doi: 10.17116/rosakush201717390-96

Комбинированный подход к лечению больных с тяжелыми формами эндометриозассоциированного бесплодия

Д.м.н., проф. М.Б. ОХАПКИН[1], В.С. ЗАБОЛОТНОВ[1], К.В. ШЕПЕЛЕВА[1,2]

[1]Кафедра акушерства и гинекологии (зав. — д.м.н., проф. М.Б. Охапкин) Ярославского государственного медицинского университета Минздрава России, Ярославль, Россия; [2]ГАУЗ ЯО «Клиническая больница №9», Ярославль, Россия

Цель исследования — оценить эффективность комбинированного подхода к лечению пациенток с тяжелыми формами эндометриозассоциированного бесплодия с использованием диеногеста. **Материал и методы.** Проведено ретроспективное обследование 75 пациенток репродуктивного возраста с тяжелыми формами эндометриозассоциированного бесплодия с лапароскопически и гистологически верифицированным диагнозом. После операции удаления очагов эндометриоза все пациентки были разделены на две группы. 1-я группа — 48 пациенток, которым в послеоперационном периоде было назначено гормональное лечение диеногестом в дозе 2 мг по стандартной схеме в течение 6 мес, 2-я группа — 27 пациенток, которые по различным причинам не получали послеоперационную гормональную терапию. **Результаты.** У 29 (60,4%) пациенток 1-й группы наступила беременность, причем у 28 (56,3%) наступила спонтанная беременность, в то время как эти показатели у пациенток 2-й группы составили 15 (55,5%) и 10 (37%) соответственно. В то же время во 2-й группе у 5 (18,7%) женщин потребовалось использование вспомогательных репродуктивных технологий с целью достижения беременности, тогда как в 1-й группе лишь у 1 (2,7%) пациентки беременность наступила в результате экстракорпорального оплодотворения. Также отмечено снижение болевого синдрома в среднем на 34 и 23,5% в 1-й и 2-й группах соответственно. Рецидивы эндометриоза наблюдались у 2 (7,4%) пациенток 2-й группы; в 1-й группе рецидивов не отмечено. **Заключение.** Комбинированный подход с использованием диеногеста в дозе 2 мг в послеоперационном лечении больных с тяжелыми формами эндометриозассоциированного бесплодия может быть рекомендован как с целью увеличения шансов наступления спонтанной клинической беременности, так и с целью снижения степени выраженности болевого синдрома и профилактики рецидивов заболевания.

Ключевые слова: эндометриоз, бесплодие, диеногест, лечение.

A combined approach to treating patients with severe forms of endometriosis-associated infertility

Prof. M.B. OKHAPKIN, MD[1]; V.S. ZABOLOTNOV[1]; K.V. SHEPELEVA[1,2]

[1]Department of Obstetrics and Gynecology, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl, Russia; [2]Clinical Hospital Nine, Yaroslavl, Russia

Objective — to evaluate the efficiency of a combined approach to treating patients with severe forms of endometriosis-associated infertility, by using dienogest. **Material and methods.** A total of 75 reproductive-aged patients with a laparoscopically and histologically verified diagnosis of severe endometriosis-associated infertility were retrospectively surveyed. After surgically removing all endometriosis foci, all the patients were divided into 2 groups: 1) 48 patients who were prescribed postoperative hormone treatment with dienogest at a dose of 2 mg according to the standard regimen for 6 months; 2) 27 patients who did not receive postoperative hormone therapy for various reasons. **Results.** In Group 1, pregnancy occurred in 29 (60.4%) patients, spontaneous pregnancy being in 28 (56.3%); while in Group 2, there were 15 (55.5%) and 10 (37%) patients, respectively. At the same time, in Group 2, 5 (18.7%) women required assisted reproductive technologies to achieve pregnancy whereas in Group 1, in vitro fertilization pregnancy occurred only in 1 (2.7%) patient. There was also a reduction in pain syndrome by an average of 34 and 23.5% in Groups 1 and 2, respectively. Recurrent endometriosis was observed in 2 (7.4%) patients from Group 2 and absent in Group 1. **Conclusion.** The combined approach using dienogest at a dose of 2 mg in the postoperative treatment of patients with severe forms of endometriosis-associated infertility can be recommended both to enhance the chances of spontaneous clinical pregnancy and to reduce the severity of pain syndrome and to prevent recurrences.

Keywords: endometriosis, infertility, dienogest, treatment.

