутствии наступления беременности в течение 2-3 месяцев проводили повторное клинико-лабораторное обследование, которое включало исследование спермограммы супруга, оценку гормонального статуса, развернутой коагулограммы, ультразвуковое исследование органов малого таза (структура и размеры матки и яичников, состояние внутриматочного кровообращения).

Лечение продолжали в течение 4-6 месяцев до момента зачатия. При отсутствии беременности в течение года пациенткам рекомендовали консультацию в отделении ЭКО. У всех пациенток после наступления беременности лечение было продолжено в объеме поддерживающей терапии с использованием минимальных эффективных дозировок лекарственных средств.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью методов непараметрической статистики в программе

MedCalc. Для оценки качественных признаков рассчитывали критерий согласия Пирсона (критерий χ^2) с поправкой Йетса на непрерывность. При сравнительном анализе препаратов в рамках прегравидарной подготовки в качестве метода оценки статистической достоверности полученных результатов в силу малых объемов выборок был выбран точный критерий Фишера. В качестве критического уровня значимости был принят $p < 0,05$ (доверительный интервал 95%). Для определения порогового значения непрерывных данных был проведен ROC-анализ. Для выявления предикторов наступления беременности рассчитывали отношение шансов (ОШ). Достоверными принимали значения, если границы 95% доверительного интервала (ДИ) не пересекали значение 1,0.

Результаты

Пациентки были разделены на две группы. Первую составили 60 пациенток, у которых наступила беременность в течение 1 года после лапароскопии, вторую – 94 женщины, у которых беременность отсутствовала. Средний возраст пациенток первой группы составил $30,5 \pm 0,5$ лет, длительность бесплодия на момент оперативного вмешательства – от 1 года до 7 лет (в среднем $2,9 \pm 0,3$ года), в том числе менее 3 лет – у 29 (48,3%) женщин. У 40 (66,7%) пациенток имелось первичное бесплодие, у 20 (33,3%) – вторичное. Среди пациенток с вторичным бесплодием у 12 (20,0%) в анамнезе были своевременные роды, у 12 (20,0%) – искусственный аборт.

Интраоперационно наружный генитальный эндометриоз 1-2 стадии был выявлен в 40 (66,7%) наблюдениях, 3-4 стадии – в 20 (33,3%). Во время лапароскопии у всех пациенток была выполнена деструкция очагов эндометриоза, у 20 (33,3%) – иссечение эндометриодных гетеротопий, в том числе у 12 (20,0%) – ретроцервикального эндометриоза, у 27 (45,0%) – цистэктомия или резекция яичника по поводу эндометриодной кисты (у 23 – односторонняя, у 4 – двусторонняя). Прегравидарная подготовка после операции была проведена 30 (50,0%) пациенткам первой группы. У 12 женщин она включала в себя антикоагулянты. У 56 (93,3%) женщин беременность протекала без осложнений, у 4 (6,7%) пациенток в различные сроки гестации отмечались признаки угрозы прерывания беременности. Беременность была прервана на ранних сроках гестации у 2 пациенток, которым не проводилась прегравидарная подготовка. У 58 из 60 пациенток произошли своевременные роды.

Средний возраст пациенток второй группы составил $32,1 \pm 0,4$ лет и достоверно превышал таковой женщин первой группы ($p < 0,05$). Проведенный ROC-анализ показал, что шанс наступления беременности снижается у пациенток старше 32 лет ($AUC = 0,65$). Длительность бесплодия составила $3,6 \pm 0,3$ лет (от 1 года до 12 лет). Доля женщин, у которых длительность бесплодия была ≤ 3 лет, во второй группе оказалась достоверно меньше (31,9%), чем в первой (48,3%). Первичное бесплодие было диагностировано у 66 (70,2%) женщин второй группы, вторичное – у 28 (29,8%). У пациенток с вторичным бесплодием роды в анамнезе были у 12

ТАБЛИЦА 1. Предикторы наступления беременности после оперативного лечения бесплодия, ассоциированного с наружным генитальным эндометриозом

