

**«Министерство здравоохранения Московской области  
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской  
области «Московский областной научно-исследовательский институт  
акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского»**

*На правах рукописи*

**Чантиева Тамара Мухамедовна**

**ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ  
ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ГЛУБОКОГО ИНФИЛЬТРАТИВНОГО  
ЭНДОМЕТРИОЗА**

**3.1.4. Акушерство и гинекология**

**ДИССЕРТАЦИЯ**

**на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:  
доктор медицинский наук,  
профессор  
Попов Александр Анатольевич**

**Москва – 2024 год**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	3
ГЛАВА 1. ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ У ЖЕНЩИН С ГЛУБОКИМ ИНФИЛЬТРАТИВНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	19
1.1. Общие патогенетические механизмы нарушения имплантации и развития акушерских осложнений при распространенных формах эндометриоза.....	20
1.2. Общая характеристика особенности течения беременности и родов у женщин с ГИЭ .....	27
1.3. Влияние беременности на эндометриоз.....	45
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП40	
2.1. Распределение обследованных на группы.....	51
2.2. Клинико-anamнестическая характеристика исследуемых пациенток .....	51
2.3. Результаты хирургического лечения и репродуктивные исходы после адьювантной гормональной терапии .....	62
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ .....	69
3.1. Течение беременности, родов и перинатальные исходы у обследованных пациенток.....	69
3.2. Факторы риска, влияющие на частоту наступления беременности после адьювантной гормональной терапии и развитие акушерских осложнений у пациенток с ГИЭ.....	76
3.3. Методы родоразрешения, оценка частоты и структуры осложнений в родах .....	83
3.4. Оценка перинатальных исходов .....	92
3.5 Особенности течения послеродового периода и грудного вскармливания У обследованных пациенток.....	96
Клинические примеры .....	107
Алгоритм ведения беременности и профилактики акушерских и перинатальных осложнений у беременных с ГИЭ .....	114
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	119
Выводы .....	133
Практические рекомендации.....	135
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	137
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	139

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Патологически эндометриоз относят к доброкачественным, детерминированным заболеваниям, при которых наблюдаются нарушения гормонального и иммунного гомеостаза. Общеизвестно, что характерной чертой эндометриоза является пролиферативный процесс, распространяющийся вне полости матки, способного затрагивать близлежащие органы нарушая их функцию [209]. Особое место среди известных фенотипов эндометриоза занимают инфильтративные формы заболевания, способные проникать вглубь более, чем на 5 мм [1], формируя эндометриоидные узлы не менее 2-3 см [209], которые исходят из ректовагинальной перегородки, не имеющие капсулы, большинство из которых затрагивают ректосимоидный отдел кишки, мочевого пузыря, мочеточники, параметральную клетчатку [180]. J.Donnez было предложено определять перитонеальный, яичниковый и инфильтративный эндометриоз как три отдельные клинические формы [193]. Повышение эффективности диагностики и лечения инфильтративных форм эндометриоза на сегодняшний день решается в нескольких направлениях: улучшение качества неинвазивной диагностики, совершенствование молекулярно-генетические, цитологические, иммунологические исследований [199]. Кроме того, модифицируются варианты хирургических методов лечения с применением эндоскопического пособия, как наиболее щадящего, что имеет ряд преимуществ, в том числе сокращение сроков госпитализации и времени восстановления трудоспособности [185]. Согласно статистическим данным, полученным в результате эпидемиологических исследований, эндометриозом страдают около 200 млн. женщин и девочек-подростков во всем мире, среди которых у 50% эндометриоз сопровождается хронической тазовой болью, и у 30-50 % женщин встречается бесплодие [206]. Согласно анализу распространенности эндометриоза, 10% женщин репродуктивного возраста страдают эндометриозом. Вместе с тем, современная глобальная эпидемиологическая оценка последних лет варьируется в широких пределах - от 2% до 77% эндометриоз у женщин ассоциирован с бесплодием [201].

Согласно исследованию 2018 года G.Centini и соавт., распространенность эндометриоза у подростков, перенесших лапароскопическую операцию, варьируется от 19% до 73%. К тому же, наличие ГИЭ по данным УЗИ было связано с дисхезией у 33 % подростков, и с дисменореей у 25 % [196]. Однако не всегда имеется положительная корреляция между выраженностью симптоматики, локализацией и распространенностью патологического процесса [183]. В возрастном аспекте заболеваемость достигает пика между 24 и 29 годами [35]. В популяции больных женщин с эндометриозом, частота инфильтративных форм составляет 20 % [207]. Считается общепринятым, что эндометриоз встречается в любом возрасте, независимо от этнической расы и социально-экономического статуса [200]. Многие авторы приводят убедительные данные о влиянии предрасполагающих факторов на развитии эндометриоза, таких как особенности питания с высоким содержанием жиров [191], откладывание планирования беременности [190], аномалия развития половых органов [186], системные иммуновоспалительные ревматические заболевания [167], стресс [197], курение [205]. K.Tsukimori относит эндометриоз к экологически обусловленным заболеваниям. В своем исследовании автор указывает на высокое содержание в крови полихлорированных дефинилов у женщин с эндометриозом [95]. По данным исследователей, их содержание приводит к бесплодию, осложнениям беременности и родов [202]. Кроме того, автор привел данные об обнаружении высоких концентраций диоксинов в грудном молоке родильниц Бельгии [170]. В 2018 году Комитет Американского общества репродуктивной медицины опубликовал отчет экономических затрат, связанных с эндометриозом, в котором общая стоимость лечения заболевания в системе здравоохранения разных стран составила в среднем 23 млрд.долларов в год, при этом большая часть этих расходов приходится на стационарное лечение [23].

Многие исследования демонстрируют, что хирургическое лечение эндометриоза не только улучшает фертильность [24], но и повышает вероятность наступления спонтанной беременности до 53 % [25]. В течение последних нескольких лет развитие и прогресс в области вспомогательных репродуктивных

технологий (ВРТ) привели к увеличению числа успешных беременностей у женщин с глубоким инфильтративным эндометриозом (ГИЭ) [26]. Кроме проблемы бесплодия, которой посвящено большинство исследований, немаловажным является ведение беременности у таких женщин, особенно в первом триместре, поскольку аутоиммунный характер заболевания является фоном для ранних потерь беременности, развития акушерских и неонатальных осложнений [27].

Ведение беременности и родоразрешение пациенток с ГИЭ всегда привлекали повышенное внимание исследователей, так как эмпирически такие беременности были связаны с увеличенным числом акушерских осложнений и плохими перинатальными исходами.

Согласно международному консенсусу по современному лечению эндометриоза (Всемирная Ассоциация Эндометриоза), заболевание характеризуется высоким риском акушерских осложнений, а именно: преждевременных родов, дородовых и послеродовых кровотечений, аномалий плаценты, внутрибрюшного кровотечения [28]. На современном этапе значимость проблемы акушерских осложнений обусловлена прогрессивно увеличивающимся удельным весом тяжелых форм эндометриоза в структуре гинекологических заболеваний. Проблема сохранения здоровья матери и ребенка в экономически развитых странах выходит на первый план для поддержания социально-экономического потенциала страны, обеспечивая благоприятные демографические перспективы. Все вышеизложенное явилось основанием к проведению настоящего научного исследования, позволяющего решить важную научную задачу современного акушерства и гинекологии.

### **Степень разработанности темы исследования**

Ведение беременности и родоразрешение женщин, страдающих ГИЭ, является серьезной проблемой в современном акушерстве. Для благополучного завершения беременности необходимо решить три основные задачи: прегравидарную подготовку, акушерскую и перинатологическую. Основной целью

прегравидарной подготовки является определение преимуществ и недостатков проведения хирургического лечения ГИЭ с учетом симптомов, целесообразность применения ВРТ в зависимости от длительности бесплодия. Акушерская задача включает профилактику осложнений беременности и выбор метода родоразрешения путем разработки программы профилактики. В плане перинатальной охраны плода решаются вопросы создания условий для рождения и жизнеспособного ребенка.

Несомненно, решения всех перечисленных задач осуществляются одновременно, и конечной целью является улучшение материнских и перинатальных исходов у беременных с ГИЭ.

**Цель исследования** – разработать алгоритм ведения беременности и родоразрешения пациенток с ГИЭ для улучшения материнских и перинатальных исходов.

**Задачи исследования:**

1. Оценить частоту и сроки наступления беременности в зависимости от объема хирургического лечения ГИЭ.
2. Изучить частоту и структуру осложнений беременности, родов и перинатальных исходов у женщин с ГИЭ.
3. Выявить факторы риска, влияющие на сроки наступления и течение беременности у пациенток с ГИЭ в зависимости от объема хирургического лечения.
4. Определить оптимальный метод родоразрешения у пациенток с ГИЭ.
5. Оценить влияние беременности, родов и лактации на течение ГИЭ: частота рецидивов или прогрессирования заболевания в зависимости от объема ранее выполненной операции.
6. Изучить течение ГИЭ в отдаленном послеродовом периоде в зависимости от проведенной адьювантной терапии.

### **Научная новизна исследования**

Впервые в отечественной практике определены особенности течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с ГИЭ в зависимости от объема хирургического вмешательства.

Предложен оптимальный метод родоразрешения у женщин с ГИЭ при наличии колоректального анастомоза и эндометриоидного инфильтрата ректосигмоидного отдела кишечника, не подвергшегося удалению.

На основании изучения ближайших и отдаленных результатов течения ГИЭ, выявлена корреляционная зависимость между длительностью лактации и частотой рецидивов эндометриоза, уменьшением эндометриоидных очагов, улучшением качества жизни.

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

Определены частота и характер осложнений беременности у женщин с ГИЭ. Данные о частоте и структуре осложнений беременности, родов и перинатальных осложнений были использованы для разработки тактики ведения гестационного периода и родоразрешения у женщин с ГИЭ. Практическому здравоохранению предложен эффективный обоснованный алгоритм выявления и коррекции гестационных осложнений у беременных с ГИЭ, применение которого позволит улучшить перинатальные исходы, уменьшить в изучаемой когорте акушерские осложнения.

### **Методология и методы исследования**

Настоящая работа является проспективным нерандомизированным исследованием с ретроспективным клинико-anamнестическим анализом 121 беременной пациентки с ГИЭ и 65 беременных пациенток без ГИЭ за период с января 2014 года по июнь 2022 год.

Работа выполнена на базе отделения оперативной гинекологии с онкогинекологией и дневным стационаром ГБУЗ МО МОНИИАГ (руководитель – д.м.н., профессор А.А.Попов). Беременные находились под наблюдением с момента обращения в поликлиническое отделение института до госпитализации и родоразрешения в структурных его подразделениях: акушерском физиологическом

отделении (руководитель АФО - д.м.н. И.О. Шугигин), акушерском наблюдательном отделении (руководитель наблюдательного отделения - д.м.н. С.В. Новикова).

УЗИ проводилось специалистами лаборатории пренатальной диагностики ГБУЗ МО МОНИИАГ (руководитель – д.м.н., профессор Чечнева М.А.).

Морфологическое исследование препаратов последов проводилось патологоанатомическим отделением ГБУЗ МО МОНИИАГ под руководством д.м.н. Бариновой И.В.

Для оценки состояния ребенка при рождении и течения раннего неонатального периода были использованы заключения специалистов отделения неонатологии ГБУЗ МО МОНИИАГ (руководитель отделения неонатологии — к.м.н. А.Н. Аксенов).

**Методы хирургического лечения.** Использование Ls и RA доступов в современной гинекологии является «золотым стандартом» в лечении тяжелых форм эндометриоза. Показанием к оперативному лечению у пациенток с ГИЭ были жалобы на отсутствие наступления беременности, дисменорея, меноррагия, диспареуния, хронические тазовые боли, ректоррагия, дисхезия, дизурия. Вмешательство проводилось в пролиферативную фазу (5–11 день) менструального цикла.

Лапароскопические операции проводились с использованием устройства многофункционального эндохирургического комплекса компании Karl Storz, состоящего из универсальной адаптированной видеосистемы, системы коагуляции, а также набора лапароскопических инструментов.

Робот-ассистированные операции производились на роботической установке daVinci SI, представляющая собой комплекс из трех составляющих: система управления (консоль хирурга), робот (консоль пациента), система визуализации, представленная трехмерной камерой. Хирургическая роботическая платформа имеет способность устранять многие недостатки лапароскопической техники. Точность хирургических движений увеличивается за счет применения роботического инструментария, трехмерной визуализации позволяющей облегчить

и увеличить качество операции, выполнить точную мобилизацию эндометриоидного инфильтрата, произвести скелетирование мочеточников, цистоуретеронеоанастомоз.

При проведении удаления эндометриоидных инфильтратов использовались следующие хирургические техники:

- «Shaving» (поверхностное «бритье» инфильтратов, поражающих серозную и субсерозную оболочки стенки кишки без вскрытия ее просвета).
- Циркулярная/Сегментарная резекция предполагает удаление сегмента кишки при больших, захватывающих значительную окружность кишки эндометриоидных узлах, обструктивных узлах, а также при мультифокальном поражении кишки с последующим наложением анастомоза.

Применение той или иной техники определялось в каждом случае с учетом проведения предоперационного экспертного УЗ-исследования, с оценкой глубины поражения и вовлечения смежных органов, являющегося первоочередным в определении правильной стадии эндометриоза.

Для проведения циркулярной резекции кишки использовался линейный сшивающе-режущий аппарат Endo Gia Stapler, Covidien, Mansfield, USA или ECHELON FLEX, Ethicon Johnson & Johnson с кассетами 45 и 60 мм в зависимости от диаметра резецируемого участка.

Для формирования анастомоза конец-в-конец (СЕЕА) применялся циркулярный сшивающий аппарат Circular stapler 31-33, Covidien, Mansfield, USA или Ethicon J&J, Guaynabo, Puerto Rico™.

Гистероскопия выполнялась всем пациенткам во время хирургического вмешательства для оценки состояния полости матки, исключения внутриматочной патологии. Также во время гистероскопии проводилась хромогидротубация для оценки проходимости маточных труб.

Гистологическое исследование операционного материала у пациенток с эндометриозом проводилось в патоморфологической лаборатории и выполнялось по стандартной методике гистологического метода исследования.

Согласно цели исследования и поставленным для ее решения задачам, все пациентки были разделены на 3 группы: основная 1-я группа (86 пациенток), которым выполнялось удаление эндометриоидного инфильтрата методом иссечения (71 пациентка), или циркулярная резекция с наложением аппаратного анастомоза конец в конец (15 пациенток). 2-я группа (сравнения) включала 35 пациенток с ГИЭ, которым проводилось хирургическое вмешательство без удаления инфильтративного эндометриоза.

В качестве группы контроля (3-я группа) включены 65 пациенток без эндометриоза, перенесших хирургическое лечение по поводу бесплодия другой этиологии.

#### **Критерии включения:**

- Пациентки, планирующие беременность, которым было выполнено хирургическое лечение ГИЭ (шейвинг, циркулярная резекция кишки).
- Пациентки, планирующие беременность, перенесшие хирургическое вмешательство, без удаления инфильтративных форм эндометриоза.
- Пациентки, планирующие беременность, после хирургического лечения по поводу первичного и вторичного бесплодия, не страдавшие эндометриозом.

#### **Критерии исключения:**

- Тяжелые соматические заболевания (декомпенсированные формы).
- Наличие хромосомных аномалий у плода, подтвержденное путем неинвазивного пренатального скрининга.
- Пациентки с антифосфолипидным синдромом.
- Резус-сенсбилизация.
- Мужской фактор бесплодия.
- Роды в анамнезе.

Высокий паритет и предшествовавшие оперативные роды в анамнезе могут способствовать развитию акушерских осложнений. Придерживаясь подобной

концепции, такие беременные не были включены в клиническое исследование, поскольку разнородная структура ассоциированных осложнений могла бы затруднить адекватное формирование групп беременных и способствовать получению недостоверных результатов.

Морфологическое исследование плаценты с оценкой макроскопических и гистологических признаков выполняли по общепринятым методам. Массу плаценты оценивали на основании разработанных перцентильных показателей массы плаценты родильниц ГБУЗ МО МОНИИАГ [2]. Плаценты доставляли в фиксированном виде в 10% формалине. Макроскопическое исследование плацент включало описание пуповины; локализацию, количество сосудов, степень извитости, измерение длины, диаметра, наличия патологических очагов. Описание плодовой поверхности и оболочек производили с оценкой цвета и прозрачности, наличия или отсутствия ободка и валика. Определяли форму плацентарного диска, состояние материнской поверхности, вид плаценты на разрезе, наличие патологических очагов.

Проводили органомерические исследования: определение диаметра и толщины плаценты. Вычисляли плацентарно-плодовый коэффициент (ППК) – отношение массы диска к массе плода.

Взятие фрагментов, фиксация, проводка, приготовление парафиновых срезов и окрашивание гистологических препаратов проводились в соответствии с принятыми правилами проведения патолого-анатомических исследований плаценты.

Гистологическое исследование микропрепаратов плацент осуществлялось на микроскопе «Leica DM 1000»н – увеличение x40, x100 x200 и x400.

На дооперационном этапе пациенткам с ГИЭ проводилось экспертное ультразвуковое исследование (УЗИ) врачами УЗ-диагностики в ГБУЗ МО МОНИИАГ. При выполнении УЗИ измерения эндометриоидных поражений проводились с применением международного протокола IDEA (International Deep Endometriosis Analysis), содержащий четырехшаговый алгоритм с исследованием «мягких» маркеров и выявлением очагов в переднем и заднем отделе малого таза.

В передний отдел вошли: передняя стенка влагалища, уретра, мочевого пузыря, пузырно-маточная складка, мочеточники, параметрии. Исследование заднего отдела включало заднюю стенку влагалища, ректо-вагинальную перегородку, прямую кишку, ректо-сигмоидный отдел толстой и нижний отдел сигмовидной кишки, дугласово пространство, крестцово-маточные связки, задние поверхности широких связок матки, яичниковые ямки, ретроцервикальную область. Дополнительно проводилось тщательное описание топического расположения правых отделов кишечника (аппендикс, илеоцекальный угол, терминальный отдел подвздошной кишки).

При исследовании эндометриоидные инфильтраты определялись как образования неправильной формы, солидной или солидно-кистозной структуры, средней или сниженной экзогенности, прилежащие к поверхности матки, ее связочному аппарату или смежным органам.

Динамический ультразвуковой контроль состоятельности кишечного анастомоза проводился в раннем (от 3 до 10 дней после операции) и в отдаленном послеоперационном (до 3-х месяцев) периодах, а также перед планированием беременности. При выполнении УЗИ зоны анастомоза оценивали состояние тканей окружающих анастомоз, внутренний диаметр анастомоза, характер перистальтики в этой зоне.

УЗИ беременным проводилось в скрининговые сроки, а также в отдаленном послеродовом периоде на аппарате Medison Accuvix V20 с использованием датчиков в режиме двухмерной визуализации трансабдоминального сканирования частотой 2-7 мГц и трансвагинальным датчиком частотой 4-8 мГц.

Использование трансвагинального датчика во время беременности определялось необходимостью оценки эндометриоидного инфильтрата ректосигмоидного отдела толстой кишки во время беременности у пациенток с неудаленным ГИЭ.

При проведении УЗИ до 12 недель беременности использовали влагалищный датчик, от 12 до 24 недель – влагалищный и абдоминальный, после 24 недель – только абдоминальный. Стоит отметить, что при размерах матки более 22 недель

беременности зона возможной трансвагинальной визуализации эндометриоидного инфильтрата кишки ограничивалась в связи со смещением петель кишечника позади матки.

В отдаленном послеродовом периоде УЗИ выполнялось для оценки течения эндометриоза через 3, 6, 12 и 24 месяца. Во время использования противорецидивной гормональной терапии сканирование выполнялось вне зависимости от цикла и длительности терапии.

Ретроспективный анализ проводился на основании изучения выписных эпикризов историй болезней и родов, а также результатов анкетирования пациенток. На этапе проспективного наблюдения было исследовано 20 (23,2%) пациенток из 1-й группы, 4 (11,4 %) пациенток из 2-й группы и 12 (18,5%) пациенток из 3-й группы. Наблюдение и родоразрешение в ГБУЗ МО МОНИИАГ проводилось 14 (16,2 %) пациенткам из 1-й группы, 3 (8,6%) пациенткам из 2-й группы и 65 (100 %) пациенткам из 3-й группы. Остальные беременные наблюдались и были родоразрешены в родовспомогательных учреждениях Московской области, г. Москвы и других регионов России.

Все исследуемые пациентки прошли анкетирование, целью которого было определение ранее перенесенного объема хирургического лечения, применения адъювантной гормональной терапии (для групп 1 и 2), продолжительности бесплодия. Репродуктивные потери оценивали при любой причине прерывания беременности до 22 недель беременности, перинатальные потери - при факте антенатальной смертности. Подробно изучался вопрос планирования беременности. Проанализированы репродуктивные исходы и сроки наступления беременности после комбинированного лечения. Изучены особенности течения беременности по триместрам, родов (срок и выбор метода родоразрешения, показания к оперативному родоразрешению, величина кровопотери), перинатального периода (состояние новорожденных, антропометрия, оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни).

Диагноз анемии устанавливали при уровне гемоглобина менее 110 г/л в первом триместре и менее 105 г/л во втором и третьем [19]. Диагноз артериальной

гипертензии устанавливали при уровне АД 140/90 мм рт.ст. и выше [7]. Всем пациенткам во время гестации, проводился глюкозо-толерантный тест (ГТТ) в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями МЗ РФ «Нормальная беременность» от 2020 года [10].

Диагноз фетоплацентарной недостаточности (ФПН) устанавливали на основании оценки результатов кардиотокографического исследования (КТГ), УЗИ и доплерометрии. Диагноз преэклампсии и оценку ее тяжести устанавливали в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями МЗ РФ от 24 июня 2021 г. [14]. Мы использовали понятие «ранняя» преэклампсия при сроке развития данного осложнения до 34 нед гестации, и «поздняя» преэклампсия — при сроке 34 нед и более [14]. Диагноз гипотрофии новорожденного ставили при его рождении по перцентильной шкале физического развития новорожденных с учетом их гестационного возраста [208]. Диагноз «малый размер плода для гестационного возраста» относился к состоянию новорожденного, при котором его масса и длина были в зоне 10-го перцентиля для его гестационного возраста по шкале Fenton T.R. Диагноз устанавливали в соответствии с международными рекомендациями [208].

Анамнестические данные беременности протекали у пациенток без прегравидарной подготовки.

Проводилась оценка наличия или отсутствия грудного вскармливания (ГВ), его длительности, и причин его прекращения. Проведена оценка особенностей послеродового течения ГИЭ в зависимости от длительности лактации. Изучено влияние беременности и длительности лактации на течение ГИЭ в отдаленном послеродовом периоде через 3, 6, 12 и 24 месяцев. Проведена оценка эффективности назначения гормональной терапии после завершения ГВ. Ближайшие и отдаленные результаты течения ГИЭ прослежены с 2019 по 2022 гг.

Для проведения количественной оценки болевого синдрома, определения тяжести и интенсивности боли в отдаленном послеродовом периоде была использована визуально-аналоговая шкала (ВАШ), представляющая градации боли от 0 (нет боли) до 10 баллов (нестерпимая боль). Каждая пациентка делала на шкале

отметку, соответствующую интенсивности испытываемых ей в данный момент болей. Отдельно оценивались следующие параметры: тяжесть дисменореи, диспареунии и интенсивность ациклической тазовой боли.

Все пациентки подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, разрешенном локальным этическим комитетом ГБУЗ МО МОНИИАГ (протокол № 10 от 20.11.2019 г).

### **Степень достоверности, апробация результатов**

Все сведения, извлеченные из историй болезней, обменных и амбулаторных карт, выписных эпикризов, были введены в формализованные анкеты, разработанные для каждой больной. Обработанные данные формализованной анкеты затем вводили в статистическую базу данных в формате Excel на персональном компьютере. Анализ данных проводился с помощью программного обеспечения: «Microsoft Office, Excel 2016», STATISTICA 13, SPSS 23.0.0 (IBM, USA). Критический уровень статистической значимости был принят равным 0.05. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное значение и относительную величину в процентах, проверку статистических гипотез осуществляли с использованием критерия  $\chi^2$  (Хи-квадрат) и точного критерия Фишера (в случае значений ожидаемых частот меньше 5). Для величин, имеющих нормальное распределение, сравнение в двух независимых группах проводилось с помощью Т-критерия Стьюдента. Межгрупповые различия между тремя группами оценивались с помощью однофакторного дисперсионного анализа (one-way ANOVA). При обнаружении статистически значимых межгрупповых различий осуществлялось попарное апостериорное сравнение групп с помощью Т-критерия Стьюдента с поправкой на коэффициент Бонферрони. Силу и направление связи измеряли с помощью коэффициента корреляции Пирсона ( $r$ ). Корреляционные зависимости были распределены по силе связи: сильная ( $r = 1,0-0,7$ ), умеренная ( $r = 0,69-0,6$ ) и слабая ( $r = 0,59-0,4$ ). Для параметров, не имеющих нормальное распределение, сравнение двух независимых групп проводилось с помощью критерия Манна-Уитни (MannWhitney Test). Межгрупповые различия между тремя группами оценивались с помощью критерия

Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis H-test). При обнаружении статистически значимых межгрупповых различий осуществлялось попарное апостериорное сравнение групп с применением коэффициента Бонферрони. Оценка количественных показателей в динамике производилась с помощью парного критерия Вилкоксона. Силу и направление связи измеряли с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Коэффициент корреляции, в диапазоне 0-0,29 означал слабую связь между изучаемыми признаками, 0,3-0,69 – среднюю, 0,7-1,0 – сильную связь. Для оценки диагностической ценности параметров и нахождения разделяющих значений (порогов отсечения) параметров, обладающих диагностической ценностью, использовался ROC-анализ. Площадь под характеристической ROC-кривой (ППК) использовалась как мера диагностической ценности параметра. В работе нормально распределенные показатели представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения  $M \pm SD$ , в противном случае использовали квартильное описание распределений — медиану, 25-й и 75-й процентиля  $Me (Q_1; Q_3)$ .

Обоснованность выводов и достоверность диссертационного исследования подтверждена достаточным объемом выборок клинических материалов, корректным анализом и интерпретацией полученных результатов, статистической обработкой данных. Выводы и практические рекомендации закономерно вытекают из результатов исследования и подтверждают положения, выносимые на защиту.

Полученные результаты исследования внедрены в клиническую практику и активно используются в акушерских и научно-консультативном отделениях ГБУЗ МО МОНИИАГ. Положения, освещенные в диссертации доложены, обсуждены и одобрены на следующих 2 конференциях: 3-й Всероссийский научно-практический конгресс с международным участием «Инновации в акушерстве, гинекологии и репродуктологии (20-22 октября 2021 года г. Санкт-Петербург); 7<sup>th</sup> Congress Of The Society Of Endometriosis And Uterine Disorders (9-11 December 2021). Апробация диссертации состоялась на заседании Ученого совета государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области

«Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» 20 сентября 2022 года (протокол №6).

### **Личный вклад автора в проведенное исследование**

Личный вклад автора заключается в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования. Совместно с научным руководителем д.м.н. профессором А.А.Поповым определялась основная концепция научной работы, планирование ее выполнения, разработка методологии и дизайна диссертационного исследования, формулировка цели, задач, положений выносимых на защиту. Обзор и систематизация современных литературных баз данных по изучаемой тематике выполнялись соискателем лично. Автором лично разработаны практические рекомендации, алгоритм планирования и ведения беременности, определены контингент и база исследования, проанализированы статистические характеристики и результаты исследований течения беременности и родов и перинатальные исходы. Родоразрешение 44 % пациенток, включенных в исследование (проспективный анализ), оценка перинатальных исходов, динамическое наблюдение в процессе беременности и в послеродовом периоде осуществлялось также лично автором. Автором лично проведены формализация и создание баз медицинских данных для последующей статистической обработки, которая также осуществлялась при непосредственном его участии.

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту:**

1. Течение беременности при наличии ГИЭ сопровождается высокой частотой осложнений, основное место среди которых занимают угроза прерывания беременности в первом и во втором триместрах, преждевременные роды, преэклампсия и ФПН, которые характеризуются ранним началом и тяжелым течением.
2. Женщин, перенесших удаление эндометриоидного инфильтрата крестцово-маточных связок, ректосигмоидного отдела толстой кишки со вскрытием и без

вскрытия свода влагалища, следует отнести в группу риска по развитию ИЦН, угрозы прерывания беременности в первом и во втором триместрах, женщин с неудаленным ГИЭ - в группу риска по развитию преждевременных родов и преэклампсии.

3. Наличие колоректального анастомоза и неудалённого эндометриоидного инфильтрата не влияют на выбор метода родоразрешения. Предпочтение следует отдавать ведению родов через естественные родовые пути при отсутствии акушерских показаний со стороны матери и плода.
4. Продолжительность лактации более 9 месяцев способствует уменьшению количества рецидивов эндометриоза, улучшению качества жизни. Лактация продолжительностью не менее двух лет способствует достижению значительного регресса инфильтративных очагов эндометриоза. После завершения грудного вскармливания целесообразно назначение гормонотерапии в пролонгированном режиме с целью удлинения периода ремиссии и улучшения качества жизни женщин с ГИЭ.

### **Публикации по теме диссертации**

Всего опубликовано 3 статьи в рецензируемых научных журналах, определенных перечнем ВАК РФ, из них по теме диссертации 3 статьи, кроме того, 4 тезиса для российских и международных конференций.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация написана на русском языке, изложена на 163 страницах компьютерного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы. Диссертация включает 32 таблицы, иллюстрирована 10 рисунками и 1 графическим рисунком. Список используемой литературы состоит из 209 источника, из которых 22 источника принадлежат российским авторам и 187 - зарубежным.

## **ГЛАВА 1. БЕРЕМЕННОСТЬ И ГЛУБОКИЙ ИНФИЛЬТРАТИВНЫЙ ЭНДОМЕТРИОЗ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

### **Беременность при глубоком инфильтративном эндометриозе: современный взгляд на проблему**

Сложности ведения беременности, отягощенной гинекологической патологией, определяются нашими знаниями об особенностях функциональной системы репродуктивных органов, наиболее вовлеченных в патологический процесс. В настоящее время большинство опубликованных работ представляют собой описание клинических наблюдений. В доступных публикациях отсутствует исчерпывающая информация о течении беременности по триместрам, а также о состоянии формирующегося плацентарного комплекса в зависимости от метода её наступления при ГИЭ. Изучение сочетания беременности и эндометриоза в целом вызывает большой интерес исследователей во всем мире, так как эндометриоз является самым распространенным хроническим гормонозависимым заболеванием репродуктивной системы, которое может осложнить течение беременности.

О влиянии ГИЭ на течение беременности и исход родов имеются противоречивые данные. Некоторые авторы не разделяют мнения о том, что беременность у женщин с ГИЭ протекает с осложнениями [27]. Тем не менее, большинство авторов наблюдали осложненное течение беременности, неблагоприятные неонатальные исходы [28].

Вопрос прогнозирования и профилактики развития осложнений беременности у женщин с ГИЭ в настоящее время не может считаться решенным. Доступные публикации не в полной мере раскрывают данную проблему. Многофакторное и многогранное влияние эндометриоза на фертильность и течение беременности у женщин все больше привлекает внимание исследователей, интересующихся глубинными патогенетическими механизмами, приводящими к бесплодию и акушерским осложнениям.

## **1.1. Общие патогенетические механизмы нарушения имплантации и развития акушерских осложнений при распространенных формах эндометриоза**

Несмотря на многочисленные теории происхождения эндометриоза, общепризнано его возникновение на фоне гиперэстрогении, что, в свою очередь, усугубляет изменения гормонального гомеостаза и морфофункциональную неполноценность эндометрия, тем самым приводя к репродуктивным потерям. Невынашивание беременности при эндометриозе, по мнению многих авторов, обусловлено хроническим воспалением в полости малого таза с привлечением большого количества медиаторов воспаления в перитонеальной жидкости. Это приводит к нарушению формирования ооцитов, снижению качества эмбрионов и недостаточности лютеиновой фазы, связанной с резистентностью рецепторов эндометрия к прогестерону. Эти патогенетические механизмы могут привести к дефектам имплантации, а также неудачам в программах ВРТ. Развитие недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) при эндометриозе предполагает несколько факторов, вовлекаемых в патологический процесс – нарушение стероидогенеза или нарушение рецепторного аппарата эндометрия, снижение гонадотропин-релизинг гормона, снижение выработки лютеинизирующего гормона (ЛГ) [29].

Однако другие исследователи придерживаются мнения о том, что НЛФ при эндометриозной болезни не играет существенной роли в невынашивании беременности [30]. Имеются сведения о том, что механизм прерывания беременности связан не пониженным уровнем прогестерона, а с нарушением рецепторного аппарата эндометрия. В современных литературных источниках представлены сведения о модулирующих эффектах прогестерона и эстрадиола как комплекса, влияющих на морфофункциональное состояние эндометрия в период ожидаемого «окна имплантации». Эстрогены и прогестероновые рецепторы играют важную роль в патогенезе эндометриоза независимо от его фенотипа:

эндометриомы, поверхностного и глубокого инфильтративного. Сигнальные пути, чувствительные к прогестерону и эстрогену, необходимые для успешной беременности на ранних сроках, в основном, индуцируются родственными им ядерными рецепторами, рецепторами прогестерона (ПР) и рецепторами эстрогена (ЭР) соответственно. Эти пути регулируются эпителиальным и стромальным компартмент-специфическим образом в эндометрии. Эстрадиол индуцирует пролиферацию эпителия для увеличения толщины эндометрия во время пролиферативной фазы менструального цикла, затем прогестерон ингибирует индуцированную эстрадиолом пролиферацию и позволяет стромальным клеткам начать децидуализацию во время секреторной фазы. Дисбаланс эпителиально-стромальной передачи сигналов прогестерона и эстрадиола приводит к резистентности эндометрия к прогестерону и преобладанию эстрадиола, что может привести к развитию эндометриоза [31].

Кроме того, ингибирующее действие ПР на ЭР обычно преобладает в эндометрии во время окна имплантации, но женщины с эндометриозом демонстрируют повышенную экспрессию ЭР в средней секреторной фазе, которая снижает восприимчивость эндометрия в период «окна имплантации» [32]. Потенциальной молекулярной причиной резистентности к прогестерону является снижение или потеря экспрессии ПР, что было обнаружено в очагах эндометриоза и эндометрии у женщин с эндометриозом.

В дополнение к широкой концептуальной связи, несколько специфических молекулярных путей встречается как при бесплодии, так и при эндометриозе. Например, общая экспрессия ПР эндометрии и соотношение экспрессии ПР- $\alpha$ /ПР- $\beta$  имеют решающее значение для успешной беременности, как показано, в основном, на мышах. Однако нарушение общей экспрессии прогестерона, либо изменение соотношения ПР- $\alpha$ /ПР- $\beta$  в эндометрии наблюдаются у многих женщин с эндометриозом. Специфическая делеция ПР- $\alpha$  или ПР- $\beta$  показала, что ПР- $\alpha$  является основным драйвером функции ПР матки и достаточен для фертильности, в то время как ПР- $\beta$  имеет решающее значение для становления лактации и морфогенеза во время беременности [33].

Современные данные демонстрируют, что эндометриозные очаги способны активировать сигнальные пути передачи эпигенетической модуляции экспрессии генов в эндометрии, вызывая локальную гиперпродукцию эстрогенов и воспаление, ингибируя продукцию прогестерона. Известно, что многие идентифицированные биомаркеры имплантации пинородии, интегрин рецептор витронектина  $\alpha\beta3$  (vitronectin receptor integrin alphaV and integrin beta 3), лейкемия-ингибирующего фактора LIF (leukemia inhibitory factor), ген CDH1 (E-cadherin1), HOX-гены (homeobox-containing genes) регулируются посредством прямого или опосредованного влияния эстрадиола и прогестерона. Повышение ЭР при эндометриозе соответствует снижению интегрин  $\alpha\beta3$ , который представляет собой молекулу адгезии, обычно экспрессирующуюся в эндометрии во время имплантационного окна и предположительно принимающая участие в успешной имплантации [34].

В работах многих авторов проводится оценка морфофункционального состояния эндометрия у женщин с эндометриозом, который отличается от эндометрия здоровых женщин. В настоящее время использование иммуногистохимического исследования и многих других современных методов молекулярной биологии позволяют выявлять весомые изменения этой уникальной ткани. В морфологически измененном эндометрии при эндометриозе снижается также экспрессия LIF и его рецепторов – преимплантационного цитокина, регулирующего процесс децидуализации и имплантации [35].