Эндометриоз признан самым распространенным и тяжелым заболеванием женщин репродуктивного возраста, имеющим дорогостоящее лечение, отрицательно влияющим на общее состояние, работоспособность и качество жизни больных [1, 2]. Данные популяционных исследований Всемирного исследовательского фонда эндометриоза (WERF) показывают, что в настоящее время эндометриозом болеют около 176 млн женщин в мире в возрасте от 15 до 49 лет (до 10% женщин репродуктивного возраста) [3], а экономические затраты на его лечение, реабилитацию и компенсацию потери трудоспособности составляют более 76 млрд долл. в год, причем затраты, связанные с компенсацией потери трудоспособности, в 2 раза превышают затраты непосредственно на медицин-

© Коллектив авторов, 2017

e-mail: x1901xenia@gmail.com

ское обслуживание. Число этих пациенток неуклонно растет, поэтому данное заболевание относят к разряду современных эпидемий [4]. Экономическое бремя, связанное с эндометриозом, схоже с затратами при таких хронических заболеваниях, как сахарный диабет, болезнь Крона, ревматоидный артрит [5].

Одним из самых значимых (в том числе социально) и тягостных симптомов эндометриоза является бесплодие, число случаев которого составляет 35—40%, а частота самопроизвольного прерывания беременности (чаще в I триместре) колеблется от 10 до 50% [6]. Распространенность эндометриоза растет драматически и достигает от 25 до 50% у женщин с бесплодием [7]. У здоровых женщин вероятность наступления беременности в каждом отдельном менструальном цикле составляет 15—20%, тогда как у женщин с эндометриозом без терапии эта вероятность снижается до 2—10% [8].

Связь между эндометриозом и бесплодием была доказана более 20 лет назад на моделях на животных [9]. При эндометриозе уменьшается частота успешного продвижения гамет по маточным трубам. Считается, что главными этиологическими факторами, лежащими в основе снижения фертильности при эндометриозе, являются следующие: изменение рецептивности эутопического эндометрия, приводящее к нарушению имплантации [10, 11], и изменение процессов созревания ооцита, приводящее к ухудшению качества ооцита и эмбриона [12—14].

Бесплодие при тяжелых формах эндометриоза можно объяснить наличием спаек в малом тазу, которые изменяют анатомию органов малого таза, приводят к нарушению овуляции. Отмечено, что у пациенток с эндометриозом снижена сократительная активность маточных труб в связи с воспалительными изменениями в перитонеальной жидкости и повышена сократительная способность миометрия, что приводит к ухудшению транспорта гамет и нарушению процесса имплантации эмбриона [15].

Появившаяся более 35 лет назад процедура экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), казалось, должна была нивелировать описанные выше изменения и решить проблему бесплодия при эндометриозе, однако в настоящее время многие авторы [16] отмечают более низкие показатели наступления беременности после применения программы ЭКО у женщин с эндометриозом по сравнению с таковыми у женщин с трубно-перитонеальным фактором бесплодия (8,3—16,6% против 28,6—37,4%).

Проведенный метаанализ [17] показал, что у больных с эндометриозом уменьшается частота успешных попыток ЭКО в прямой зависимости от степени распространенности заболевания. Показано, что пациентки с III—IV степенью распространенности эндометриоза имеют значительно более низкую частоту имплантации эмбриона по сравнению со здоровыми женщинами (13,7 и 28,3% соответственно), а также достоверно меньшую частоту развивающейся беременности (22,6 и 40% соответственно). Эти данные согласуются с результатами другой работы [18], показывающей, что эндометриоз играет определяющую роль в фертильности в случае распространенных форм заболевания.

Эффективность использования различных методов лечения больных с эндометриозом, ассоциированным с бесплодием, в аспекте репродуктивной функции активно обсуждается в отечественной и зарубежной литературе. Частота наступления беременности при эндометриозассоциированном бесплодии имеет широкий диапазон (от 8,9 до 74%) [19], при распространенной форме генитального эндометриоза она составляет от 20 до 53%, включая применение методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [1]. В настоящее время не существует никакого способа отличить, какие пациентки с эндометриозом имеют нормальный, а какие — сниженный уровень фертильности [20].