Предикторы	ОШ	95% ДИ	p
Возраст менее 32 лет	3,27	1,63-6,54	<0,05
Первичное бесплодие	0,85	0,42-1,70	>0,05
Роды в анамнезе	1,71	0,71-4,10	>0,05
Длительность бесплодия менее 3 лет	1,99	1,02-3,89	<0,05
Эндометриоз 3-4 степени	1,07	0,53-2,13	>0,05
Эндометриоидные кисты яичников (одно- или двусторонние)	1,15	0,60-2,22	>0,05
Двусторонние эндометриоидные кисты яичников	0,30	0,09-0,94	<0,05
Наличие ретроцервикального эндометриоза	0,65	0,30-1,42	>0,05
Иссечение эндометриоидных гетеротопий	0,92	0,47-1,83	<0,05
Проведение прегравидарной подготовки	2,61	1,33-5,15	<0,05

(12,8%), аборт — у 25 (26,6%). Частота первичного и вторичного бесплодия у пациенток двух групп достоверно не различалась.

Интраоперационно эндометриоз 1-2 стадии был диагностирован у 64 (68,1%) пациенток второй группы, 3-4 стадии — у 30 (31,9%). Ретро цервикальный эндометриоз выявлен у 26 (27,7%) женщин. Распределение пациенток по стадиям заболевания было примерно одинаковым в двух группах. Коагуляция очагов эндометриоза была выполнена 61 (64,9%) пациентке второй группы, коагуляция и иссечение эндометриоидных гетеротопий — 33 (35,1%), цистэктомия/резекция яичников — 39 (41,5%). Достоверные различия ($p < 0,05$) при анализе объемов выполненного оперативного вмешательства были выявлены только в частоте двусторонней резекции яичников: 6,7% и 19,1% в первой и второй группах, соответственно. Прегравидарная подготовка была назначена 26 (27,7%) пациенткам второй группы, т.е. достоверно реже, чем в первой группе ($p < 0,05$). Существенные различия между двумя группами были выявлены и в компонентах прегравидарной подготовки. У пациенток второй группы лечение чаще начинали с приема диеногеста ($n=8$) и значительно реже назначали НМГ ($n=3$).

На втором этапе исследования были установлены следующие значимые предикторы наступления беременности после оперативного лечения бесплодия, обусловленного наружным генитальным эндометриозом: возраст пациенток, длительность бесплодия менее 3 лет, двусторонние эндометриоидные кисты яичников, проведение прегравидарной подготовки после операции (табл. 1). Одним из ключевых факторов, способство-

вавших наступлению беременности, было дополнение хирургического этапа назначением прегравидарной подготовки (ОШ 2,61, ДИ 95% 1,33-5,15).

В связи с этим третий этап исследования был посвящен оценке эффективности прегравидарной подготовки после оперативного лечения эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Прегравидарная подготовка проводилась 56 пациенткам, в то время как 98 женщин не получали медикаментозную терапию после операции. Статистически значимых различий в возрасте, длительности бесплодия, акушерском анамнезе и объеме оперативного вмешательства между этими двумя группами выявлено не было (табл. 2). Во время лапароскопии эндометриоз 1-2 стадии был диагностирован у 44 (78,6%) пациенток, которым проводилась прегравидарная подготовка, и у 68 (69,4%) женщин, которым ее не назначали. Частота наступления беременности была выше у пациенток с прегравидарной подготовкой (53,6% против 30,6%, $p < 0,05$). Наиболее эффективной была комбинация гестагенов и НМГ: беременность в течение 1 года после операции наступила у 12 (80,0%) из 15 женщин, получавших НМГ, и у 18 (43,9%) из 41 пациентки, которые не получали антикоагулянты ($p < 0,05$).