По мнению Н. Kobayashi [34], автоокисление радикалами и реакция Фентона заключается в иницировании реакций разложения пероксида водорода с образованием активных форм кислорода (АФК) при ретроградной менструации с последующим образованием гемоглобина и железа. Под воздействием АФК индуцируются и активируются ДНК-метилтрансферазы, после чего подавляются гены, участвующие в процессах децидуализации. Как показали исследования, в плацентарной ткани женщин с преэклампсией и эндометриозом нарушается регуляция гена, содержащего гомеобокс - 5 DLX5 (distal-less homeobox-5), который принимает участие в восстановлении поврежденных тканей, а также регуляция

гена связывающего белка GATA - 3 (binding protein 3) играющего важную роль в клеточной пролиферации; оба эти гена являются импринтированными генами отцовского происхождения [36]. При преэклампсии нарушается регуляция закодированного по материнской линии гена – блокатора роста, подавляющего активность циклин-зависимой ингибитор киназы CDKN1C (Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 1C gene), который регулирует митоз. В то же время экспрессия этого гена усиливается в плаценте в случаях прерывания беременности на малом сроке [37].

Все эти процессы генетически детерминированы и учитываются при изучении генетических процессов, предрасполагающих к акушерским синдромам у женщин, страдающих эндометриозом.

Многими исследователями определено, что эндометриоз сопровождается локальным воспалением в малом тазу, поэтому в основу исследований ложится изучение взаимосвязи нарушения иммунологического гомеостаза и репродуктивными потерями на ранних сроках. Концентрация иммунных клеток воспалительного ответа при эндометриозе увеличивается, секретируя различные провоспалительные медиаторы: хемокины, простагландины, цитокины, факторы роста, АФК - тем самым приводя к нарушению свободно-радикального гомеостаза в малом тазу. В период имплантации наблюдается достоверное накопление клеток натуральных клеток киллеров (NK-клеток), макрофагов, а также Т-лимфоцитов, основной функцией которых является регуляция инвазии трофобласта и формирование плаценты. Известно, что иммунный ответ между организмами матери и плода определяет соотношение Т-хелперов 1-го и 2-го типов, для которых характерной чертой является продукция специфических цитокинов. Т-хелперы 1-го типа продуцирует интерферон гамма (ИФН- $\gamma$ ), интерлейкин 2 (IL-2), фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ). Т-хелперы 2-типа клетки вырабатывают интерлейкин -3 (IL-3), интерлейкин -4 (IL-4), интерлейкин - 5 (IL-5), интерлейкин - 6 (IL-6), интерлейкин - 9 (IL-9), интерлейкин - 10 (IL-10), интерлейкин -13 (IL-13), интерлейкин -14 (IL-14). По данным отечественных авторов, при неосложненной беременности цитокины Т-хелперы 2-го типа ингибируют Т-

хелперы 1-го типа индуцированную продукцию тканевых факторов моноцитами. При физиологически протекающей беременности наблюдается достоверное повышение уровней цитокинов, относящихся к Т-хелперам 1-типа иммунного ответа (IL-4 и IL-10). Так, уровень IL-4 у здоровых беременных женщин без явлений угрозы прерывания беременности был в 1,8 раза выше по сравнению с женщинами с наружно-генитальным эндометриозом (НГЭ) с явлениями угрозы прерывания беременности, а уровень IL-10 выше в 1,3 раза [38]. Подобное изменение иммунного ответа может привести к ряду акушерских осложнений, где было отражено во многих исследованиях [28,34]. Действительно, в своих работах многие исследователи демонстрируют ассоциацию полиморфизма в генах ФНО- $\alpha$  и IL-10 с преэклампсией [39], с преждевременными родами, невынашиванием беременности [40,41], ФПН [42]. В современной литературе многие исследования сосредоточены на изучении оксидантного статуса у женщин с эндометриозом, который играет роль в патогенезе различных акушерских осложнений, и, в частности, привычного невынашивания [43,44].

Учитывая, что беременность сама по себе ассоциирована с оксидантным стрессом, вполне допустимо предположить, что наличие схожих патогенетических механизмов эндометриоза и акушерских осложнений, определяет беременность у таковых как группу высокого риска развития гестационных осложнений.

По всей видимости, обладая активной пролиферативной способностью, эндометриоз подавляет единственную функцию, способную его излечить – беременность. Подобные изменения вследствие десинхронизации нидации не только определяет невозможность спонтанной беременности, но и увеличивает количество неудачных циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в программах ВРТ.

Морфофункциональные изменения соединительной зоны миометрия (junction zone) характеризуются гипертрофией и пролиферацией миоцитов, а локальная гиперэстрогения, напрямую зависящая от тяжести эндометриоза, приводит к гиперперистальтике субэндометриального слоя миометрия. Подобные структурные изменения связаны с нарушением инвазии цитотрофобласта и

плацентации в дальнейшем, увеличивая частоту акушерских осложнений (прерывание беременности на ранних сроках, отслойка плаценты, преждевременные роды, преэклампсия) [45]. Инвазия цитотрофобласта сопровождается усиленной секрецией провоспалительных цитокинов за счет активации и дегрануляции лейкоцитов с последующим изменением клеточного состава децидуализированного эндометрия [46]. Исследования S.Smith и соавторы свидетельствуют, что до 40 % клеточный состав децидуальных клеток представлен НК-клетками с фенотипами CD56 (+), CD16 (-), CD3 (-), макрофагами CD14 (+), Т-лимфоцитами CD3+, дендритными клетками, которые индуцируют апоптоз и деградацию внеклеточного матрикса. Эндovasкулярная инвазия трофобласта затруднена вследствие отсутствия НК-клеток в толще соединительной зоны миометрия [46].

В отсутствие беременности, в ранней фолликулярной фазе, «эндометриальные волны» длятся 10–15 минут и повторяются один или два раза в минуту. Имплантация происходит за счет уменьшения амплитуды и частоты сокращений в лютеиновой фазе. Исследования показывают, что сокращения матки у женщин с ГИЭ характеризуются более высокими тоном, частотой и амплитудой базального давления [47]. P.Xavier и соавторы наблюдали увеличение субэндометриальной и интраэндометриальной перфузии у пациенток с эндометриомами в конце секреторной фазы цикла незадолго пред менструальными выделениями. Они предложили гипотезу, согласно которой эндометриоз может усиливать расширение сосудов эндометрия. Другое объяснение состоит в том, что усиление кровотока в эндометрии у страдающих эндометриозом женщин может быть следствием резистентности эндометрия к прогестерону [48]. Действительно, исследования выявили достоверную положительную корреляцию между концентрациями беспрепятственно циркулирующего эстрадиола и скоростью кровотока в эндометрии. Более того, эта корреляция снижалась при повышении уровня прогестерона [49]. Thomassin-Naggara и соавторы провели исследование с использованием магнитно-резонансной томографии с динамическим контрастным усилением (МРТ-ДКУ) для оценки физиологического состояния микрососудов

нормального миометрия и пришла к выводу, что у женщин детородного возраста скорость тканевого кровотока в толще миометрия выше, чем в базальном слое.

Кроме того, скорость микрососудистого кровотока в толще миометрия изменяется на протяжении менструального цикла, достигая максимальной величины в преовуляторной фазе, после чего она уменьшается до минимального уровня спустя 4-5 дней после овуляции. Несмотря на четкие различия между субэндометриальным и наружным миометрием, переход между этими двумя его частями у здоровых женщин происходит постепенно в отсутствие выраженной зональности морфометрических характеристик соединительной зоны и наружного миометрия [50]. Интересные результаты были получены при изучении распространения эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, а также их изоформ ( $\alpha$ ,  $\beta$ ), из эндометрия в миометрий. Слепое исследование типа случай-контроль, предпринятое группой K.Mehasseb и соавторами продемонстрировало сходство экспрессии ПР- $\alpha$  и ПР- $\beta$  которая уменьшалась в строме базального слоя, а также в соединительной зоне и наружном миометрии матки пациенток с аденомиозом. Авторы пришли к выводу, что изменения в экспрессии рецепторов стероидных гормонов могут служить причиной резистентности симптомов аденомиоза на прогестагены. Эти наблюдения подтверждают точку зрения, согласно которой изменения соединительной зоны миометрия у женщин с эндометриозом и аденомиозом могут оказывать влияние на процесс ремоделирования спиральных артерий в соединительной зоне с самого начала децидуализации, приводя тем самым к сосудистому сопротивлению и повышению риска дефекта глубокой плацентации [51].

Следовательно, исследования исхода беременности у женщин с эндометриозом должны включать оценку состояния переходной-соединительной зоны субэндометрия на этапе прегравидарной подготовки с использованием лучевых методов исследования с высоким разрешением.

## 1.2. Общая характеристика особенности течения беременности и родов у женщин с ГИЭ

### Самопроизвольное прерывание беременности

Известно, что беременность при ГИЭ нередко сопровождается гестационными и перинатальными осложнениями, частота развития которых выше, чем средне-популяционные показатели.

В ряде опубликованных исследований указывается на увеличение частоты самопроизвольного прерывания беременности у пациенток с инфильтративным эндометриозом, достигающее 12 % [51,52]. Согласно мнению исследователей, хирургическое лечение эндометриоза III-IV стдии приводит к снижению частоты репродуктивных потерь [53]. S.Uccella и соавторы изучили отдаленные репродуктивные исходы после удаления урогенитального эндометриоидного инфильтрата. У пациенток с самопроизвольно наступившей беременностью частота выкидышей составила 15,6%, что в 2 раза ниже, чем в группе неоперированных больных. При этом автор отметил, что полученные данные не превышают популяционные значения [54].

В литературе встречаются данные о сходной частоте самопроизвольного прерывания беременности у пациенток с инфильтративным эндометриозом и при его отсутствии. В двух ретроспективных исследованиях [55,56] изучалось влияние ГИЭ и эндометриом на риск невынашивания беременности в циклах ВРТ с пациентками без эндометриоза. Полученные результаты показали, что количество выкидышей у женщин с эндометриозом и без него было одинаковым (19,8 и 23,8%,  $P = 0,152$ , OR 0,79, 95% ДИ 0,58–1,09) и (15% и 19%  $P = 0,25$  OR 0,76 95% ДИ 0,50–1,16). При этом наличие эндометриом  $<30$  мм в подгруппе женщин с эндометриозом не увеличивает риск самопроизвольного выкидыша. По мнению L.Benaglia [57], наличие эндометриом  $<30$  мм у женщин, применивших ВРТ, не повышает риск акушерских осложнений.

В то время как в других исследованиях было показано неблагоприятное воздействие эндометриом  $<4$  см на исходы ВРТ, а также на гестационные

осложнения [58,59,60]. Без хирургического лечения, а также адекватной гормонотерапии увеличивается риск невынашивания беременности. У бесплодных женщин с эндометриомой яичника также могут наблюдаться изменения кровотока в маточных артериях, который улучшается после операции, что увеличивает частоту наступления беременности [61]. Несмотря на то, что риск снижения овариального резерва в результате по удалению эндометриомы, очевидно, превышает таковой при дренировании или аблации кисты, обобщение данных ряда рандомизированных клинических исследований (РКИ) показало, что удаление эндометриомы ассоциируется с повышением шансов наступления спонтанной беременности и снижением риска невынашивания беременности. Надо отметить, что отказ от хирургического вмешательства может привести к разрыву кисты в период гестации, затрудненному доступу к созревающим фолликулам при ЭКО и дальнейшему прогрессированию эндометриоза [62].

В двух когортных исследованиях [63, 64] проводилось сравнение пациенток, применивших ВРТ после хирургического лечения эндометриоза I-II стадии, с пациентками III-IV стадии. Полученные данные четко свидетельствовали о высокой частоте самопроизвольного прерывания беременности у пациенток с эндометриозом I-II стадии (OR 1,90 95 % ДИ 1,27-2,85  $p=0,002$ ). Однако существует точка зрения, что риск самопроизвольного прерывания беременности не отличался среди пациенток с различными стадиями эндометриоза после использования ВРТ [65,66].

Заслуживает внимания работа P.Verscillini, в которой исследовалась выборка, состоящая только из первобеременных с самопроизвольно наступившей беременностью. Автор разделил их на 4 группы в зависимости от фенотипа эндометриоза: ретроцервикальный (РЦЭ), эндометриоз яичников и брюшины, изолированный перитонеальный эндометриоз и изолированные эндометриомы. Частота невынашивания беременности была выше в группе с эндометриодными кистами и перитонеальным эндометриозом [67]. На основании этих наблюдений трудно сделать выводы о том, какие фенотипы эндометриоза увеличивают риск осложнений беременности.

В то же время данные других авторов свидетельствуют об обратном. В работе Y.Jeon [68] отсутствует подтверждение улучшения репродуктивных исходов после хирургического лечения эндометриоидного инфильтрата ректовагинальной перегородки. Использование методов ВРТ у пациенток с ГИЭ привело к увеличению доли индуцированной беременности, т.е. беременности, наступившей в результате применения различных медикаментозных индукторов овуляции. Гормональный дисбаланс, обусловленный экзогенной стероидной нагрузкой в программах ВРТ, является дополнительным фактором увеличения частоты самопроизвольного выкидыша.

М.Hamdan и соавторы провели сравнительную характеристику систематического обзора и мета-анализа, включавшего 36 исследований после хирургического лечения ГИЭ у женщин в программах ВРТ. Анализ показал, что риск самопроизвольного выкидыша у данного контингента женщин выше на 40 %, и на 30 % ниже частота живорождений [69]. Высокая частота репродуктивных потерь, включая самопроизвольный аборт (2,8%) и антенатальную гибель плода (1,4%), была продемонстрирована в двух крупных когортных исследованиях зарубежных авторов [70,71]. Однако сведения об объеме предшествующего оперативного лечения, а также о наличии тяжелых инфильтративных форм эндометриоза в проведенном исследовании не были представлены.

В литературе приводятся некоторые отличия, лежащие в основе естественного зачатия и наступления беременности после ЭКО у женщин с эндометриоидной болезнью. В естественных условиях процесс оплодотворения и преимплантационное развитие эмбриона происходят в маточной трубе. Локальный дисбаланс иммунокомпетентных клеток в составе перитонеальной жидкости при эндометриозе может привести к нарушению микроархитектоники маточных труб.

Кроме того, подвергшийся перекисному окислению липидов биосубстрат, в котором происходит созревание ооцита, приводит к поовышению проницаемости и нарушению целостности мембран, инаktivации ферментов и структурному повреждению ДНК в ооцитах, препятствуя развитию эмбриона, что неминуемо приводит к потере беременности на ранних сроках. ЭКО имеет преимущество в

том, что предотвращает прямой контакт ооцита с провоспалительным микроокружением перитонеальной жидкости [72]. С другой стороны, гиперстимуляция может скрыть пагубное действие эндометриоза на эндометрий вследствие выраженного нарушения гормональных рецепторов. Повышенная секреция эстрогенов при гиперстимуляции яичников приводит к нарушению секреторной трансформации эндометрия, и, как следствие, к нарушениям адаптационных механизмов развития, тогда как состояние эндометрия при эндометриозе можно улучшить после хирургического лечения с последующей адъювантной терапией [73].

### **Аномалии плацент**

По результатам крупных эпидемиологических исследований, в структуре причин аномалий развития и прикрепления плацент являются предшествующее кесарево сечение, высокий паритет, беременность в результате ЭКО [76]. Почти каждая вторая женщина с эндометриозом преодолевает бесплодие путем применения ВРТ [58], что является фактором риска аномалий плаценты [74,75]. По данным двух мета-анализов было показано, что риск предлежания и отслойки плаценты после ВРТ увеличивается до 20 % в сравнении со спонтанной беременностью [77, 78]. Согласно наблюдениям зарубежных авторов, у женщин с эндометриозом имеется высокая частота предлежания плаценты и связанного с ним послеродового кровотечения [79]. При этом проведенные исследования показали, что наиболее высокий риск предлежания и отслойки плаценты имеют женщины с эндометриозом, забеременевшие после ВРТ (OR 5,543; 95% ДИ, 1,659–18,523;  $P = 0,005$ ) и (OR 2.96 95% CI 1.25-7.03,  $p = 0.01$ ) [80].

В 2016 году в Шотландии автором L.Saraswat подведены итоги 30-летнего национального когортного исследования, охватившего в общей сложности 14 тысяч женщин (5375 с эндометриозом и 8710 здоровых женщин). Сравнив исходы беременности, авторы выявили высокую частоту предлежания плаценты (в 2,24 раза выше) у женщин с эндометриозом и связанные с этим дородовые и

послеродовые кровотечения [81]. В работе K.Wook Yi было обращено внимание на высокую частоту предлежания плаценты у первородящих женщин с эндометриозом по сравнению с повторнородящими [82].

Большинство исследований не сфокусировано на категории пациенток с ГИЭ, а именно после его хирургического лечения, что, по мнению авторов, является очень важным аспектом, потому что осложнения могут отличаться в зависимости от локализации и объема хирургического лечения [67,83]. Даже при условии, что хирургическое вмешательство восстанавливает анатомическую целостность органов малого таза, образующиеся в результате патологического фиброзно-пролиферативного процесса интраабдоминальные спайки у 55 % женщин после хирургического лечения эндометриоза могут приводить к изменению нормального топографического расположения органов малого таза. Воспалительные поражения генитальных и экстрагенитальных органов при эндометриозе образуются в результате усиленных функционально-метаболических и воспалительных процессов, приводящих к нарушению микроциркуляции и гипоксии тканей. В условиях хронического воспаления пораженные эндометриозом ткани, напоминают незаживающие раны с физиологическим воспалением и связанным с ним фиброгенезом, переходящим в морфологически хроническое воспаление и фиброз. Разрастание соединительной ткани с формированием рубцовых изменений приводит к нарушению анатомического расположения органов малого таза. Эти изменения напрямую и опосредованно влияют на перистальтику миометрия, приводя к аномалии имплантации плодного яйца и различным акушерским осложнениям [84].

S.Uccella и соавторы при оценке акушерских осложнений провели сравнительный анализ, распределив группы пациенток с изолированным фенотипом перитонеального, ГИЭ и эндометриом яичников в сравнении с группой без эндометриоза. Полученные результаты показали высокую частоту предлежания плаценты в группе с ГИЭ, тогда как у женщин с перитонеальным эндометриозом и эндометриомами риск был аналогичен контролю [85].

В своей работе P.Vercillini и соавторы ретроспективно оценили исходы беременности у пациенток, достигших первой спонтанной одноплодной беременности с ГИЭ, не подвергшихся удалению инфильтрата, стратифицировав результаты в зависимости от локализации эндометриоза. Определено, что пациенток с РЦЭ риск предлежания плаценты повышен в 6 раз по сравнению с группой женщин без заболевания [67]. В исследовании K.Nirgianakis и соавторов были оценены исходы беременностей у женщин после хирургического лечения ГИЭ с самопроизвольно наступившей беременностью, в котором обнаружили высокую частоту предлежания и отслойки плаценты ( $p < 0,05$ ). По мнению исследователей, удаление инфильтрата не приводит к снижению риска аномалий прикрепления и расположения плаценты [86]. Остается неясным, в какой степени повышенные акушерские и неонатальные риски могут быть связаны с проведенным оперативным лечением. В литературе высказывается предположение о том, что хирургическое лечение ГИЭ увеличивает риск предлежания плаценты в 5 раз [87]. Как утверждают исследователи, беременность, наступившая после применения методов ВРТ у женщин после хирургического лечения ГИЭ, относится к группе высокого риска предлежания плаценты [88].

M.Farella оценивал акушерские и неонатальные исходы у пациенток после хирургического лечения колоректального эндометриоидного инфильтрата и инфильтрата мочевого пузыря, включающие спонтанные беременности и беременности в циклах ВРТ. Высокая частота предлежания плаценты встречалась в группе беременных женщин после ВРТ [88], что определяет ВРТ как дополнительный фактор риска предлежания и отслойки плаценты и связанных с ним послеродовых кровотечений у женщин с эндометриозом. С высокой распространенностью аномалий расположения плаценты связана и повышенная частота госпитализаций у пациенток эндометриозом во время беременности в связи с дородовым кровотечением [89,90,91,94]. В одном из немногих исследований D.L.Healy сообщается о повышенном риске акушерских кровотечений связанных с отслойкой и вращением плаценты у женщин с эндометриозом после ВРТ [89]. Кроме того, в исследовании K.Exacustous

изучались акушерские осложнения, связанные с наличием неудаленного РЦЭ у пациенток, забеременевших спонтанно и в результате ВРТ, в сравнении с беременными без эндометриоза. Высокая частота акушерских кровотечений, связанных с отслойкой плаценты, была отмечена в группе женщин с РЦЭ, забеременевших после ВРТ [90]. Другие исследователи полагают, что ни степень распространения эндометриоза, ни способ достижения беременности не отягощают данное осложнение [92,93]. Однако следует учесть, что нормальная частота и амплитуда сокращений миометрия изменяются у женщин с эндометриозом, вполне возможно, что механически вызванная во время подсадки эмбрионов аномальная дисперистальтика миометрия приводит к аномальной имплантации эмбриона, увеличивая риск предлежания плаценты. Согласно гипотезе I.Brosens, неполная гестационная трансформация спиральных артерий в переходной зоне миометрия у женщин с эндометриозом приводит к нарушению перфузии, ишемии и децидуальному некрозу в плацентарном ложе, являясь возможным механизмом отслойки плаценты [47].

Послеродовые кровотечения при самопроизвольных и оперативных родах у женщин с ГИЭ превышают допустимые показатели кровопотери в 2 раза [91]. В литературе приводятся сведения об увеличении кровопотери вдвое с развитием геморрагического шока при вращении или предлежании плаценты у женщин с ГИЭ [94]. При этом гистерэктомия рассматривается как радикальная мера остановки кровотечения, приводящая к абсолютной потере репродуктивной функции [90]. По мнению авторов, нарушение сокращения миометрия и тромбообразования в сосудах плацентарной площадки, которая после рождения последа имеет вид обширной раневой поверхности, связано с наличием аденомиоза, часто сочетающегося с ГИЭ [89]. Более того, результаты недавнего систематического обзора показали, что удаление эндометриодного инфильтрата до беременности было связано с акушерскими кровотечениями [215].

В литературе приводятся единичные сведения об увеличении частоты вращении плаценты у женщин с эндометриозом. Так, у первородящих женщин с ГИЭ был более высокий риск вращении плаценты (в 6 раз), послеродовых

кровотечений (в 4 раза), снижения уровня гемоглобина  $<100$  мг/мл (в 2 раза), переливание компонентов крови (в 4 раза), что должно быть учтено при организации акушерской службы [117].

В связи с общностью патогенетических механизмов развития аномалии плацент и плацентарной недостаточности, задержки роста плода как ее клинического проявления, преэклампсии, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП) и эндометриоза, многие зарубежные авторы объединяют данные патологии в группу системных воспалительных реакций и локальных воспалительных изменений в эндометрии, плаценте и околоплодных оболочках. Подобное состояние иммунореактивности наблюдается у пациенток с эндометриозом. Плацентарная гипоперфузия в результате неполноценной перестройки спиральных артерий приводит к развитию эндотелиальной дисфункции как в материнском организме, так и в фетоплацентарном комплексе. Гипоксия вследствие генерализованного вазоспазма способствует развитию оксидативного стресса и активации процессов перекисного окисления липидов, превышение которых приводит к снижению свободно циркулирующих проангиогенных факторов, резистентности сосудов, нарушению плацентации [75,76].

### **Преэклампсия и гипертензивные расстройства**

Преэклампсия и гипертензивные расстройства до настоящего времени остаются одним из серьезных мультисистемных осложнений беременности, характеризующихся нарушением процессов плацентации и развитием эндотелиальной дисфункции, приводящей к материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [95]. Женщины с ГИЭ входят в группу высокого риска по развитию преэклампсии [97]. В литературе имеются противоречивые данные о взаимосвязи между эндометриозом и преэклампсии. В недавнем мета-анализе показано, что преэклампсия и гестационная артериальная гипертензия (АГ) является вторичной экстрагенитальной патологией у женщин с эндометриозом,

полагая, что эндометриоз является независимым фактором риска развития данного осложнения [96]. В работе Mei-Lien Pan и соавторами сделан вывод о том, что эндометриоз повышает риск преэклампсии в 2 раза и является независимым фактором в развитии данного осложнения, несмотря на увеличение среднего возраста женщин, паритета, способа достижения беременности, что диктует необходимость в проведении усиленного мониторинга до и во время родов у беременных высокого риска [97]. По мнению одних исследователей, беременности после ВРТ имеют более высокий риск преэклампсии, чем при естественном зачатии [98]. В другом метаанализе, проведенном F. Pérez-López, показано, что женщины с эндометриозом, забеременевшие с помощью ВРТ не имеют высокого риска развития преэклампсии и связанных с ней эклампсии и HELLP-синдрома [99].

Факторы, влияющие на связь эндометриоза и преэклампсии, гипертензивных расстройств, сложны и многообразны. Высказывается точка зрения относительно роли иммунокомплексной патологии в развитии системного эндотелиоза, а также с морфологическими и биохимическими изменениями в плаценте. Нарушение инвазии цитотрофобласта приводит к дефекту ремоделирования спиральных артерий, вследствие чего развивается ишемия плаценты с последующим выбросом вазоактивных ферментов в системный кровоток, оказывая воздействие на эндотелий материнских сосудов, усиливая их проницаемость [100]. Механизм формирования внутрисосудистой воспалительной реакции характеризуется активацией макрофагов-фагоцитов, эндотелиоцитов, тромбоцитов, периферических регуляторных Т-хелперов в децидуальной оболочке и фетальной хориальной ткани ворсин. Основной особенностью активированного эндотелия является нарушение баланса между сосудорасширяющими (простациклин и оксид азота), и сосудосуживающими агентами (эндотелин, тромбоксан) [101]. Активация макрофагов способствует синтезу циткинов и ФНО-а. Эндотелиальные клетки, являясь продуцентами и эффекторами интерлейкинов ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-а, увеличивают высвобождение свободных радикалов из митохондрий. ИЛ-8 способствует выделению коллагеназ из полинуклеарных лейкоцитов, вызывая этим деградацию коллагена. Данные изменения приводят к мультисистемным

осложнениям, сопровождающимся нарушением кровотока в маточно-плацентарном комплексе и гиперкоагуляционными сдвигами в системе гемостаза, предрасполагая к преэклампсии. Повышенный риск преэклампсии может быть результатом активации макрофагов и модуляции НК-клеток, которые являются эстроген – опосредованными иммунологическими реакциями у женщин с эндометриозом [100].

Это предположение подтверждается как при эндометриозе, так и при преэклампсии, включая активацию макрофагов, увеличение производства цитокинов, таких как IL-6, ФНО- $\alpha$ , сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), модулированную активность НК-клеток, концентрация которых в перитонеальной жидкости положительно коррелирует со степенью распространения и тяжестью эндометриоза. Другой возможный патогенез преэклампсии заключается в том, что у женщин с ранее существовавшим эндометриозом эпителий и стромальные клетки находятся в состоянии хронического воспаления и окислительного стресса [102], которые могут индуцировать преэклампсию [101]. Все это указывает на наличие равнонаправленных процессов, подтверждающих связь между эндометриозом и преэклампсией.

### **Преждевременные роды и неонатальные осложнения**

В различных исследованиях изучалась возможная связь между эндометриозом и преждевременными родами. В своем исследовании R.Bruun [102] продемонстрировал результаты мета-анализа, стратифицировав женщин с эндометриозом и аденомиозом. Женщины с эндометриозом имели повышенный риск преждевременных родов [ИР 1,47, 95% ДИ 1,28– 1,69] и недоношенных детей (ИР 1,26, 95% ДИ 1,04– 1,549). По сравнению с эндометриозом, аденомиоз предполагал еще более высокие риски как преждевременных родов (ИР 3,09, 95% ДИ 1,88–5,09), так и недоношенных детей (OR 3,23, 95% ДИ 1,71–6,09). По данным S.Sunkara, эндометриоз является независимым фактором риска преждевременных

рдов и рождения недоношенных детей [103]. В исследовании L.Mannini, у женщин с ГИЭ, забеременевших спонтанно, был повышен риск разрыва плодных оболочек и преждевременных родов по сравнению с группой контроля без эндометриоза ( $p < 0,05$ ) [104].

Данные мировой литературы свидетельствуют о том, что у первородящих женщин с одноплодной беременностью, ранее пролеченных по поводу различных фенотипов эндометриоза, более чем в 2 раза повышен риск преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО), преждевременных родов и рождения недоношенных детей вне зависимости от использования ВРТ или спонтанного зачатия [93], что определяет эндометриоз как независимый фактор риска в развитии преждевременных родов. Результаты других исследований также показали повышенный риск ранних (<32 недель) и экстремально ранних преждевременных родов (<28 недель гестации) у женщин с эндометриозом [89,90,105].

Считается, что патогенетическая связь между эндометриозом и преждевременными родами в основном представлена усилением локального воспаления и связанного с ним оксидантного стресса. В настоящее время не вызывает сомнений фкт участия цитокинов в репродуктивных процессах. В работе F.Petraglia была показана возможность прогнозирования преждевременных родов на основании уровня провоспалительного цитокина ИЛ-6 в цервикальной слизи. Было показано, что цитокиновый статус у женщин с эндометриозом характеризуется локальным и системным повышением уровня провоспалительных цитокинов: ИЛ -6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ . При этом повышение концентрации уровня ФНО- $\alpha$  вызывает снижение экспрессии рецепторов к прогестерону в стромальных клетках эндометрия у женщин с эндометриозом. Снижение антиконтрактивной активности прогестерона связано с пониженным количеством ПР- $\beta$  и повышенной экспрессией ПР- $\alpha$ , что является патогенетическим звеном преждевременных родов [108].

Согласно современным представлениям, значительную роль в патогенезе преждевременных родов играет системная воспалительная реакция и локальные воспалительные изменения в плаценте и околоплодных оболочках. При этом

реализация иммунных механизмов вызывает изменение баланса между про- и противовоспалительными системами и является основой развития оксидативного стресса, который приводит к формированию патологических процессов в ворсинчатом трофобласте и, в конечном итоге, к преждевременным родам. Неспособность системы антиоксидантной защиты противостоять усилению процессов свободнорадикального окисления приводит к значительному ослаблению метаболической и детоксицирующей функций плаценты, которая по сути является дополнительной эндокринной железой [106,107]. Вместе с тем, остаются неясными пути реализации клеточных и молекулярных иммуновоспалительных нарушений в инициации преждевременной родовой деятельности.

### **Перинатальные осложнения**

Большой интерес исследователей вызвало возможное влияние эндометриоза на риск развития синдрома задержки роста плода (СЗРП), когда F.Pérez-López опубликовал результаты обзора, посвященные оценке состояния новорожденных у женщин с эндометриозом, которые продемонстрировали высокую частоту СЗРП независимо от способа наступления беременности [106]. Наряду с этим, данные ряда научных исследований свидетельствуют о повышенной частоте синдрома задержки роста плода у женщин с эндометриозом, беременность которых наступила спонтанно [109,110,111]. Однако в своем исследовании M.Porroga сообщает об отсутствии значительных различий в показателях кислотно-основного состава (КОС) в пуповинной крови у новорожденных с СЗРП, низкой балльной оценке по шкале Апгар среди женщин с эндометриозом по сравнению с женщинами контрольной группы [112]. Представленные данные также согласуются с результатами S.Fernando, полученными при исследовании взаимосвязи эндометриоза всех фенотипов с СЗРП у женщин, беременность которых наступила спонтанно и при помощи ВРТ, сравнивающих с группой женщин с другими факторами бесплодия. Авторы не выявили значимое увеличение частоты СЗРП у женщин с эндометриозом в целом [113]. N.Conti и соавторы провели

многоцентровое когортное исследование, включающее женщин с эндометриозом, по сравнению с контрольной группой. Согласно заключению авторов, как у первородящих, так и у повторнородящих женщин с эндометриозом значительно чаще рождались маловесные для гестационного возраста дети, требующие пребывания новорожденных в отделении интенсивной терапии. Общая длительность госпитализации были значимо больше, чем в контрольной группе [93].

Патогенез возникновения СЗРП вследствие плацентарной недостаточности сложен и затрагивает основные этапы развития беременности: имплантации, инвазии цитотрофобласта и гестационной перестройки спиральных артерий, становления маточно- плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения, функционирования плаценты. Нарушения кровотока в бассейне маточных артерий, регистрируемые у беременных в различные сроки гестации, являются факторами, определяющими патологические процессы, происходящие в плаценте, на фоне осложненного течения беременности у женщин с эндометриозом [110, 114, 115].

C.Scala и соавторы в своем проспективном когортном исследовании, включавшем женщин с одноплодной беременностью, провели доплеровское исследование кровотока в системе «мать-плацента-плод», включающее в анализ пульсационные индексы средней мозговой артерии, артерий пуповины и маточных артерий у пациенток с неудаленным РЦЭ без сопутствующего аденомиоза. Результаты проведенной работы не выявили отрицательной динамики доплерометрических показателей в системе мать-плацента-плод в 1-м и во 2-м триместрах беременности [115]. Напротив, случаи сочетания диффузного аденомиоза с ГИЭ приводили к увеличению сосудистого сопротивления в маточных артериях во 2-м и 3-м триместрах, повышению значений систоло-диастолического индекса и пульсационного индекса (в норме не превышает 2,0) в отличие от беременных без ГИЭ и аденомиоза (2,23 против 1,67,  $P < 0,001$ ). Также авторы обнаружили высокую частоту СЗРП у пациенток с ГИЭ и аденомиозом по сравнению с беременными без эндометриоза.

J.Berlac в крупном общенациональном датском исследовании проанализировали 19 331 родов и сообщили о более высоком риске рождения детей с СЗРП в когорте с эндометриозом [107]. Другие ретроспективные анализы не выявили связи между СЗРП и эндометриозом, независимо от фенотипа и локализации [91,96].

В недавнем метаанализе [116] авторами продемонстрирована связь между эндометриозом и перинатальными потерями (OR: 1,27, 95% CI: 1,07–1,51). О подобных осложнениях гестации у женщин с эндометриозом сообщают также сотрудники из Орхусского университета (Дания). В обзоре 2021 года [117], объединившем 39 исследований, оценивались риски акушерских и неонатальных осложнений. Авторы пришли к выводу, что помимо акушерских осложнений, эндометриоз сопряжен с риском антенатальных потерь, что подтверждает концепцию того, что эндометриоз представляет постоянную угрозу на протяжении всей беременности.

В литературе указывается о связи между инфилтративными формами эндометриоза, после хирургического лечения, и перинатальными потерями [89,90]. По мнению многих авторов, эта взаимосвязь наблюдалась как у беременных со спонтанным зачатием, так и у беременных после ВРТ [118,119]. В литературе имеются единичные исследования, связанные с эндометриозом и врожденными пороками развития плода. В исследовании J.Berlac и соавторов показано, что дети имели повышенный риск врожденных пороков развития в группе женщин с эндометриозом [107]. Кроме того, в работе Z. Liang автором продемонстрировано, что у пациенток после ВРТ и крио-переноса эмбрионов риск врожденных пороков развития в 1,6 раза выше в случаях тяжелого материнского эндометриоза (OR 1,66, 95% CI 1,03 - 2,35) [120].

По мнению авторов, объяснением этому может быть тот факт, что в исследовании были включены только пациентки с тяжелыми формами эндометриоза (III-IV стадии), диагностированными во время лапаротомии или лапароскопии, имеющие потенциальный риск, связанный с криоконсервацией эмбрионов. Однако в других исследованиях не обнаружено влияния эндометриоза

на риск врожденных пороков развития у плода [121]. Таким образом, данные о потенциальной связи между эндометриозом и риском врожденных пороков развития остаются противоречивыми.

### **Методы родоразрешения и послеоперационные осложнения у женщин с эндометриозом**

Помимо акушерского исхода, существует еще один важный момент, который необходимо проанализировать в отношении женщин, перенесших резекцию кишки по поводу колоректального эндометриоза, это - способ его родоразрешения. Отсутствуют четкие рекомендации по ведению родов у беременных после колоректальной резекции эндометриоидного инфильтрата, не разработаны объективные критерии для прогнозирования возможных осложнений со стороны матери и плода.

В современной литературе приводятся научные данные о более высокой частоте кесарева сечения и послеродовых кровотечений у пациенток с эндометриозом, забеременевших с помощью ВРТ [108,117]. О подобной взаимосвязи указывают R.Maggiore и соавторы, приводя данные высокой частоты абдоминальных родов у женщин с колоректальным эндометриозом, забеременевших с помощью ВРТ. По мнению авторов, показанием к кесареву сечению явились: беременность после применения ВРТ, недостаточная квалификации акушеров в ведении родов с кишечным анастомозом после резекции кишки с эндометриоидным инфильтратом, дистоция плечиков или дистресс плода в родах [123]. Несмотря на это, результаты исследования J.Stern и соавторов [122] демонстрируют, что частота кесарева сечения была выше как в группе пациенток с эндометриозом забеременевших спонтанно, так и после ВРТ, по сравнению с группой фертильных женщин. При этом частота кесарева сечения возрастает у женщин с сопутствующими аденомиозом.