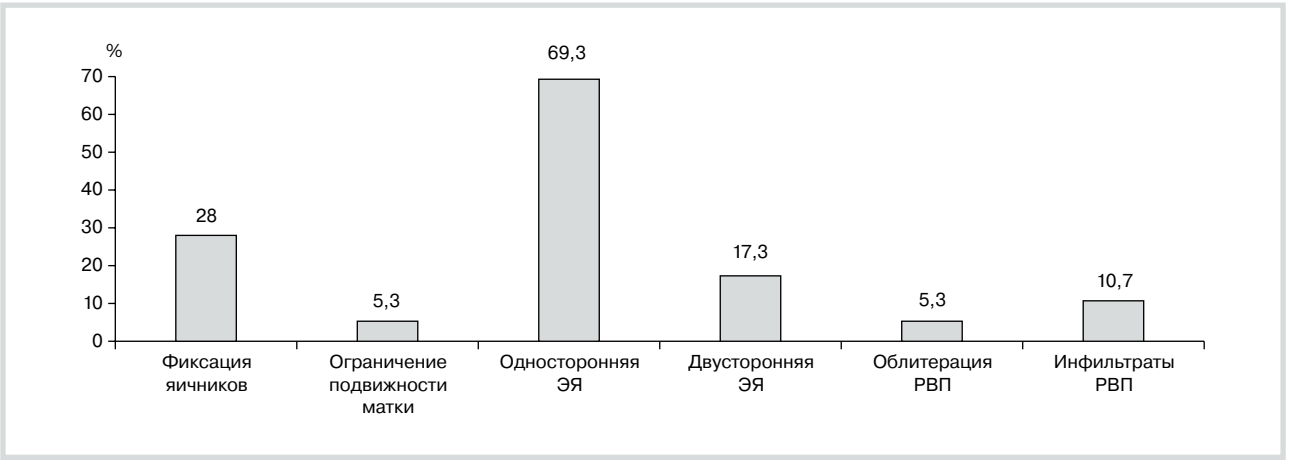
Современное лечение больных с эндометриозассоциированным бесплодием направлено на улучшение фертильности путем удаления или уменьшения количества гетеротопического эндометрия и восстановление нормальной анатомии органов малого таза. Несмотря на многочисленные исследования, не существует универсального и стандартизированного подходов к лечению больных с бесплодием, ассоциированным с эндометриозом, отсутствует единое мнение по вопросам гормональной терапии [21].

Хирургическое удаление или медикаментозное подавление активности эндометриоидных гетеротопий обеспечивает только временный эффект из-за рецидивирующего течения эндометриоза. Единственным хирургическим методом полного излечения от эндометриоза является гистерэктомия с двусторонней аднексэктомией, однако данный метод не подходит для молодых женщин, планирующих беременность [22]. Современная тактика лечения пациенток с эндометриозассоциированным бесплодием фокусируется на улучшении фертильности путем удаления эндометриоидных очагов и восстановления нормальной анатомии органов малого таза, насколько это возможно [1, 23]. У некоторых пациенток отмечаются более высокие показатели наступления беременности после хирургического лечения [21, 24, 25].

Однако в последние годы сформировалось представление о том, что медикаментозное лечение больных с эндометриозом может быть достойной альтернативой хирургического лечения или дополнять его [25]. Совместно с хирургическим лечением применяется широкий спектр медикаментозной терапии. При этом некоторые авторы отмечают бóльшую частоту наступления беременности после комбинированного лечения больных с эндометриозом по сравнению только с хирургическим лечением [26].

Основой медикаментозной терапии при эндометриозе является применение гормональных препаратов, действие которых базируется на двух механизмах [22, 27]: 1) достижение ятрогенной менопаузы с целью создания гипоэстрогенного состояния (а-ГнРГ, антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, ингибиторы ароматазы); 2) достижение псевдобеременности с формированием псевдодецидуализации эндометрия (прогестины, внутриматочная левоноргестрел-рилизинг-система, внутриматочное или вагинальное применение даназола и комбинация эстрогена-прогестина).

Терапевтический эффект прогестина диеногеста заключается в улучшении морфофункционального состояния эндометрия, купировании проявлений воспаления в слизистой оболочке матки, антипролиферативном действии, снижении экспрессии ароматаз (CYP19A1) и COX2, снижении ангиогенеза и усилении апоптоза [28]. Диеногест также снижает резистентность к прогестерону в эндометриоидной ткани путем увеличения соотношения экспрессии рецепторов PGR-B к PGR-A и снижения соотношения рецепторов ERβ/ERα [29]. Диеногест является терапевтической альтернативой а-ГнРГ в лечении больных с эндометриозом [30] и может применяться на



Данные ультразвукового исследования на 5—7-й день менструального цикла.

ЭЯ — эндометриома яичника; РВП — ректовагинальная перегородка.

этапе ожидания выполнения программы ЭКО после хирургического этапа лечения эндометриоза [31].