Обсуждение

В ходе данного исследования установлено, что шанс наступления беременности значительно выше у пациенток моложе 32 лет (ОШ 3,27, 95% ДИ 1,63-6,54). Во многих исследованиях сообщается, что даже при эндометриозе легкой степени наблюдаются более высокая частота апоптоза гранулезных клеток и нарушение процессов фолликулогенеза и овуляции, которые более выражены в позднем репродуктивном возрасте [7,8]. В связи с этим после 35 лет пациенткам с бесплодием и эндометриозом рекомендовано проведение вспомогательных репродуктивных технологий. С возрастом пациенток тесно связана и длительность бесплодия. Наше исследование подтвердило, что при сроке infertility менее 3 лет шанс наступления беременности выше (ОШ 1,99, 95% ДИ 1,02-3,89). G. Adamson при

ТАБЛИЦА 2. Клиническая характеристика пациенток, получавших и не получавших прегравидарную подготовку, n (%)

Параметры	Пациентки с прегравидарной подготовкой (n = 56)	Пациентки без прегравидарной подготовки (n = 98)	p
Возраст менее 32 лет	35 (62,5)	61 (62,2)	>0,05
Первичное бесплодие	39 (69,6)	67 (68,4)	>0,05
Длительность бесплодия менее 3 лет	26 (46,4)	36 (36,7)	>0,05
Роды в анамнезе	5 (8,9)	11 (11,2)	>0,05
Эндометриоз 1-2 стадии	44 (78,6)	68 (69,4)	>0,05
Эндометриоз 3-4 стадии	12 (21,4)	30 (30,6)	>0,05
Односторонние эндометриоидные кисты яичников	20 (35,7)	30 (30,6)	>0,05
Двусторонние эндометриоидные кисты яичников	9 (16,1)	13 (13,3)	>0,05
Коагуляция очагов эндометриоза	32 (67,9)	73 (74,5)	>0,05
Иссечение очагов эндометриоза	18 (32,1)	25 (25,5)	>0,05
Наступление беременности	30 (53,6)	30 (30,6)	<0,05

расчете EFI также учитывал длительность бесплодия: прогностически неблагоприятной была длительность бесплодия более 3 лет [4].

Мы не выявили достоверных различий в частоте наступления беременности у пациенток с 1-2 и 3-4 стадиями эндометриоза (ОШ 1,07, 95% ДИ 0,53-2,13), что согласуется с результатами других исследований, в которых отмечена ограниченная прогностическая ценность классификации эндометриоза в отношении наступления беременности [9,10].

Распространенность эндометриозных кист яичников, ретроцервикального эндометриоза была примерно одинаковой в двух группах пациенток. Однако наличие двусторонних эндометриозных кист достоверно снижало шанс наступления беременности (ОШ 0,30, 95% ДИ 0,09-0,94). При сравнении объема выполненной операции у пациенток двух групп нами не было выявлено значимых различий. Беременность с равной вероятностью наступала как после коагуляции, так и иссечения эндометриозных гетеротопий (ОШ 0,92, 95% ДИ 0,47-1,83).

Вопрос о проведении лапароскопии у пациенток с бесплодием, ассоциированным с эндометриозом, является спорным. В обзоре ESCHRE указано, что частота наступления беременности после ЭКО не увеличивается после хирургического удаления эндометриозных кист диаметром менее 3 см [11]. Однако эти данные касаются только шанса наступления беременности в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий и не включают пациенток, у которых беременность наступила самопроизвольно. В то же время другими исследователями показано, что шанс наступления самопроизвольной беременности увеличивается после коагуляции эндометриозных гетеротопий при малых формах эндометриоза и оперативного лечения эндометриозных кист [12]. Известно, что наличие эндометриозных гетеротопий на тазовой брюшине приводит к нарушению гомеостаза в брюшной полости, а именно — к избыточной продукции перитонеальной жидкости, изменению ее состава и повышенной секреции в ней провоспалительных цитокинов и факторов роста [13,14,15]. Тщательная элиминация всех очагов эндометриоза нивелирует эти эффекты, что способствует преодолению бесплодия у молодых пациенток. Соответственно можно предположить, что эффективность лечения бесплодия у пациенток с наружным генитальным эндометриозом во многом зависит от адекватности проведенного хирургического лечения и квалификации хирурга [16,17].