Применение оперативного родоразрешения, по мнению авторов, связано с неправильным положением плода, причиной которого, предположительно, является уменьшение растяжимости матки [124,125]. S.Baggio [217] описал течение беременности и исход родов у женщин с ГИЭ. Родоразрешение путем

кесарева сечения было выполнено 60 % пациенткам, которым ранее проводилась резекция кишки в связи с колоректальным эндометриозом. Если говорить о показаниях к оперативному родоразрешению, то в 44,4 % наблюдений показанием для проведения кесарева сечения были опасения перфорации кишки в зоне анастомоза во время потуг, в то время как у 55,6 % абсолютным показанием к родоразрешению путем кесарева сечения явились осложнения со стороны матери и плода. В опубликованном исследовании A.Thomin и соавторов были изучены исходы родов у женщин после хирургического лечения колоректального и урогенитального эндометриоза по сравнению с таковыми, не подвергшимися хирургическому лечению. Авторы определили следующее: количество оперативных и самопроизвольных родов не отличалось между группами. У 41 % женщин с неудаленным колоректальным эндометриоидным инфильтратом произошли оперативные вагинальные роды с применением вакуум-экстрактора (ВЭ), связанные с дисстрессом плода и дистоцией плечиков, сопровождавшимися в одном случае разрывом промежности 4 степени, в двух случаях – послеродовым кровотечением, потребовавшим трансфузионной терапии гемоконпонентов. Показания к оперативному родоразрешению в обеих группах не отличались и включали в себя следующее: преэклампсия, гестационный сахарный диабет (ГСД), неправильное положение плода, предлежание плаценты. Решение о кесаревом сечении на основании предшествующей колоректальной резекции с наложением анастомоза было принято только в одном наблюдении. Интраоперационные осложнения включали в себя в 22 % случаев трудности с извлечением плода, в одном случае и обширную пузырно – маточную гематому у одной пациентки с неудаленным урогенитальным эндометриоидным инфильтратом. Кроме того, количество послеоперационных осложнений с тяжелым перитонитом и развитием сепсиса, ранением мочевого пузыря с последующей резекцией эндометриоидного инфильтрата мочевого пузыря и кишки, обширные послеродовые кровотечения и метроэндометрит наблюдались в 38 % случаев в группе женщин, перенесших колоректальную резекцию. Авторы пришли к выводу, что у пациенток с колоректальным эндометриозом, независимо от объема хирургического

вмешательства, вагинальные роды являются наиболее предпочтительными, учитывая меньшее количество наблюдаемых интра - и послеоперационных осложнений [83].

Важным аспектом является регламентированный подход к выбору метода родоразрешения беременных после хирургического лечения ГИЭ, позволяющий избежать родового травматизма во время самопроизвольных родов, а также интра - и послеоперационных осложнений во время кесарева сечения, нередко требующих расширения объема операции до симультанных вмешательств.

К настоящему времени существуют несколько точек зрения относительно выбора метода родоразрешения. Так, в одном исследовании приводятся данные об отсутствии осложнений во время самопроизвольных родов у женщин, перенесших циркулярную резекцию кишки с кольпотомией, выполненной в заднем своде влагалища, через которое извлекается проксимальный отдел кишки с эндометриоидным инфильтратом для последующей резекции [126]. По данным авторов, наличие анастомоза после колоректальной резекции эндометриоидного инфильтрата и вскрытие заднего свода влагалища после удаления эндометриоидного инфильтрата ректовагинальной перегородки, приводят к разрыву зоны анастомоза и рубца в заднем своде влагалища, в связи с возрастанием внутрибрюшного давления во время беременности и потуг. По мере увеличения срока беременности увеличивается степень растяжения связочного и мышечного аппарата тазового дна, наблюдаются смещение и декомпрессия ректосигмоидного отдела прямой кишки. В результате снижения эластичности тканей из-за фиброза при запущенных формах эндометриоза возникает чрезмерная нагрузка в проекции межкишечного анастомоза с деформацией его зоны [127].

Также в исследовании K.Nirgianakis и соавторов приведены результаты исходов родов у женщин, которым применялись различные хирургические техники удаления эндометриоидных инфильтратов различной локализации. Частота успеха самопроизвольных родов, перенесших резекцию заднего свода влагалища по поводу ректовагинального эндометриоидного инфильтрата, составила 52 %, 53,8% в случае перенесенной циркулярной резекции кишки, 15,4% и 30,8% после

перенесенной дисковидной резекции кишки и удаления эндометриоидного инфильтрата кишки методом иссечения, также 4,7% после резекции мочевого пузыря. Только у 5 (8,1 %) родильниц были выявлены послеродовые осложнения, связанные с атонией матки и плотным прикреплением плаценты. [86]. Основываясь на полученных результатах представленных работ, а также на выводах авторов, можно с уверенностью считать, что ведение родов через естественные родовые пути является наиболее рациональным в отношении снижения осложнений во время родов и послеродового периода [94]. Обзор S.Bulletti [126] показал, что самопроизвольные роды могут оказать благоприятное влияние на дисменорею и профилактику рецидива эндометриоза. В этом исследовании женщины, у которых произошли самопроизвольные роды, имели более длительный период бессимптомного течения эндометриоза, чем женщины, которым было выполнено кесарево сечение. Вагинальные роды после хирургической резекции колоректального эндометриоза не увеличивают риск травмы анастомоза [128]. Интервал между предшествующей операцией по поводу ГИЭ и последующими родами не является определяющим показателем [129].

Между тем, в литературе приводятся иные данные о наблюдаемых серьезных осложнениях во время родов у женщин с ГИЭ. Опубликовано несколько научных исследований, сообщающих об осложнениях во время родов, связанных с разрывом промежности четвертой степени с нарушением целостности прямой кишки у женщин, спустя 10 месяцев после хирургического лечения колоректального эндометриоза, потребовавшие квалифицированной реконструктивной операции. Подобные осложнения, вероятно, связаны со снижением эластичности заднего свода влагалища в проекции ректовагинальной перегородки из-за фиброзных послеоперационных изменений тканей [130]. В литературе описывается, что колоректальная резекция эндометриоидного инфильтрата может привести к ряду других осложнений, включая ректовагинальный свищ или несостоятельность зоны анастомоза. [131,132].

Согласно рекомендациям ACOG (Американской коллегии акушеров и гинекологов), нет противопоказаний к вагинальным родам для женщин,

перенесших колоректальную резекцию кишки по поводу эндометриоза [129]. Способ родоразрешения должен выбираться с учетом только акушерских проблем. Фактически, Комитет акушерской практики считает, что при отсутствии показаний со стороны матери и плода для проведения кесарева сечения, роды со стороны родов через естественные родовые пути являются безопасны, с меньшим количеством анестезиологических осложнений, меньшей частотой инфекционных осложнений, меньшим количеством респираторных нарушений у новорожденного. Более того, наличие эндометриоза повышает риск хирургических осложнений во время кесарева сечения, в частности, травмы мочевого пузыря, часто связанные со спайками между мочевым пузырем и нижним маточным сегментом. Предыдущее кесарево сечение и тяжелый эндометриоз с локализацией в пузырно-маточной связке являются основными факторами риска для травмы мочевого пузыря при кесаревом сечении [131].

В литературе также приводятся редкие осложнения в виде маточно-брюшностеночного кожного свища у пациенток после кесарева сечения, ранее перенесших сегментарную колоректальную резекцию по поводу ГИЭ [132]. Возможным объяснением таких осложнений, вероятно, могут быть хирургические и акушерские травмы, нарушение техники кесарева сечения [129]. Кроме того, по мнению авторов, наличие хронического эндометрита, встречающегося у пациенток с колоректальным эндометриозом в 46,7 % случаев, способствует плохой регенерации тканей [133].

В литературе приводятся единичные клинические случаи эндометриоза мочевого пузыря во время беременности с эндофитным ростом в просвет мочевого пузыря после ранее перенесенного кесарева сечения, что подтверждает гипотезу о ятрогенной имплантации клеток эндометрия в соседние органы [134].

### **1.3 Влияние беременности на эндометриоз**

Более полутора столетий неизменно привлекает внимание вопрос о влиянии беременности на эндометриоз. Считалось, что беременность благотворно влияет на

очаги эндометриоза, а «псевдобеременность», вызванная гормональной терапией, рекомендовалась как способ купирования симптомов. Первое упоминание о сосуществовании эндометриоза и беременности датируется 1904–1905 гг, когда исследователи R.M.Olshausen и W.Amos опубликовали свои научные наблюдения [136,137]. В 1920-х годах в небольшой серии наблюдалась регрессия эндометриоидных кист во время беременности [138] или в период лактации [139]. Эти наблюдения легли в основу метода «псевдобеременности» с использованием прогестерона для лечения эндометриоза в конце 1950-х годов [140]. Единственным наглядным положительным влиянием является отсутствие распространения новых фрагментов эндометрия в брюшную полость в результате естественной аменореи на фоне беременности [141].

Беременность представляет собой уникальную модель *in vivo* для исследования динамики роста эндометриоидных поражений в гормональной, иммунологической и метаболической среде.

Растущие показатели успешного применения ВРТ у женщин с эндометриозом [142], несомненно, увеличат частоту одновременного возникновения беременности и эндометриоза. Обоснованно считать, что во время беременности гормональный фон меняется не в пользу эндометриоза. Снижается секреция яичниками эстрогенов, а образовавшееся желтое тело, в результате овуляции, предшествовавшей беременности, сопровождается выработкой прогестерона, а после 8-й недели прогестерон продуцируется плацентой. Гормональная среда, которая характеризует беременность, может определять глубокие изменения сонографической картины поражений. Подобная естественная «терапия» продолжается до самого рождения плода.

Становление лактационной функции у родильниц на весь период ГВ продлевает гипоэстрогенное состояние, связанное с подавлением гормоном лактации пролактином синтеза эстрогенов. Следовательно, даже если полного излечения от эндометриоза в результате беременности и лактации не произойдет, возможна длительная ремиссия и подавление активности его очагов [138]. В литературе представлены исследования, в которых наблюдался незначительный регресс

эндометриоидных очагов в 1-м триместре, но в большинстве наблюдений регресс наблюдался во 2-м и в 3-м триместрах, а также в период лактации [52]. Сообщается о спонтанном регрессировании эндометриодных поражений в раннем послеродовом периоде [141], полной инволюции эндометриоидных очагов через 8 месяцев после родов у нелактирующих женщин [142]. Кроме того, очаги постепенно уменьшались или исчезали после родов у женщин, находившихся без терапии, но с последующим применением МРТ в течение 1 года и более [135].

Несмотря на то, что научные данные демонстрируют регресс эндометриоидных гетеротопий за счет их атрофии во время беременности и после родов [143], а также в периоде лактации [144], не все поражения демонстрируют этот эффект. Нет мультицентровых проспективных клинических исследований, оценивающих влияние беременности на рост и структурные изменения эндометриоидных очагов во время беременности.

Описано несколько случаев инволюции эндометриодных узлов мочевого пузыря и пупка во время беременности [145]. По сводным данным других авторов усиливается рост и пролиферация эндометриоидных гетеротопий во время беременности [146]. Так, F.Richard опубликовал клинический случай экспансивного роста колоректального эндометриоидного инфильтрата с инвазией в шейку матки, параметрий и в правую маточную артерию, диагностированную во время беременности при помощи МРТ [147]. При этом есть мнение о том, что трансформация децидуальной ткани с гипертрофией клеток эндометриодных гетеротопий в яичнике, шейке матки, висцеральной брюшине под воздействием прогестерона в процессе беременности следует рассматривать как естественное преобразование гормонозависимых плюропотентных клеток при наступлении и прогрессировании беременности [144]. Эндометриоз способен к метастазированию по лимфатическим сосудам во время беременности, тем самым данная концепция позволяет рассматривать эндометриоз, как моноклональный неопластический процесс, имеющий молекулярное сходство с раком [148]. Многие результаты научных исследований, доступные в литературе, базируются на

описаниях клинических случаев, однако трудности заключаются в ограничении возможности исследований при беременности.

По данным современной литературы, распространенность эндометриом среди женщин репродуктивного возраста составляет 17-44 % [149]. С внедрением в довременный стандарт обследования беременных с первого триместра УЗ-диагностики эндометриомы выявляются в среднем у 0,05–0,5% беременных. Сообщается о случаях увеличения в размерах эндометриом во время беременности, требующих хирургического вмешательства [150]. В представленных исследованиях [151,152] указано на значительное увеличение эндометриомы до среднего диаметра  $10,3 \pm 5,2$  см. В пяти случаях хирургическое вмешательство было выполнено для исключения злокачественного новообразования и предотвращения неотложных хирургических состояний во время беременности, таких как риск обструкции родовых путей эндометриомой, перекрут и разрыв кисты. Одна пациентка решила избежать хирургического вмешательства, и поражение регрессировало в третьем триместре и в послеродовом периоде [153].

Децидуальная реакция в эндометриоидных очагах во время беременности характеризуется увеличением секреции железистого эпителия, ремоделированием сосудов, аккумуляцией и адаптацией иммунных клеток, а также дифференцировкой фибробластов стромы эндометрия в большие круглые, активно секреторирующие децидуальные клетки эпителиоидной зоны [154]. Достаточно часто децидуализация связана с повышенной пролиферацией очагов эндометриоза. Это может привести к соно-морфологическим изменениям, которые трудно верифицировать от злокачественных форм новообразований, например, неровные бугристые контуры внутренней стенки, папиллярные выступы и обильная васкуляризация при доплеровском исследовании [155]. Данные патоморфологического исследования эндометриоидных поражений во время беременности демонстрируют атрофические преобразования в эпителиальной выстилке, окруженные узелками обильно децидуализированной стромы эндометрия, а также отеком и геморрагическими изменениями от слизистой оболочки к серозной поверхности пораженных структур [156]. В результатах своих

исследований A.L.Ganesh и M.E.Coccia сообщают о снижении интенсивности и в некоторых случаях исчезновении тазовой боли во время беременности и после физиологических родов у женщин с неудаленным ГИЭ [157,158], другие авторы представили альтернативные данные об усилении боли у беременных с колоректальным и умбиликальным эндометриозом [159,160].

В доступной литературе нет никаких доказательств того, что беременность оказывает положительное влияние на интенсивность болевого синдрома, связанного с эндометриозом, обуславливая большой интерес изучения данного вопроса. Высокий паритет у женщин после хирургического лечения ГИЭ, особенно имеющих в анамнезе вагинальные роды, по-видимому, связан с более низким риском рецидива эндометриоза [126]. Кроме того отмечено, что частота рецидива ГИЭ у женщин после вагинальных родов ниже, чем после кесарева сечения или у нерожавших женщин [161]. Возможное объяснение может заключаться в том, что стенки дефинитивной шейки матки после родов становятся более эластичными и растяжимыми, диаметр шеечного канала расширен. Данные морфофункциональные изменения способствуют уменьшению трансплантации эндометриальных фрагментов через фаллопиевы трубы, достигающих брюшной полости [162]. Даже при условии отсутствия полного выздоровления, вынашивание, рождение плода и лактация могут способствовать достижению стойкой и длительной ремиссии. Таким образом, идея рекомендовать беременность как часть стратегии лечения эндометриоза сохраняется и по сей день [163].

При регулярном режиме кормлений, благодаря постоянному раздражению рецепторов соска, происходит повышение уровня пролактина и окситоцина, что приводит к выработке молозива. Длительное грудное вскармливание может увеличить продолжительность послеродовой аменореи и способствовать циркуляции окситоцина [164]. На становление лактационной функции может повлиять повышенный риск акушерских осложнений у женщин с эндометриозом, включая неблагоприятные исходы беременности и более высокую частоту кесарева сечения, которые могут стать причиной гипогалактии [165].

Таким образом, можно предположить, что механизм гормональной обратной связи, запускаемый лактогенезом, способствует подавлению пролиферативного процесса, связанного с эндометриозом, приводящее к снижению частоты рецидивов [166]. Тем не менее факторы, влияющие на эндометриоз, связанные с беременностью и лактацией, остаются малоизученными.

В работе R.Porta проведена оценка возможной корреляции между продолжительностью лактации, послеродовой аменореей и болью у пациенток с ГИЭ. Проанализированы данные 123 женщин с ГИЭ, которые наблюдались на протяжении двух лет после родов, с продолжительностью лактации не менее 1 месяца. В подгруппе кормящих женщин не менее 9 месяцев констатировали значительное улучшение дисменореи (ВАШ 4, до беременности ВАШ 8). Все пациентки отметили долгосрочное уменьшение болевого симптома, что позволило им обойтись без гормональной терапии и снизить потребность в нестероидных противовоспалительных (НПВС) препаратах [165]. В исследовании D.Alberico и соавторов [163] была идентифицирована 131 женщина после хирургического лечения ГИЭ, которые отмечали до беременности симптомы хронической тазовой боли от умеренной до тяжелой, дисменореи, глубокой диспареунии, дисхезии. Через два года после родов 84% женщин (95% ДИ 77-90%) сообщили как минимум об одном умеренно-сильном болевом симптоме.

Таким образом, многофакторная природа эндометриоза, в большинстве случаев объясняющая только совокупность теорий, осложняет процесс изучения влияния беременности на эндометриоз. В связи с этим требуются дальнейшие исследования и разработка выбора оптимальных методов диагностики и лечения.

## **ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП**

### **2.1 Распределение обследованных на группы.**

В клиническое исследование была включена 121 беременная женщина после хирургического лечения ГИЭ лапароскопическим и робот-ассистированным доступом, которые в зависимости от перенесенного объема хирургического лечения были распределены на группы.

В 1-ю (основная) группу вошли 86 пациенток, которым выполнялось удаление эндометриоидного инфильтрата методом иссечения (71 пациентка), или проведена циркулярная резекция кишки с наложением аппаратного анастомоза конец – в конец (15 пациенток).

2-я группа (сравнение) включала 35 пациенток с (ГИЭ), которым проводилось хирургическое вмешательство по поводу эндометриоза, но без удаления эндометриоидных инфильтративных очагов различной локализации.

В качестве группы контроля (3-я группа) использовались данные течения беременности и родов у 65 пациенток без эндометриоза, которым проводилось хирургическое лечение, по поводу заболеваний, являющихся причиной бесплодия (патология маточных труб, синдром поликистозных яичников (СПКЯ)).

### **2.2. Клинико-anamнестическая характеристика исследуемых пациенток.**

Все пациентки, вошедшие в исследование, были репродуктивного возраста.

Возраст всех пациенток был в пределах от 19 до 41 года. Средний возраст пациенток в исследуемых группах составил  $31,7 \pm 3,9$ ,  $33,5 \pm 3,8$ ,  $33,0 \pm 3,5$  лет соответственно. Данные о возрастных категориях пациенток представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Характеристика пациенток по возрасту

Возраст пациенток	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	19-24 лет	2	2,4%	-	-	-
25-30 лет	28	32,9%	7	20,0%	14	21,5%
31-35 лет	41	47,1%	19	54,3%	36	55,4%
36-40 лет	14	16,5%	8	22,9%	14	21,5%
старше 40 лет	1	1,2%	1	2,9%	1	1,5%
Среднее значение	31,7±3,9	-	33,5±3,8	-	33,0±3,5	-
Всего	86		35		65	

Примечание. \* - Статистически значимых различий между группами по возрасту не получено ( $p > 0,05$  критерий ANOVA, Хи-квадрат).

Нами были исследованы антропометрические показатели женщин во время беременности в исследуемых группах. Индекс массы тела (ИМТ) по Броку пациенток в исследуемых группах находился в пределах нормативных значений. Среднее значение ИМТ для беременных первой группы составил 25,1 кг/м<sup>2</sup>, 24,4 кг/м<sup>2</sup> - для второй группы, и 25,1 кг/м<sup>2</sup> - для третьей.

Таким образом, при сравнении обследованных пациенток следует отметить их более молодой возраст. Выраженного ожирения не отмечено ни у одной пациентки.

Таблица 2. Показатели ИМТ по Броку беременных в исследуемых группах.

	1-я группа	2-я группа	3-я группа	p
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	25,1±2,5	24,4±2,9	24,7±2,5	0,4407
Me	25,1 (23,2-25,9)	24,4 (21,5-25,9)	25,1 (22,7-25,8)	

Примечание. – Статически значимых различий между группами не получено ( $p > 0,05$  критерий ANOVA, Круаскела-Уоллиса).

Характеристика экстрагенитальной заболеваемости у пациенток обследованных групп представлена в Таблице 2. В группе беременных с ГИЭ чаще

встречались заболевания кроветворной системы, представленное анемией почти у каждой третьей пациентки 1-й группы – 30 (34,9 %), и у каждой второй пациентки 2-й группы – 19 (54,3 %). В структуре заболеваний желудочно-кишечного тракта выявлялся хронический холецистит у каждой четвертой пациентки 1-й группы - 19 (22,4%) и у 5 (14,3%) - 2-й группы.

В структуре заболеваний органов зрения на первом месте была миопия различной степени тяжести, которая значимо чаще выявлялась у 15 (17,4 %) пациенток 1-й группы и у 10 (28,6 %) пациенток 2-й группы, в сравнении с 3-й группой – 4 (6,2%) ( $p < 0,05$ ). ВСД по гипотоническому типу была зарегистрирована у 17 (20 %) пациенток 1-й группы и у 4 (11,4%) пациенток 2-й группы, в то время как в 3-й группе не было зарегистрировано ни одного случая. Варикозное расширение вен нижних конечностей было зарегистрировано у 18 (21,2 %) пациенток 1-й группы, у 3 (8,6%) 2-й группы и у 8 (12,3%) 3-й группы. При этом, несмотря на выявленные отличия, последние были статистически незначимы ( $p > 0,05$ ). Доля пациенток с патологией эндокринной системы, в структуре которой диагностирован гипотиреоз, была выше в контрольной группе (16 - 24,6%) в сравнении с остальными группами ( $p < 0,05$ ). Патология сердца была диагностирована только в 3-й группе в одном наблюдении. Другие экстрагенитальные заболевания, такие как болезни желудочно-кишечного тракта, заболевания кроветворной системы, были выявлены у меньшего количества обследованных контрольной группы.

Таблица 3 — Частота и характер экстрагенитальных заболеваний у обследованных пациенток.

Заболевания	1-я группа		2-я группа		3-я группа		p1	p2	p3
	N=86	%	N=35	%	N=65	%			
Анемия различной степени тяжести	30	34,9	19	54,3	12	18,5	0,0515	0,0210	0,0004
Миопия различной степени тяжести	15	17,4	10	28,6	4	6,2	0,2014	0,0273	0,0074

Гипотиреоз	8	9,4	2	5,7	16	24,6	0,4762	0,0145	0,0053
Варикозное расширение вен нижних конечностей	18	21,2	3	8,6	8	12,3	0,0578	0,1519	0,5510
Холецистит	19	22,4	5	14,3	6	9,2	0,2946	0,0264	0,4668
ВСД по гипотоническому типу	17	20,0	4	11,4	0	0,0	0,2280	0,0068*	0,1511*
Патология сердечно-сосудистой системы	0	0	0	0	1	1,5	1,0000	0,7413*	0,8856*

Примечание: р1 - сравнение группы 1 с группой 2  
 р2 - сравнение группы 1 с группой 3  
 р3 – сравнение группы 2 с группой 3

Данные о сопутствующих гинекологических заболеваниях у обследованных пациенток представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Наличие и характер сопутствующей гинекологической патологии у исследуемых пациенток.

Заболевания	1 группа		2 группа		3 группа		р1	р2	р3
	N =86	%	N=3 5	%	N =65	%			
СПКЯ	0	0	0	0	22	33,8	1,0000	0,001*	0,0061*
Миома матки	1	1,2	0	0	0	0	0,9130*	0,8440*	1,0000*
Полипы эндометрия и цервикального канала	14	16,3	6	17,1	13	20	0,9086	0,5595	0,7242
Эктопия шейки матки	15	17,4	5	14,3	12	18,5	0,6616	0,8720	0,5852

Рак шейки матки	1	1,2	0	0	0	0	0,9130 *	0,84 40*	1,00 00
Патология маточных труб	0	0	0	0	43	66,1	1,0000	0,00 1*	0,00 43

Примечание: р1 - сравнение группы 1 с группой 2  
 р2 - сравнение группы 1 с группой 3  
 р3 – сравнение группы 2 с группой 3

В структуре гинекологической заболеваемости эктопия шейки матки и полипы эндометрия и цервикального канала встречались практически с одинаковой частотой во всех группах ( $p > 0,05$ ). Высокий процент бесплодия у пациенток 3-й группы определен широкой встречаемостью патологии маточных труб и синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) у 43 (66,1%) и 22 (33,8%) соответственно. Миома матки и рак шейки матки 1A2 стадии, pT1a2N0M0 встречались в двух наблюдениях в 1-й группе.

Таким образом, наиболее высокая частота гинекологических заболеваний была отмечена у пациенток 3-й группы – СПКЯ и патология маточных труб. Высокая частота экстрагенитальных заболеваний была отмечена у всех обследованных беременных, в большинстве наблюдений она была сочетанной. Однако у большинства пациенток 1-й и 2-й групп была выявлена высокая частота анемии легкой степени, вызванной меноррагиями на фоне ГИЭ, миопии различной степени тяжести и ВСД по гипотоническому типу.

Паритет: первобеременные в 1-й и во 2-й группах составили 61 (70,9 %) и 23 (65,7 %) пациентки, повторнобеременные составили 25 (29,1 %) и 12 (34,3 %) пациенток соответственно. Статистически значимых различий между 1-й и 2-й группами не обнаружено ( $p > 0,05$ ). В 3-й группе первобеременные составили 33 (50,8%) пациентки, повторнобеременные - 32 (49,2%) пациентки, частота встречаемости которых статистически значимо отличилась от остальных групп ( $p < 0,05$ ).

Количество репродуктивных потерь у обследованных пациенток представлены в таблице X. Частота самопроизвольных выкидышей была сопоставима во всех трех группах и составила 25 (29,1%) у пациенток 1-й группы, у 13 (37,1%) пациенток 2-й группы и у 14 (21,5%) пациенток 3-й группы ( $p > 0,05$ ). Практически у каждой третьей (27,7%) пациентки 3-й группы встречалась экопическая (трубная) беременность.

Таблица 5 — Репродуктивные потери у обследованных пациенток

Репродуктивные потери	1 группа		2 группа		3 группа		p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>
	N=86	%	N=35	%	N=65	%			
Самопроизвольный выкидыш (до 12 недель)	25	29,1	13	37,1	14	21,5	0,398 3	0,288 4	0,1083
Внематочная беременность (трубная) в анамнезе	0	0	0	0	22	33,8	1,000 0	0,000 1*	0,0223 *

Примечание: p<sub>1</sub> - сравнение группы 1 с группой 2  
p<sub>2</sub> - сравнение группы 1 с группой 3  
p<sub>3</sub> - сравнение группы 2 с группой 3

Также был проведен сравнительный анализ репродуктивной функции. Все пациентки в исследуемых группах страдали бесплодием (Таблица 6). Показатель частоты первичного и вторичного бесплодия в 1-й и во 2-й группах составил 61 (70,9%) и 22 (62,9 %) соответственно. Различий в частоте первичного и вторичного бесплодия в 1-й и во 2-й группах не выявлено ( $p > 0,05$ ). При этом значимо реже первичное и вторичное бесплодие встречалось в 3 группе - в 33 (50,8%) и 32 (49,2%) соответственно, в сравнении с 1-й группой ( $p < 0,05$ ).

Таблица 6 — Распределение пациенток по типу бесплодия

Бесплодие	1 группа (N=86)		2 группа (N=35)		3 группа (N=65)		p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>
	N=86	%	N=35	%	N=65	%			

Бесплодие первичное	61	70,9	22	62,9	33	50,8	0,327 6	0,022 4	0,218 7
Бесплодие вторичное	25	29,1	13	37,1	32	49,2	0,398 3	0,011 7	0,241 3

Примечание:  $p_1$  - сравнение группы 1 с группой 2  
 $p_2$  – сравнение группы 1 с группой 3  
 $p_3$  – сравнение группы 2 с группой 3

Продолжительность бесплодия у обследованных пациенток оценивалась до проведения хирургического лечения и составила от 18 месяцев до 60 месяцев. При этом средняя продолжительность бесплодия оказалась равной 24 месяцам. Статически достоверной разницы во всех группах по продолжительности бесплодия не установлено ( $p > 0,05$ ). Медианные значения продолжительности бесплодия у обследованных пациенток представлены в Таблице 7.

Таблица 7 — Продолжительность бесплодия в исследуемых группах

	Количество пациенток =n	Me (Q1:Q3)	P (критерий Манна-Уитни)
1 группа	86	36 (24;48)	$p_1 = 0,176$
2 группа	35	42 (33;48)	$p_2 = 0,261$
3 группа	65	44 (36;48)	$p_3 = 0,201$

Примечание:  $p_1$  - сравнение группы 1 с группой 2  
 $p_2$  - сравнение группы 1 с группой 3  
 $p_3$  – сравнение группы 2 с группой 3

Таким образом, у каждой третьей пациентки 1-й группы и у каждой третьей пациентки 2-й группы было выявлено самопроизвольное прерывание беременности до 12 недель. Кроме того, среди пациенток 1-й и 2-й групп распространенность первичного бесплодия была на высоком уровне. Длительность

бесплодия не отличалась между пациентками 1-й и 2-й групп и составила в среднем 36 месяцев и 42 месяца соответственно. Женщинам репродуктивного возраста с ГИЭ, планирующим беременность, необходима прегравидарная подготовка сразу после окончания адьювантной гормональной терапии и уточнения причин бесплодия и невынашивания беременности.

Особое внимание при анализе обращено на различные формы эндометриоза, определение степени вовлечения дистальных отделов кишечника. Согласно полученным интраоперационным данным, наиболее частой локализацией эндометриоидного инфильтрата в 1-й группе являлась ректовагинальная перегородка - в 37 (43%) наблюдениях. Второй по распространенности локализацией была проекция крестцово-маточных связок - в 24 (28%) наблюдениях. Наиболее частой локализацией колоректального эндометриоза являлась проекция ректосигмоидного отдела толстого кишечника - в 15 (17,4%) наблюдениях. Поражение сигмовидной кишки и терминального отдела подвздошной кишки имело место у 8 (9,3%) и двух (2,3%) пациенток соответственно.

Урогенитальный эндометриоз: инфильтрат мочевого пузыря выявлен у четырех (4,7%) пациенток 1-й группы, при этом вовлечение в эндометриодный инфильтрат мочеточников наблюдалось у 11 (12,7%) пациенток.

Таблица 8 — Локализация эндометриодного поражения

Локализация	1 группа (N=86)		2 группа (N=35)	
	Количество пациенток	%	Количество пациенток	%
Ректовагинальная перегородка	37	43	15	43
КМС с обеих сторон	24	28	2	5,7
Ректосигмоидный отдел	15	17,4	18	51,4
Сигмовидная кишка	8	9,3	0	0
Терминальный отдел подвздошной кишки	2	2,3	0	0

Мочевой пузырь	4	4,7	0	0
Мочеточники	11	12,8	0	0
Эндометриома левого яичника	23	26,7	11	31,4
Эндометриома правого яичника	14	16,3	8	22,9
Двусторонние эндометриомы яичников	11	12,8	16	45,7
Париетальная брюшина	22	25,6	12	34,3
Аденомиоз (диффузная форма)	62	72,1	16	45,7

Во 2-й группе наиболее часто в эндометриоидный инфильтрат вовлекался ректосигмоидный отдел толстого кишечника - в 18 (51,4%) наблюдениях. Поражение ректовагинальной перегородки встречалось в 15 (42,9%) наблюдениях. В меньшей степени в эндометриоидный инфильтрат вовлекались крестцово – маточные связки (КМС) - у двух (5,7%) больных. Длина кишечных эндометриоидных инфильтратов варьировалась от 30 до 45 мм, ширина – от 15 до 30 мм.

В 1-й группе пациенток эндометриодная киста левого яичника выявлена в 23 (26,7%) наблюдениях и в 14 (16,3%) наблюдениях эндометриодная киста правого яичника, во 2-й группе - в 11 (31,4%) и в 8 (22,9%) наблюдениях соответственно. Двусторонние эндометриоидные кисты выявлены у 11 (12,8%) пациенток в 1-й группе и у 16 (45,7%) - во 2-й группе.

Эндометриоидные гетеротопии париетальной брюшины были диагностированы у 22 (25,6 %) больных 1-й группы и у 12 (34,3 %) - во 2-й группе.

Признаки диффузной формы аденомиоза, диагностированные при проведении сонографической оценки миометрия, определялись у 62 (72,1 %) и у 16 (45,7%) пациенток 1-й и 2-й групп соответственно. Клиническая симптоматика ГИЭ у пациенток 1-й и 2-й групп на дооперативном этапе приведена в таблице 9.

Таблица 9 — Жалобы до операции

Клинические жалобы	1 группа (N=86)		2 группа (N=35)		P
	Количество пациенток	%	Количество пациенток	%	
Затруднение дефекации вне менструации	37	43,0	5	14,3	0,0026
Жидкий стул во время менструации	35	40,7	14	40	0,9435
Гематокезия	4	4,7	0	0	0,6674*
Метеоризм в период менструации	31	31,3	6	17,1	0,0407

Примечание: \* - различия статистически значимы (при  $p < 0,05$ ) по критерию Хи-квадрат по сравнению с соответствующим значением в группе 1 (критерий Хи-квадрат, \* Z-критерий).

Клинические проявления ГИЭ зависели от степени распространения и локализации патологического процесса. Основные симптомы ГИЭ были представлены хроническими тазовыми болями, затруднением дефекации вне менструации, диареей, гематокезией, а также диспареунией. В ходе исследования оценивались клинические проявления ГИЭ у пациенток в 1-й и во 2-й группах до проведения оперативного вмешательства.

У большинства пациенток заболевание проявлялось несколькими клиническими симптомами. Анализ проктологических жалоб показал, что наиболее распространенными жалобами у пациенток 1-й группы являлись: затруднение дефекации вне менструации – 37 (30,2%), жидкий стул и метеоризм в период менструации 35 (40,7%) и 31 (31,3) соответственно.

У пациенток 2-й группы жалобы, связанные с затруднением дефекации вне менструации и метеоризмом в период менструации, регистрировались у меньшего числа исследуемых: у 5 (14,3%) и у 6 (17,1%) пациенток соответственно. В

результате сравнения жалоб, связанных с жидким стулом во время менструации в ходе исследования не отмечено статистически достоверной разницы между двумя группами. Следует отметить, что у четырех (4,7 %) пациенток 1-й группы регистрировалась гематохезия, в то время как у пациенток 2-й группы подобные жалобы не наблюдались.

При прохождении анкетирования пациенткам с ГИЭ предлагалось провести оценку основных жалоб до оперативного вмешательства и в отдаленном послеродовом периоде в зависимости от длительности грудного вскармливания. О последнем подробно будет изложено в отдельной главе.

Основные жалобы пациенток (дисменорея, хронические тазовые боли, диспареуния) оценивались при помощи Визуальной Аналоговой Шкалы (ВАШ). В таблице 10 представлены медианные значения баллов основных жалоб пациенток с ГИЭ на дооперативном этапе.

Таблица 10 — Жалобы до операции

Жалобы	1-я группа (N=86)	2-я группа (N=35)	p Критерий Манна-Уитни
Дисменорея	7 (7; 8)	4 (4; 5)	<0,001
Диспареуния	7 (6; 7)	4 (4; 4)	<0,001
Хронические тазовые боли	7 (6; 7)	3 (3; 3)	<0,001

Примечание: \* - различия статистически значимы (при  $p < 0,05$ ) по критерию Манна Уитни по сравнению с соответствующим значением в группе 1.

Степень выраженности основных жалоб клинической симптоматики по медиане достоверно превышала целевые показатели (дисменорея, диспареуния, хронические тазовые боли) основных жалоб (7 и более баллов) у пациенток 1-й группы в сравнении с пациентками 2-й группы, у которых показатель болевых проявлений находился на низком уровне и не превышал 4 баллов ( $p < 0,05$ ).

### 2.3. Результаты хирургического лечения и репродуктивные исходы после адьювантной гормональной терапии.

В настоящее время принято считать, что течение ГИЭ имеет отчетливую клиническую симптоматику, но у части пациенток ГИЭ протекает без каких-либо клинических проявлений. Бессимптомная форма ГИЭ не требует хирургического лечения, а лишь динамического наблюдения, на время которого, может быть назначена длительная гормональная терапия.

Показанием для перехода от выжидательной тактики к оперативному вмешательству служит появление симптомов и прогрессирование эндометриoidных очагов.

Всем женщинам в исследуемых группах проводилось хирургическое лечение (Таблица 11). Показаниями к оперативному лечению в 1-й группе были проявления клинических симптомов, прогрессирование эндометриoidных очагов, отсутствие эффекта от ранее проведенной гормональной терапии, отсутствие наступления спонтанной беременности, неудачные попытки ВРТ в анамнезе, меноррагия, приводящая к анемии.