Цель данного ретроспективного исследования — оценка эффективности комбинированного подхода к лечению больных с тяжелыми формами эндометриозассоциированного бесплодия с использованием диеногеста.

Материал и методы

Клиническое исследование было проведено в период с 2013 по 2015 г. на базе кафедры акушерства и гинекологии Ярославского государственного медицинского университета в условиях гинекологического отделения Клинической больницы №9. В исследование были включены 75 пациенток с тяжелыми формами эндометриозассоциированного бесплодия в возрасте от 22 до 44 лет с лапароскопически и гистологически верифицированным диагнозом. Средний возраст пациенток составил 30,5±4,6 года.

Во всех наблюдениях эндометриоз был основным фактором бесплодия. Первичное бесплодие выявлено у 56 женщин, вторичное — у 19 пациенток. Длительность первичного бесплодия в среднем составила около 1,5 года, вторичного — около 3 лет. У всех женщин был исключен мужской фактор бесплодия.

Обследование пациенток включало: общеклиническое исследование, специальное гинекологическое исследование, ультрасонографию органов малого таза, лапароскопию и гистероскопию с последующим гистологическим подтверждением диагноза. При подозрении на глубокий инфильтративный эндометриоз ректовагинальной перегородки выполнялись ультрасонография органов мочевыделительной системы, осмотр проктолога с ректороманоскопией и магнитно-резонансной томографией (МРТ). Оценка степени тяжести болевого синдрома проводилась согласно визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ) (E. Huskisson, 1974). Каждая пациентка оценивала по ВАШ следующие параметры: тяжесть дисменореи, диспареунии, интенсивность хронической тазовой боли (ХТБ), дисхезии, дизурии.

Анализ анамнестических данных показал, что, помимо бесплодия, женщины предъявляли жалобы на дисменорею — 50 (66,7%), ХТБ — 45 (60%), диспареунию — 34 (48%), дисхезию — 3 (4%), дизурию — 1 (1,3%) женщина. Средний балл выраженности болевого синдрома при дисменорее составил 6,5±2,5, при хронической тазовой боли — 4±1,1, при диспареунии — 4,5±1,5, дисхезии — 5,3±3,2, дизурии — 2 балла. При этом не было достоверной разницы частоты этих нарушений среди пациенток с первичным и вторичным бесплодием.

При бимануальном исследовании у 4 (5,3%) пациенток пальпировалась увеличенная в размерах матка, у 12 (16%) отмечалась болезненность в области придатков, у 44 (58,7%) определялось увеличение одного яичника, у 7 (9,3%) — обоих яичников, у 10 (13,3%) пальпировались плотные болезненные образования в области ректовагинальной перегородки. У 11 (14,7%) отмечено ограничение подвижности матки и придатков, у 31 (41,3%) — фиксация яичников к крестцово-маточным связкам. Уплотнение и болезненность в области крестцово-маточных связок отмечена у 3 (4%), болезненность при движении за шейку матки — у 8 (10,7%).

Ультразвуковое исследование проводилось всем пациенткам на 5—7-й день менструального цикла в раннюю фолликулярную фазу, полученные данные представлены на **рисунке**.

Как ранее было сказано, всем пациенткам с бесплодием проводилось хирургическое лечение лапароскопическим доступом с последующей гистологической верификацией удаленного операционного материала.

По результатам лапароскопии эндометриомы яичников подтверждены во всех случаях. Эндометриоз тазовой брюшины выявлен у 52 (69,3%) женщин, среди них малые формы эндометриоза — у 23 (44%), в том числе поверхностный эндометриоз экстрагенитальной локализации (аппендикс, толстая кишка, дно мочевого пузыря, диафрагма) у 13 (25,3%) пациенток; инфильтративные формы заболевания у 26 (49,3%) женщин. Эндометриоз ректовагинальной перегородки выявлен у 13 (26,7%) пациенток.

***Таблица 1*. Восстановление репродуктивной функции у обследованных пациенток**

Показатель	1-я группа (n=48)		2-я группа (n=27)	
	абс.	%	абс.	%
Общее число беременностей	29	60,4	15	55,5
Спонтанная беременность	28	56,3	10	37
Беременность после ЭКО	1	2,7	5	18,5

***Таблица 2*. Исходы беременностей у обследованных пациенток**

Показатель	1-я группа (n=48)		2-я группа (n=27)	
	абс.	%	абс.	%
Срочные роды через естественные родовые пути	21	74,1	12	48,1
Неразвивающаяся беременность	5	10,4	2	7,4
Оперативное родоразрешение в сроке до 37 нед	1	2,1	1	3,7
Внематочная беременность	2	4,2	0	0

Согласно классификации Американского общества по репродуктивной медицине (ARSM, 1996), III и IV степень распространенности заболевания выявлена в 60 и 40% случаев соответственно. При этом не было достоверной разницы распространенности эндометриоза III и IV степени среди пациенток с первичным и вторичным бесплодием.