На сегодняшний день накоплен большой опыт гормональной терапии эндометриоза, основной целью которой является уменьшение секреции эстрадиола яичниками вследствие временного угнетения их циклической функции. В последние годы одним из наиболее приемлемых средств для гормонотерапии эндометриоза считают диеногест в виду его хорошей переносимости и отсутствия серьезных побочных эффектов [3]. Однако мы не выявили существенного преимущества данной

терапии. Возможно, это связано с тем, что эффективность диеногеста для преодоления бесплодия особенно высока в случае, если эндометриозные разрастания не были максимально удалены во время лапароскопии в связи с высоким риском осложнений (например, в проекции мочеточников, параректальной области) [3]. В нашем исследовании во время операции производилось не только коагуляция, но и иссечение эндометриозных гетеротопий, в том числе с диссекцией мочеточников и шейвингом прямой кишки, что, по-видимому, и определило успешность лечения бесплодия. Ограничением нашей работы является небольшое количество наблюдений приема диеногеста, что не позволяет нам сделать вывод о его эффективности.

Помимо лекарственных средств, снижающих секрецию эстрадиола, мы назначали препараты для улучшения имплантационных свойств эндометрия. Доказана высокая эффективность данной терапии у пациенток с невынашиванием беременности, поздними акушерскими осложнениями, бесплодием неясного происхождения [18-20]. Однако сведения о необходимости проведения прегравидарной подготовки у пациенток с эндометриозом и бесплодием крайне ограничены. В ряде исследований сообщается о нарушениях в ткани эндометрия пациенток с эндометриозом экспрессии факторов, определяющих имплантационную готовность эндометрия: интегрин $\alpha v \beta 3$, гликоделина А, остеопонтина, рецептора 3 лизофосфатидной кислоты и НОXA10 [21-25]. Кроме того, имеются данные, свидетельствующие о нарушении кровотока в маточных артериях у пациенток с эндометриозными кистами [26] и маркерами эндотелиальной дисфункции [27].

В нашем исследовании была показана высокая эффективность антикоагулянтной терапии в комплексе прегравидарной подготовки у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием. Механизм влияния НМГ на процесс имплантации до настоящего времени остается неизученным. Известно, что кроме антикоагулянтного действия НМГ способны снижать децидуальную экспрессию Е-кадгерина, что потенциально поддерживает дифференцировку внеклеточного трофобласта [28], подавляют активность провоспалительных цитокинов и систему комплемента, что оказывает протективное действие на синцитиотрофобласт [29], индуцируют экспрессию металлопротеиназ ММР-2 и ММР-9 трофобластом с сопутствующим снижением экспрессии тканевых ингибиторов металлопротеиназ для успешной инвазии трофобласта [30]. По-видимому, снижение внутриматочной перфузии, поражение эндотелия на фоне эндометриоза, дисбаланс в системе коагуляционного гемостаза вследствие применения гормональных средств определяют неспособность сосудистой системы матки адаптироваться к имплантации плодного яйца. Назначение препаратов, улучшающих реологические свойства крови, нивелирует тромбофилические эффекты гормональной терапии, способствует нормализации микроциркуляции эндометрия и восстановлению естественной фертильности.

Заключение

Таким образом, лапароскопическое удаление эндометриодных гетеротопий способствует преодолению эндометриоз-ассоциированного бесплодия у пациенток репродуктивного возраста. Наиболее значимыми предикторами наступления беременности после оперативного лечения бесплодия, обусловленного наружным генитальным эндометриозом, являются возраст пациенток менее 32 лет, длительность бесплодия менее 3 лет, отсутствие двустороннего поражения яичников, назначение прегравидарной подготовки после операции. Медикаментозная коррекция должна подбираться по индивидуально составленной программе с учетом возраста пациенток, показателей овариального резерва, распространенности эндометриоза, выявленных сопутствующих гормональных отклонений и тромбофилических состояний. Эта программа обязательно должна включать терапию, направленную на адаптацию сосудистой системы матки к беременности.