Таблица 11 — Распределение пациенток по объему выполненных операций по поводу эндометриоза

	1 группа (N=86)		2 группа (N=35)	
	Количество пациенток	%	Количество пациенток	%
Коагуляция / иссечение очагов эндометриоза	22	25,6	12	34,3
Удаление эндометриoidного инфильтрата КМС с обеих сторон	24	28	0	0
Удаление эндометриoidного инфильтрата ректовагинальной перегородки без вскрытия заднего свода влагалища	22	25,6	0	0
Удаление эндометриoidного инфильтрата ректовагинальной	15	17,4	0	0

перегородки со вскрытием заднего свода влагалища				
Резекция стенки мочевого пузыря	4	4,7	0	0
Удаление эндометриоидного инфильтрата дистального отдела мочеточника	11	12,8	0	0
Резекция терминального отдела подвздошной кишки	2	2,3	0	0
Резекция ректосигмоидного отдела толстой кишки	15	17,4	0	0
Удаление эндометриоидного инфильтрата сигмовидной кишки	8	9,3	0	0
Удаление капсулы эндометриоидной кисты правого яичника	14	16,3	8	22,3
Удаление капсулы эндометриоидной кисты левого яичника	23	26,7	11	31,4
Двустороннее удаление капсул эндометриоидных кист яичников	11	12,8	16	45,7

Показаниями к оперативному лечению во 2-й группе были отсутствие наступления спонтанной беременности, неудачные попытки ВРТ в анамнезе, наличие эндометриом более 5 см, сопровождавшихся дисменореей, меноррагия, приводящая к анемии.

В группе контроля хирургическое вмешательство выполнено по поводу бесплодия, обусловленного патологией маточных труб и эндокринным фактором (синдром поликистозных яичников).

Неотъемлимой частью хирургического лечения являлось разделение сращений между придатками, маткой и толстой кишкой. Впоследствии оценивалось состояние яичников и маточных труб. Пациенткам в обязательном порядке проводилась диагностика проходимости маточных труб (хромогидротубация) с применением контрастного раствора. Несмотря на выраженность сращений, проходимость маточных труб была установлена у всех пациенток в 1-й и во 2-й

группах. Кроме того, в условиях анатомических изменений органов малого таза, основополагающим этапом хирургического вмешательства колоректального эндометриоза была визуализация хода мочеточников, с последующим их выделением (уретеролизис).

В результате анализа количества и вида операций установлено, что пациенткам 1-й группы было выполнено удаление эндометриоидного инфильтрата крестцово-маточных связок (КМС) в 24 (28%) наблюдениях, удаление эндометриоидного инфильтрата ректовагинальной перегородки без вскрытия свода влагалища в 22 (25,6%) наблюдениях, со вскрытием - у 15 (17,4%) пациенток. Из 15 (17,4%) пациенток при вовлечении уrogenитального тракта в эндометриоидный инфильтрат у четырех (4,7%) - была выполнена частичная резекция стенки мочевого пузыря ввиду пенетрации инфильтрата до слизистого слоя, у 11 (12,8 %) - проводилось удаление уrogenитального эндометриоидного инфильтрата методом иссечения. Удаление эндометриоидного инфильтрата сигмовидной кишки методом иссечения выполнялось в 8 (9,3%) наблюдениях. Почти у каждой шестой - 17 (19,8%) пациентки произведена циркулярная резекция кишки с наложением анастомоза классической техникой. Циркулярная резекция ректосигмоидного отдела толстой кишки с наложением аппаратного анастомоза конец в конец применялась у 15 (17,4%) пациенток, резекция терминального отдела подвздошной кишки с наложением аппаратного анастомоза бок в бок применялась у двух (2,3%) пациенток.

Хирургическое лечение пациенткам 2-й группы проводилось по поводу эндометриоидных кист яичников более 5 см. Интраоперационно проводилась верификация инфильтративных очагов эндометриоза КМС (два наблюдения), ректовагинальной перегородки (у 15 больных), ректосигмоидного отдела толстой кишки (у 18 больных). Однако их удаление не проводилось ввиду отсутствия у пациенток выраженной клинической симптоматики и признаков прогрессирования инфильтративных очагов.

В 1-й и во 2-й группах отделение капсул эндометриоидных кист яичников проводилось техникой «stripping» в сочетании с коагуляцией/иссечением

поверхностных эндометриоидных очагов. В 3-й группе для лечения бесплодия применялась двусторонняя каутеризация яичников у 10 (15,4%) пациенток, у 12 (18,5%) - двусторонняя клиновидная резекция яичников. Односторонняя сальпингэктомия произведена 22 (33,8%) пациенткам, ранее перенесшим сальпингэктомию по поводу трубной беременности, и двусторонняя сальпингэктомия по поводу непроходимости маточных труб и гидросальпинкса с обеих сторон – 21 (32,3%) пациентке.

Одним из основных вопросов, касающихся лечения ГИЭ, является вопрос о необходимости гормональной терапии в послеоперационном периоде в зависимости от объема операции и репродуктивных планов.

Таблица 12 — Гормональное лечение после операции. сравнению с соответствующим значением в группе 1.

Гормональные препараты	1-я группа		2-я группа		P (критерий Хи-квадрат)
	N=86	%	N=35	%	
Диеногест (2 мг)	46	53,5,	15	42,8	0,289
аГнРГ (3,75 мг)	19	22,1	3	8,6	0,045
Низкодозированный комбинированный эстроген- гестанный контрацептивный препарат («Жанин»)	7	13,5	4	11,4	0,5928
Всего	72	83,7	22	62,8	0,0124

Примечание: \* - различия статистически значимы (при  $p < 0,05$ ) по критерию Хи-квадрат.

Как видно из данных, представленных в таблице 12, наиболее часто рекомендуемым препаратом являлся Диеногест, который принимали 46 (53,5 %) пациенток 1-й группы и 15 (42,8%) пациенток 2-й группы. Антагонисты гонадотропин - рилизинг гормона принимали 19 (22,1%) пациенток 1-й группы, а во 2-й группе только три (8,6%) пациентки ( $p < 0,05$ ). Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) применялись практически одинаково в обеих группах: в 1-й группе у 7 (13,5%) пациенток, и у четырех (11,4%) пациенток во 2-й группе. Длительность терапии определялась наличием и степенью распространенности ГИЭ (6 месяцев), а также репродуктивными планами и показаниями к проведению ВРТ (3-6 месяцев). У 14 (16,3%) из 1-й группы и у 13 (37,1%) пациенток из 2-й группы, которым было назначено гормональное лечение, курс гормонотерапии не был начат или завершен (побочные эффекты, плохая переносимость, немедицинские причины).

Также важной оказалась длительность периода наступления беременности от момента окончания применения адъювантной гормональной терапии у пациенток 1-й и 2-й групп, данные которых представлены в таблице, приведенной ниже.

Таблица 13 — Сроки наступления беременности

	Количество пациенток =n	Me (Q1:Q3)	P (критерий Краскела-Уоллиса)
1 группа	86	12 (6;18)	p1 = 0,863
2 группа	35	12 (6;18)	p2 = 0,001
3 группа	65	24 (12;36)	p3 = 0,007

Примечание: p1 - сравнение группы 1 с группой 2  
 p2 - сравнение группы 1 с группой 3  
 p3 – сравнение группы 2 с группой 3

Анализируя сроки наступления беременности с момента окончания адьювантной терапии было выявлено, что в 1-й и во 2-й группах средний период наступления беременности статистически не отличался и составил  $13,8 \pm 10,9$  и  $13,2 \pm 9,4$  месяцев (медиана 6;18 месяцев). Средние сроки наступления беременности в группе контроля оказались значимо длительнее и составили  $26,3 \pm 18,1$  месяцев (медиана 12;36 месяцев).

Основным критерием оценки эффективности оперативного лечения пациенток, планирующих беременность, служило наступление беременности. При сравнительном анализе репродуктивных исходов было установлено, что частота наступления спонтанной беременности и в результате ВРТ в 1-й и во 2-й группах различалась незначительно ( $p > 0,05$ ), тогда как статистически значимые различия были отмечены при сравнении с группой контроля ( $p < 0,05$ ). В таблице 14 представлены результаты анализа показателей репродуктивных исходов у пациенток в исследуемых группах.

Таблица 14 — Частота наступления беременности

	1 группа (N=86)		2 группа (N=35)		3 группа (N=65)		p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>
	N =86	%	N=3 5	%	N =65	%			
Беременность спонтанная	49	57	16	45,7	19	29,2	0,3276	0,0224	0,0118
Беременность после ВРТ	37	43	19	54,3	46	70,8	0,3983	0,0117	0,0247

Примечание: p<sub>1</sub> - сравнение группы 1 с группой 2  
 p<sub>2</sub> - сравнение группы 1 с группой 3  
 p<sub>3</sub> – сравнение группы 2 с группой 3  
 критерий Хи-квадрат.

У пяти женщин 1-й группы наступила беременность двойней, закончившаяся без перинатальных осложнений.

В 1-й группе пациенток, у которых беременность наступила в результате ВРТ, у 17 (45,9 %) - беременность наступила с 1-й попытки, у 12 (32,4 %) – со 2-й попытки и у 8 (21,6 %) – с 3-й попытки. Из 2-й группы четыре (21,1 %) забеременели с 1-й попытки, 11 (57,9 %) пациенток – со 2-й попытки и 4 (21,1 %) – с 3-й попытки. Среди пациенток 3-й группы, забеременевших в результате ВРТ, у 26 (56,5 %) беременность наступила с 1-й попытки и у 20 (43,5 %) со 2-й попытки.

Таким образом, инфильтративная форма эндометриоза занимает особое место среди других эндометриоидных поражений, так как от глубины инвазии во многих случаях зависят особенности клинической картины заболевания, диагностики и дальнейшей тактики ведения для реализации репродуктивной функции женского организма.

Несмотря на инвазивный рост эндометриоидных очагов, затрагивающих различные анатомические структуры органов малого таза и соседние органы, заболевание может протекать как симптомно, так и без выраженной клинической симптоматики. Бессимптомная форма ГИЭ не требует хирургического лечения. Таким больным показано лишь динамическое наблюдение. Хирургическое удаление инфильтративных очагов эндометриоза следует предлагать пациенткам при симптомном течении заболевания [206]. Но при этом, хирургическое удаление инфильтративных очагов эндометриоза не оказывает отрицательного влияния на частоту наступления спонтанных беременностей.

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1. ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ У ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОК

Изучение особенностей гестационного периода, методов родоразрешения, перинатальных исходов, а также морфофункциональное состояние плаценты было направлено на идентификацию комплексов неблагоприятных факторов, течения беременности и родов у пациенток с ГИЭ, как беременных группы высокого риска. Течение настоящей беременности было осложненным во всех группах, причем в большинстве наблюдениях осложнения были сочетанными.

Таблица 15 — Частота и структура осложнений беременности

Акушерские осложнения	1-я группа		2-я группа		3-я группа		P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	ОР 95% ДИ по отношению к контрольной группе	
	N=8 6	%	N=35	%	N=6 5	%				P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>
Ранний токсикоз легкой степени	47	54,7	24	68,6	23	35,4	0,1458	0,0172	0,0011	1,56 (1,07 – 2,29)	2,02 (1,37 – 2,98)
Угроза прерывания беременности и до 12 недель	37	43	18	51,4	19	29,2	0,4020	0,0778	0,0313	1,5 (1,13 – 2,87)	2 (2,46 – 5,61)

Примечание: p<sub>1</sub> - сравнение группы 1 с группой 2.  
 p<sub>2</sub> - сравнение группы 1 с группой 3.  
 p<sub>3</sub> - сравнение группы 2 с группой 3.  
 (критерий Хи-квадрат)

Анализ течения первого триместра беременности показал статистически значимое увеличение осложненного течения беременности у пациенток с ГИЭ в отличии от контрольной группы (p<0,05). Частота раннего токсикоза легкой

степени при наличии эндометриоза в 1,5 раза (OR= 1,56 95% Д.И. (1,07 - 2,29)  $p=0,017$ ) в 1-й группе и в 2 раза (OR=2,02 95% Д.И. (1,37 - 2,98)  $p=0,0011$ ) во 2-й группе больше по сравнению с беременными без эндометриоза.

Частота угрозы прерывания беременности (до 12 недель) в первом триместре при наличии эндометриоза в 1,5 раза в 1-й группе (OR= 1,5 95% Д.И. (1,13 - 2,87)  $p=0,007$ ) и в 2 раза (OR= 1,8 95% Д.И. (2,46 - 5,61)  $p<0,001$ ) во 2-й группе больше по сравнению с беременными без эндометриоза.

Таким образом, учитывая вышеописанные результаты, следует заключить, что выявлена более выраженная тенденция к неблагоприятному течению первого триместра гестации у пациенток из 2-й группы.

Во время второго триместра гестации в 1-й группе у 21 (24,4 %) беременной и у 12 (34,2%) из 2-й группы наблюдалось статистически значимое повышение частоты угрозы самопроизвольного прерывания беременности с 16 недель до 22 недель почти в 2 раза (OR 1,78 ДИ 95% (1,25 - 3,45)) и в 2,5 раза (OR 2,5 ДИ 95% (1,25 - 3,45)) относительно 3-й группы, у которых данные показатели составили 9 (13,8%) ( $p<0,05$ ). Беременные были госпитализированы в акушерские стационары для интенсивной терапии, направленной на пролонгирование беременности.

Таблица 16 — Частота и структура осложнений во втором триместре беременности у обследованных пациенток.

Акушерские осложнения	1-я группа		2-я группа		3-я группа		$p_1$	$p_2$	$p_3$	OR 95% ДИ	
	N=86	%	N=35	%	N=65	%				$P_2$	$p_3$
Угроза позднего прерывания беременности (16-22 недель)	21	24,4	12	34,3	9	13,8	0,289	0,095	0,027	1,76 (0,87 - 3,59)	2,5 (1,25 - 3,45)

Гестационная артериальная гипертензия	13	15,1	6	17,1	4	6,2	0,786	0,068	0,121	2,49 (0,85 - 7,27)	2,32 (0,67 - 8,09)
Истмико-цервикальная недостаточность 16-21 недель (длина шейки матки $\leq$ 25 мм)	16	18,6	0	0,0	3	4,6	0,104	0,005	0,672	4,08 (1,24 - 13,41)	0,62 (0,07 - 5,73)
Предлежание плаценты 16-28 недель	12	14	4	11,4	3	4,6	0,700	0,042	0,257	2,86 (0,78 - 10,28)	2,02 (0,49 - 6,98)
Фетоплацентарная недостаточность	22	25,6	12	34,3	9	13,8	0,351	0,067	0,0269	2,1 (1,81 - 3,17)	3,5 (1,83 - 6,28)
Гестационный сахарный диабет (диетотерапия)	8	9,3	7	20,0	5	7,7	0,154	0,724	0,1052	1,22 (0,42 - 3,57)	2,6 (0,89 - 7,59)
Железодефицитная анемия легкой и средней степени	30	34,9	19	54,3	16	24,6	0,052	0,168	0,0037	1,43 (0,86 - 2,4)	2,21 (1,31 - 3,72)

Примечание:  $p_1$  – сравнение группы 1 с группой 2.  
 $p_2$  - сравнение группы 1 с группой 3.  
 $p_3$  - сравнение группы 2 с группой 3.  
(критерий Хи-квадрат, \* Z-критерий)

Из таблицы 16, отражающей характер и частоту акушерских осложнений во втором триместре, видно, что распространенной патологией являлась железодефицитная анемия легкой и средней степени тяжести, которая встречалась у женщин во всех исследуемых группах, однако в 2 раза чаще (ОР=2,21, ДИ 95% 1,31 - 3,72)) во 2-й группе в сравнении с пациентками 1-й и 3-й групп соответственно ( $p < 0,05$ ). Во втором триместре беременности во всех

группах, начиная с 16 недель гестации, наблюдалось предлежание плаценты. Наибольший процент встречаемости данного осложнения зарегистрирован в 1-й и во 2-й группах: у 12 (14 %) и у четырех (11,4 %) беременных, более чем в 2 раза чаще ( $OR=2,86$  ДИ 95% 0,89 - 10,28,  $OR= 2,06$  ДИ 95% 0,49 - 6,98)) чем в 3-й группе. При этом, в 25-27 недель беременности миграция плаценты произошла у четырех (4,7 %) беременных из 1-й группы и у двух (5,7 %) из 2-й группы. В группе контроля миграция плаценты наблюдалась в одном наблюдении.

Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) была диагностирована у 16 (18,6 %) беременных 1-й группы. Это в 4 раза чаще ( $OR=4,08$  Д.И. 95 % (1,24 - 13,41)  $p<0,05$ ), чем в 3-й группе. Во 2-й группе такое осложнение не зарегистрировано. Нехирургическая коррекция ИЦН с использованием разгружающих акушерских пессариев проводилась в сроках от 16 до 21 недели, и лишь у одной пациентки проведена хирургическая коррекция путем наложения швов на шейку матки вагинальным доступом в сроке 16 недель гестации.

Гестационный сахарный диабет (ГСД), корригирующийся диетотерапией, впервые выявленный во втором триместре, наблюдался в 1,2 раза (1,22 (0,42 - 3,57)) и 2,6 раза (2,6 (0,89 - 7,59)) чаще в 1-й и во 2-й группах в сравнении с 3-й группой. При этом, несмотря на выявленные отличия сравниваемого осложнения, последние были статистически незначимы ( $p>0,05$ ). Все беременные благополучно осуществляли коррекцию гипергликемии путем диетотерапии с ведением дневников контроля гликемии натощак, до и через час после приема пищи. Дополнительной инсулинотерапии им не потребовалось.

Обследованные пациентки в большинстве были нормотензивные. Несмотря на наличие гестационной артериальной гипертензии (АГ) в 1-й и во 2-й группах – в 13 (15,1%) и 6 (17,1%) наблюдениях, статических различий между этими группами и относительно 3-й группы (4 – 6,2 %) получено не было ( $p>0,05$ ). Средние значения систолического артериального давления (САД) у беременных 1-й группы составила  $159,2 \pm 4,1$  мм.рт.ст., диастолического (ДАД)  $95,9 \pm 2,1$  мм рт ст. Во 2-й группе САД составило  $158,4 \pm 4,8$  мм.рт.ст., диастолическое (ДАД)  $97,2 \pm 3$ . В 3-й группе средние значения (САД) составили  $158,5 \pm 4,6$  мм.рт.ст.

У всех пациенток проводилась терапия, направленная на снижение артериального давления. Однако у 6 и пяти беременных 1-й и 2-й групп отмечено присоединение умеренной преэклампсии, которая выражалась в повышении АД до 160/100 мм.рт.ст., рефрактерной к проводимой антигипертензивной терапии, протеинурией (<0,5 г/л) и отеками. У беременных 3-й группы течение гестации не сопровождалось такими осложнениями. Досрочное родоразрешение, связанное с преэклампсией в сроке 32 недели беременности потребовалось одной беременной из 1-й группы. У остальных пациенток преждевременное родоразрешение проводилось в сроках от 34 до 36 недель беременности.

Таблица 17 — Частота и структура осложнений в третьем триместре беременности у исследуемых пациенток

Акушерские осложнения	1 группа		2 группа		3 группа		p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>	ОР 95% ДИ	
	N=86	%	N=35	%	N=65	%				P2	P3
Преждевременные роды от 34 до 36 недель (ПРПО)	9	10,5	5	14,3	2	3,07	0,5738	0,0624	0,0779	3,13 (1,27 - 3,06)	4,6 (1,51 - 4,71)
Преждевременные роды 32 недели (ПРПО)	2	2,3	0	0	0	0	0,8280	0,6993	1,0000	1,53 (0,14 - 16,5)	-
Преждевременная отслойка плаценты ПОНРП 34 недель.	1	1,2	2	5,7	0	0	0,2680	0,8440	0,4156	0,76 (0,05 - 12)	3,71 (0,35 - 39,54)
Преэклампсия (умеренная)	6	7	5	14,3	0	0	0,2647	0,2777	0,0874	4,59 (0,57 - 37,18)	9,29 (1,13 - 76,39)
Гестационный сахарный диабет	8	9,3	7	20,0	5	7,7	0,1537	0,7242	0,1052	1,22 (0,42 - 3,57)	2,6 (0,89 - 7,59)

Железодефицитная анемия легкой степени	36	41,9	19	54,3	16	24,6	0,2147	0,0236	0,0037	1,43 (0,86 - 2,4)	2,21 (1,31 - 3,72)
Предлежание плаценты	8	9,3	2	5,7	2	3,1	0,4762	0,1030	0,5565	3,02 (0,66 - 13,76)	1,86 (0,27 - 12,62)
Фетоплацентарная недостаточность (компенсированная)	20	23,3	10	28,6	9	13,8	0,5511	0,1345	0,0958	1,68 (0,82 - 3,44)	2,06 (0,93 - 4,6)
Хроническая плацентарная недостаточность с 28 недель	2	2,3	2	5,7	0	0,0	0,4265	0,6993	0,4156	0,76 (0,05 - 12)	3,71 (0,35 - 39,54)
Аntenатальная гибель плода от 28 до 41 недели	2	2,3	2	5,7	0	0	0,4265	0,6993	0,4156	0,76 (0,05 - 12)	3,71 (0,35 - 39,54)
Холестаз беременных	4	4,7	6	17,1	1	1,5	0,0672	0,2571	0,0191	3,06 (0,35 - 26,72)	11,14 (1,4 - 88,91)

Примечание: p1 – сравнение группы 1 с группой 2.  
 p2 - сравнение группы 1 с группой 3.  
 p3 - сравнение группы 2 с группой 3.  
 (критерий Хи-квадрат, \* Z-критерий)

Из приведенных в таблице 17 данных видно, что течение третьего триместра беременности сравнительно часто осложнялось преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО), который инициировал преждевременные роды. Их частота в сроке гестации от 34 до 36 недель беременности встречалась в 3 раза (3,13 (1,27 - 3,06)) чаще у 9 (10,5 %) беременных из 1-й группы (среди которых 3 беременности двойней), и более, чем в 4 раза (4,6 (1,51 - 4,71)) чаще у пациенток

из 2-й группы в сравнении с 3-й группой ( $p < 0,05$ ). У двух (2,3 %) беременных из 1-й группы преждевременные роды произошли в 32 недели беременности и были родоразрешены путем кесарева сечения.

В свою очередь в третьем триместре была отмечена тенденция к увеличению числа преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП) при сроке гестации 34 недели, которая встретилась во 2-й группе беременных в 3 раза ( $OR = 3,71$   $0,35 - 39,54$ ) чаще, чем в 1-й группе. Данное осложнение в 1-й группе было выявлено только в одном наблюдении, в то время как в 3-й группе данное осложнение не было зарегистрировано. Досрочное родоразрешение у всех беременных с ПОНРП проводилось в экстренном порядке. В целом статистически значимых межгрупповых различий по частоте выявления данного осложнения выявлено не было.

Изучение структуры акушерских осложнений показало, что риск фетоплацентарной недостаточности (ФПН) при наличии инфилтративного эндометриоза возрастал в 2 раза ( $OR = 2,1$  ДИ 95% 1,81 - 3,17)) у 22 (25,6 %) и в 3,5 раза ( $OR = 3,5$  ДИ 95% 1,23 - 6,28)) у 12 (34,3 %) беременных в 1-й и во 2-й группах по сравнению с таковой в контрольной группе - 9 (13,8%). Между тем несмотря на имеющуюся высокую тенденцию данного осложнения в группах пациенток с ГИЭ в сравнении с контрольной группой, статистически значимых различий выявлено не было.

Несмотря на то, что все беременные получали этиотропную терапию направленную на предотвращение прогрессирования ФПН в стационарных условиях, у двух (2,3 %) беременных из 1-й группы при сроке 34 и 41 неделя и у двух (5,7%) беременных из 2-й группы при сроке гестации 28 и 34 недели беременности декомпенсация ФПН привела к антенатальной гибели плодов. В остальных наблюдениях на фоне проведенной терапии беременность удалось пролонгировать с исходом рождения маловесных детей к доношенному сроку гестации. В 3-й группе не было зарегистрировано ни одного случая антенатальной гибели плода.

Внутрипеченочный холестаз беременных встречался в 11 раз чаще (ОР=11,14 ДИ 95% 1,4 - 88,91)) во 2-й группе. В 1-й группе была отмечена тенденция к увеличению внутрипеченочного холестаза беременных (ОР=3,06 ДИ 95% 0,35 - 26,72)), при этом в 3-й группе данное осложнение было зарегистрировано только в одном наблюдении.

Прибавка в массе тела во время беременности также была учтена в качестве возможного коварианта. Так, гестационное увеличение массы тела во всех группах составило от 10 кг до 16 кг. Наибольшая прибавка в весе отмечена во 2-й группе беременных -  $17,32 \pm 4,1$  кг. Оптимальные показатели были в 1-й ( $12,21 \pm 4,5$ ) и в 3-й ( $12,43 \pm 4,7$  кг) группах беременных.

Таким образом, в совокупности выявлено, что с прогрессированием беременности изменяется количество акушерских осложнений в сторону их повышения при наличии эндометриоза, независимо от лечебной тактики. При наличии эндометриозной болезни отмечается тенденция к увеличению таких осложнений как ФПН, ПОНРП, предлежание плаценты, гестационная АГ, ГСД. Наименее благополучной является группа с неудаленным ГИЭ. У беременных из этой группы значительно чаще, чем в 1-й и 3-й группах наблюдались такие осложнения беременности как угроза самопроизвольного выкидыша до 12 недель (почти в 2 раза), угроза самопроизвольного выкидыша на сроке 16-22 недели (в 2 раза), ранняя умеренная преэклампсия (в 9 раз), преждевременные роды (более, чем в 4 раза), железодефицитная анемия (в 2 раза), холестаз беременных (в 11 раз). На фоне других осложнений в 4 раза чаще ИЦН встречалась только в группе беременных после хирургического лечения ГИЭ по сравнению с остальными группами.

### **3.2 Факторы риска, влияющие на частоту наступления беременности после адъювантной гормональной терапии и развитие акушерских осложнений у пациенток с ГИЭ**

Выявление конкретных факторов, влияющих на частоту наступления беременности у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием, и последующая их коррекция зачастую способствуют достижению реализации репродуктивной функции. После оперативного лечения в зависимости от объема операции и репродуктивных планов 121 пациентке с ГИЭ была назначена адъювантная гормональная терапия агонистами гонадотропин-рилизинг гормонов (аГнРГ), Диенгестом и комбинированными оральными контрацептивами (КОК). Проведена сравнительная оценка частоты наступления беременности у женщин ГИЭ в зависимости от длительности применения адъювантной гормональной терапии. Для этого был проведен корреляционный анализ Спирмена взаимосвязи длительности применения гормональной терапии и частоты наступления беременности ( $R=-0,52$   $p<0,001$ ) (таблица 18).

Таблица 18 — Частота наступления беременности в зависимости от длительности адъювантной гормональной терапии

1-я и 2-я группы – 121 пациентка	Период наступления беременности	
	В течение 12 месяцев включительно	В течение более, чем 12 месяцев
Отсутствие или непродолжительное применение гормональной терапии (n=78)	26 (33,3 %)	52 (66,7 %)
Гормональная терапия более 6 месяцев (n=43)	41 (95,3 %)*	2 (4,7 %)
Всего	67	54

Примечание: \* - различия статистически значимы (при  $p<0,05$ ) по критерию Х-квадрат по сравнению с соответствующим значением в группе 1.

Показатели частоты наступления беременности в зависимости от длительности применения гормональной терапии, представленные в таблице 18, демонстрируют высокую частоту наступления беременности в течение одного года у пациенток с долгосрочной гормональной терапией. Отмечена статистически значимо большая частота наступления беременностей у 41 (95,3%) пациентки с

продолжительным режимом приема гормональных препаратов в течение 12 месяцев, завершившихся родами. Лишь у двух (4,7 %) пациенток с продолжительным режимом приема гормональных препаратов период до наступления беременности составил более 12 месяцев.

У остальных пациенток наблюдались некоторые различия в отношении частоты и периода наступления беременности, завершившихся родами, в зависимости от назначения гормональных препаратов или их отсутствия. Количество пациенток с отсутствием и с непродолжительным применением гормональной терапии (менее 5 месяцев) составило 78 (64,5 %). При этом, у 26 (33,3 %) пациенток беременность наступила в течение 12 месяцев, в то время как у 52 (66,7 %) пациенток период времени до наступления беременности составил более 12 месяцев.

Таблица 19 — Факторы риска, влияющие на частоту наступления беременности в зависимости от длительности адъювантной гормональной терапии

1-я и 2-я группа – 121 пациентка	Гормональная терапия более 6 месяцев (n=43)	Отсутствие или непродолжительное применение гормональной терапии (n=78)	Отношение шансов	Относительный риск	P
Наступления беременности в течение 12 мес.	41 (95,3 %)	26 (33,3 %)	41 (9,19 - 182,9)	2,86 (2,08 - 3,94)	<0,001

Примечание: различия достоверны при  $p < 0,05$

Таким образом, при анализе полученных результатов установлено, что оптимальная продолжительность гормонального лечения в послеоперационном периоде составляет не менее 6 месяцев, что достоверно чаще способствует сокращению периода времени до наступления беременности (в течение 12 месяцев) более чем в 2 раза (OR 2,86, ДИ 95% CI 2,08 - 3,94)) по сравнению с непродолжительным лечением, и также по сравнению с отсутствием гормональной терапии (Таблица 19). Корреляционный анализ Спирмена выявил отрицательную

умеренную зависимость между длительностью применения гормонального лечения и периодом наступления беременности  $R = -0,629$  ( $p < 0,001$ ).

В своем исследовании мы попытались выявить факторы, которые могут приводить к осложненному течению беременности у пациенток 1-й и 2-й групп. На основании результатов наблюдения за течением беременности у 121 пациентки после лечения ГИЭ были выявлены факторы риска развития акушерских осложнений. В данном разделе представлены результаты статистического многофакторного анализа рисков целевых показателей. Оценка статистической значимости влияния факторов на бинарную целевую переменную осуществлялась с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона. Таким образом, были получены значимые факторы, влияющие на развитие акушерских осложнений в 1-й группе беременных, представленные в таблице 20.

Таблица 20 — Факторы, влияющие на развитие акушерских осложнений в 1-й группе. (абсолютный риск, изменение риска, относительный риск).

Факторы	Есть фактор	Нет фактора	P (Хи-квадрат)	Отношение шансов	Относительный риск
Угроза самопроизвольного выкидыша до 12 недель					
Удаление эндометриоидного инфильтрата ректовагинальной перегородки со вскрытием свода влагалища (n=15)	80 %	35,2%	0,0122	3,05 (1,25 - 7,45)	2,27 (1,12 - 3,23)
Угроза позднего самопроизвольного выкидыша в 16-22 недель					
Удаление эндометриоидного инфильтрата КМС (n=24)	54,2 %	13 %	0,0262	2,75 (2,15 - 13,36)	4,16 (2,15 - 4,45)
Преждевременные роды					
ВРТ	21,6 %	6,1 %	0,0242	3,75 (1,05 - 13,36)	3,54 (1,15 - 2,95)
ИЦН	31,3 %	8,6 %	0,0275	6,88 (1,7 - 27,75)	3,63 (2,67 - 7,36)

ИЦН					
Удаление эндометриоидного инфильтрата ректовагинальной перегородки со вскрытием свода влагалища (n=15)	46,7 %	12,7 %	0,0021	6,03 (1,76 - 20,66)	3,67 (1,63 - 9,02)
Удаление эндометриоидного инфильтрата ректовагинальной перегородки без вскрытия свода влагалища (n=22)	41 %	11 %	0,0332	5,54 (1,32 - 23,3)	3,72 (1,42 - 6,4)
Преэклампсия					
ВРТ	10,8 %	4,1 %	0,0332	5,54 (1,32 - 23,3)	2,63 (1,42 - 5,41)

Примечание: различия достоверны при  $p < 0,05$

В 1-й группе беременных наблюдались следующие факторы риска развития акушерских осложнений: риск развития самопроизвольного выкидыша до 12 недель после удаления эндометриоидного инфильтрата со вскрытием свода влагалища увеличивается более, чем в 2 раза (OR 2,27 95% ДИ 1,12 - 3,23,  $p = 0,0122$ ).

При анализе факторов риска, влияющих на угрозу позднего самопроизвольного выкидыша выявлено, что статистически значимо увеличивается риск данного осложнения после иссечения эндометриоидного инфильтрата КМС более, чем в 4 раза (OR 4,16 95 % ДИ 2,15 - 4,45,  $p=0,0262$ ).

Риск преждевременных родов увеличивается более, чем в 3 раза (OR 3,63 95% ДИ 2,67 - 7,36,  $p=0,0275$ ) при ИЦН.

Для такого осложнения беременности, как ИЦН также выявлено несколько значимых факторов риска. При выполнении хирургического лечения ГИЭ в объеме удаления эндометриоидного инфильтрата ректовагинальной перегородки со вскрытием и без вскрытия свода влагалища риск ИЦН увеличивается более, чем в 3 раза (OR 3,67 95 % ДИ 1,63 - 9,02, 0,0021), (OR 3,72 95% ДИ 1,42 - 6,4).

При применении ВРТ риск преждевременных родов и преэклампсии увеличивается более, чем в 3 раза (ОР 3,54 95% ДИ 1,15 - 2,95, 0,0242) и в 2,63 раз (ОР 2,63 95% ДИ 1,42 - 5,41, 0,0332) соответственно.

Из представленных факторов риска у пациенток 1-й группы обращает на себя внимание, что фактор, означающий повышение риска, связанный с иссечением эндометриоидного инфильтрата различной локализации со вскрытием и без вскрытия свода влагалища присутствовал при угрозе самопроизвольного выкидыша в 1-м и во 2-м триместрах, ИЦН, тогда как в развитии других акушерских осложнений мы такой связи не нашли. Далее был проведен анализ факторов риска развития акушерских осложнений у пациенток 2 группы, результаты которого отражены в таблице 21.

Таблица 21 — Ключевые факторы, влияющие на развитие акушерских осложнений во 2-й группе (абсолютный риск, изменение риска, относительный риск)

Факторы	Есть фактор	Нет фактора	P (Хи-квадрат)	Отношение шансов	Относительный риск
Угроза самопроизвольного выкидыша до 12 недель					
Эндометриоидный инфильтрат ректовагинальной перегородки (n=15)	80 %	30 %	0,0351	4,5 (1,06 - 19,11)	2,67 (1,01 - 5,73)
Угроза самопроизвольного выкидыша в 16-22 недель					
Эндометриоидный инфильтрат ректосигмоидного отдела толстой кишки (n=18)	55,6 %	11,8%	0,0296	7,54 (0,81 - 69,91)	4,71 (3,72 - 29,23)
Преждевременные роды					
ВРТ	21,1%	6,3 %	0,0212	6,92 (0,73 - 65,26)	3,34 (1,12 - 3,04)

Эндометриоидный инфильтрат ректосигмоидного отдела толстой кишки (n=18)	22,2%	5,9 %	0,0538	9,17 (1,41 - 59,59)	3,76 (1,42 - 7,82)
Преэклампсия					
Аденомиоз	25 %	5,3 %	0,0249	8 (0,79 - 81,33)	4,71 (1,23 - 4,95)
Эндометриоидный инфильтрат ректосигмоидного отдела толстой кишки	22,2 %	5,9 %	0,0538	9,17 (1,41 - 59,59)	3,76 (1,42 - 7,82)

Примечание: различия достоверны при  $p < 0,05$

При анализе акушерского риска во 2-й группе выявлено, что риск возникновения самопроизвольного выкидыша до 12 недель при наличии эндометриоидного инфильтрата ректосигмоидного отдела толстой кишки увеличивается более, чем в 2 раза (ОР 2,67 95 % ДИ 1,01 - 5,73,  $p = 0,0351$ ).

Риск возникновения угрозы самопроизвольного выкидыша в 16-22 недели беременности увеличивается у беременных с эндометриоидным инфильтратом ректосигмоидного отдела толстой кишки более, чем в 4 раза (ОР 4,71 95% ДИ 3,72 - 29,23,  $p = 0,0296$ ).

Риск преждевременных родов увеличивается у пациенток при наличии эндометриоидного инфильтрата ректосигмоидного отдела толстой кишки более, чем в 3 раза (ОР 3,76 95% ДИ 1,42 - 7,82,  $p = 0,0538$ ), а также после применения ВРТ более, чем в 3 раза (ОР 3,34 95% ДИ 1,12 - 3,04,  $p = 0,0212$ ).

Риск преэклампсии возрастает у пациенток с эндометриоидным инфильтратом ректосигмоидного отдела толстой кишки более, чем в 3 раза (ОР 3,76 95% ДИ 1,42 - 7,82,  $p = 0,0538$ ), а также с аденомиозом более, чем в 4 раза (ОР 4,71 95% ДИ 1,23 - 4,95)  $p = 0,0249$ )).

Среди пациенток 3–й группы каких либо рисков, обуславливающих акушерские осложнения, не наблюдалось.

Таким образом, хирургическое лечение эндометриоидного инфильтрата КМС и ректовагинальной перегородки со вскрытием и без вскрытия свода влагалища является фактором угрозы прерывания беременности, ИЦН. Наличие неудаленного эндометриоидного инфильтрата ректовагинальной перегородки и ректосигмоидного отдела толстой кишки является фактором угрозы прерывания беременности, преждевременных родов, преэклампсии.