Во время операции выполнялось максимальное удаление всех видимых очагов эндометриоза с использованием биполярной энергии (электрокоагуляция, 30 Вт), устранение спаечного процесса и восстановление нормальной анатомии органов малого таза. Контроль за проходимостью маточных труб осуществлялся путем хромогидротубации. Маточные трубы были проходимы в 100% наблюдений.

После операции все пациентки были разделены на две группы. 1-я группа (n=48) — пациентки, которым в послеоперационном периоде было назначено гормональное лечение диеногестом в дозе 2 мг/сут в течение 6 мес и далее рекомендовано планирование беременности. 2-я группа (n=27) — пациентки, которые по различным причинам не получали послеоперационную гормональную терапию. В этой группе пациентки планировали беременность через 1 мес после оперативного лечения. Средний возраст женщин в обеих группах существенно не отличался и составил 30±4,5 и 29,8±4,7 года соответственно.

Результаты и обсуждение

Мы имели возможность изучить отдаленные результаты лечения у всех женщин с эндометриозассоциированным бесплодием. Срок наблюдения составил не менее 3 лет (от 12 до 36 мес). Эффективность лечения оценивалась по частоте наступления беременности в течение 12—24 мес, наличию рецидивов заболевания, степени выраженности симптомов эндометриоза. Оценка болевого синдрома проводилась ежемесячно в течение 6 мес после оперативного лечения.

Результаты восстановления репродуктивной функции и исходы наступивших беременностей в каждой группе представлены в **табл. 1 и 2**.

Неудачные попытки ЭКО в 1-й и 2-й группах составили 3 (6,25%) и 4 (14,8%) соответственно.

***Таблица 3*. Наступление беременности в разных возрастных группах у обследованных пациенток**

Возраст, годы	1-я группа (n=29)		2-я группа (n=15)	
	абс.	%	абс.	%
До 30	18	62,1	10	66,7
30—35	7	24,1	4	26,7
Старше 35	4	13,8	1	6,7

Средний промежуток времени от момента операции до наступления беременности в 1-й и 2-й группах составил 12,6±6 и 11,8±6,3 мес соответственно.

Распределение пациенток с наступившей беременностью по возрасту представлено в **табл. 3**.

Результаты проведенного исследования показывают, что первичный результат лечения — частота наступления беременности в обеих группах составила 29 (60,4%) и 15 (55,5%), однако частота наступления спонтанной беременности была выше у пациенток 1-й группы: 28 (56,3%) и 10 (37%) соответственно. В то же время во 2-й группе у 5 (18,7%) женщин потребовалось использование ВРТ с целью достижения беременности, тогда как в 1-й группе лишь у 1 (2,7%) пациентки беременность наступила в результате ЭКО. Полученные данные могут быть объяснены особенностями центрального и периферического действия диеногеста. Слабое антигонадотропное действие диеногеста в дозе 2 мг в сутки [32], с одной стороны, не подавляет фолликулогенез, в то же время противовоспалительный эффект (снижение активности макрофагов, экспрессии IL1) препятствует «выгоранию» яичника согласно теории M. Kitajima и соавт. [33].

При анализе исходов наступивших беременностей отмечено, что частота неразвивающейся беременности в сроке до 12 нед у пациенток 1-й группы выше, чем у женщин 2-й группы — 5 (10,4%) и 2 (7,4%) соответственно, что, возможно, обусловлено псевдодецидуализацией эндометрия на фоне приема диеногеста.

В нашем исследовании отмечено повышение частоты неудачных попыток ЭКО: у 4 (14,8%) пациенток 2-й группы и у 3 (6,25%) женщин 1-й группы. Это может быть связано с изменениями в клетках эндометрия на ранних эта-

***Таблица 4*. Влияние лечения пациенток с тяжелыми формами наружного генитального эндометриоза на проявление болевого синдрома**

Проявление болевого синдрома	1-я группа (n=48)				2-я группа (n=27)			
	до лечения		через 6 мес после лечения		до лечения		через 6 мес после лечения	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Дисменорея	31	64,6	15	32	18	66,7	11	40
Диспареуния	20	41,7	5	10	16	59,3	9	33,3
ХТБ	30	62,5	12	25	15	55,6	10	37
Дисхезия	3	6,25	2	4,1	0	0	0	0
Дизурия	1	2,1	1	2,1	0	0	0	0