Работа выполнена в рамках гранта РФФИ № 18-015-00234 А.

- Akande VA, Hunt LP, Cahill DJ, Jenkins JM. Differences in time to natural conception between women with unexplained infertility and infertile women with minor endometriosis. *Hum Reprod* 2004;19(1):96-103.
- Benaglia L. Pregnancy outcome in women with endometriosis achieving pregnancy with IVF. *Hum Reprod* 2016;31(12):2730-6.
- Попов А.А., Федоров А.А., Мананникова Т.Н. и др. Комбинированное лечение (лапароскопия + диеногест) эндометриоз-ассоциированного бесплодия. *Проблемы репродукции* 2016;22(4):76-80.
- Adamson GD. Endometriosis Fertility Index: is it better than the present staging systems? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2013;25(3):186-92.
- Cahill DJ. What is the optimal medical management of infertility and minor endometriosis? Analysis and future prospects. *Hum Reprod* 2002;17(5):1135-40.
- Tomassetti C, Geysenbergh B, Meuleman C, et al. External validation of the endometriosis fertility index (EFI) staging system for predicting non-ART pregnancy after endometriosis surgery. *Hum Reprod* 2013;28:1280-8.
- Mio Y, Toda T, Harada T, Terakawa N. Luteinized unruptured follicle in the early stages of endometriosis as a cause of unexplained infertility. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:271-3.
- Toya M, Saito H, Ohta N, et al. Moderate and severe endometriosis is associated with alterations in the cell cycle of granulosa cells in patients undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 2000;73:344-50.
- Canis M, Donnez JG, Guzik DS, et al. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997;67:1817-2150.
- Fujishita A, Khan KN, Masuzaki H, et al. Influence of pelvic endometriosis and ovarian endometrioma on fertility. *Gynecol Obstet Invest* 2002;53(suppl.1):40-5.
- Canis M, Pouly JL, Taubarro S, et al. Ovarian response during IVF - embryo transfer cycles after laparoscopic ovarian cystectomy for endometriotic cysts of >3 cm. in diameter. *Hum Reprod* 2001;16:2583-6.
- Vercellini P, Fedele L, Aimi G, et al. Reproductive performance, pain recurrence and disease relapse after conservative surgical treatment for endometriosis: the predictive value of the current classification system. *Hum Reprod* 2006; 21:2679-85.
- Harada T, Iwabe T, Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis. *Fertil Steril* 2001;76:1-10.
- Oral E, Arici A, Olive DL, Huszar G. Peritoneal fluid from women with moderate or severe endometriosis inhibits sperm motility: the role of seminal fluid components. *Fertil Steril* 1996;66:787-92.
- Shifren JL, Tseng JF, Zaloudek CJ, et al. Ovarian steroid regulation of vascular endo-thelial growth factor in the human endometrium: implications for angiogenesis during the menstrual cycle and in the pathogenesis of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3112-18.
- Гаврикова П.А., Шербакова Л.Н., Куприян А.А. Хирургическое лечение и прегравидарная подготовка пациенток с бесплодием, обусловленным наружным генитальным эндометриозом. Материалы XII Международного конгресса по репродуктивной медицине, 2018; 541-9.
- Harb HM, Gallos ID, Chu J, et al. The effect of endometriosis on in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis. *VJOG* 2013;120:1308-20.
- Ларина Е.Б., Лозинская Д.Б., Бугеренко Е.Ю., Панина О.Б. Использование низкомолекулярных гепаринов в профилактике плацентарной недостаточности. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2016;13(5):32-7.
- Бугеренко К.А., Шербакова Л.Н., Бугеренко А.Е. и др. Бесплодие. Эффективность хирургического лечения. *Врач* 2017;8:29-31.
- Савельева Г.М., Бугеренко Е.Ю., Панина О.Б., Клименко П.А. Нарушения внутриматочного кровообращения и их прегравидарная коррекция у пациенток с тяжелым гестозом в анамнезе. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2010;3:5-10.