### **3.3 Методы родоразрешения, оценка частоты и структуры осложнений в родах**

В акушерских клиниках МОНИИАГ были родоразрешены 17 беременных с ГИЭ, и в роддомах по месту жительства, а также в других регионах России - 104 пациенток.

Средний срок родоразрешения в изучаемых группах составил: в 1-й группе -  $37,2 \pm 1,8$  недель; во 2-й группе -  $38,2 \pm 1,6$  недель; в 3-й группе -  $38,5 \pm 1,4$  недель. ( $p > 0,05$ , критерий ANOVA).

Методы родоразрешения обследованных пациенток представлены в таблице 22, из которой видно, что роды через естественные родовые пути проведены у 45 (52,3%) пациенток 1-й группы, у 17 (48,5%) пациенток 2-й группы и в большинстве наблюдений у 54 (83,1%) пациенток 3-й группы ( $p < 0,05$ ), причем во всех наблюдениях имело место спонтанное начало родов. В трех наблюдениях самопроизвольные преждевременные роды в сроке гестации 36 недель и 5 дней произошли в 1-й группе, причиной которых явилось их спонтанное начало.

При оценке частоты оперативного родоразрешения в группах отмечено, что частота кесарева сечения выше у пациенток 1-й и 2-й групп: 41 (48,2 %) и 18 (51,4 %) соответственно, чем в 3-й группе - 16,9% (11 наблюдений) ( $p < 0,05$ ).

Таблица 22 — Методы родоразрешения у обследованных пациенток

Метод родоразрешения	1 группа		2 группа		3 группа		p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>
	N=86	%	N=35	%	N=65	%			
Роды через естественные родовые пути	45	52,3	17	48,5	54	83,1	0,827	0,0003	0,0035
Оперативное родоразрешение	41	47,7	18	51,4	11	16,9	0,827	0,0003	0,0035

Примечание: p<sub>1</sub> – сравнение группы 1 с группой 2.  
 p<sub>2</sub> - сравнение группы 1 с группой 3.  
 p<sub>3</sub> - сравнение группы 2 с группой 3.  
 (критерий Хи-квадрат)

Особым этапом нашего исследования явились анализ метода родоразрешения у пациенток с колоректальным анастомозом и у пациенток при наличии колоректального эндометриоидного инфильтрата не подвергшийся удалению и оценка его влияния на исход родов. Как ранее отмечалось, в 17 (19,8 %) наблюдениях имелся кишечный анастомоз: в 15 (17,4%) наблюдениях - колоректальный анастомоз после циркулярной резекции эндометриоидного инфильтрата ректосигмоидного перехода толстой кишки, и в двух (2,3%) наблюдениях после резекции эндометриоидного инфильтрата подвздошной кишки с наложением анастомоза бок-в-конец. Трое (17,6 %) с колоректальным анастомозом в начале нашей работы были родоразрешены путем кесарева сечения в плановом порядке, поскольку не было достаточного опыта в ведении родов из-за опасения нарушения целостности кишечного анастомоза в период активной фазы родов. В последующем у 14 (82,4 %) беременных с колоректальным анастомозом в конце концов роды велись через естественные родовые пути и завершились с благополучным исходом для матери и плода.

Таким образом, методы родоразрешения пациенток с кишечным анастомозом до настоящего времени не имеют никаких регламентирующих рекомендаций ввиду редкости таких клинических случаев. Поэтому ультразвуковая оценка кишечного анастомоза, в основу которой положены описательные методы в отдаленном послеоперационном периоде, может предсказать благополучное ведение и родоразрешение таких пациенток.

Учитывая возможность ведения родов с кишечным анастомозом через естественные родовые пути, становится необходимой выработка критерия состоятельности кишечного анастомоза.

В колоректальной хирургии способ формирования анастомоза предусматривает единую цель – обеспечение герметичности шва. По данным литературы, несостоятельность аппаратного колоректального анастомоза у пациенток с ГИЭ имеет место в 3% наблюдений [297].

Нами проводилась оценка толщины линии анастомоза методом трансвагинального ультразвукового исследования (ТВУИ) у пациенток после колоректальной резекции эндометриоидного инфильтрата. На рисунке 1 представлено эхографическое изображение зоны колоректального анастомоза через 6 месяцев после проведенной колоректальной резекции с наложением циркулярного анастомоза конец в конец у пациентки на этапе прегравидарной подготовки.



Рисунок 1 — Гипоэхогенная зона наложения анастомоза, определяемая в виде гофрации передней стенки кишки

У 17 (48,5 %) пациенток 2-й группы с эндометриоидным поражением ректосигмоидного отдела толстой кишки и ректовагинальной перегородки, роды произошли через естественные родовые пути. Во всех случаях не было отмечено осложнений, связанных с перфорацией кишки во время повышенного внутрибрюшного давления, разрывом рубцово - измененных тканей кишечника и малого таза, расположенных за задней стенкой влагалища. На рисунке 2 приведена иллюстрация эхографической картины эндометриоидного инфильтрата ректовагинальной перегородки у пациентки в 14 – 15 недель гестации.



Рисунок 2 — Эндометриоидный инфильтрат передней стенки ректосигмоидного отдела толстой кишки, размерами 22х6,9мм (срок гестации 14-15 недель).

Таким образом, у беременных с колоректальным анастомозом и при наличии неудаленного эндометриоидного инфильтрата различной локализации, рекомендовано ведение родов через естественные родовые пути.

Учитывая высокую частоту кесарева сечения, была проведена оценка показаний к абдоминальному родоразрешению в исследуемых группах (таблица 23).

Таблица 23 — Показания к экстренному и плановому оперативному родоразрешению в изучаемых группах

Показания к оперативному родоразрешению	1 группа		2 группа		3 группа		P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>
	N=41	%	N=18	%	N=11	%			
<b>Экстренное кесарево сечение</b>									
Острая гипоксия плода	3	7,3	2	11,1	3	27,3	0,8062	0,0292	0,0304
Преждевременные роды от 34 до 36 недель (ПРПО)	6	14,6	5	27,8	2	18,2	0,2556	0,9711	0,3649
Преждевременные роды в 32 недели	2	4,8	-	-	-	-	0,9039*	0,9258*	1,0000
Аntenатальная гибель плода	2	4,8	2	11,1	-	-	0,0652	0,9345*	0,4587*

Умеренная преэклампсия	6	14,6	5	27,8	-	-	0,0683	0,0586*	0,0228*
Вторичная слабость родовой деятельности	8	19,5	1	5,6	3	27,3	0,3973	0,6984	0,7612
ПОНРП 34 недели	1	2,4	1	5,6	-	-	0,5940	0,9258*	0,8332*
Разрыв матки (рубец после миомэктомии)	1	2,4	-	-	-	-	0,9039*	0,9258*	1,0000
Плановое кесарево сечение									
Наличие колоректального анастомоза конец в конец	3	7,3	-	-	-	-	0,7208*	0,7818*	1,0000
Сердечно-сосудистая патология	-	-	-	-	1	9,1	1,0000	0,5181*	0,7259*
Лапароскопический серкляж шейки матки в анамнезе	1	2,4	-	-	-	-	0,9039*	0,9258*	1,0000
Предлежание плаценты	8	19,5	2	11,1	2	18,2	0,3973	0,6984	0,7612

Примечание:  $p_1$  – сравнение группы 1 с группой 2.  
 $p_2$  - сравнение группы 1 с группой 3.  
 $p_3$  - сравнение группы 2 с группой 3.

(критерий Хи-квадрат, \*Z-критерий)

В структуре кесарева сечения показанием к экстренному родоразрешению в 1-й и во 2-й группах беременных послужила преэклампсия в 6 (14,6 %) и в 5 (27,5%) наблюдениях соответственно, при этом статистически значимых различий отмечено не было ( $p > 0,05$ ). Следует отметить, что у одной беременной 1-й группы досрочное родоразрешение в экстренном порядке было выполнено в сроке гестации более 32 недель в связи с нарастанием тяжести преэклампсии.

Среди показаний к экстренным кесаревым сечениям были острая гипоксия плода в родах при спонтанном их начале у большинства беременных 3-й группы - три (27,3 %), тогда как в 1-й и во 2-й группах эти показатели составили три (7,3%) и два (11,1%) соответственно, значения которых были достоверно ниже по сравнению с 3-й группой ( $p < 0,05$ ).

В связи с антенатальной гибелью плода были родоразрешены в экстренном порядке путем кесарева сечения при сроках гестации 34 и 41 неделя две (4,8 %) беременные из 1-й группы и две (11,1%) беременные из 2-й группы при сроках гестации 28 и 34 недель.

Плановое родоразрешение было выполнено в связи с заболеванием сердечно – сосудистой системы у одной (9,1%) беременной 3-й группы. Следует упомянуть, что при заболевании, требующем выключения потуг, в том числе и сердечно-сосудистой системы, необходимо применение акушерских щипцов (АЩ), но получить согласие беременной на этот метод родоразрешения практически невозможно.

Наличие колоректального анастомоза конец в конец, а также наличие серкляжа шейки матки расширило показание к плановому абдоминальному родоразрешению у трех (7,3%) и у одной (2,4%) беременных 1-й группы.

Слабость родовой деятельности отмечена у 8 (19,5 %) пациенток из 1-й группы и у одной (5,6%) пациентки из 2-й группы, запланированных на родоразрешение через естественные родовые пути. Наиболее часто данное осложнение отмечено у рожениц 3-й группы – 3 (27,3%) ( $p > 0,05$ ). Отсутствие эффекта от родовозбуждения, а также отсутствие достаточной биологической готовности организма к родам послужило показанием к проведению экстренного кесарева сечения.

Послеродовое осложнение в виде метроэндометрита на 12-е сутки встретилось только в 1-й группе родильниц в двух (2,4%) наблюдениях. Зафиксировано повреждение мочевого пузыря у двух (4,2%) пациенток 1-й группы при выполнении кесарева сечения. Данная ятрогенная травма была связана с

обширными сращениями в полости малого таза после перенесенной операции по поводу ГИЭ.

### Оценка частоты и структуры осложнений в родах

В ходе работы были проанализированы частота и структура осложнений в родах (Таблица 24). Как следует из таблицы 24, оперативные влагалищные роды с применением вакуум-экстрактора (ВЭ) значительно чаще были предприняты у четырех (23,5 %) беременных 2-й группы в сравнении с 1-й группой - у двух (4,4 %) ( $p < 0,05$ ). Основными показаниями для проведения ВЭ явились упорная слабость родовой деятельности, не поддающаяся медикаментозной коррекции, с развитием на ее фоне нарушений состояния плода, а также слабости потуг. Травма мягких тканей родовых путей наблюдались у 15 (33,3%) беременных 1-й группы, у 7 (41,2 %) пациенток 2-й группы и у 18 (33,3%) беременных 3-й группы, при этом выявленные различия не достигали статистической значимости ( $p > 0,05$ ). Плотное прикрепление плаценты наблюдалось у четырех (8,9%) беременных 1-й группы и у 3 (17,6 %) беременных 2-й группы - выполнено ручное отделение плаценты и выделение последа.

Таблица 24 — Частота и структура осложнений в родах

Осложнение во время родов	1-я группа		2-я группа		3-я группа		P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>
	N=45	%	N=17	%	N=54	%			
Травма мягких тканей родовых путей	15	33,3	7	41,2	18	33,3	1,0000	0,823	0,5026
Слабость потуг (вакуум экстракция плода)	2	4,4	4	23,5	-	-	0,0459	0,580	0,0351

Плотное прикрепление плаценты	4	8,9	3	17,6	-	-	0,27 69	0,38 0	0,150 6
Гипотония матки	3	6,7	2	11,8	-	-	0,39 89	0,28 0	0,290 4

Примечание:  $p_1$  – сравнение группы 1 с группой 2.  
 $p_2$  - сравнение группы 1 с группой 3.  
 $p_3$  - сравнение группы 2 с группой 3.  
(Z-критерий)

Патологической кровопотери при родах через естественные родовые пути не отмечено, средняя кровопотеря в 1-й и во 2-й группах составила  $203,2 \pm 71,1$  мл и  $228,4 \pm 85,4$  мл, минимальная 150 мл и 164 мл, максимальная 300 мл и 320 мл соответственно. Средняя кровопотеря у рожениц в 3-й группе составила  $191,8 \pm 41,7$  мл, минимальная 150 мл, максимальная 220 мл ( $p > 0,05$ ).

При родоразрешении путем кесарева сечения кровопотеря в 1-й и во 2-й группах практически не отличалась и составила от 700 до 1000 мл в 16 (39 %) из 41 наблюдений и от 800 до 1100 мл была в 8 (44,4 %) из 18 наблюдений соответственно по группам. Операции произведены в связи с отслойкой плаценты, разрывом матки по рубцу при наличии двойни (в 1-й группе) и умеренной преэклампсии. Кровопотеря у рожениц во 3-й группе составила от 500 мл до 800 мл. При этом статистической разницы по группам получено не было ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, только в трех наблюдениях показанием к кесареву сечению явилась произведенная ранее операция по поводу ГИЭ. Показанием к кесареву сечению у беременных с ГИЭ чаще всего являлось нарастание тяжести преэклампсии, причем в группе контроля это показание не встречалось. ВЭП в связи со слабостью потуг у рожениц 2-й группы применялась значительно чаще, чем в популяции (23,5 % и 4,5% соответственно), что осложняют течение родового процесса у женщин при наличии ГИЭ.

### 3.4. Оценка перинатальных исходов

У 186 обследованных беременных, учитывая антенатальную гибель плодов и беременность двойней, родилось 187 новорожденных. Доношенные новорожденные в 1-й группе составили 74 (88,1 %), из них 1 дихориальная диамниотическая двойня достигла доношенного срока (38 недель), во 2-й группе - 22 (66,7 %) и в 3-й группе - 63 (96,9%).

Медиана массы тела доношенных новорожденных при рождении в 1-й группе соответствовала 3320 граммам (от 2650 до 4300 граммов), ростовые показатели в среднем составили  $50,6 \pm 2,4$  см. Во 2-й группе медиана массы новорожденных была несколько больше, чем в остальных группах (различия не достоверны) и составила 3400 граммов (от 2600 до 4500 граммов), а ростовые показатели в среднем составили  $51,7 \pm 2,4$  см. В 3-й группе медиана массы детей составила 3300 граммов (от 2680 до 4250 граммов), при этом средние ростовые значения составили  $50,9 \pm 1,8$  см. Статистических значимых межгрупповых различий выявлено не было.

Высокая частота ФПН не могла не отразиться на состоянии плода и новорожденного. Диагноз «малый размер плода для гестационного возраста» установлен в целом у 20 (29,4%) новорожденных из 1-й группы, у 10 (45,5 %) новорожденных из 2-й группы и у 9 (14,3%) новорожденных из 3-й группы.

Частота и структура процентильной оценки массы новорожденных представлена в Таблице 25. Согласно представленным в ней данным массы новорожденных, выявлено, что показатели 10 П преобладали во 2-й группе новорожденных - у трех (13,6 %), тогда как в 1-й и в 3-й группах эти показатели составили три (4,4 %) и два (3,2%) соответственно, однако достоверных отличий между группами не отмечено ( $p > 0,05$ ).

Таблица 25 — Перцентильная оценка массы тела доношенных новорожденных

Перцентильный показатель	1-я группа		2-я группа		3-я группа		P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>
	N	%	N	%	N	%			
10-25 П	17	25	7	31,8	7	11,1	0,5454	0,0864	0,0887
25-75 ПП	32	43,2	5	22,7	34	53,9	0,0675	0,0642	0,0005*
75 – 90 ПП	20	27	3	13,6	18	28,6	0,2104	0,3168	0,0666
10 П	3	4,4	3	13,6	2	3,2	0,2359	0,8435	0,2042
90 П	2	2,9	4	18,2	2	3,2	0,0455*	0,8169	0,0471*
Всего	74		22		63				

Примечание: \* - различия статистически значимы (при  $p < 0,05$ ) по критерию Хи-квадрат по сравнению с соответствующим значением во группе 2 (критерий Хи-квадрат, \* Z-критери)

$p_1$  - сравнение группы 1 с группой 2

$p_2$  - сравнение группы 1 с группой 3

$p_3$  - сравнение группы 2 с группой 3

В 1-й и во 2-й группах преобладали новорожденные с массой тела 10-25 ПП: 17 (25 %) и 7 (31,8 %) соответственно, в то время как в 3-й группе их количество составило 7 (11,1 %). При этом статистически значимых различий выявлено не было ( $p > 0,05$ ). В 3-й группе значимо чаще встречались новорожденные с массой тела 25-75 ПП - 34 (53,9 %) в сравнении со 2-й группой - 32 (43,2 %) ( $p < 0,05$ ). Статистически значимо больше отмечено количество детей, масса которых соответствовала 90 П во 2-й группе – четыре (18,2%) ребенка, в то время как в 1-й и 3-й группах эти показатели составили два (2,9%) и два (3,2%) новорожденных соответственно ( $p < 0,05$ ). У всех доношенных новорожденных рост в соответствии с диаграммой роста Фентона варьировался от 48 до 51 см, и составил в среднем 48,2+2,2 см.

Общее количество недоношенных новорожденных составило 28 (15 %): в 1-й группе составило 15 (53,6 %), во 2-й группе - 11 (39,3 %) и в 3-й группе – двое (7,1 %) новорожденных. Проведен анализ антропометрических показателей недоношенных новорожденных в исследуемых группах. У двоих (7,1 %) новорожденных 1-й группы, родившиеся от одноплодной беременности на сроке гестации 32 недели с СЗРП 1 степени, масса тела при рождении составила 1470

и 1465 грамм соответственно, ростовые показатели составили 43 до 44 см. У остальных 13 (46,4 %) недоношенных новорожденных 1-й группы, родившихся в сроки от 34 до 36 недель гестации, масса тела при рождении варьировалась от 1700 грамм до 2450 грамм. Во 2-й группе масса тела у всех недоношенных новорожденных варьировалась от 1680 до 2390 граммов, а ростовые показатели от 43 до 44 см. В 3-й группе у двух недоношенных новорожденных масса тела составила от 1780 грамм до 2470 граммов, ростовые показатели составили от 43 до 44 см.

Симптомы церебральной ишемии были зарегистрированы у двух недоношенных новорожденных из 1-й группы, родившихся в 32 недели гестации. Во 2-й и 3-й группах симптомов гипоксически-ишемического поражения ЦНС не было зарегистрировано.

Впоследствии все недоношенные и рожденные с малым весом к сроку гестации дети были переведены на второй этап выхаживания, включая отделение патологии и реанимации, для дальнейшего наблюдения и выхаживания на 4-6 сутки жизни.

Таблица 26 иллюстрирует оценку по шкале Апгар на 1-й минуте и на 5-й минуте жизни новорожденных. Самые высокие оценки по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах получили 59 (90,8 %) новорождённых из 3-й группы, что оказалось выше, чем в остальных группах ( $p < 0,05$ ).

В состоянии гипоксии родилось 13 (14,6 %) новорожденных из 1-й группы, 8 (24,2 %) новорожденных из 2-й группы и четыре (6,2 %) новорожденных из 3-й группы. Статистических различий при этом получено не было ( $p > 0,05$ ).

Таблица 26 — Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах

Шкала Апгар на 1 и 5 минутах	1-я группа	2-я группа	3-я группа	$P_1$	$P_2$	$P_3$
6 – 7 баллов	6 (6,7 %)	3 (9,1 %)	4 (6,2 %)	0,6792	0,8832	0,6153

7 – 7 баллов	7 (7,9 %)	5 (15,2 %)	-	0,2905	0,2246	0,0782
7 – 8 баллов	19 (21,3%)	10 (30,3%)	2 (3,1%)	0,3272	0,0002*	0,0014*
8 – 9 баллов	57 ( 64 %)	15 (45,5 %)	59 (90,8 %)	0,0668	<0,001*	<0,001*
Всего	89	33	65	-	-	-

Примечание: \* - различия статистически значимы (при  $p < 0,05$ ) по критерию Хи-квадрат по сравнению с соответствующим значением в группе 3 (критерий Хи-квадрат, \* Z-критери

$p_1$  – сравнение группы 1 с группой 2.

$p_2$  - сравнение группы 1 с группой 3.

$p_3$  - сравнение группы 2 с группой 3.

Таким образом, можно прийти к заключению, что неблагоприятные исходы беременности с учетом перинатальной смертности, частоты недоношенных детей, рождения детей с массой ниже 10 перцентилей, маловесных детей к сроку гестации, развития церебральных нарушений возрастают у женщин при наличии ГИЭ, особенно не удаленного, требующие оптимизации условий выхаживания с первых часов жизни.

### **Морфологические изменения плаценты при ГИЭ**

Во всем массиве исследованных плацент (16 плацент: 10 от пациенток при доношенных сроках беременности (38 – 40 недель), 6 – в сроках (32 – 35 недель), четыре (25%) из которых были от дихориальных диамниотических двоен), аномалия формы плаценты (добавочная доля) наблюдалась в одном (6,25%) наблюдении. Оболочечная локализация пуповины зафиксированная в одном (6,25%) наблюдении. Аномалии пуповины: абсолютная короткость - в одном (6,25%) наблюдении, длинная пуповина - в одном (6,25%) наблюдении, тощая - в одном (6,25%) наблюдении, гиперизвитая - в двух (12,5%) наблюдениях, слабо извитая - в одном (6,25%) наблюдении. Данные патологии отмечались в плацентах недоношенных сроков, в частности, у двоен. Сроку беременности по степени

зрелости ворсинчатого дерева соответствовали 9 (56,3%) плацент доношенного срока, в 1 (6,25%) наблюдении при плацентомегалии имелось диссоциированное созревание. Преждевременное созревание ворсин отмечено при всех недоношенных беременностях - 6 (37,5%).

Масса 7 (43,8%) плацент соответствовала среднему коридору перцентильных (П) значений (25-75 П), две (12,5%) плаценты были пониженной массы (П 10 и П 14), в одном (6,25%) наблюдении отмечена плацентомегалия (П 100). Плацентарно-плодовый коэффициент практически у всех плацент соответствовал нормальным значениям. В одном (6,25%) наблюдении при сроке беременности 32-33 недели он был низким в (0.14) при норме для этих сроков (0.20-0.23). В одном (6,25%) наблюдении у доношенной двойни отмечен морфологический очаг – межворсинчатый тромб диаметром 15 мм. Структурные особенности инфекционного поражения имелись в пяти (31,3%) плацентах: острая восходящая амниотическая инфекция отмечалась в четырех (25%) плацентах, в одной из них – с плодовым ответом (в сроке 32 – 33 недели) от пациентки с истмико-цервикальной недостаточностью, гематогенная - в одном (6,25%) наблюдении. Хорошо выраженный компенсаторный ангиоматоз мы наблюдали в 13 (81,3%) плацентах, в том числе при недоношенной беременности. Признаки хронической маточно-плацентраной ишемии обнаружены в двух (12,5%) плацентах: фиброз стромы ворсин, облитерационная ангиопатия, многочисленные синцитиальные узлы.

### **3.5. Особенности течения послеродового периода и грудного вскармливания у исследуемых женщин**

Лактационная аменорея — метод естественной послеродовой контрацепции, механизм которого основан на подавлении овуляции гормоном пролактином, стимулирующим лактацию. Эффективность метода достигается в том случае, если лактация сопровождается аменореей, а также является полноценной без использования докорма, производится в режиме «по требованию» ребенка с оптимальными перерывами между кормлениями не более 4 часов в дневные часы

и 6 часов в ночное время. Метод эффективен в первые 6 месяцев после родов. Кроме того, лактация способствует инволюции матки.

Следует отметить тот факт, что подавляющее большинство родильниц не получают необходимую информацию об организации ГВ и методах послеродовой контрацепции. Рассматривая факторы риска прогрессирования эндометриоза после родоразрешения, мы уделили внимание продолжительности лактации после родов.

Таблица 27 — Продолжительность лактации после родов

Группы	0-4 мес.	5-8 мес.	9-12 мес.	12 -24 мес.	> 24 мес.
1 группа (n=84)	42 (50 %)*	29 (34,5 %)*	8 (9,5 %)*	6 (7,1 %)	1 (1,2 %)
2 группа (n=33)	19 (57,6 %)*	10 (30,3 %)*	3 (9,1 %)*	3 (9,1 %)	-
3 группа (n=65)	12 (18,5%)	37 (56,9%)	14 (21,5%)	2 (3,1%)	-

Примечание: \* - различия статистически значимы (при  $p < 0,05$ ) по критерию Х-квадрат по сравнению с соответствующим значением с 3-й группой

ГВ новорожденных осуществлялось в соответствии с современными перинатальными технологиями во всех исследованных группах. Первое прикладывание новорожденных к груди осуществлялось в условиях операционной или родзала, а в последующем в связи с отдельным пребыванием матери и новорожденного - вскармливание по режиму.

В результате анкетирования матерей по вопросам грудного вскармливания в определенные сроки, были получены данные, представленные в таблице 28, из которой видно, что от 0 до 4 месяцев статистически значимо чаще продолжали ГВ пациентки из 1-й и 2-й групп - 42 (50 %) и 19 (57,6 %) соответственно, в сравнении с 3-й группой - 12 (18,5%) ( $p < 0,001$ ).

ГВ 5 – 8 месяцев осуществляли наибольшее количество пациенток из 3-й группы - 37 (56,9%) в сравнении с 1- и 2-й группами - 29 (34,5 %) и 10 (30,3 %) соответственно ( $p < 0.05$ ).

От 9 до 12 месяцев ГВ осуществляли значительно чаще пациентки из 3-й группы - 14 (21,5%) в сравнении с 1-й и 2-й группами - 8 (9,5 %) и 3 (9,1 %) соответственно ( $p < 0,05$ ).

ГВ в течение 12-24 месяцев продолжали 6 (7,1 %) пациенток из 1-й группы, три (9,1 %) пациентки из 2-й группы и две (3,1%) пациентки из 3-й группы, однако статистически значимых межгрупповых различий при этом выявлено не было.

Всего у одной (1,2%) пациентки из 1-й группы продолжительность лактации составила более 24 месяцев.

Были исследованы причины раннего (до 12 месяцев жизни ребенка) прекращения ГВ. Установлено, что основной причиной раннего прекращения ГВ оказалась гипогалактия у 41 (48,8 %) пациенток из 1-й группы, у 13 (39,4 %) пациенток из 2-й группы и у 29 (44,6%) пациенток из 3-й группы, достоверных межгрупповых различий по этому показателю выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Отказ ребенка от груди привел к прекращению дальнейшего ГВ у 13 (15,5 %) пациенток из 1-й группы, у 6 (18,2 %) пациенток из 2-й группы и у 9 (13,8%) пациенток из 3-й группы, но при этом достоверных отличий выявлено не было ( $p > 0,05$ ). При оценке субъективных причин, связанных с матерью, выявлено, что часть детей лишилась ГВ из-за нежелания матерей кормить грудью: 15 (17,9 %) пациенток из 1-й группы, 8 (24,2 %) пациенток из 2-й группы и 11 (16,9 %) пациенток из 3-й группы, статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

У двух (2,3 %) из 1-й группы и у двух (5,7 %) пациенток из 2-й группы была подавлена лактация в связи с антенатальной гибелью плодов.

В большинстве наблюдений продолжительность лактационной аменореи соответствовала длительности ГВ.

При оценке организации ГВ в исследуемых группах (Таблица 28) выявлено, что вскармливание по требованию ребенка проводили 14 (16,7 %) пациенток из 1-й группы, 7 (21,2%) пациенток из 2-й группы и 15 (23,1%) пациенток из 3-й группы. По режиму кормили 70 (83,3 %) пациенток из 1-й группы, 26 (78,8%) пациенток из 2-й группы и 50 (76,9%) пациенток из 3-й группы. При этом выявленные различия не достигали статистической значимости ( $p>0,05$ ).

Таблица 28 — Организация ГВ у обследованных пациенток

Режим кормления	1 группа n=84		2 группа n=33		3 группа n=65	
	n	%	n	%	n	%
По требованию	14	16,7	7	21,2	15	23,1
По режиму	70	83,3	26	78,8	50	76,9

Примечание:  $p>0,05$  статистически значимых различий между группами не обнаружено.

Мы проанализировали частоту рецидивов эндометриоза у пациенток 1-й группы после завершения лактации. Период развития рецидива варьировался между 3 месяцами и 2 годами после завершения ГВ. Анализ данных о рецидивах эндометриоза представлен в таблице 29.

Таблица 29 — Частота рецидивов эндометриоза в зависимости от длительности лактации в 1-й группе

Рецидивы	0-4 мес. N=42	5-8 мес. N=29	9-12 мес. N=8	Более 12 мес. N=7	P <sub>1</sub>
Рецидив через 3 мес, n (%)	22 (52,3)	-	-	-	0,010*
Рецидив через 6 мес, n (%)	18 (42,6)	5 (17,2)	-	-	0,0472*
Рецидив через 12 мес, n (%)	1 (2,4)	17 (58,6)	-	-	0,0248*
Рецидив через 24 мес, n (%)	1 (2,4)	7 (24,1)	2 (25)	-	0,961
БЕЗ РЕЦИДИВА = 13	-	-	6 (85)	7 (100)	<0,001*

Примечание: P<sub>1</sub> – достигнут уровень значимости \* ( $p<0,05$ )

Таким образом, при анализе частоты и структуры рецидивов эндометриоза, из 86 пациенток 1-й группы рецидив возник у 73 (84,9%), тогда как у 13 (15,1 %) с длительностью ГВ 9 и более месяцев рецидив эндометриоза не был диагностирован на протяжении всего периода наблюдения. Наиболее часто рецидив эндометриоза выражался наличием эндометриом яичников - в 69 наблюдениях (94,5 %). Повторное оперативное вмешательство по удалению эндометриоидных кист яичников выполнено у 8 (11,6 %) пациенток. У остальных 61 (70,9%) пациентки эндометриомы яичников были небольших размеров и находились под динамическим наблюдением, сопровождающимся применением гормональной терапии. Рецидив инфильтративных очагов эндометриоза был отмечен в четырех (5,5 %) наблюдениях. Повторное оперативное лечение рецидивирующих инфильтративных очагов КМС и ректовагинальной перегородки потребовалось во всех наблюдениях, причем у одной из них наблюдалось сочетание с урогенитальным эндометриозом. В этом наблюдении в эндометриоидный инфильтрат был вовлечен дистальный отдел левого мочеточника с сохранной функцией почки. Выполнен уретеролизис с резекцией пораженного участка мочеточника с последующей его реимплантацией в мочевой пузырь. Стоит отметить, что оперативное лечение потребовалось тем пациенткам, у которых рецидив эндометриоза возник через 3 и 6 месяцев, а продолжительность ГВ составила менее 4 месяцев.

Согласно проведенному анализу, риск возникновения рецидива при лактации до 8 месяцев (n=71) возрастает в 2,5 раз по сравнению с пациентками с продолжительностью ГВ 9 и более месяцев (n=15) (OR =2,5 (2,06 - 27,25, p<0,001).

Отдельно были рассмотрены изменения размеров эндометриоидных инфильтратов в зависимости от длительности лактации во 2-й группе.

Нами выявлена статистически значимая умеренная положительная корреляция между длительной лактацией (продолжительностью до 24 месяца) и значительным уменьшением эндометриоидного инфильтрата по сравнению с размерами до беременности с  $Me=20$  (15;25) до  $Me=4,5$  (3;9) : (R Спирмена = -0,6323  $p=0,0277$ ).

Ниже представлено графическое изображение динамического уменьшения эндометриоидных очагов в отдаленном послеродовом периоде после завершения ГВ, которое отмечено в трех (8,6 %) наблюдениях (график 1).

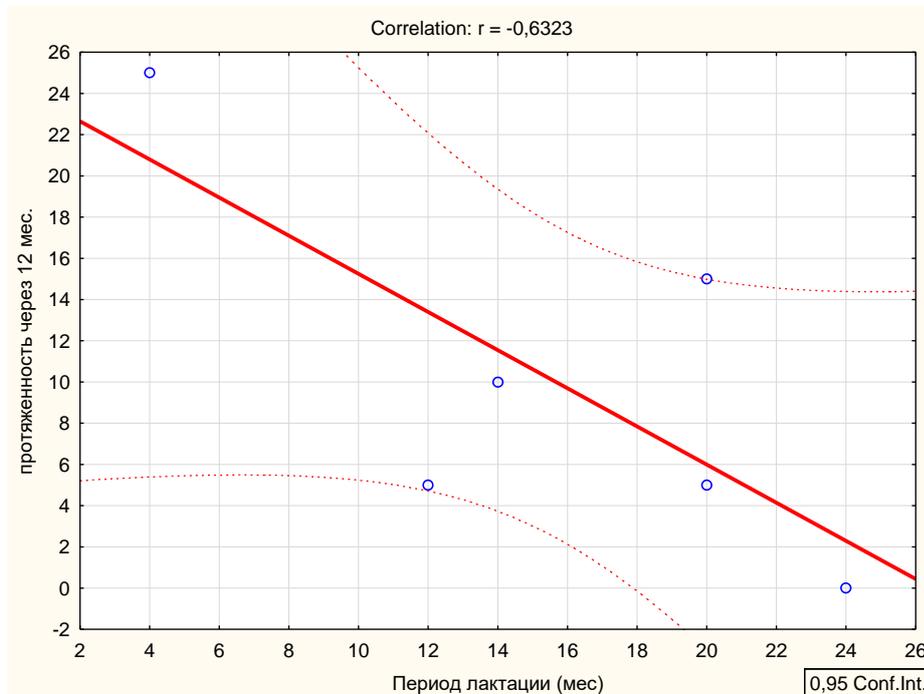


График 1 — Коэффициенты корреляции Пирсона, включенные в регрессионную модель для выявления регресса эндометриоидного инфильтрата в зависимости от продолжительности лактации ( $p < 0,001$ ). Т.о. наблюдается прямая корреляционная зависимость между продолжительностью грудного вскармливания и значительным уменьшением эндометриоидных очагов

После завершения лактации с длительностью 18 месяцев отмечено уменьшение эндометриоидного инфильтрата до 15,2x7,9 мм (исходно 33,6x8,7 мм) в одном наблюдении (рисунки 3 и 4), во втором наблюдении после длительного ГВ инфильтрат не визуализируется (рисунки 5 и 6).



Р и с у н о к 3 – Трансвагинальное сканирование. Эндометриоидный инфильтрат кишечника (33,6x8,7 мм) до беременности. Желтой пунктирной кривой указаны длина и ширина инфильтрата.



Р и с у н о к 4 – Трансвагинальное сканирование. Эндометриоидный инфильтрат кишечника (15,2x7,9 мм) после завершения лактации с длительностью 18 месяцев. Желтой пунктирной кривой указаны длина и ширина инфильтрата.

Изменение эндометриоидных очагов в сторону значительного уменьшения прослеживалось у двух пациенток с наибольшей продолжительностью лактации 24 месяцев (рисунок 5 и 6).



Р и с у н о к 5 – Трансвагинальное сканирование. Эндометриоидный инфильтрат кишечника (29,2x9,3 мм) до беременности. Желтой пунктирной кривой указаны длина и ширина инфильтрата.

Р и с у н о к 6 – Трансвагинальное сканирование. Ранее выявленный инфильтрат кишечника не визуализируется спустя 24 месяца лактации.

Проводилось анкетирование по качеству жизни пациенток 1-й и 2-й групп в отдаленном послеродовом периоде в зависимости от длительности грудного вскармливания. Болевой синдром, о которых сообщали пациентки, оценивали до беременности, а также после возобновления первой менструации, которой предшествовала лактационная аменорея. Ниже приведены таблицы 30, 31, 32 иллюстрирующие динамику средних показателей по отдельным жалобам до и после завершения ГВ в 1-й и во 2-й группах.

Таблица 30 — Жалобы до беременности и при последующем наблюдении в зависимости от длительности ГВ

Дисменорея	Количество пациенток	Группа 1 Ме (Q1:Q3)	Количество пациенток	Группа 2 Ме (Q1:Q3)	P группа 1-группа 2
До беременности	86	7 (7; 8)	35	4 (4; 5)	<0,001
0-4 мес.	42	4 (3; 5)	19	4 (3; 5)	0,634

5-8 мес.	29	3 (3;4)	10	3 (2; 3)	0,037
9-12 и более мес.	15	0,5 (0;1)	6	0,5 (0; 1)	<0,001

Примечание: \* - различия статистически значимы (при  $p < 0,05$ ) по критерию Манна – Уитни по сравнению с соответствующим значением в группе 1.