***Таблица 5*. Степень выраженности болевого синдрома до лечения и после него, баллы**

Проявление болевого синдрома	До хирургического лечения		После хирургического лечения	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Дисменорея	5,3±2,7	5,4±2,1	4,1±2,3	5,1±1,8
Диспареуния	4±2,6	4,2±1,2	2,1±1,7	3,7±1
ХТБ	4±1,1	3,8±1,5	3,6±2	4±1,9
Дисхезия	5±1,2	4,5±1,5	2±1	2,5±1,5
Дизурия	3	0	2	0

пах беременности и нарушениями в локальном иммунном ответе в эндометрии [34]. В исследовании Д.А. Геркулова [35] шансы наступления беременности в группе с использованием диеногеста в дозе 2 мг в качестве адъювантной терапии перед ЭКО были в 2,5 раза выше, чем у пациенток без таковой.

Рецидивы эндометриоза (подтвержденные повторным клиническим обследованием) наблюдались у 2 (7,4%) пациенток 2-й группы, которые возникли через 26±8,5 мес после оперативного лечения. Полученные результаты согласуются с данными ряда исследователей [36, 37], в которых частота рецидивирования эндометриоза в течение 1—5 лет после хирургического лечения варьирует от 8 до 30%. Рецидивов эндометриоза у пациенток 1-й группы не наблюдалось.

Было отмечено купирование основных клинических симптомов (уменьшение проявлений дисменореи, ХТБ, диспареунии). Влияние лечения на проявления и степень выраженности болевого синдрома у женщин 1-й и 2-й групп до лечения и после него представлено в **табл. 4 и 5**.

Таким образом, отмечено снижение болевого синдрома в среднем на 34 и 23,5% соответственно в 1-й и 2-й группах. Сходные результаты были представлены ранее другими авторами [38].

Вывод

Комплексная терапия с использованием диеногеста в дозе 2 мг в лечении больных с тяжелыми формами эндометриозассоциированного бесплодия может быть рекомендована с целью как увеличения шансов наступления спонтанной клинической беременности, так и снижения степени выраженности болевого синдрома и профилактики рецидивов заболевания.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных*. Под ред. Адамян Л.В. М. 2013. *Endometrioz: diagnostika, lechenie i reabilitatsiya*. [Endometriosis: diagnostics, treatment and rehabilitation] Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh. Ed. Adamyan LV. Moscow 2013. (In Russ.).
   http://www.ncagip.ru/upload/obrazovanie/16.pdf
2. Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А., Попов А.А. *Оперативная гинекология*. М.: МЕДпресс-информ. 2013;320. Krasnopol'skii VI, Buyanova SN, Shchukina NA, Popov A.A. *Operativnaya ginekologiya*. [Operative gynecology]. Moscow: MEDpress-inform. 2013;320. (In Russ.).
3. Cramer DW, Missmer SA. The epidemiology of endometriosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2002;955:11-22.
   doi: 10.4324/9780203319390_chapter_4
4. Bulun SE, Zeitoun KM, Takayama K. Estrogen biosynthesis in endometriosis: molecular basis and clinical relevance. *Journal of Molecular Endocrinlology*. 2000;25:1:35-42.
   doi: 10.1677/jme.0.0250035
5. Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, Hummelshoj L. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centers. *Human Reproduction*. 2012;27:5:1292-1299.

doi: 10.1016/j.jval.2011.08.924

6. Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. *Эндометриоидная болезнь*. СПб.: Н-Л. 2002;305. Baskakov VP, Tsvelev YuV, Kira EF. *Endometrioidnaya bolezn'*. [Endonetriosis illness]. St. Petersburg: N-L. 2002;305. (In Russ.).
7. Giudice LC, Evers JLH, Healy DL. *Endometriosis: Science and Practice*. N. Y.: Wiley-Blackwell. 2012.
8. Huges EG, Fedorkow DM, Collins JA. A quantitative overview of controlled trials in endometriosis-associated infertility. *Fertility and Sterility*. 1993;59:963-970.

   doi: 10.1016/s0015-0282(16)55911-1
9. Schenken RS, Williams RF, Hodgen GD. Effect of pregnancy on surgically induced endometriosis in cynomolgus monkeys. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1987;157:1392-1396.