- Revel A. Defective endometrial receptivity. *Fertil Steril* 2012;97:1028-32.
- Kao LC, Germeyer A, Tulac S, et al. Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility. *Endocrinology* 2003;144:2870-81.
- Cakmak H, Taylor HS. Molecular mechanisms of treatment resistance in endometriosis: the role of progesterone-hoxgene interactions. *Semin Reprod Med* 2010;28:69-74.
- Franasiak JM, Holoch KJ, Yuan L, Schammel DP, Young SL, Lessey BA. Prospective assessment of midsecretory endometrial leukemia inhibitor factor expression ver-susamb3 testing in women with unexplained infertility. *Fertil Steril* 2014;101:1724-1731.
- Wei Q, St Clair JB, Fu T, et al. Reduced expression of biomarkers associated with the implantation window in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2009; 91:1686-91.
- Porpora MG, Tomao F, Manganaro L, et al. Impaired uterine artery flow associated with the presence of ovarian endometrioma: preliminary results of a prospective study. *J Ovarian Res* 2014;7:1.
- Santoro L, D'Onofrio F, Campo S, et al. Regression of endothelial dysfunction in patients with endometriosis after surgical treatment: a 2-year follow-up study. *Hum Re-Prod* 2014;29(6):1205-10.
- Quenby S, Mountfield S, Cartwright JE, et al. Effects of low-molecular-weight and unfractionated heparin on trophoblast function. *Obstet Gynecol* 2004;104: 354-61.
- Matthiesen L, Kalkunte S, Sharma S. Multiple pregnancy failures: an immunological paradigm. *Am J Reprod Immunol* 2012;67(4):334-40.
- Zhao MR, Qiu W, Li YX, et al. Dual effect of transforming growth factor beta 1 on cell adhesion and invasion in human placenta trophoblast cells. *Reproduction* 2006;132(2):333-41.

Reproductive potential regaining in patients with endometriosis-associated infertility

L.N. Shcherbakova, P.A. Gavrikova, A.A. Kupriyan, A.E. Bугеренко, O.B. Panina

Aim. To evaluate the predictors of spontaneous pregnancy and to define factors that can improve the reproductive potential of patients with endometriosis-associated infertility.

Material and methods. We studied 154 patients with infertility caused by external genital endometriosis, who underwent laparoscopic surgery. After surgery, 56 patients were treated with dienogest to reduce the level of estrogen (n=8), dydrogesterone to correct luteal phase deficiency (n=56) and low-molecular-weight heparins in order to improve uterine blood flow (n=15).

Results. Sixty patients have become pregnant within one year after surgery. The chance of spontaneous pregnancy was higher in patients younger than 32 years (odds ratio [OR] 3.27, 95% confidence interval [CI] 1.63-6.54) and with duration of infertility less than 3 years (OR 1.99, 95% CI 1.02-3.89) and lower in patients with bilateral ovarian endometriomas (OR 0.30, 95% CI 0.09-0.94). The chance of pregnancy did not depend on the stage of endometriosis (1-2 stage vs. 3-4 stage: OR 1.07, 95% CI 0.53-2.13). The extent of surgery was similar in patients who have got and have not got pregnant. Drug therapy after surgery was associated with an increased probability of pregnancy (OR 2.61, 95% CI 1.33-5.15). A combination of gestagens and low-molecular-weight heparins seemed to be the most effective regimen of treatment.

Conclusion. Laparoscopic removal of endometrioid heterotopies is an effective treatment of endometriosis-associated infertility in patients of reproductive age. The significant predictors of spontaneous pregnancy after surgery were age <32 years, duration of infertility <3 years, the absence of bilateral ovarian endometriomas, and drug therapy aimed at adaptation of the vascular system of the uterus for pregnancy.

Key words. *Endometriosis, infertility, pregnancy.*
Clin. Pharmacol. Ther., 2018, 27 (4), 18-22.