Таблица 31 — Жалобы до беременности и при последующем наблюдении в зависимости от длительности ГВ

Диспаурения	Количество пациенток	Группа 1 Ме (Q1:Q3)	Количество пациенток	Группа 2 Ме (Q1:Q3)	P группа 1-группа 2
До беременности	86	7 (6; 7)	35	4 (2; 4)	0,012
0-4 мес.	42	4 (3; 5)	19	4 (3; 4)	0,814
5-8 мес.	29	3 (2; 4)	10	3 (1; 3)	0,076
9-12 и более мес	15	0,5 (0; 1)	6	0,5 (0; 1)	<0,001

Примечание: \* - различия статистически значимы (при  $p < 0,05$ ) по критерию Манна – Уитни по сравнению с соответствующим значением в группе 1.

Таблица 32 — Жалобы до беременности и при последующем наблюдении в зависимости от длительности ГВ

Хронические тазовые боли	Количество пациенток	Группа 1 Ме (Q1:Q3)	Количество пациенток	Группа 2 Ме (Q1:Q3)	P группа 1-группа 2
До беременности	86	7 (6; 7)	35	3 (2; 3)	0,028
0-4 мес.	42	4 (3; 5)	19	4 (3; 4)	0,745
5-8 мес.	29	3 (2; 4)	10	2 (1; 3)	0,043
9-12 мес	15	0,5 (0; 1)	6	0,5 (0; 1)	<0,001

Примечание: \* - различия статистически значимы (при  $p < 0,05$ ) по критерию Манна – Уитни по сравнению с соответствующим значением в группе 1.

Статистически достоверная разница выявлена между исходными показателями тазовой боли, дисменореи и диспарунии с продолжительностью ГВ от 5 до 8, а также между 9-12 и более месяцев.

Таким образом, установлено, что у 15 (17,4%) и 6 (16,7%) пациенток 1-й и 2-й групп наступило статистически значимое улучшение симптомов диспареунии, дисменореи и хронической тазовой боли, вплоть до клинической ремиссии (до 1 балла) в 5 раз (ОР 5,0 95% ДИ 3,32 - 7,52, ОШ 25,0 95% ДИ (12,68 - 49,3)), по сравнению с 71 (82,6 %) пациенткой 1-й группы и 29 (80%) пациентками 2-й группы с длительностью ГВ менее 8 месяцев ( $p < 0,05$ ).

При обоснованной клинической целесообразности с учетом данных о частоте рецидивов эндометриоза после завершения ГВ, мы провели анализ назначенной пациенткам гормональной терапии и оценили ее результативность. Гормональную терапию получали 73 (из 86) пациенток. Эффективность гормональной терапии в нашем исследовании определялась на основании данных клинических симптомов заболевания, а также по результатам ТВУЗИ органов малого таза с интервалом 6 и 12 месяцев. В ходе сравнения полученных данных выявлено, что у 49 (67,1 %) пациенток во время гормональной терапии продолжительностью более 12 месяцев наблюдалась стойкая ремиссия, как в отношении прогрессирования эндометриоза, так и клинических симптомов. Между тем, у 24 (32,9 %) пациенток получавших гормональное лечение до 12 месяцев (отказ от пролонгированной терапии в связи с плохой переносимостью препарата, немедицинские причины), возобновились симптомы эндометриоза спустя 6 месяцев после прекращения приема препарата. Нами получена статистически достоверная ( $p = 0,047$ ) умеренная положительная корреляция между длительностью гормонального лечения в отдаленном послеродовом периоде и купированием клинических симптомов дисменореи, хронической тазовой боли и диспареунии, а также достижением стойкой ремиссии заболевания: (R Спирмена = - ( $r = 0,607$ )).

Таким образом следует заключить, что пролонгированное (более 12 месяцев) применение гормональной терапии после завершения ГВ является фактором, достоверно способствующим длительной ремиссии в 2,5 раза ( $OR= 2,5$  (ДИ 94 % 1,64-3,90)), по сравнению с непродолжительным его применением у пациенток после хирургического лечения ГИЭ.

Гормональная терапия была назначена 19 (54,3 %) пациенткам из 2-й группы, у которых на фоне восстановления менструальных циклов после окончания лактации отмечались дисфункциональные маточные кровотечения в течение 3 месяцев. Вероятно, это можно объяснить укорочением периода лактационной аменореи (до 4 месяцев), которая способствует хорошей инволюции матки, восстановлению нормальных овуляторных циклов.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

### Клинический пример 1

Пациентка С., 40 лет, обратилась в ГБУЗ МО МОНИИАГ с жалобами на болезненные менструации, диспареунию, периодический жидкий стул во время менструации. Из анамнеза: три беременности, две закончились срочными самопроизвольными родами без осложнений, последняя беременность закончилась самопроизвольным выкидышем на малом сроке без осложнений. Пациентка планировала беременность. При МРТ органов малого таза: матка 103x70x84 мм, увеличена за счет миоматозного узла 7 см. Данных за инфильтративное эндометриоидное поражение не получено. При УЗИ органов малого таза выявлена миома матки больших размеров, исходящая из задней стенки. В проекции заднего свода влагалища слева определяется положительным симптом складчатости, в этой проекции определяется перитонеальный эндометриодный инфильтрат размерами 22x16x10 мм, гомогенной структуры. Проведена лапароскопия, миомэктомия с использованием однонаправленного самофиксирующегося шовного материала (V-Loc) со вскрытием полости матки. Удаление вышеописанного эндометриоидного инфильтрата методом иссечения. Послеоперационный период протекал без осложнений. Проводилась адьювантная гормональная терапия в течение 6 месяцев. Период перед наступлением беременности после окончания гормональной терапии составил 3 месяца. Наступила спонтанная двуплодная беременность. Беременность осложнилась угрозой преждевременных родов. В сроке 34-35 недель произошел разрыв задней стенки матки длиной 60 мм с болью в животе и развитием гемоперитонеума (рисунок 7). Было выполнено экстренное кесарево сечение в нижнем маточном сегменте в абсervationном акушерском отделении ГБУЗ МО МОНИИАГ. Извлечены живые недоношенные дети в головном предлежании: первый плод весом 2540 г. 45 см, второй плод весом 2600 г. 46 см. Оценка по шкале Апгар 7/7 и 7/7 баллов. Произведено зашивание разрыва задней стенки матки. Кровопотеря 1200 мл. Послеоперационный период протекал без осложнений.

Перевод новорожденных на второй этап выхаживания осуществлялся на четвертые сутки.

Послеродовой период протекал без осложнений. Длительность ГВ составила 5 месяцев. Плановое ТВУЗИ пациентке проводилось через 6 и 12 месяцев после родов. По данным проведенного ТВУЗИ спустя 12 месяцев после родов, выявлена эндометриома левого яичника небольших размеров. Предложенная гормональная терапия проводилась в течение 6 месяцев, в последующем пациентка самостоятельно прекратила гормональное лечение.



Рисунок 7 — Разрыв задней стенки матки

### **Клинический пример 2**

Пациентка Х., 33 лет, обратилась в отделение репродуктологии ГБУЗ МО МОНИИАГ с жалобами на отсутствие наступления беременности в течение 10 лет. Кроме того, отмечались жалобы на дисменорею (5 баллов по ВАШ), слабо купирующуюся нестероидными противовоспалительными препаратами, запоры постоянного характера, послабление стула во время менструации. Пациентка являлась носителем ВПЧ высокого онкогенного риска, в связи с чем во время

планового цитологического исследования в 2016 году выявлена дисплазия тяжелой степени (CIN III степени). Дважды проведена радиоволновая конизация шейки матки, по результатам второго гистологического заключения: плоскоклеточный неороговевающий рак, глубиной инвазии 5 мм, прилежащий к краю резекции. При заключительном пересмотре гистологического препарата: инвазия 3 мм, что соответствует диагнозу рак шейки матки 1A2 стадии, pT1a2N0M0. Учитывая гистологическую структуру опухоли, нереализованную репродуктивную функцию у молодой пациентки, в 2017 году в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ России произведена радикальная влагалищная трахелэктомия с лапароскопической тазовой лимфаденэктомией.

В 2019 году при повторном обращении в ГБУЗ МО МОНИИАГ при ультразвуковом исследовании: протяженность маточно-влагалищного анастомоза составила 4-5 мм. В ретроцервикальной области определяется эндометриоидный инфильтрат с вовлечением стенки толстого кишечника, длиной 65 мм с глубиной инвазии до 10 мм. Эндометриома справа. Пациентке было проведено симультанное оперативное лечение в объеме коррекции истмико-цервикальной недостаточности робот-ассистированным доступом, потребовавшая после радикальной трахелэктомии, с циркулярной резекцией ректосигмоидного отдела толстой кишки с наложением анастомоза конец в конец (Рисунок 8 и 9).

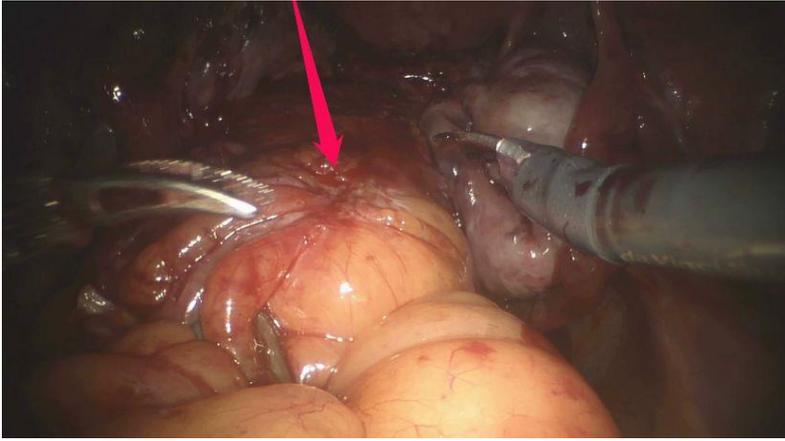


Рисунок 8 — Пораженный эндометриoidным инфильтратом фрагмент толстого кишечника.

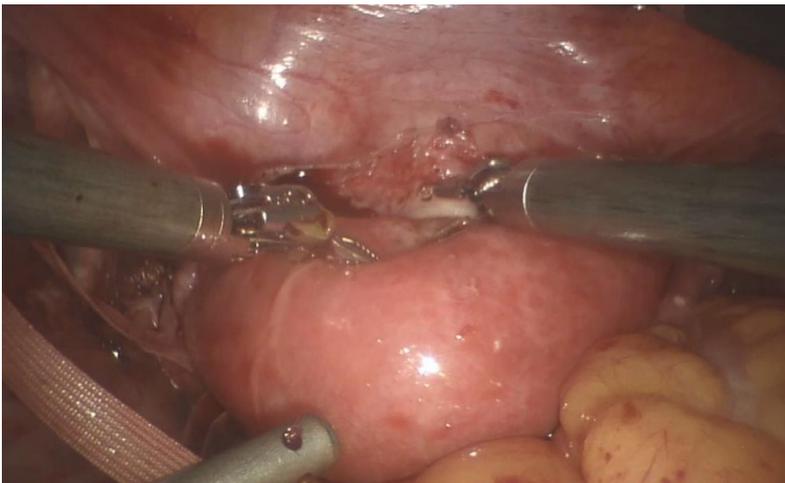


Рисунок 9 — Вид после наложения синтетической петли на маточно-влагалищный анастомоз.

Адьювантная гормональная терапия не была предпринята с учетом онкологического заболевания в анамнезе. Через 2 месяца после оперативного лечения произведен крио-перенос одного эмбриона. Беременность наступила после первой попытки ЭКО, осложнилась угрозой преждевременных родов,

гестационной артериальной гипертензией, гестационным сахарным диабетом (диетотерапия), анемией легкой степени.

В 38-39 недель беременности выполнено плановое абдоминальное родоразрешение в связи с наличием серкляжа шейки матки. Кровопотеря составила 800 мл. Послеоперационный период протекал без осложнений. Перинатальных и послеродовых осложнений отмечено не было. Период ГВ составил 8 месяцев. Плановое ТВУЗИ пациентке проводилось через 6 и 12 месяцев после родов. По результатам проведенного ТВУЗИ спустя 6 и 12 месяцев после родов, данных за рецидив эндометриоза получено не было. Предложенная гормональная терапия проводилась в течение 18 месяцев, в последующем пациентка самостоятельно прекратила гормональное лечение.

### **Клинический пример 3**

Пациентка П., 31 года, обратилась в ГБУЗ МО МОНИИАГ с жалобами на задержку стула вне менструации (до 3-х дней), послабление стула за 2 дня до начала и в период менструации, дисменорею (ВАШ 7 баллов), диспареунию, отсутствие наступления беременности в течение 2 лет. Беременностей в анамнезе не было. Проведено экспертное УЗИ органов малого таза: за маткой в проекции заднего свода влагалища определяется положительным симптом складчатости и головного убора индейца (ГУИ): в структуре ректовагинальной перегородки определяется инфильтрат размерами 12x7 мм, к нему сзади припаян инфильтрат передней стенки ректосигмоидного перехода толстой кишки, размерами 33x7,4 мм. Выше по сигмовидной кишке достоверных включений не определяется, визуализация данной зоны затруднена. Произведена робот-ассистированная лапароскопия, циркулярная резекция эндометриоидного инфильтрата ректосигмоидного отдела толстой кишки с наложением аппаратного анастомоза конец в конец. Послеоперационный период протекал без осложнений. Аджьювантная гормональная терапия проводилась в течение 6 месяцев. В последующем пациентке была

рекомендована консультация репродуктолога для проведения ВРТ. В рамках протокола ВРТ проводилась индукция овуляции гонадотропинами в результате чего наступила двуплодная беременность. Беременность протекала на фоне ИЦН. В связи с развитием спонтанных схваток на сроке 35-36 недель произведено абдоминальное родоразрешение. Извлечены живые недоношенные дети в головном предлежании: первый плод весом 1750 г. 43 см, второй плод весом 2250 г. 45 см. Оценка по шкале Апгар 7/8 и 7/8 баллов. В ходе выполнения интраоперационной ревизии придатков с обеих сторон был обнаружен разрыв эндометриоидной кисты правого яичника с образованием гематомы 3 см x 5 см (Рисунок 10). Произведено восстановление целостности ткани яичника непрерывным швом, также прошито ложе гематомы. Кровопотеря составила 1100 мл. Послеоперационный период протекал без осложнений. Перинатальных осложнений отмечено не было. Новорожденные были переведены в отделение патологии новорожденных на второй этап выхаживания. Послеродовый период протекал без осложнений. Период ГВ составил 8 месяцев. Плановое ТВУЗИ пациентке проводилось через 6 и 12 месяцев после родов. По результатам проведенного ТВУЗИ спустя 6 и 12 месяцев после родов, данных за прогрессирование и рост эндометриомы получено не было. Проводилось динамическое наблюдение эндометриомы правого яичника ввиду ее небольших размеров (30 мм). Предложенная гормональная терапия проводилась в течение 18 месяцев. При динамическом контроле эндометриомы правого яичника на фоне проводимой терапии, отмечалось ее уменьшение до 15 мм.



Рисунок 10 — Разрыв эндометриомы правого яичника с образованием гематомы (интраоперационная картина)

### **Алгоритм ведения беременности и профилактики акушерских и перинатальных осложнений у беременных с ГИЭ**

На основании проведенных исследований мы предлагаем алгоритм наблюдения пациенток с ГИЭ.

#### **1. Планирование беременности при ГИЭ.**

На стадии планирования беременности следует обсудить с пациенткой показания к хирургическому лечению ГИЭ (удаление инфильтративных очагов эндометриоза) с учетом возраста, симптомов заболевания, овариального резерва и тщательно взвесить преимущества и недостатки проведения оперативного лечения в каждой конкретной ситуации.

- При отсутствии наступления спонтанной беременности в течение 12 месяцев у пациенток с неудаленным ГИЭ показана консультация репродуктолога и хирургическое лечение ГИЭ.

- При отсутствии наступления спонтанной беременности в течение 12 месяцев у пациенток после хирургического лечения ГИЭ показана консультация репродуктолога и применение ВРТ.
- Независимо от выбранной тактики лечения в соответствии с клиническими рекомендациями [177], гестагенная поддержка должна проводиться в циклическом режиме для коррекции НЛФ менструального цикла. Подготовка к беременности должна проводиться микронизированным прогестероном в пролонгированном режиме с 5-го по 25-й день менструального цикла по 10 мг 2-3 раза в сутки до наступления беременности.
- Существует необходимость тщательного обследования состояния шейки матки на этапе прегравидарной подготовки у беременных с ГИЭ, особенно среди пациенток после хирургического лечения (риск формирования ИЦН увеличивается более, чем в 3 раза).

## 2. Динамическое наблюдение за беременной

Течение беременности при ГИЭ часто осложняется угрозой прерывания до 12 недель и в 16-22 недели гестации. Учитывая высокий риск угрозы самопроизвольного прерывания беременности в I и во II триместрах, показана плановая госпитализация в учреждения 3 группы в гинекологическое отделение и назначение общепринятой терапии: спазмолитические и седативные препараты, при необходимости - аналоги прогестерона: дюфастон по 1 таблетке (10 мг) до 4-х раз в день до 16 недель беременности или утрожестан по 2 - 4 капсулы (200 — 400 мг) 2- 3 раза в сутки ежедневно до 20 недель беременности. Лечение токсикоза легкой или средней степени проводится в амбулаторных условиях. Большое значение в лечении имеет рациональное питание беременных: легкоусвояемая разнообразная пища, богатая витаминами. Показана минеральная негазированная щелочная вода в небольших объемах 5–6 раз в день. Лекарственная терапия

включает назначение: прямые антагонисты дофамина, М-холиноблокаторы, нейролептики и инфузионная терапия с целью регидратации, дезинтоксикации.

При выявлении угрозы преждевременных родов в третьем триместре беременности показано кардиотокографическое исследование и УЗИ, начиная с 26-й недели беременности с объективной оценкой показателей моторики матки, ЧСС плода, состояния шейки матки и назначение препаратов магния: Магне В6 по 2 таблетки 3 раза в день длительно, при необходимости — до доношенного срока гестации, а также токолитическая терапия (β-адреномиметики). При выраженной угрозе прерывания беременности или ИЦН показана госпитализация в акушерский стационар для проведения терапии, направленной на пролонгирование беременности: введение 25% раствора магния сульфата в дозе 30 мл в 200 мл изотонического раствора хлорида натрия. В конце внутривенного введения струйно вводятся комбинированные препараты анальгина (Баралгин 5 мл), которые обладают антипростагландиновым действием. А также для решения вопроса о необходимости коррекции ИЦН (серкляж, разгрузочный акушерский pessary).

Необходимо трех- или четырехкратное ультразвуковое мониторирование шейки матки в сроки гестации до 20 недель у пациенток групп высокого риска для своевременной диагностики ИЦН и выбора тактики лечения.

Преэклампсия у беременных с ГИЭ является одним из наиболее часто встречающихся гестационных осложнений и имеет свои особенности (раннее начало, преобладание гипертензионного синдрома). Беременным показано проведение такого функционального метода исследования, как суточное мониторирование АД. Проведение этого метода позволяет не только оценить истинные показатели АД как в дневное, так и в ночное время, но и особенности суточного профиля АД и ЧСС. Проведение этого исследования возможно как амбулаторно, так и в стационаре. Для контроля за показателями АД в амбулаторных условиях возможно также измерение АД традиционным способом в домашних условиях (5-8 раз в сутки ежедневно) с ведением дневника самоконтроля АД. Данные такого дневника позволяют врачу своевременно диагностировать и корректировать артериальную гипертензию при амбулаторном наблюдении. В

дифференциальной диагностике преэклампсии и гестационной АГ кроме динамики артериальной гипертензии и протеинурии в качестве дополнительного критерия следует использовать определение ангиогенного коэффициента sFlt1/ PLGF. При значении коэффициента, соответствующему более 20 во втором триместре беременности и 65 в третьем показана экстренная госпитализация в акушерский стационар 3 группы для обследования и решения вопроса о сроке и методе родоразрешения.

Учитывая высокий риск вторичной плацентарной недостаточности и перинатальной патологии при ГИЭ, начиная с 12 недель беременности ежемесячно целесообразно исследовать гормоны фетоплацентарного комплекса (ФПК) (эстриол, прогестерон, кортизол, плацентарный лактоген), а также проводить доплерометрическое исследование кровотока в спиральных и плацентарных сосудах, в артериях пуповины, аорте и среднемозговой артерии плода. Профилактика и лечение ФПН должны начинаться рано, проводиться перманентно с использованием комплекса метаболитов, адаптогенов, витаминов, антиоксидантов и антигипоксантов.

Большинство пациенток с ГИЭ нуждаются в применении препаратов железа на этапе прегравидарной подготовки. В различные периоды гестации и в послеродовом периоде необходимо исследование клинических показателей сыворотки крови, которые могут характеризовать уровень гемоглобина.

### **3. Особенности ведения родов у беременных с ГИЭ**

В родах проводится тщательное наблюдение за состоянием сердечно-сосудистой системы (контроль АД и ЧСС) роженицы, постоянным мониторингом за состоянием плода и характером родовой деятельности. У беременных с колоректальным анастомозом и при наличии эндометриоидного инфильтрата различной локализации, при отсутствии абсолютных акушерских показаний, рекомендовано ведение родов через естественные родовые пути с учетом проведения профилактики кровотечений в последовом и послеродовом периодах

(активное ведение II и III периода родов). С учетом того, что сильная боль и физическое напряжение являются провоцирующими факторами повышения внутрибрюшного давления, роженица с ГИЭ должна быть тщательно обезболена, а потуги — по возможности ослаблены, поэтому целесообразно использование длительной эпидуральной аналгезии.

#### **4. Наблюдение в послеродовом периоде**

Женщинам с ГИЭ необходимо рекомендовать как можно более длительное грудное вскармливание (не менее 9 месяцев) с целью продления периода лактационной аменореи и профилактики рецидива эндометриоза. После завершения лактации для пролонгирования периода ремиссии эндометриоза, целесообразно проведение гормональной терапии в течение продолжительного периода времени, что положительно сказывается на качестве жизни пациентки.

#### **5. Особенности наблюдения за новорожденными от матерей с ГИЭ**

У новорожденных от матерей с ГИЭ по сравнению с популяционными показателями выше частота внутриутробной гипоксии и асфиксии, частота маловесных к сроку гестации и недоношенных детей, что требует своевременного перевода детей на этапное выхаживание.

Таким образом, для профилактики тяжелых осложнений беременности и улучшения перинатальных исходов пациентка с ГИЭ требует тщательного наблюдения, обследования и лечения на прегравидарном этапе, в течение беременности, во время родов и в послеродовом периоде. Родоразрешение данной категории беременных должно осуществляться анестезиологом и неонатологом в условиях крупного родовспомогательного учреждения.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В современной литературе проблема течения и ведения беременности у женщин с ГИЭ представлена лишь единичными исследованиями, в связи с чем актуальность темы исследования не вызывает сомнений.

Традиционно принято определять эндометриоз как персистирующее, рецидивирующее заболевание, требующее длительного лечения [17]. В современных условиях наблюдается тенденция к увеличению распространенности данной патологии, а в специализированных эндоскопических клиниках эндометриоз выходит на первое место с частотой встречаемости среди оперированных пациенток до 50 % [168]. Среди всех фенотипов эндометриоза наиболее патологически тяжелой формой является инфильтративная, при котором наблюдается значительное поражение смежных органов, включая кишечную непроходимость, обструкцию мочевыводящих путей, нередко приводящее к утрате функции органов. Глубокие поражения в виде единичных или множественных эндометриоидных очагов в структуре крестцово-маточных связок, ректовагинальной перегородки, по поверхности кишечника среди пациенток 1-й и 2-й групп встречались неравномерно. При оценке локализации поражения среди всех инфильтративных очагов эндометриоза статистически значимо чаще во 2 группе при колоректальном эндометриозе поражен ректосигмоидный отдел - 18 (51,4%) и 15 (17,4%) в 1 группе, что значительно превышает общую частоту (от 3,8 до 37%) встречаемости эндометриоза кишечника [169]. Этот факт свидетельствует о том, что колоректальный эндометриоз может протекать без выраженных клинических проявлений и порой бессимптомно. Актуальность проблемы эндометриоза связана с нарушением репродуктивной функции в 40-60 %. ГИЭ зачастую становится определяющим фактором развития бесплодия.

Достижение беременности у женщин с ГИЭ является сложной задачей. Преодоление эндометриоз-ассоциированного бесплодия основано на двух основных стратегиях: хирургическом вмешательстве и медикаментозной терапии [22]. РКИ,

подтверждающие эффективность хирургического лечения ГИЭ в отношении наступления спонтанной беременности немногочисленны. Кроме того, подобные исследования не позволяют окончательно сделать вывод о проведении хирургического лечения с единственной целью повышения частоты наступления беременностей. Хирургическое лечение позволяет провести эксцизию всех видимых очагов эндометриоза, также бережно восстановить анатомию малого таза. Подробный обзор опубликован исследователем E.Dorai, согласно которому кумулятивная частота наступления спонтанной беременности при тяжелых формах эндометриоза после хирургического лечения возрастает до 31,4 % [171].

Однако существует противоположное мнение, согласно которому, хирургическое лечение глубокого инфилтративного эндометриоза ставится под сомнение. Авторы, придерживающиеся данной точки зрения, предлагают использовать методы ВРТ в лечении бесплодия без предварительного этапа хирургического вмешательства [172].

Примечательным явилось наблюдение сопоставления частоты наступления спонтанной беременности и беременности с помощью ВРТ в исследуемых группах. Частота наступления беременности с помощью ВРТ в 1-й и во 2-й группах составила 43 % и 54,3% соответственно ( $p < 0,05$ ), что статистически ниже, чем в группе контроля - 70,2 %. Частота спонтанного наступления беременности среди пациенток 1-й группы составила 57 %, что соответствует результатам большинства исследований [173]. Во 2-й группе пациенток частота наступления спонтанной беременности составила 45,7%. При этом, согласно альтернативным научным данным, наступление спонтанной беременности на фоне неудаленного ГИЭ не превышает 17,3 % [185]. Полученные результаты противоречат выводам многих авторов о том, что удаление инфилтративных форм эндометриоза хирургическим путем способствует увеличению частоты наступления спонтанной беременности от 35 до 62 % [174]. Известно, что снижение фертильности возрастает по мере усугубления тяжести эндометриоза. Возможно, показатели частоты спонтанной беременности во 2-й группе пациенток связаны с разной степенью тяжести клинического течения эндометриоза. Необходимо учесть, что данная когорта

пациенток не подверглась удалению инфильтративных очагов эндометриоза ввиду отсутствия прогрессирующего течения и выраженных клинических симптомов характерных при ГИЭ.

В группе контроля частота наступления спонтанной беременности оказалась статически значимо ниже, по сравнению с остальными группами - 29,2 %, что обусловлено высокой частотой перенесенной и сопутствующей гинекологической патологией, являющейся причиной бесплодия у данной когорты.

Таким образом, при изучении показателей репродуктивной функции, нами сделан вывод, что на фоне неудаленного инфильтративного эндометриоза возможно наступление спонтанной беременности, при клинически не агрессивном течении данного заболевания. Данный вывод является весомым аргументом при определении тактики ведения таких пациенток, на этапе прегравидарной подготовки.

Представлялось важным определить оптимальный период планирования беременности после комбинированного лечения. Таким образом, средний период до наступления беременности после комбинированного лечения в 1-й и во 2-й группах оказался равным и составил в среднем  $13,8 \pm 10,9$  и  $13,2 \pm 9,4$  месяцев (от 6 до 18 месяцев). У пациенток 3-й группы средний период до наступления беременности после лечебно-диагностической лапароскопии оказался значимо продолжительнее и составил  $26,3 \pm 18,1$  месяцев (от 12 до 36 месяцев).

В работах некоторых исследователей высказывается мнение о целесообразности назначения в послеоперационном периоде гормональной терапии сроком не менее 6 месяцев. Согласно выводам ученых данной концепции, именно длительный прием гормональной терапии создает благоприятные условия за счет преодоления негативного влияния эндометриоза как для возможности наступления спонтанной беременности, так и для эффективности использования ВРТ [176]. Между тем, некоторые авторы придерживаются противоположного мнения, согласно которому, женщинам, стремящимся забеременеть, не следует назначать послеоперационную гормональную терапию с единственной целью повышения частоты беременностей [175]. Определен фактор, влияющий на

частоту наступления беременности, завершившейся родами после комбинированного лечения ГИЭ. Отмечено, что оптимальный срок гормонального лечения в послеоперационном периоде является не менее 6 месяцев, достоверно способствующий увеличению частоты беременностей, завершившихся родами в течение одного года в 4 раза (OR 4,64 95% CI 2,06 - 10,44) по сравнению с непродолжительным лечением, и в 5 раз по сравнению с отсутствием гормональной терапии (OR 5,64, 95% CI 2,62 - 12,15), что является положительным фактором для реализации репродуктивной функции. Однако возможность и эффективность такой схемы терапии диктует необходимость дальнейших контролируемых исследований изучения вопроса об оптимальных сроках применения гормонального лечения в послеоперационном периоде у женщин с ГИЭ перед планированием беременности. Возможно, полученные результаты можно объяснить тем, что использование супрессивной гормональной терапии приводит к достоверному увеличению соотношения ПР- $\alpha$ /ПР- $\beta$  и снижению соотношения ЭР $\beta$ /ЭР $\alpha$ , что обуславливает снижение молекулярных дефектов рецепторного аппарата в эндометрии. В свою очередь, прогестагенный эффект инициирует противовоспалительную активность, индуцирует апоптоз в эндометрии у женщин с эндометриозом, способствуя nidации эмбриона в морфологически подготовленной эндометрии в период «окна имплантации» [177, 178].

У пациенток с ГИЭ наиболее распространенным осложнением беременности является самопроизвольное ее прерывание. Актуальность проблемы обусловлена не только неблагоприятным прогнозом, но и формированием привычного невынашивания. Частота самопроизвольного прерывания беременности составила в 1-й и во 2-й группах 25 (29,1%) и 13 (37,1%). Это не противоречит данным Mathilde Bourdon, которая также указывает на высокую частоту (в 4 раза) прерывания беременности на ранних сроках у женщин с ГИЭ [179]. Результаты настоящего исследования превышают популяционные показатели в структуре прерывания беременности в ранние сроки - от 15 % до 23 % [5].

При анализе течения беременности у пациенток 1-й и 2-й групп обнаружено, что частота и тяжесть гестационных осложнений, а также перинатальные исходы значительно отличались от течения беременности и перинатальных исходов у пациенток без эндометриоза.

С целью выявления факторов риска, приводящих к акушерским осложнениям, был проведен многофакторный анализ. Он показал, что удаление эндометриоидного инфильтрата КМС, ректовагинальной перегородки со вскрытием и без вскрытия свода влагалища приводили к угрозе самопроизвольного прерывания беременности в 1-м и во 2-м триместрах, а также формированию ИЦН у пациенток 1-й группы. В свою очередь ВРТ, ИЦН также выступали в роли факторов риска, приводящих к преждевременным родам, преэклампсии.

У пациенток 2-й группы наличие эндометриоидного инфильтрата ректосигмоидного отдела толстой кишки, эндометриоидного инфильтрата ректовагинальной перегородки и аденомиоза выступали в роли факторов рисков развития таких акушерских осложнений, как угроза прерывания беременности в 1-м и во 2-м триместрах, преждевременные роды, преэклампсия. Вместе с тем, наличие ГИЭ в сочетании с ВРТ может еще больше увеличивать риски таких акушерских осложнений, как преждевременные роды и преэклампсия. Полученные нами результаты не противоречат данным других исследователей [181, 182].

Одной из особенностей течения гестации у женщин с ГИЭ является высокая частота угрозы прерывания беременности в различные сроки. У исследованных пациенток 1-й и 2-й группы показана достоверно высокая частота угрозы прерывания беременности до 12 недель: в 1,5 и практически в 2 раза в сравнении с 3-й группой. Также отображена неблагоприятная тенденция угрозы самопроизвольного прерывания с 16 до 22 недель в 1-й группе почти в 2 раза, во второй группе практически в 2,5 раза относительно 3-й группы. Полученные данные значительно превышают общие популяционные показатели угрозы прерывания беременности - от 5 до 40% от общего числа всех беременностей [8]. Полученные данные не противоречат другим работам [184]. В ходе исследования нами было обращено внимание на высокую частоту раннего

токсико́за. У беременных 1-й и 2-й групп ранний токсикоз встречался в 1,5 и 2 раза чаще, в сравнении с беременными без эндометриоза, что составило 54,7% (47 из 86), 68,6% (24 из 35) и 35,4% (23 из 65) соответственно. В отечественной и зарубежной литературе сведений о частоте данного осложнения у пациенток с ГИЭ не представлено. Кроме того, обращало внимание высокая частота ИЦН в 1-й группе пациенток, которая встречалась более, чем в 4 раза чаще (16 – 18,6%); среди беременных 2-й группы данное осложнение не было отмечено, и лишь у трех (4,6%) пациенток наблюдалось из 3-й группы. Следует отметить, что данное гестационное осложнение характерно для подобной группы, поскольку ранее перенесенное хирургическое лечение эндометриоидного инфильтрата в ректовагинальной области, неизбежно приводило к механическому повреждению шейки матки, что предположительно могло послужить причиной развития ИЦН. При этом работы, относящиеся к изучению данной акушерской патологии у беременных с ГИЭ, отсутствуют. Таким образом, частота ИЦН у женщин после хирургического лечения ГИЭ высокая, что во много раз превышает общепопуляционные показатели ИЦН при беременности - 0,8-1 % [6].

Плацентарная дисфункция является одной из основных причин развития акушерских и перинатальных осложнений. Высокую частоту аномалий плацент и ее связь с инфильтративными формами эндометриоза отмечали многие исследователи. В целом, тенденция к росту частоты ПП встречалась во всех исследуемых группах и составила 14 % (12 из 86) у пациенток 1-й группы, 11,4 % (4 из 35) у пациенток 2-й группы, 4,6 % (3 из 65) у пациенток 3-й группы, что во много раз превышает общепопуляционные показатели [186]. В этом вопросе наши результаты согласуются с данными E.G.Pereira и E.Ribot также обратившими внимание на частоту встречаемости предлежаний плацент у женщин с ГИЭ [42,187]. Также P.Vercellini привел данные о том, что у 59,3 % пациенток после иссечения ретроцервикального эндометриоза почти в 6 раз увеличивается риск аномалий расположения плацент [67], что подтверждает наметившуюся тенденцию к более высокой частоте предлежаний плацент у пациенток 1-й группы. Согласно нашим наблюдениям, частота ПОНРП составила 1,2% и 5,7 % в 1-й и во 2-й группах

соответственно. Полученные данные не противоречат данным E.Echacoustos [90], но превалируют относительно частоты в общей популяции, где данное осложнение достигает 0,4 % [188]. Поэтому пациентки с ГИЭ должны относиться к группе высокого риска развития ПОНРП. Ряд исследователей считает, что течение беременности у пациенток с ГИЭ осложняется большим числом случаев преждевременных родов [189]. В целом, частота преждевременных родов от 32 до 36 недель беременности встречались в 3 раза чаще (12,8 %) у пациенток 1-й группы, и почти в 4 раза чаще (14,3 %) у пациенток 2-й группы, относительно группы контроля. Согласно клиническим рекомендациям «Преждевременные роды» от 2020 года, средне-популяционные показатели ПР составляют 6 % от общего числа родов [15]. Приведенные данные в исследовании значительно превышают популяционные, что позволяет отнести пациенток с ГИЭ в группу высокого риска по преждевременным родам. Кроме того, полученные данные согласуются с данными L.Mannini [104], который продемонстрировал высокую частоту преждевременных родов у женщин с ГИЭ.

Общая частота в популяции преэклампсии составляет – 5 -10 %, гипертензивных расстройств 2-8 % [14]. В литературе приводятся данные о влиянии ГИЭ на риск развития гипертензивных расстройств и преэклампсии во время беременности. По мнению авторов, наличие тяжелых форм эндометриоза увеличивает риск развития гестационной АГ почти в 2 раза [192]. Всего проявление АГ de novo наблюдалось в 15,1 % наблюдениях в 1-й группе, 17,1 % и 6,2 % наблюдениях во 2-й и в 3-й группах соответственно. Присоединение АГ de novo во время беременности имело в основе патогенеза преэклампсии в 7 % и 14,3 % наблюдениях у пациенток 1-й и 2-й групп. Следовательно, у пациенток 2-й группы умеренная преэклампсия встречалась в 9 раз чаще, в то время как в 1-й группе прослеживалась тенденция к увеличению в 4 раза. Таким образом, согласно нашим данным, частота преэклампсии и гипертензивных расстройств превышает общепопуляционные показатели [14]. ГСД является наиболее частой причиной неблагоприятных исходов беременности как для матери, так и для плода. Распространенность ГСД в общей популяции достигает 15,8% [4]. Взаимосвязь

ГСД и ГИЭ остается малоизученной. Полученные результаты исследования не показали значимых различий в частоте возникновения ГСД у женщин в исследуемых группах, что согласуется с мета-анализом N.Salmeri, проведенном в 2023 году на основании 18 исследований, которая не получила достоверных различий в частоте ГСД у женщин с ГИЭ [194]. Стоит отметить, что у каждой пятой (20 %) пациентки из 2-й группы был диагностирован ГСД, что позволяет отнести данную когорту пациенток к группе риска развития ГСД, высокая частота у которых не согласуется с данными, полученными в популяции.