   doi: 10.1016/s0002-9378(87)80230-2
10. Moberg C, Bourlev V, Ilyasova N, Olovsson M. Levels of oestrogen receptor, progesterone receptor and αB-crystallin in eutopic endometrium in relation to pregnancy in women with endometriosis. *Human Fertility (Cambridge)*. 2014;1:8.

    doi: 10.3109/14647273.2014.922705
11. Revel A. Defective endometrial receptivity. *Fertility and Sterility*. 2012;97:5:1028-1032.

    doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.03.039
12. Hou Z, Mao YD, Liu GY. Study on the factors associated with clinical pregnancy rate of invitro fertilization in endometriosis related infertility. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2013;48:1:6-10. (In Chinese).

    doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2013.01.003
13. Pop-Trajkovic S, Popović J, Antić V, Radović D, Stavanovic M, Vukomanović P. Stages of endometriosis: does it affect in vitro fertilization outcome. *Taiwan Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2014;53:2:224-226.

    doi: 10.1016/j.tjog.2013.10.040
14. Singh N, Lata K, Naha M, Tiwari A, Vanamail P. Effect of endometriosis on implantation rates when compared to tubal factor in fresh non donor in vitro fertilization cycles. *Journal of Human Reproduction Science*. 2014;7:2:143-147.

    doi: 10.4103/0974-1208.138874
15. Holoch KJ, Lessey BA. Endometriosis and infertility. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2010;53:2:429-438.

    doi: 10.1097/grf.0b013e3181db7d71
16. Coccia ME, Rizello F, Mariani G, Palagiano A, Scarselli G. Impact of endometriosis on in vitro fertilization and embryo transfer cycles in young women: a stage-dependent interference. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. 2011;90:1232-1238.

    doi: 10.1111/j.1600-0412.2011.01247.x
17. Aghajanova L, Giudice LC. Molecular evidence for differences in endometrium in severe versus mild endometriosis. *Reproductive Science*. 2011;18:3:229-251.

    doi: 10.1177/1933719110386241
18. Vercellini P, Solmigliana E, Viganò P, Abbiati A, Barbara G, Crosignani PG. Surgery for endometriosis – associated infertility: a pragmatic approach. *Human Reproduction*. 2009;24:2:254-269.

    doi: 10.1093/humrep/den379
19. Gandhi AR, Carvalho LF, Nutter B, Falcone T. Determining the fertility benefit of controlled ovarian hyperstimulation with intrauterine insemination after operative laparoscopy in patient with endometriosis. *Journal of Minimal Invasive Gynecology*. 2014;21:1:101-108.

    doi: 10.1016/j.jmig.2013.07.009
20. Senapati S, Barnhart K. Managing Endometriosis Associated Infertility. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2011;54:4:720-726.

    doi: 10.1097/grf.0b013e3182353e06
21. Koch J, Rowan K, Rombauts L, Rowan K, Yazdani A, Chapman M, Johnson N. Endometriosis and infertility — a consensus statement from ACCEPT (Australasian CREI Consensus Expert Panel on Trial evidence). *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2012;52:6:513-522.

    doi: 10.1111/j.1479-828x.2012.01480.x
22. Acién, P, Velasco I. Endometriosis: A Disease That Remains Enigmatic. *ISRN Obstetrics and Gynecology*. 2013;1-12.

    doi: 10.1155/2013/242149
23. Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С., Бабичева И.А., Тер-Овакимян А.Э., Лаптева Н.В., Дмитриева Н.В. Бесплодие и спаечный процесс в малом тазу: отдаленные результаты лечения. *Акушерство и гинекология*. 2013;7:40-44. [Dubinskaya ED, Gasparov AS, Babicheva IA, Ter-Ovakimyan AE, Lapteva NV, Dmitrieva NV. Infertility and an adhesive process in the small pelvis: long-term results of treatment. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013;7:40-44. (In Russ.)].
24. Cirpan T, Akman L, Yucebilgin MS, Terek MC, Kazandi M. Reproductive outcome after surgical treatment of endometriosis — retrospective analytical study. *Ginekologia Polska*. 2013;84:12:1041-1044.

    doi: 10.17772/gp/1677
25. Derouich S, Attia L, Slimani O, Bouzid A, Mathloithi N, Ben Temim R, Makhlouf T. Medical treatment of endometriosis. *La Tunisie Medicale*. 2015;93:7:407-412.