Одним из необходимых факторов развития неосложненной беременности является правильное формирование плаценты. Васкулогенез является центральным этапом становления плацентации, образующий физиологическую трансформацию спиральных артерий в широкие низкорезистентные сосуды в результате инвазии трофобласта [195]. При нарушении данного процесса возникает ишемия маточно-плацентарного комплекса, в результате чего нарушается процесс формирования ворсинчатого дерева плаценты [13].

Плацентарная недостаточность и ассоциированные с ней осложнения, такие как малый для гестационного возраста вес плода, антенатальная гибель плода обусловлены патологией формирования плаценты.

В структуре патологии ФПН компенсированная форма встречалась практически в 1,7 раз чаще в 1-й группе и в 2 раза чаще во 2-й группе, в сравнении с 3-й группой ( $p < 0,05$ ). Высокий показатель гемодинамических нарушений в маточно-плацентарной системе, вероятно, обусловлен высокой частотой угрозы прерывания беременности, преэклампсии, гестационной АГ у данной категории женщин. Известно, что периодическое и длительное повышение тонуса миометрия способствует нарушению кровообращения в межворсинчатом пространстве вследствие снижения венозного оттока [179]. Прогрессирование ФПН наблюдалось у двух (2,3%) пациенток из 1-й группы и у двух (5,7%) пациенток из 2-й группы, что привело к антенатальной гибели плодов во втором и третьем триместрах беременности. О подобных осложнениях сообщено в исследовании J.Berlac [107], который оценивал риски акушерских и неонатальных осложнений.

Автор пришел к выводу, что эндометриоз III-IV стадии сопряжен с риском антенатальных потерь. Одним из основных симптомов ГИЭ является меноррагия, при которой без соответствующей коррекции железодефицита, возможна реализация патофизиологического механизма анемии во время беременности. Во всех группах наблюдались пациентки с анемией, доля которых соответствовала 41,9 % в 1-й группе, 54,3 % во 2-й группе, что в 2 раза выше в сравнении с группой контроля - 24,6% ( $p < 0,05$ ). Это указывает на несвоевременную коррекцию анемии на этапе прегравидарной подготовки.

Вопрос о методе родоразрешения у женщин с ГИЭ остается одним из самых малоизученных и малоосвещенных в литературе, а конкретные клинические рекомендации отсутствуют. В нашей стране подобный опыт ведения самопроизвольных родов практически отсутствует, поскольку большинство акушеров не рискуют вести подобные роды через естественные родовые пути. Описание случаев ведения родов у пациенток с кишечным анастомозом нечасто встречается в литературе, а у женщин после циркулярной резекции колоректального эндометриоидного инфильтрата с наложением анастомоза конец в конец представлены единичные наблюдения. Кроме того, в отечественной и зарубежной литературе отсутствуют данные о ведении родов у женщин с неудаленным инфильтративным эндометриоидным инфильтратом различной локализации. Вопрос о методе родоразрешения у данной категории женщин остается сложным для многих врачей.

Впервые в нашем исследовании представлены данные о методе родоразрешения у пациенток после хирургического лечения ГИЭ и у женщин с неудаленным эндометриоидным инфильтратом различной локализации. Согласно анализу исследований, родоразрешение пациенток с ГИЭ через естественные родовые пути имеет свои особенности ввиду высокого риска нарушения целостности кишечного анастомоза, разрыва тканей, пораженных эндометриоидным инфильтратом, с вероятным развитием гемоперитонеума. Литературные данные относительно ведения родов через естественные родовые пути у пациенток с неудаленным инфильтративным эндометриозом, включая

поражение кишки, отсутствуют. С.Allerstorfer и соавт., аргументированно предлагают консервативное ведение родов через естественные родовые пути у пациенток после циркулярной резекции кишки с наложением межкишечного анастомоза в связи с отсутствием осложнений [125]. Как показали наши исследования, у пациенток с кишечным анастомозом после резекции колоректального эндометриоидного инфильтрата самопроизвольные роды произошли в 82,4 % наблюдений. Кроме того, у каждой второй (48,6 %) пациентки с эндометриоидным поражением ректосигмоидного отдела толстой кишки и ректовагинальным эндометриоидным инфильтратом, которым не проводилось хирургическое вмешательство, роды велись через естественные родовые пути. Таким образом, результаты исследований о методе родоразрешения позволяют сделать вывод о том, что роды через естественные родовые пути у женщин с колоректальным анастомозом конец в конец и с эндометриоидным инфильтратом с поражением кишки или других анатомических структур, не подвергшихся оперативному лечению, являются допустимыми. Роды через естественные родовые пути у пациенток с ГИЭ в независимости от проведенного хирургического лечения не представляют угрозы нарушения целостности кишечного анастомоза, а также разрывов рубцово-изменённых тканей кишечника при наличии не удаленного эндометриоидного инфильтрата, при отсутствии других акушерских показаний у данной категории женщин.

В современном мире кесарево сечение является наиболее частым видом оперативного родоразрешения, и тенденция роста его частоты сохраняется. В настоящее время частота кесарева сечения в России сопоставима с частотой этой родоразрешающей операции в странах Европы, Азии и США и составляет по данным от 2018 года - 30,1 % [18]. По нашим данным, наибольшее количество родоразрешений путем кесарева сечения было отмечено в 1-й и во 2-й группах, что намного превышает общепопуляционные показатели [18]. При анализе показаний к оперативному родоразрешению статистически значимо чаще кесарево сечение в экстренном порядке выполнялось в связи с преэклампсией и преждевременными родами во 2-й группе женщин, что согласуется с данными

литературы [198,203]. Кроме того, во 2-й группе наблюдался высокий процент оперативного родоразрешения в связи с отслойкой плаценты (в 5,6%). По данным С.Ехасоустос частота кесарева сечения в связи с ПОНРП составила 8,7% [90]. При антенатальной гибели плода плодовой фактор не является показанием для проведения кесарева сечения [5].

В настоящее время в России отсутствуют клинические рекомендации по ведению беременных с антенатальной гибелью плода. Частота выполнения операции при антенатальной гибели плода неизвестна [5]. Анализ полученных данных в исследованных группах показал, что кесарево сечение в связи с антенатальной гибелью плода выполнялось в двух (4,8%) наблюдениях в 1-й группе и двух (11,1 %) наблюдениях во 2-й группе, что не противоречит данным других исследований [86]. Родоразрешение путем кесарева сечения в связи с наличием колоректального анастомоза выполнялось в трех (7,3%) наблюдениях и в одном (2,4%) - по поводу серкляжа матки в 1-й группе. Сопоставимая частота выполнения кесарева сечения в связи с наличием колоректального анастомоза у пациенток с ГИЭ встречается в работах зарубежных исследователей [125,126,198].

Частота применения ВЭ в России составляет 0,7 % [194], в то время как частота применения вакуум-экстрактора в европейских экономически развитых странах составляет от 2,8 до 16,7 % от общего числа родов. В Московской области за 2012 г. этот показатель колеблется от 0,4 до 10,6 %, в т.ч. в МОНИИАГе данные ВЭ за 2012 год достигают 4,4% [200]. Согласно нашим данным, оперативные влагалищные роды с применением вакуум-экстрактора проведены в 26,3 % наблюдений во 2-й группе, что статистически значимо выше, чем в остальных группах. Основными показаниями для применения вакуум-экстракции плода послужили острая гипоксия плода в родах и слабость потуг. Полученные результаты во много раз превышают общепопуляционные показатели [12]. Полученные нами данные согласуются с данными других авторов [86,90].

Многие исследователи сообщают, что беременность у женщин с ГИЭ приводит к рождению маловесных детей [93,96]. Состояние детей, рожденных от матерей с ГИЭ, в основном, зависело от срока гестации, при котором произошло

родоразрешение, а также от наличия ФПН. В 1-й группе двое детей были рождены в 32 недели, оставшиеся 13 недоношенных из 1-й группы, 11 из 2-й группы и двое новорожденных из 3-й группы родились после 34 недель гестации, в т.ч до 36 недель. Нарушение функции ФПК, безусловно, отразилось на состоянии плодов у беременных с ГИЭ. Наибольшее количество доношенных новорожденных, масса которых была 10 перцентиль, обусловленная ФПН, рождались во 2-й группе. Так, массу тела 10 П имели три (4,4 %) новорожденные в 1-й группы, три (13,6 %) новорожденные во 2-й группе и два (3,2%) новорожденных в 3-й группе ( $p>0,05$ ). Маловесные дети к сроку гестации, которые соответствовали 10-25 ПП показателям в 1-й и во 2-й группах составили 17 (25%) и 7 (31,8 %) соответственно ( $p>0,05$ ). Нами не обнаружены достоверные различия оценок по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах после рождения между детьми, рожденными в состоянии гипоксии ( $p>0,05$ ). Полученные нами результаты согласуются с данными других авторов [30].

По нашим данным, гипогалактия являлась наиболее распространенной причиной преждевременного завершения ГВ во всех группах: у 41 (47,7 %) пациенток из 1-й группы, у 13 (37,1 %) из 2-й группы и у 29 (44,6%) из 3-й группы. По данным литературы, истинная гипогалактия встречается не более, чем в 10 % [21], по нашим данным, она во много раз превышает общепопуляционные показатели. По мнению авторов, степень нарушения лактационной функции коррелирует с ФПН, преэклампсией [21]. Вероятной причиной развития гипогалактии послужила высокая частота ФПН и преэклампсии в 1-й и во 2-й группах. Подобное наблюдение требует детального изучения, что отразится в наших дальнейших исследованиях.

В литературе нет единства во взглядах на влияние, с одной стороны, эндометриоза на течение беременности и родов, и с другой - беременности на эндометриоз. Согласно современной гипотезе, протективный эффект беременности, вероятнее всего, связан с гормональной активностью, имеющей место на поздних сроках беременности, во время родов и в послеродовом периоде. В мировой литературе отсутствуют научные данные о роли ГВ на течение

эндометриоза, учитывая, что во время данного физиологического периода в организме женщины поддерживается гипоэстрогенное состояние. Беременность на фоне эндометриоза - явление нередкое [204].

Впервые в нашем исследовании проанализировано влияние ГВ на течение ГИЭ в отдаленном послеродовом периоде. Согласно анализу полученных результатов в рамках нашего исследования, выявлено статистически значимое увеличение количества рецидивов эндометриоза у пациенток 1-й группы с продолжительностью ГВ до 8 месяцев ( $p < 0,05$ ). Риск возникновения рецидива при лактации до 8 месяцев возрастает в 2,5 раз по сравнению с пациентками с длительностью ГВ 9 и более месяцев ( $OR = 2,5$  (2,06 - 27,25,  $p < 0,001$ ). В зарубежной и отечественной литературе подобные результаты наблюдения не представлены.

Кроме того, в ходе наблюдения нами обнаружена статистически достоверная ( $p = 0,0277$ ) умеренная положительная корреляция между лактацией продолжительностью 24 месяца и значительным уменьшением эндометриоидного инфильтрата по сравнению с размерами до беременности ( $R$  Спирмена = - 0,6323). Нами также обнаружено, что ремиссия клинических симптомов дисменореи, диспареунии и тазовой боли наблюдалась у пациенток 1-й и 2-й групп на фоне лактации продолжительностью более 9 месяцев ( $p < 0,05$ ). Подобное исследование на эту тему, подчеркивающее благоприятное влияние длительной лактации в отношении дисменореи, диспареунии и тазовой боли, а также уменьшения эндометриоидных очагов, было продемонстрировано R.Porta. Автор отметил уменьшение эндометриоидных очагов спустя 2 года после беременности, причем чаще подвергались изменениям эндометриомы, что соответствует результатам нашего исследования [165].

Для снижения интенсивности клинических симптомов и с целью профилактики прогрессирования эндометриоза, требуется проведение консервативной терапии, прежде всего гормонами. Согласно полученным результатам, значительное улучшение клинической симптоматики в послеродовом периоде у пациенток с непродолжительной лактацией (до 8 месяцев)

зарегистрировано при пролонгированном применении (более одного года) гормональной терапии. Отсюда следует, что назначение длительной гормональной терапии является фактором, достоверно способствующим купированию симптомов (дисменорея, диспареунии, тазовые боли), удлинению периода ремиссии в 2,5 раз (ОР= 2,5 (ДИ 94 % 1,64-3,90), по сравнению с непродолжительным его применением у пациенток после хирургического лечения ГИЭ.

Применение медикаментозной терапии после завершения грудного вскармливания для предотвращения прогрессирования и рецидивирования эндометриоза и исключения повторных оперативных вмешательств является обязательным.

**Выводы:**

1. Частота наступления спонтанной беременности у пациенток с ГИЭ после удаления инфильтративных очагов и без хирургического лечения составляет 57,6% и 45,7% соответственно и не имеет статистически значимой разницы.
2. Гормональное лечение ГИЭ в послеоперационном периоде длительностью не менее 6 месяцев оказывает положительный эффект и достоверно влияет на наступление беременности в течение года.
3. Беременность на фоне неудаленного ГИЭ часто осложняется угрозой самопроизвольного выкидыша (51,4%) преэклампсией (14,3%), преждевременными родами (14,3%), ФПН (34,3%); после хирургического лечения ГИЭ – истмико - цервикальной недостаточностью (18,6%). Отмечается высокая частота оперативного родоразрешения с ГИЭ (47,7% у оперированных пациенток и 51,4% - у неоперированных). В группе беременных с неудаленным ГИЭ наблюдаются наименее благоприятные перинатальные исходы (рождение маловесных детей ниже 10-перцентиля (13,6%), детей в состоянии гипоксии (24,2%).
4. Ведение родов через естественные родовые пути у женщин с колоректальным анастомозом и при наличии неудаленного эндометриодного инфильтрата является допустимым и не представляет угрозы нарушения целостности кишечного анастомоза с развитием осложнений во время потуг.
5. Гипогалактия у женщин с ГИЭ встречается часто (48,8% и 39,4% в группах оперированных и неоперированных пациенток соответственно), длительность периода ГВ у пациенток с ГИЭ короче, чем в общей популяции, при этом ГВ оказывает благоприятное влияние не только в аспекте улучшения качества жизни, связанного с дисменореей, диспареунией, тазовой болью, но и способствует снижению риска рецидива эндометриоза (при лактации более 9 месяцев риск снижается в 2,5 раза); значительное уменьшение эндометриодных инфильтративных очагов достигается при продолжительности ГВ не менее двух лет. После завершения ГВ применение пролонгированного гормонального лечения

не менее одного года достоверно способствует удлинению периода ремиссии заболевания в 2,5 раза.

## Практические рекомендации

1. После хирургического лечения ГИЭ вне зависимости от объема хирургического лечения с целью супрессии эндометриоидных гетеротопий целесообразно назначение гормонального лечения длительностью не менее 6 месяцев.
2. Для своевременного обследования, профилактики, адекватной коррекции акушерских и перинатальных осложнений беременные с ГИЭ должны наблюдаться в женской консультации с максимально ранних сроков (с момента констатации беременности).
3. Ведение беременности и родов у пациенток с ГИЭ является сложной задачей для акушера – гинеколога. Беременные после хирургического лечения ГИЭ должны иметь на руках выписку с подробным описанием объема хирургического лечения и наблюдаться в лечебных учреждениях 3 группы (предпочтительно в учреждениях, где выполнялись вмешательства по поводу ГИЭ) и наличием реанимационного отделения для новорожденных, требующих второго этапа выхаживания в связи с недоношенностью) в связи с высоким риском преждевременных родов.
4. В связи с высоким риском развития преэклампсии у беременных с ГИЭ, они должны быть обследованы на наличие прогностических биомаркеров преэклампсии: PlGF (плацентарный фактор роста человека), sFlt-1 (растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1), соотношение sFlt-1/PlGF с проведением суточного мониторинга АД во втором триместре беременности.
5. Ввиду высокого риска развития ФПН у беременных с ГИЭ целесообразно ежемесячно, начиная с 12 недель беременности, исследовать гормоны ФПК, а также проводить доплерометрическое исследование кровотока в спиральных и плацентарных сосудах, артериях пуповины, аорте и среднемозговой артерии плода. Профилактика и лечение ФПН должны начинаться рано, проводиться перманентно с использованием курсов неспецифической терапии во втором и третьем триместрах беременности.

6. У беременных после хирургического лечения ГИЭ, относящихся к группе высокого риска формирования ИЦН, целесообразно регулярное (через 1-2 недели) проведение УЗ-цервикометрии начиная со второго триместре беременности.
7. Ввиду высокого риска угрозы самопроизвольного выкидыша и преждевременных родов у беременных с ГИЭ, на протяжении гестации целесообразна плановая 4-х кратная госпитализация в стационар: в сроке до 12 недель, 16-22 недель, 28-34 недель и за 2 недели до родов.
8. У беременных с колоректальным анастомозом, а также при наличии эндометриoidных инфильтратов различной локализации при отсутствии абсолютных акушерских показаний возможно и рекомендовано ведение родов через естественные родовые пути с профилактикой кровотечения в последовом и послеродовом периодах (активное ведение 2-го и 3-го периодов родов).
9. Женщинам с ГИЭ необходимо рекомендовать как можно более длительное грудное вскармливание с целью продления периода лактационной аменореи и профилактики пролиферации очагов эндометриоза. После завершения лактации с целью пролонгирования периода ремиссии и профилактики прогрессирования эндометриоза целесообразно проведение гормональной терапии в течение продолжительного периода времени, что улучшает качество жизни пациенток.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
- АФК - активные формы кислорода
- ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии
- ВЭ – вакуум экстрактор
- ГСД – гестационный сахарный диабет
- ГВ - грудное вскармливание
- ГИЭ – глубокий инфильтративный эндометриоз
- ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность
- Интерферон гамма (ИФН- $\gamma$ ) -
- КМС – крестцово-маточные связки
- КОС – кислотно-основное состояние
- МРТ-ДКУ - магнитно-резонансная томография с динамическим контрастным усилением
- НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
- НГЭ – наружно-генитальный эндометриоз
- НЛФ – недостаточность лютеиновой фазы
- ППК - плацентарно-плодовый коэффициент
- ПРПО - преждевременный разрыв плодных оболочек
- ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
- ПР – а – прогестероновые рецепторы альфа
- ПР-б – прогестероновые рецепторы бета
- РЦЭ – ретроцервикальный эндометриоз
- Рандомизированные контролируемые исследования
- СЗРП – синдром задержки роста плода
- ФПК – фетоплацентарный комплекс
- ФПН – фетоплацентарная недостаточность
- ФНО- $\alpha$  - Фактор некроза опухоли альфа

ЭР – эстрогеновые рецепторы

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

IL – интерлейкин

NK – естественные клетки киллеры

VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) - сосудистый эндотелиальный фактор роста

IDEA group (International Deep Endometriosis Analysis) - Международная группа анализа глубокого инфильтративного эндометриоза

$\alpha\beta 3$  (vitronectin receptor integrin alpha V and integrin beta 3) - Тип интегрина, который является рецептором для витронектина

CDH1 (E-cadherin1) - CDH1 – Cadherin 1 gene (ген, кодирующий белок кадгерин-1)

НОХ-гены (homeobox-containing genes) – гомеобокс содержащие гены

DLX5 (distal-less homeobox-5) - ген эмбрионального транскрипционного фактора

GATA3 – binding protein 3 (ген, кодирующий белок фактор транскрипции GATA3)

CDKN1C - Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 1C gene (ген CDKN1C, ингибитор циклин-зависимой киназы 1C)

CD56 (+), CD16 (-), CD3 (-), CD14 (+) - кластер дифференцировки 56 (+), 16 (-), 3 (-), 14 (+) интегральный клеточный гликопротеин

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян, Л. В. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация: федеральные клинические рекомендации по ведению больных / Е. Н. Андреева, И. А. Аполихина, В.Ф. Беженарь, Г. М. Арамовна, Г.А. Иосифович, В. Н. Демидов, Е.А.Калинина, С. А.Леваков, Л.А. Марченко, А.А.Попов, М.М.Сонова, А.З. Хашукоева, Г.Е. Чернуха, Е.Л. Яроцкая. – 2019. – Москва, 2013. - 64 с.
2. Баринаова, И.В. Клинико-морфологическая характеристика фетоплацентарного комплекса при антенатальной смерти плода / И.В Баринаова, Ю.Б Котов, Н.И. Кондриков // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2013. — Т. 3. — № 13. — С. 14-1
3. Выкидыш (самопроизвольный аборт). Клинические рекомендации. утв. МЗ РФ 2021 г. — М., 2021. — 11 с.
4. Гестационный сахарный диабет. Клинические рекомендации. утв. МЗ РФ 2021 г. — М., 2021. — 7 с.
5. Искусственное прерывание беременности на поздних сроках по медицинским показаниям при наличии аномалий развития плода. Клинические рекомендации. утв. МЗ РФ 2018 г. — М., 2018. — 12 с.
6. Истмико-цервикальная недостаточность. Клинические рекомендации. утв. МЗ РФ 2021 г. — М., 2021. — 10 с.
7. Логутова, Л.С. Экстрагенитальная патология и беременность / Л.С. Логутова. — М.: Литтерра. — 2013. — 533 с.

8. Манухин, И. Б. Лечение угрожающего выкидыша препаратами микронизированного прогестерона и дидрогестерона (результаты многоцентрового открытого проспективного сравнительного неинтервенционного исследования) // Ю. Э. Доброхотова, В. М. Кулешов [и др.] // Проблемы репродукции. - 2018. - Т. 24, № 3. - С. 34-42.
9. Макаров, А.И. Особенности Т-клеточной иммунорегуляции при невынашивании беременности: эволюция парадигмы // Буянова С.Н, Иванова О.Г, Линник А.П // Российский вестник акушера-гинеколога. – Vol.12, №5. – P. 10-16.
10. Нормальная беременность. Клинические рекомендации. утв. МЗ РФ 2020 г. — М., 2023. — 7 с.
11. Оперативные влагалищные роды. Клинические рекомендации. утв. МЗ РФ 2020 г. — М., 2020. — 6 с.
12. Петрухин, В.А. Вакуум-экстракция плода в современном акушерстве // Ахвледиани К.Н, Логутова Л.С, Иванкова Н.М, Мельников А.П, Чечнева М.А, Башакин Н.Ф, Коваленко Т.С, Реброва Т.В // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2013. – Т.13, № (6). - 53-59 с.
13. Преждевременная отслойка плаценты. Клинические рекомендации. утв. МЗ РФ 2021 г. — М., 2021. — 7 с.
14. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Клинические рекомендации. утв. МЗ РФ 2021 г. — М., 2021. — 7 с. (191)
15. Преждевременные роды. Клинические рекомендации. утв. МЗ РФ 2020 г. — М., 2020. — 6 с.
16. Патологическое прикрепление плаценты. Клинические рекомендации. утв. МЗ РФ 2023 г. — М., 2023. — 7 с.
17. Русина, Е.И. Глубокий инфильтративный эндометриоз. Спорные вопросы: за и против // М.И. Ярмолинская, Е.О. Пьянкова // Gynecology. – 2020.- Т.22, №5. с.50-56.
18. Роды одноплодные, родоразрешение путем кесарева сечения. Клинические рекомендации. утв. МЗ РФ 2021 г. — М., 2021. — 6 с.

19. Савченко, Т.Н. Анемия и беременность / Т.Н. Савченко, М.И. Агаева, И.А. Дергачева // РМЖ. — 2016. — Т.24. — №15. — С. 971-975.
20. Стрижаков, А.Н. Преэклампсия сегодня: патогенез, возможности прогнозирования и лечения // Е.В.Тимохина, Е.Г.Пицхелаури // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2016. — Том 15, № 3. — 24–31 с.
21. Тезиков, Ю.В. Результаты применения комплексной превентивной терапии ранней гипогалактии у родильниц с плацентарной недостаточностью в период гестации // И.С. Липатов, А.В. Приходько // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. . — 2015. — Т.17, №5. 1-5 с.
22. Ярмолинская, М. И. Современные подходы к комплексной терапии наружного генитального эндометриоза. Рулев В. В // Доктор.ру. — 2008. — Т.6. с.32-36.
23. Ziadeh, H. Resection of deep-infiltrating endometriosis could be a risk factor for uterine rupture: a case series with review of the literature // P. Panel, A. Letohic, M. Canis, S. Amari, Tr. Gauthier, J. Niro // F & S Rep. — 2020. — Vol.1, № 3. — P. 213-218.
24. Taylor, H. S. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations // A.M Kotlyar, V.A Flores // Lancet. — 2021. — Vol.397. — P. 839-852.
25. Reis, F.M. Is Stress a Cause or a Consequence of Endometriosis? // L.M. Coutinho, S.Vannuccini, S.Luisi, F.Petraglia // Reprod Sci. — 2020. — Vol.27, №1. — P. 39-45.
26. Casalechi, M. Endometriosis and related pelvic pain: association with stress, anxiety and depressive symptoms // M.Vieira-Lopes, M.P.Quessada, T.C.Arão, F.M.Reis // Obstet Gynecol. — 2021. — Vol.73, №3. — P. 283-289
27. Filip, L. Endometriosis Associated Infertility: A Critical Review and Analysis on Etiopathogenesis and Therapeutic Approaches // F. Duică, A. Prădatu, D. Crețoiu, Nicolae Suci, S-M. Crețoiu, D-V. Predescu, V-N. Varlas, S-C. Voinea // Medicina (Kaunas). — 2020. — Vol.56, №9. — P. 1-23.
28. Tsukimori, K. Long-term effects of polychlorinated biphenyls and dioxins on pregnancy outcomes in women affected by the Yusho incident // S.

Tokunaga, S. Shibata, H.

Uchi, D. Nakayama, T. Ishimaru, H. Nakano, N. Wake, T. Yoshimura, M. Furue // *Environ Health Perspect.* – 2008. – Vol. 116, №5. – P. 626–630.

29. Cano-Sancho, G. Human epidemiological evidence about the associations between exposure to organochlorine chemicals and endometriosis: Systematic review and meta-analysis // S. Ploteau, K. Matta, E. Adoamnei, G. Buck Louis, J. Mendiola, E. Darai, J. Squifflet, B. Le Bizec, J. P. Antignac // *Environment International.* – 2019. – Vol. 123. – P. 209-223.

30. Soliman, A. M. Health Care Utilization and Costs Associated with Endometriosis Among Women with Medicaid Insurance // E. S. Surrey, M. Bonafede, J. K. Nelson, J. B. Vora, S. K. Agarwal, J. Manag // *Care Spec Pharm.* – 2019. – Vol. 25, №5. – P. 566-572.

31. Hezer, S. Fertility Outcomes after Surgical Management of Colorectal Endometriosis: A Single-center Retrospective Study // G. Chauvin, C. Klein, V. Bernard, J. L. Brun, M. V. Launay-Savary, C. Hocke // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2023. – Vol. 30, №3. – P. 230-239.

32. Roman, H. High postoperative fertility rate following surgical management of colorectal endometriosis // I. Chanavaz-Lacheray, M. Ballester, S. Bendifallah, S. Touleimat, J. J. Tuech, M. Farella, B. Merlot // *Hum Reprod.* – 2018. – Vol. 33, №9. – P. 1669-1676.

33. Kobayashi, Hiroshi. Current Understanding of and Future Directions for Endometriosis-Related Infertility Research with a Focus on Ferroptosis // Ch. Yoshimoto, Sho Matsubara, Hiroshi Shigetomi, Shogo Imanaka // *Diagnostics (Basel).* – 2023. – Vol. 13, №11. – P. 19-26.

34. Johnson, N. P. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis // L. Hummelshoj, G. D. Adamson, J. Keckstein, H. S. Taylor, M. S. Abrao, D. Bush, L. Kiesel, R. Tamimi, K. L. Sharpe-Timms, L. Rombauts, L. C Giudice, World Endometriosis Society Sao Paulo Consortium // *Hum Reprod.* – 2017. – Vol. 32, №2. – P. 315-324.

35. Santulli, P. Increased rate of spontaneous miscarriages in endometriosis-affected women // P. Santulli, L.Marcellin, S.Menard, T.Thubert, B.Khoshnood, V.Gayet, F.Goffinet, P-Y.Ancel, Ch.Chapron // *Hum Reprod.* – 2016. – Vol.31, №5. – P. 1014-1023.
36. Frincu, F. Maternal-Fetal Outcomes in Women with Endometriosis and Shared Pathogenic Mechanisms // A.Carp-Veliscu, A.Petca, D-C.Badiu, E. Bratila, M. Cirstoiu, C.Mehedintu // *Medicina (Kaunas).* – 2021. – Vol.57, №11. – P. 1-12.
37. Cunha-Filho, J.S. Physiopathological aspects of corpus luteum defect in infertile patients with mild/minimal endometriosis // J.L. Gross, C-A. Bastos de Souza, N-A. Lemos, C.Giugliani, F.Freitas, E-P.Passos // *J Assist Reprod Genet.* – 2003. – Vol.20, №3. – P. 117-121.
38. Klemmt, P.A-B. Stromal cells from endometriotic lesions and endometrium from women with endometriosis have reduced decidualization capacity // J.G. Carver, S.H.Kennedy, Ph.R.Koninckx, H.J.Mardon // *Fertil Steril.* – 2006. – Vol.85, №3. – P. 564-572.
39. Vasquez, Y.M. FOXO1 regulates uterine epithelial integrity and progesterone receptor expression critical for embryo implantation // X.Wang, M.Wetendorf, H. L.Franco, Q.Mo, T.Wang, R.B.Lanz, S.L.Young, B.A.Lessey, Th.E.Spencer, J.P.Lydon, F.J.DeMayo // *PLoS Genet.* – 2018. – Vol.14, №11. – P. 1-27.
40. Osinski, M. HSD3B2, HSD17B1, HSD17B2, ESR1, ESR2 and AR expression in infertile women with endometriosis // P.Wirstlein, E.Wender-Ozegowska, M.Mikolajczyk, P.P.Jagodziniski, M.Szczepanska // *Ginekol. Pol.* – 2018. – Vol.89, №3. – P. 125-134.
41. Zhang, Ping. Progesterone Resistance in Endometriosis: Current Evidence and Putative Mechanisms // G. Wang // *Int J Mol Sci.* – 2023. – Vol.24, №8. – P. 1-14.
42. Kobayashi, H. A Relationship Between Endometriosis and Obstetric Complications // N.Kawahara, K.Ogawa, Ch.Yoshimoto // *Reprod Sci.* – 2020. – Vol.27, №3. – P. 771-778.
43. Roman, H. High postoperative fertility rate following surgical management of colorectal endometriosis // I. Chanavaz-Lacheray, M. Ballester, S.

- Bendifallah, S.Touleimat, J-J. Tuech, M. Farella, B. Merlot // *Hum Reprod.* – 2018. – Vol.33, № 9. – P. 1669-1676.
44. Zadora, J. Disturbed placental imprinting in preeclampsia leads to altered expression of DLX5, a human-specific early Trophoblast marker // M.Singh, F.Herse, L.Przybyl, N.Haase, M.Golic, H.W.Yung, B.Huppertz, J.E.Cartwright, G.Whitley // *Circulation.* – 2017. – Vol.136, №19. – P. 1824-1839.
45. Zhou, L. Association of gene polymorphisms of FV, FII, MTHFR, Serpine1, CTL4A, IL10, and TNF alpha with pre-eclampsia in Chinese women // Cheng, Y. He, Y. Gu, Y. Wang, Ch. Wang // *Inflamm Res.* 2016. – Vol.65, №9. – P. 717-724.
46. Макаров, А.И. Особенности Т-клеточной иммунорегуляции при невынашивании беременности: эволюция парадигмы // Буянова С.Н, Иванова О.Г, Линник А.П // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – Vol.12, №5. – P. 10-16.
47. Zhang, J. Placental anti-oxidant gene polymorphisms, enzyme activity, and oxidative stress in preeclampsia // M.Masciocchi, D.Lewis, W.Sun, A.Liu, Y.Wang // *Placenta.* – 2008. – Vol.29, №5. – P. 439-443.
48. Breintoft, K. . Endometriosis and preterm birth: A Danish cohort study // L.H. Arendt, N.Uldbjerg, M.T.Glavind, A.Forman, T.B.Henriksen // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2022. – Vol. 101, № 4. – P. 417-423.
49. Pereza, N. Systematic review and meta-analysis of genetic association studies in idiopathic recurrent spontaneous abortion // N. Pereza, S. Ostojic, M. Kapovic // *Fertil Steril.* – 2017. – Vol. 107, № 1. – P. 150-159.
50. Gómez-Pereira, E. Endometriosis Increases the Risk of Placenta Previa in Both IVF Pregnancies and the General Obstetric Population // J.Burgos, R.Mendoza, I.Pérez-Ruiz, F.Olaso, D.García, I.Malaina, R.Matorras // *Reprod Sci.* – 2023. – Vol. 30, № 3. – P. 854-864.
51. Louwen, F. BCL6, a key oncogene, in the placenta, pre-eclampsia and endometriosis // N-N. Kreis, A.Ritter, A.Friemel, Ch.Solbach, J.Yuan // *Hum Reprod Update.* – 2022. – Vol. 28, № 6. – P. 890-909.

52. Kobayashi, H. Fetal programming theory: implication for the understanding of endometriosis // K.Iwai, E.Niuro, S.Morioka, Y.Yamada // *Hum Immunol.* – 2014. – Vol. 75, № 3. – P. 208-217.
53. Tanos, V. Junctional zone endometrium alterations in gynecological and obstetrical disorders and impact on diagnosis, prognosis and treatment // S.Balami, L.Lingwood // *Curr Opin Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol. 31, № 6. – P. 418-427.
54. Smith, S.D. Evidence for immune cell involvement in decidual spiral arteriole remodeling in early human pregnancy // C. E.Dunk, J.D.Aplin, L.K Harris, R.L Jones // *Am J Pathol.* – 2009. – Vol. 174, № 5. – P. 1959-1971.
55. Brosens, I. Defective myometrial spiral artery remodelling as a cause of major obstetrical syndromes in endometriosis and adenomyosis // R Pijnenborg, G Benagiano // *Placenta.* – 2013. – Vol. 34, № 2. – P. 100-105.
56. Xavier, P. Subendometrial and intraendometrial blood flow during the menstrual cycle in patients with endometriosis // J.Beires, H.Barros, J.Martinez-de-Oliveira // *Fertil Steril.* – 2005. – Vol. 84, № 1. – P. 52-59.
57. Patel, B.G. Progesterone resistance in endometriosis: origins, consequences and interventions // M.Rudnicki, J.Yu, Y.Shu, R.N Taylor // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2017. – Vol. 96, № 6. – P. 623-632.
58. Thomassin-Naggara, I. Dynamic contrast-enhanced MR imaging to assess physiologic variations of myometrial perfusion// D.Balvay, Ch.A.Cuenod, E.Darai, C.Marsault, M.Bazot // *Eur Radiol.* – 2010. – Vol. 20, № 4. – P. 984-994.
59. Mehaseb, M.K. Estrogen and progesterone receptor isoform distribution through the menstrual cycle in uteri with and without adenomyosis // R.Panchal, A.H.Taylor, L.Brown, S.Ch.Bell, M.Habiba // *Fertil Steril.* – 2011. – Vol. 95, № 7. – P. 2228-2235.
60. Maggiore, U-L.R. Obstetrical complications of endometriosis, particularly deep endometriosis // A.Inversetti, M.Schimberni, P.Viganò, V.Giorgione, M.Candiani // *Fertil Steril.* – 2017. – Vol. 108, № 6. – P. 895-912.

61. Farland, L.V, Endometriosis and Risk of Adverse Pregnancy Outcomes // L.V.Farland, J.Prescott, N.asamoto, D.K.Tobias, A.J.Gaskins, J.J.Stuart, D.A.Carusi, J.E . Chavarro, A.W Horne, J.W.Rich-Edwards, S.A.Missmer // *Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol. 134, № 3. – P. 527-536.
62. Uccella, S. Laparoscopy for ureteral endometriosis: surgical details, long-term follow-up, and fertility outcomes // A.Cromi, J.Casarin, G.Bogani, C.Pinelli, M.Serati, F. Ghezzi // *Fertil Steril.* – 2014. – Vol. 102, № 1. – P. 160-166.
63. Soliman, A.M. Health Care Utilization and Costs Associated with Endometriosis Among Women with Medicaid Insurance // E.S.Surrey, M.Bonafede, J.K. Nelson, J.B. Vora, S.K.Agarwal // *J Manag Care Spec Pharm.* – 2019. – Vol. 25, № 5. – P. 566-572.
64. Verit, F.F. Are women with small endometriomas who undergo intracytoplasmic sperm injection at an elevated risk for adverse pregnancy, obstetric, and neonatal outcomes? // A-S.O.Kucukakca // *Clin Exp Reprod Med.* – 2021. – Vol. 48, № 1. – P. 80-84.
65. Benaglia, L. Pregnancy outcome in women with endometriosis achieving pregnancy with IVF // G.Candotti, E.Papaleo, L.Pagliardini, M.Leonardi, M. Reschini, L. Quaranta, M.Munaretto, P.Viganò, M.Candiani, P.Vercellini, E.Somigliana // *Hum Reprod.* – 2016. – Vol. 31, № 12. – P. 2730-2736.
66. Rangi, Sabrina. Fertility Preservation in Women with Endometriosis // Christine Hur, Elliott Richards, Tommaso Falcone // *J Clin Med.* – 2023. – Vol.12, № 13. – P. 1-6.
67. Latif, Sania. Endometriosis, Oocyte, and Embryo Quality // Ertan Saridogan // *J Clin Med.* – 2023.- Vol. – 12, №13. – P.1-7.
68. Leonardi, M. Risk of miscarriage in women with endometriosis: insights from in vitro fertilization cycles // L.Pagliardini, L.Benaglia, G.Candotti, P.Viganó, L.Quaranta, M. Munaretto, M.Candiani, P.Vercellini, E.Somigliana // *Fertil Steril.* – 2016. – Vol. 106, № 2. – P. 386-392.
69. Porpora, M.G. Impaired uterine artery flow associated with the presence of ovarian endometrioma: preliminary results of a prospective study // F.Tomao, L.Manganaro, D.