    doi: 10.5505/kjms.2015.24572
26. Геворкян М.А., Манухина Е.И., Прохорова М.В., Каракашян Н.Р. Супрессивная терапия в лечении пациенток с бесплодием и наружным генитальным эндометриозом. *Эффективная фармакотерапия*. 2013;52:38-43. [Gevorkyan MA, Manukhina EI, Prokhorova MV, Karakashyan NR. Suppressive therapy in the treatment of patients with infertility and external genital endometriosis. *Effective Pharmacotherapy*. 2013;52:38-43. (In Russ.)].
27. Красильникова А.К., Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., Анциферова Ю.С. Прогнозирование эффективности хирургического лечения бесплодия у женщин с малыми формами наружного генитального эндометриоза. *Акушерство и гинекология*. 2013;7:36-39. [Krasil'nikova AK, Malyshkina AI, Sotnikova NYu, Antsiferova YuS. Prediction of the efficiency of surgical treatment for infertility in women with minor forms of external genital endometriosis. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013;7:36-39. (In Russ.)].
28. Miyashita M, Koga K, Takamura M, Izumi G, Nagai M, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Fujii T, Osuga Y. Dienogest reduces proliferation, aromatase expression and angiogenesis, and increases apoptosis in human endometriosis. *Gynecological Endocrinology*. 2014;30:9:644-648.

    doi: 10.3109/09513590.2014.911279
29. Hayashi A, Tanabe A, Kawabe S, Hayashi M, Yuguchi H, Yamashita Y, Okuda K, Ohmichi M. Dienogest increases the progesterone receptor isoform B/A ratio in patients with ovarian endometriosis. *Journal of Ovarian Research*. 2012;5:1:31.

    doi: 10.1186/1757-2215-5-31
30. Адамян Л.В., Сонова М.М., Логинова О.Н., Тихонова Е.С., Яроцкая Е.Л., Зимина Э.В., Мурдалова З.Х., Шамугия Н.М., Ласкевич А.В. Сравнительный анализ эффективности диеногеста и лейпрорелина в комплексном лечении генитального эндометриоза. *Проблемы репродукции*. 2013;4:33-38. [Adamyan LV, Sonova MM, Loginova ON, Tikhonova ES, Yarotskaya EL, Zimina EV, Murdalova ZCh, Shamugiya NM, Laskevich

AV. The comparative analysis of effectiveness of dienogest and leuprorelin in the complex treatment of genital endometriosis. *Problemy reproduktsii*. 2013;4:33-38. (In Russ.)].

31. Краснопольская К.В., Назаренко Т.А., Попов А.А., Магамадова М.У. Использование диеногеста (визанны) на этапе подготовки к экстракорпоральному оплодотворению у пациенток с тяжелым наружным генитальным эндометриозом. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2013;13:2:82-88. [Krasnopol'skaya KV, Nazarenko TA, Popov AA, Magamadova MU. Use of dienogest (visanne) at the stage of preparation for in vitro fertilization in patients with severe external genital endometriosis. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2013;13:2:82-88. (In Russ.)].
32. Foster RH, Wilde MI. Dienogest. *Drugs*. 1998;56:5:825-833.
    doi: 10.2165/00003495-199856050-00007
33. Kitajima M, Dolmans MM, Donnez O. Enhanced follicular recruitment and atresia in cortex derived from ovaries with endometriomas. *Fertility and Sterility*. 2014;101:4:1031-1037.
    doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.049
34. Benagiano G, Brosens I, Habiba M. Structural and molecular features of the endomyometrium in endometriosis and adenomyosis. *Human Reproduction Update*. 2014;20:386-402.
    doi: 10.1093/humupd/dmt052
35. Геркулов Д.А. Место гормональной терапии в преодолении бесплодия, ассоциированного с тяжелыми формами эндометриоза. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2015;64: 5:32-35. [Gerkulov D. Role of adjuvant hormonal therapy in treatment of endometriosis-assosiated infertility. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2015; 64: 5: 32—35. (In Russ.)].
    doi: 10.17816/jowd64532-35
36. Busacca M, Chiaffarino F, Candiani M. Determinants of long-term clinically detected recurrence rates of deep, ovarian, and pelvic endometriosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2006;195:2:426-432.
    doi: 10.1016/j.ajog.2006.01.078
37. Kim ML, Kim JM, Seong SJ. Recurrence of ovarian endometrioma after second-line, conservative, laparoscopic cyst enucleation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2014;210:3:216.
    doi: 10.1016/j.ajog.2013.11.007
38. Sugimoto K, Nagata C, Hayashi H, Yanagida S, Okamoto A. Use of dienogest over 53 weeks for the treatment of endometriosis. *Journal of Obstetrics and Gynecology Research*. 2015;41:12:1921-1926.
    doi: 10.1111/jog.12811

Поступила 21.03.17