Yazdanian, E.Fuggetta, M.G.Piccioni, G.Benagiano // *J. Ovarian Res.* – 2012. – Vol.7, № 1. – P. 1-8.

70. Song T, Effect on ovarian reserve of hemostasis by bipolarcoagulation versus suture during laparoendoscopic single-site cystectomy for ovarian endometriomas // W.Y Kim, K.W Lee // *J. Minim. Invasive Gynecol.* – 2015. – Vol. 22, № 3. – P. 415-420.

71. Aris, A. A 12-year cohort study on adverse pregnancy outcomes in Eastern Townships of

72. Canada: impact of endometriosis // *Gynecological Endocrinology.* – 2014. – Vol.30, №1. – P. 34-37.

73. Schwartz, A.S.Kohl. Endometriosis, especially mild disease: a risk factor for miscarriages // M.M.Wölfler, V.Mitter, M.Rauchfuss, F.Haeberlin, M. Eberhard, S. von Orelli, B. Imthurn, P.Imesch, D.Fink, B.Leeners // *Fertil Steril.* – 2017. – Vol.108, № 5. – P. 806-814.

74. Hansen, M-V.H. Reproductive prognosis in endometriosis. A national cohort study // T.Dalsgaard, D.Hartwell, C.W.Skovlund, Ø.Lidegaard // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2014. – Vol.93, № 5. – P. 483-489.

75. Barbosa, M-A.P. Impact of endometriosis and its staging on assisted reproduction outcome: systematic review and metanalysis // D.M.Teixeira, P.S.Navarro, R.A Ferriani, C.O.Nastri, W.P.Martins // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2014. – Vol.44, № 3. – P. 261-278.

76. Vercellini, P. Pregnancy outcome in women with peritoneal, ovarian and rectovaginal endometriosis: a retrospective cohort study // F.Parazzini, G.Pietropaolo, S.Cipriani, M.P.Frattaruolo, L.Fedele // *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* – 2012. – Vol.119, № 12. – P. 1538-1543.

77. Jeon, Y.E. Prognostic factors for predicting spontaneous pregnancy after laparoscopic surgical treatment of endometriosis // S.H.Cho, K.E.Lee, H.I.Yang, S.K.Seo H.Y.Kim, Y.S.Choi, B.S.Lee // *Korean J Obstet Gynecol.* – 2009. – Vol. 52, № 12. – P. 1287-1295.

78. Hamdan, M. Influence of Endometriosis on Assisted Reproductive Technology Outcomes. A Systematic Review and Meta-analysis // S.Z. Omar, G.Dunselman, Ch.Y // *Obstetrics & Gynecology*. – 2015. – Vol. 125, № 1. – P. 79- 88.
79. Mekaru, K. Endometriosis and pregnancy outcome: are pregnancies complicated by endometriosis a high-risk group? // H.Masamoto, H.Sugiyama, K.Asato, C.Heshiki, T. Kinjyo, Y.Aoki // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. – 2014. – Vol. 172, № 36. – P. 79- 82.
80. Khan, Shazia. Treating Deep Endometriosis in Infertile Patients before Assisted Reproductive Technology // Chyi-Long Lee // *Gynecol Minim Invasive Ther*. – 2021. – Vol.10, № 4. – P.1-8.
81. Sanchez A.M. Impact of Surgery for Deep Infiltrative Endometriosis before In Vitro Fertilization: A Systematic Review and Meta-analysis // María Carrera, José Antonio Domínguez, Mauricio Simões Abrão, Francisco Carmona // *J Minim Invasive Gynecol*. – 2021. – Vol.28,№ 7. – P.1-7.
82. Leonardi M, Papaleo E, Reschini M, et al. Risk of miscarriage in women with endometriosis: insights from in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril*. 2016;106:386–392.
83. Silver RM, Barbour KD. Placenta accreta spectrum: accreta, increta, and percreta. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2015; 42(2):381-402.
84. Jauniaux ERM, Alfirevic Z, Bhide AG, Belfort MA, Burton GJ, Collins SL, Dornan S, Jurkovic D, Kayem G, Kingdom J, Silver R, Sentilhe L. Placenta praevia, placenta praevia accreta and vasa praevia: diagnosis and management. *Royal College of Obstetricians & Gynaecologists*. - London, 2018. - 48 p. - (Green-top Guideline; No 27a).
85. Booker W, Moroz L. Abnormal placentation. *Seminars in Perinatology* February 2019, (43,1) 51-59.
86. Vermey BG, Buchanan A, Chambers GM, Kolibianakis EM, Bosdou J, Chapman MG, Venetisa CA. Are singleton pregnancies after assisted reproduction technology (ART) associated with a higher risk of placental anomalies compared with non-ART singleton pregnancies? A systematic review and meta-analysis. *BJOG*, 2019; Vol. 126, Issue 2, p.209-218.

87. Petersen SH; Bergh C, Gissler M; Åsvold BO, Romundstad LB; Tiitinen A; Spangmose AL; Pinborg A; Wennerholm UB; Henningsen AA, Opdahl S. Time trends in placenta-mediated pregnancy complications after assisted reproductive technology in the Nordic countries. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, Volume 223, Issue 2, August 2020, Pages226-226.
88. Miura M, Ushida T, Imai K, Wang J, Moriyama Y, Nakano-Kobayashi T, Osuka S, Kikkawa F, Kotani T. Adverse effects of endometriosis on pregnancy: a case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019; 19: 373. Published online 2019 Oct 22. [https://doi: 10.1186/s12884-019-2514-1](https://doi.org/10.1186/s12884-019-2514-1).
89. Vermey BG, Buchanan A, Chambers GM, Kolibianakis EM, Bosdou J, Chapman MG, Venetisa CA. Are singleton pregnancies after assisted reproduction technology (ART) associated with a higher risk of placental anomalies compared with non-ART singleton pregnancies? A systematic review and meta-analysis. *BJOG*, 2019; Vol. 126, Issue 2, p.209-218.
90. Saraswat L, Ayansina DT, Cooper KG, Bhattacharya S, Miligkos D, Horne AW, Bhattacharya S. Pregnancy outcomes in women with endometriosis: a national record linkage study. *BJOG* 2017 Feb;124(3):444-452.
91. Kyong, Wook Yi. Endometriosis Is Associated with Adverse Pregnancy Outcomes: a National Population-Based Study // GeumJoon Cho, KeonVin Park, Sung Won Han, Jung-Ho Shin, Tak Kim, Jun-Young Hur // 18 June 2019 / Accepted: 4 October 2019.
92. Thomin A, Belghiti J, David C, Marty O, Bornes M, Ballester M, Roman H, Daraï E.
93. Maternal and neonatal outcomes in women with colorectal endometriosis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* Volume125, Issue6 May 2018 Pages 711-718.
94. Manresa MC, Godsone C, Taylor CT. Hypoxia-sensitive pathways in inflammation-driven fibrosis. *American journal of physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 8 october 2014. 307; Pages 1369-1380.

95. Uccella S, Manzoni P, Cromi A, Marconi N, Gisone B, Miraglia A, Biasoli S, Zorzato PC, Ferrari S, Lanzo G, Bertoli F, Capozzi VA, Gallina D, Agosti M, Ghezzi F. Pregnancy after Endometriosis: Maternal and Neonatal Outcomes according to the Location of the Disease. *Am J Perinatol* 2019; 36(S 02): S91-S98.
96. Nirgianakis K, Gasparri ML, Radan AP, Villiger A, McKinnon B, Mosimann B, Papadia A, Mueller MD. Obstetric complications after laparoscopic excision of posterior deep infiltrating endometriosis: a case-control study. Volume 110, issue 3, Pages 459-466.
97. Fujii T, Assisted reproductive technology pregnancy complications are significantly associated with endometriosis severity before conception: a retrospective cohort study // O.Wada-Hiraike, T.Nagamatsu, M.Harada, T.Hirata, K.Koga, Y.Osuga // *Reprod Biol Endocrinol*. – 2016. – Vol. 14, № 73. – P. 1–5 .
98. Farella M, Pregnancy outcomes in women with history of surgery for endometriosis // I. Chanavaz-Lacheray, E.Verspick, C.Hennetier, J-J.Tuech, H.Roman // *Fertil Steril* . – 2020. – Vol. 113, № 5. – P. 996–1004.
99. Healy, D.L. Prevalence and risk factors for obstetric haemorrhage in 6730 singleton births after assisted reproductive technology in Victoria Australia // S. Breheny, J. Halliday, A. Jaques, D. Rushford, C. Garrett, J.M. Talbot, H.W.G. Baker // *Human Reproduction*. – 2010. – Vol.25, № 1. – P. 265–274.
100. Exacoustos, Caterina. Complications during pregnancy and delivery in women with untreated rectovaginal deep infiltrating endometriosis // Ilaria Lauriola, Lucia Lazzeri, Giovanna De Felice, Errico Zupi // *Fertil Steril*. – 2016. – Vol.106, № 5. – P. 1129–1135.
101. Takeda, S. Japanese clinical practice guide for critical obstetrical hemorrhage (2017 revision) // S.Makino, J.Takeda, N.Kanayama, T.Kubo, A.Nakai // *J Obstet Gynaecol Res*. – 2017. – Vol.43, № 10. – P. 1517–1521.
102. Nagase, Y. Placenta previa with posterior extrauterine adhesion: clinical features and management practice // S.Matsuzaki, M.Endo, T.Hara, A.Okada, K.Mimura, K.

Hiramatsu, A.Kakigano, E.Nakatsuka, T.Miyake, T.Takiuchi, Y.Ueda, T.Tomimatsu, T.Kimura // BMC Surg. – 2021. – Vol.21, № 1. – P. 1–10.

103. Conti, N. Women with endometriosis at first pregnancy have an increased risk of adverse obstetric outcome // G.Cevenini, S.Vannuccini, C.Orlandini, H.Valensise, M.T.Gervasi, F.Ghezzi, M.D.Tommaso, F.M.Severi, F.Petraglia // The Journal of Maternal – Fetal & Neonatal Medicine. – 2015. – Vol.28, № 15. – P.1795-1798.

104. S.Matsuzaki. The association of endometriosis with placenta previa and postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. Review // Y.Nagase, Y.Ueda, M.Lee, M. Maeda, T.Takiuchi, A.Kakigano, K.Mimura, M.Endo, T.Tomimatsu, T.Kimura // Am J Obstet Gynecol MFM. – 2021. – Vol.3, № 5. – P. 1–14.

105. Tsukimori, K. Long-term effects of polychlorinated biphenyls and dioxins on pregnancy outcomes in women affected by the Yusho incident // S. Tokunaga, S.Shibata, H.

Uchi, D.Nakayama, T.Ishimaru, H.Nakano, N.Wake, T.Yoshimura, M.Furue // Environ Health Perspect. – 2008. – Vol.116, №5. – P. 626–630.

106. Zullo, F. Endometriosis and obstetrics complications: a systematic review and meta-analysis // E.Spagnolo, G.Saccone, M.Acunzo, S.Xodo, M.Ceccaroni, V.Berghella // Fertil Steril. – 2017. – Vol.108, № 4. – P. 667–672.

107. Pan, M.L. Risk of gestational hypertension-preeclampsia in women with preceding endometriosis: A nationwide population- based study // L.R.Chen, H.M.Tsao, K.H. Chen // PLoS One – 2017. – Vol.12, № 7. – P. 1–13.

108. Falconer, H. Pregnancy outcomes in women with endometriosis // Semin Reprod Med – 2013. – Vol.31, № 2. – P. 178–182.

109. Pérez-López, F.R. Systematic review and meta-analysis regarding the association of endometriosis and preeclampsia in women conceiving spontaneously or through assisted reproductive technology // J.Calvo-Latorre, V.Alonso-Ventura, J.Bueno-Notivol, S.J.Martínez-Domínguez, P.Chedraui // Pregnancy Hypertens. – 2018. – Vol.14. – P. 213–221.

110. Drummond, K. Association between Endometriosis and Risk of Preeclampsia in Women Who Conceived Spontaneously: A Systematic Review and Meta-analysis // N.Mohammadi - Danesh, S.Arseneault, J.Rodrigues, Togas Tulandi, Jason Raina, Eva Suarhana // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2023. – Vol.30, № 2. – P. 91–99.
111. Hutter, S. Macrophages: are they involved in endometriosis, abortion and preeclampsia and how? // S.Heublein, J.Knabl, U.Andergassen, Th.Vrekoussis, A.Makrigiannakis, K.Friese, D. Mayr, U.Jeschke // *J Nippon Med Sch.* – 2013. – Vol.80, № 2. – P. 97–103.
112. Bruun, M.R. Endometriosis and adenomyosis are associated with increased risk of preterm delivery and a small-for-gestational- age child: a systematic review and meta-analysis // L.H.Arendt, A.Forman, C.H.Ramlau-Hansen // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica.* – 2018. – Vol.97, № 9. – P. 1073–1090.
113. Sunkara, S.K. Female causes of infertility are associated with higher risk of preterm birth and low birth weight: analysis of 117 401 singleton live births following IVF // B.Antonisamy, A.C.Redla, M.S.Kamath // *Human Reproduction.* – 2021. – Vol. 36, №3. – P. 676–682.
114. Mannini, L. New adverse obstetrics outcomes associated with endometriosis: a retrospective cohort study // F.Sorbi, I.Noci, V.Ghizzoni F.Perelli, M.D.Tommaso, A.Mattei, M.Fambrini // *Arch. Gyn. Obst.* – 2017. – Vol.295, № 1. – P. 141-151.
115. Kim, S.G. Primiparous singleton women with endometriosis have an increased risk of preterm birth: Meta-analyses // H.G.Seo, Y.S.Kim // *Obstet Gynecol Sci.* – 2017. – Vol.60, № 3. – P. 283-288.
116. Pérez-López, F.R. Association Between Endometriosis and Preterm Birth in Women With Spontaneous Conception or Using Assisted Reproductive Technology: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies // P.Villagrasa-Boli, M.Muñoz-Olarte, A.Morera- Grau, P.Cruz-Andrés, A.V. Hernandez // *Reprod Sci.* – 2018. – Vol.25, № 3. – P. 311-319.
117. Berlac, J.F. Endometriosis increases the risk of obstetrical and neonatal complications // D.Hartwell, C.W.Skovlund, J.Langhoff-Roos, O.Lidegaard // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2017. – Vol.96, № 6. – P. 751-760.

118. Petraglia, F. Inflammation: a link between endometriosis and preterm birth // F.Arcuri, D.De Ziegler, C.Chapron // *Fertil Steril.* – 2012. – Vol.98, № 1. – P. 36-40.
119. 109. Vercellini, P. Association of endometriosis and adenomyosis with pregnancy and infertility // P.Viganò, V.Bandini, L.Buggio, N.Berlanda, E.Somigliana // *Fertil Steril*– 2023. – Vol.119, № 5. – P. 727-740.
120. Scala, C. Influence of adenomyosis on pregnancy and perinatal outcomes in women with endometriosis // U.Leone Roberti Maggiore, A.Racca, F.Barra, V.G.Vellone, P.L.Venturini, S.Ferrero // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol.52, № 5 – P. 666-671.
121. Mekar, K. Endometriosis and pregnancy outcome: are pregnancies complicated by endometriosis a high-risk group? // H.Masamoto, H.Sugiyama, K.Asato, C.Heshiki, T.Kinjyo, Y.Aoki // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2014. – Vol.172. – P. 36-39.
122. Porpora, M.G. Endometriosis and Pregnancy: A Single Institution Experience // F. Tomao, A.Ticino, I.Piacenti, S.Scaramuzzino, S.Simonetti, L.Imperiale, C.Sangiuliano, L. Masciullo, L.Manganaro, P.B.Panici // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2020. – Vol.17, № 2. – P. 1-10.
123. Fernando, Sh. Preterm birth, ovarian endometriomata, and assisted reproduction technologies // S.Breheny, A.M.Jaques, J.L.Halliday, G.Baker, D.Healy // *Fertil Steril.* – 2009. – Vol.91, № 2. – P. 325-330.
124. Salmeri, N. Endometriosis and Impaired Placentation: A Prospective Cohort Study Comparing Uterine Arteries Doppler Pulsatility Index in Pregnancies of Patients with and without Moderate-Severe Disease // A.Farina, M.Candiani, C.Dolci, G. Bonavina, C.Poziello, P.Viganò, P.I.Cavoretto // *Diagnostics (Basel).* – 2022. – Vol.12, № 5. – P. 1-13.
125. Scala, C. Impact of Endometriomas and Deep Infiltrating Endometriosis on Pregnancy Outcomes and on First and Second Trimester Markers of Impaired Placentation // U-L. R. Maggiore, F.Barra, M.Tantari, S.Ferrero // *Medicina (Kaunas).* – 2019. – Vol.55, № 9. – P. 1-9.
126. Qin, J. Assisted reproductive technology and the risk of pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in singleton pregnancies: A meta-analysis

- of cohort studies // X.Liu, X.Sheng, H.Wang, S.Gao // *Fertil.Steril.* – 2016. – Vol.105. – P. 73–85.
127. Breintoft, K. Endometriosis and Risk of Adverse Pregnancy Outcome: A Systematic Review and Meta-Analysis // R.Pinnerup, T.B.Henriksen, D.Rytter, N.Uldbjerg, A.Forman, L.H.Arendt // *J Clin Med.* – 2021. – Vol.10, № 4. – P. 1-39.
128. Lin, H. Obstetric Outcomes in Chinese Women with Endometriosis: A Retrospective Cohort Study // J.H.Leng, J.T.Liu, J.H.Lang // *Chinese Medical Journal.* – 2015. – Vol.128, № 4. – P. 455-458.
129. Gebremedhin, A.T. Associations between endometriosis and adverse pregnancy and perinatal outcomes: a population-based cohort study // V.R.Mitter, B.Duko, G.A.Tessema, G.F.Pereira // *Arch Gynecol Obstet.* – 2023. – Online ahead of print.
130. Liang, Z. Live-Birth Outcomes and Congenital Malformations After Progestin-Primed Ovarian Stimulation in Maternal Endometriosis // Y.Wang, Y.Kuang // *Drug Des Devel Ther.* – 2020. – Vol. 10, № 14. – P. 5459-5467.
131. Glavind, M.T. Endometriosis and pregnancy complications: a Danish cohort study // A.Forman, L.H.Arendt, K.Nielsen, T.B.Henriksen // *Fertil Steril.* – 2017. – Vol.107, № 1. – P. 160-166.
132. Stern, J.E. Adverse pregnancy and birth outcomes associated with underlying diagnosis with and without assisted reproductive technology treatment // B.Luke, M.Tobias, D.Gopal, M.D.Hornstein, H.Diop // *Fertility and Sterility.* – 2015. – Vol. 103, № 6. – P. 1438-1445.
133. Rees, C. The ADENO study: Adenomyosis and its Effect on Neonatal and Obstetric outcomes: a retrospective population-based study // H. van Vliet, A.Siebers, J.Bulten, A. Huppelschoten, M.Westerhuis, M.Mischi, B.Schoot // *Am J Obstet Gynecol.* – 2023. – Vol. 229, № 1. – P. 49-54.
134. Mochimaru, A. Adverse pregnancy outcomes associated with adenomyosis with uterine enlargement // S.Aoki, M.S.Oba, K.Kurasawa, T.Takahashi, F.Hirahara // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2015. – Vol. 41. – P. 529-533.

135. Allerstorfer, C. Delivery after Operation for Deeply Infiltrating Endometriosis // P.Oppelt, S.H.Enzelsberger, A.Shamiyeh, W.Schimetta, O.J.Shebl, R.B.Mayer // Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International. – 2016. – Vol. 126, № 5. – P.1-6.
126. Bulletti, C. Vaginal parturition decreases recurrence of endometriosis // A.Montini, P.L.Setti, A.Palagiano, F.Ubaldi, A.Borini // Fertil Steril. – Vol. 94, № 3. – P. 850-855.
127. Xie, Meng. Levator ani evaluation at transperineal elastography in women with deep infiltrating endometriosis postoperatively // [Huan Yu](#), [Peimin Mao](#), [Xuyin Zhang](#), [Yunyun Ren](#) // J Gynecol Obstet Hum Reprod. – 2020. – Vol.49, №4. – P. 1–8.
128. Klugsberger, B. Clinical Outcome after Colonic Resection in Women with Endometriosis. // A.Shamiyeh, P.Oppelt, C.Jabkowski, W.Schimetta, D.Haas // Biomed Res Int. – Vol.15, № 4. – P.1-6.
129. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion no. 761: cesarean delivery on maternal request // Obstet Gynecol. – 2019. – Vol.133, №1. – P.73-77.
130. Ibrahim, N. Incidence and risk factors of bladder injury during cesarean delivery: a cohort study // R.Andrea Spence, N.Czuzoj-Shulman, H.A .Abenhaim // Arch Gynecol Obstet. – 2023. – Vol.307, № 2. – P. 401- 408.
131. Chattot, C. Uteroabdominal Wall Fistula After Cesarean Section in a Patient With Prior Colorectal Resection for Endometriosis: A Case Report and Systematic Review // P.Aristizabal, S.Bendifallah, E.Daraï // The Journal of Minimally Invasive Gynecology. – Vol. 24, № 7. P.1234-1238.
132. Thubert, T. Combined conservative surgical and medical treatment of a uterocutaneous fistula // C.Denoiseux, E.Faivre, A.Naveau, C.Trichot, X.Deffieux // The Journal of Minimally Invasive Gynecology. – Vol.19, № 2. – P. 244-247.
133. Takebayashi, A. The Association between Endometriosis and Chronic Endometritis // F.Kimura, Y.Kishi, M.Ishida, A.Takahashi, A.Yamanaka, K.Takahashi, H.Suginami, T.Murakami // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 2. – P. 1-7.
134. Banner, H. Bladder endometriosis in pregnancy // Murji A // Am J Obstet Gynecol. – 2020. – Vol. 223, №3. – P. 450-454.

135. Leeners, B. The effect of pregnancy on endometriosis—facts or fiction? // F. Damaso, N.Ochsenbein-Kölble, C.Farquhar // *Human Reproduction Update*. – 2018. – Vol. 24, №3. – P. 290-299.
136. Robert Michaelis, von Olshausen. Demonstration: Bauchdeckentumor // Verhandlung der Gesellschaft für Geburtsh. u. Gyn. zu Berlin // *Z Geburtsh Gynäkol*. – 1904. – Vol.53. P. 343.
137. Walter Amos. Demonstration: Decidua in Adenomyom und Bauchdeckentumor. Verhandlungen der Gesellschaft für Geburtsh. u. Gyn. zu Berlin *Z Geburtsh Gynäkol*. 1905, 54:171.
138. Samaneh, Youseflu. The Protective Effect of Breastfeeding and Ingesting Human Breast Milk on Subsequent Risk of Endometriosis in Mother and Child: A Systematic Review and Meta-Analysis // Mitra Savabi-Esfahani, Mohamamd Asghari-Jafarabadi, Azam Maleki // *Breastfeed Med*. – 2022. – Vol.17, №10. – P. 805–816.
139. Sampson JA The life history of ovarian hematomas (hemorrhagic cysts) of endometrial (Mullerian) type *Am J Obstet Gynecol*. 1922:4:451.
140. Meigs JV. Endometrial hematomas of the ovary. *Boston M S J* 1922:187:1.
141. Kistner RW. Conservative management of endometriosis. *J Lancet* 1959a; 79: 179–183.
142. Khan, Sh. Treating Deep Endometriosis in Infertile Patients before Assisted Reproductive Technology // Chyi-Long Lee // *Gynecol Minim Invasive Ther*. – 2021. – Vol.10, № 4. – P. 197-202.
143. Maggiore, U-L.R. Spontaneous fertility after expectant or surgical management of rectovaginal endometriosis in women with or without ovarian endometrioma: a retrospective analysis // S.Carolina, T.Emanuela, R. Annalisa, E.Biscaldi, V.G.Vellone, P.L. Venturini, S. Ferrero // *Fertil Steril*. – 2017. – Vol.107, № 4. – P. 969-976.
144. Zhang, N. Reproductive and postsurgical outcomes of infertile women with deep infiltrating endometriosis // S.Shugen, Zh.Yunxi, Yi.Xiaofang, Qiu.Junjun, Zh.Xiaodan, Y. Zhang, K.Hua // *BMC Womens Health*. – 2022. – Vol.22, № 1. – P. 1-9.

145. Maggiore, U-L.R. A systematic review on endometriosis during pregnancy: diagnosis, misdiagnosis, complications and outcomes // S.Ferrero, G.Mangili, A.Bergamini, A. Inversetti, V.Giorgione, P.Viganò, M.Candiani // *Hum Reprod Update*. – 2016. – Vol.95, № 7. – P. 1-5.
146. Poder, L. Decidualized endometrioma during pregnancy: recognizing an imaging mimic of ovarian malignancy // F.V.Coakley, J.T.Rabban, R.B.Goldstein, S.Aziz, Lee-may Chen // *J Comput Assist Tomogr*. – 2008. – Vol.32, № 4. – P. 555-558.
147. Richard, F. Management of pregnancy in woman with suspected malignant deep infiltrating endometriosis fistulised to the uterine cervix // G.Canlorbe, M.Bazot, E.Daraï // *BMJ Case Rep*. – 2014. – Vol.13, № 1. – P. 1-3.
148. Ueda, Y. A retrospective analysis of ovarian endometriosis during pregnancy // T.Enomoto, T.Miyatake, M.Fujita, R.Yamamoto, T.Kanagawa, H. Shimizu, T.Kimura // *Fertil Steril*. – 2010. – Vol.94, № 1. – P. 78-84.
149. Qing, Wu. The optimal time for laparoscopic excision of ovarian endometrioma: a prospective randomized controlled trial // Q.Yang, , Y.Lin, L.Wu, T.Lin // *Reproductive Biology and Endocrinology*. – 2023. – Vol.21, № 59. – P. 1-59.
150. Soule, H.M. Decidualization of an ovarian endometrioma complicated by a sigmoid fistula during pregnancy: a case report // S.Jayi, T.G.Madi, A.B.Conte, F.Z.Fdili - Alaoui, H.Chaara, M.Abdelilah Melhouf // *J Med Case Rep*. – 2020. – Vol.14, №1. – P.198.
151. Bailleux, M. Ovarian endometriosis during pregnancy: a series of 53 endometriomas // J. P. Bernard, A.Benachi, X.Deffieux // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. – 2010. – Vol. 209. – P. 100-104.
152. Razzi, S. Umbilical endometriosis in pregnancy: a case report // Rubegni.P, A.Sartini, S. De Simone, A.Fava, L.Cobellis, M.Fimiani, F.Petraglia // *Gynecol Endocrinol*. – 2004. – Vol. 18, № 2. – P. 114-116.
153. Wiegratz, I. Umbilical endometriosis in pregnancy without previous surgery // M.D. Stefan Kissler, M.D. Knut Engels, M.D. Christoph Strey, M.D. Manfred Kaufmann, M.D. *Fertil Steril*. – 2008. – Vol.90, № 1. – P. 1-4.

154. Ninia, J.G. Large endometrioma with intrauterine pregnancy // *N Y State J Med.* – 1992. – Vol.92, № 8. – P. 364.
155. Gregora, M. Endometriomas in pregnancy // P.Higgs // *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* – 1998. – Vol.38, № 1. – P. 106-109.
156. Barbieri, M. Decidualized ovarian endometriosis in pregnancy: a challenging diagnostic entity // E.Somigliana, S.Oneda, M.W.Ossola, B.Acaia, L.Fedele // *Hum Reprod.* – 2009. – Vol.24, №8. – P. 1818-1824.
157. Ganesh, A.L. Spontaneous viable pregnancies in cervical and rectal endometriosis: a report of two cases // B.Chakravarty // *Fertil Steril.* – 2007. – Vol.87, №3. – P. 697.
158. Coccia, M.E. The effect of the hormonal milieu of pregnancy on deep infiltrating endometriosis: serial ultrasound assessment of changes in size and pattern of deep endometriotic lesions // F.Rizzello, A.Palagiano, G. Scarselli // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2012. – Vol.160, № 1. – P. 35-39.
159. Kissler, S. Umbilical endometriosis in pregnancy without previous surgery // Inka Wiegratz, K.Engels, Christoph Strey, Manfred Kaufmann // *Fertil Steril.* – 2008. – Vol.90, №1. – P. 1-4.
160. Takeuchi, M. Magnetic resonance manifestations of decidualized endometriomas during pregnancy // K.Matsuzaki, H.Nishitani // *Comput Assist Tomogr May-Jun.* – 2008. – Vol.32, №3. – P. 353-355.
161. Gruber, T-M. Women with Endometriosis-Who Is at Risk for Complications Associated with Pregnancy and Childbirth? A Retrospective Case-Control Study // L.Ortlieb, W. Henrich, S. Mechsner // *J Clin Med.* – 2024. – Vol.13, №2. – P. 414.
162. Shi, Jinghua. Effects of localization of uterine adenomyosis on clinical features and pregnancy outcome // Yushi Wu, Xiaoyan Li, Zhiyue Gu, Chenyu Zhang, Hailan Yan, Yi Dai, Jinhua Leng // *Sci Rep.* – 2023. – Vol.13, №1. – P. 1-8.
163. Alberico, D. Potential benefits of pregnancy on endometriosis symptoms // E. Somigliana, B.Bracco, D.Dhouha, A.Roberto, P.Mosconi, F.Facchin, P.Vercellini // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2018. – Vol. 230. – P. 182-187.
164. Farland, L.V. History of breast feeding and risk of incident endometriosis: prospective cohort study //

- A.H.Eliassen , R.M.Tamimi, D.Spiegelman, K.B.Michels, S.A.Missmer // *BMJ*. – 2017. – Vol.358. – P. 1-4.
165. Porta, R.P. Effects of Breastfeeding on Endometriosis-Related Pain: A Prospective Observational Study // Ch.Sangiuliano, A.Cavalli, L.Cristine, H.M.Pereira, L.Masciullo , I. Piacenti, S.Scaramuzzino, M.F.Viscardi, M.G.Porpora // *Int J Environ Res Public Health*. – 2021. – Vol.18, № 20. – P. 1-6.
166. Lalani, S. Endometriosis and adverse maternal, fetal and neonatal outcomes, a systematic review and meta-analysis // A.J.Choudhry, B.Firth, V.Bacal, M.Walker, S.W.Wen, S.Singh, A. Amath, M.Hodge, I.Chen // *Hum Reprod*. – 2018. – Vol.33, №10. – P. 1854–1865.
167. Reis, F.M. Is Stress a Cause or a Consequence of Endometriosis? // L.M. Coutinho, S.Vannuccini, S.Luisi, F.Petraglia // *Reprod Sci*. – 2020. – Vol.27, №1. – P. 39-45.
168. Ziadeh, H. Resection of deep-infiltrating endometriosis could be a risk factor for uterine rupture: a case series with review of the literature // Pierre Panel, Arnaud Letohic, Michel Canis, Sarah Amari, Tristan Gauthier, Julien Niro // *Published online*. – 2020. - Vol.1, № (3). - 213–218.
169. Martire, F.G. Deep Infiltrating Endometriosis in Adolescence: Early Diagnosis and Possible Prevention of Disease Progression // Matteo Giorgi, Claudia D'Abate, Irene Colombi, Alessandro Ginetti, Alberto Cannoni, Francesco Fedele, Caterina Exacoustos, Gabriele Centini, Errico Zupi, Lucia Lazzeri // *J Clin Med*. – 2024. - Vol. 13, №2. - P.550.
170. Soliman, A. M. Health Care Utilization and Costs Associated with Endometriosis Among Women with Medicaid Insurance // E.S. Surrey, M. Bonafede, J.K. Nelson, J.B.Vora, S.K. Agarwal, J. Manag // *Care Spec Pharm*. – 2019. – Vol.25, №5. – P. 566-572.
171. Darai, Emile. Colorectal endometriosis and fertility // J.Cohen, M.Ballester // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. – 2017.- Vol. 209. – P.86-94.

172. Fischer, O.M. Effects of dienogest on surgically induced endometriosis in rats after repeated oral administration // U.Kaufmann-Reiche, C.Moeller, U.Fuhrmann // *Gynecol Obstet Investig.* - 2011. - Vol.72. - P.145–151.
173. Vidal, F. Spontaneous pregnancy rate following surgery for deep infiltrating endometriosis in infertile women: The impact of the learning curve // P. Guerby, C.Simon, F. Lesourd, G.Cartron, J.Parinaud, Y.Tanguy le Gac, N.Dupuis // *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction.* - 2021. - Vol.50, №1. - P. 1-6.
174. Dabi, Y. Discoid excision for colorectal endometriosis associated infertility: A balance between fertility outcomes and complication rates // L.Ebanga, A.Favier, K.Kolanska, A.Puchar, A.Jayot, C.Ferrier, C.Touboul, S. Bendifallah, E. Darai // *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* - 2024. - Vol. 53, №2. - P. - 1-7.
175. Berlanda. Nicola. Surgery versus hormonal therapy for deep endometriosis: is it a choice of the physician? // Edgardo Somigliana, Maria Pina Frattaruolo, Laura Buggio, Dhouha Dridi, Paolo Vercellini // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* - 2017. - Vol. 209. - P. - 67-71.
176. Carneiro, M. To operate or not to operate on women with deep infiltrating endometriosis (DIE) before in vitro fertilization (IVF) // Luciana Maria Pyramo Costa, Ivete de Ávila // *JBRA Assist Reprod.* - 2017. - Vol.21, № 2. - P. 120-125.
177. Khan, Sh. Treating Deep Endometriosis in Infertile Patients before Assisted Reproductive Technology // Chyi-Long Lee // *Gynecol Minim Invasive Ther.* - 2021. - Vol.10, № 4. - P. 197-202.
178. Zhang, N. Reproductive and postsurgical outcomes of infertile women with deep infiltrating endometriosis // S.Shugen, Zh.Yunxi, Yi.Xiaofang, Qiu.Junjun, Zh.Xiaodan, Y. Zhang, K.Hua // *BMC Womens Health.* - 2022. - Vol.22, № 1. - P. 1-9.
179. Bourdon, M. Endometriosis increases the rate of spontaneous early miscarriage in women who have adenomyosis lesions // B.Pham, L.Marcellin, C.Bordonne, A.E.

- Millischer, Ch.Maignien, P.Santulli, Ch.Chapron // *Reprod Biomed Online*. – 2022. – Vol.44, №1. – P. 104–111.
180. Maniglio, P. Catamenial pneumothorax caused by thoracic endometriosis / E.Ricciardi, F. Meli, S.Vitale, M.Noventa, A.Vitagliano, G.Valenti, V. L. La Rosa, A.S.Laganà, D.Caserta // *Radiol Case Rep*. – 2017. – Vol.13, № 1. – P. 81-85.
181. Xie, L. Adverse Pregnancy Outcomes Associated with Endometriosis and Its Influencing Factors // QYuanjie, L.Hua, L.Chen // *Evid Based Complement Alternat Med*. – 2023. – Vol.2023. – P. 1–6.
182. Vercellini, P. Association of endometriosis and adenomyosis with pregnancy and infertility // V.Bandini, L.Buggio, N.Berlanda, E.Somigliana // *Fertil Steril*. – 2023. – Vol.119, №5. – P. 727–740.
183. Bindra, V. Pre-operative mapping and structured reporting of pelvic endometriotic lesions on dynamic ultrasound and its correlation on laparoscopy using the #ENZIAN classification // N.Madhavi, G. S. Mohanty, K.Nivya, N.Balakrishna // *Arch Gynecol Obstet*. – 2023. – Vol.307, № 1. – P. 179-186.
184. Mo, Xiaoliang. The relationship between ovarian endometriosis and clinical pregnancy and abortion rate based on logistic regression model // Y.Zeng // *Saudi J Biol Sci*. – 2020. - Vol.27, №1. – P. 561-566.
185. Quintairos, R, de A. Conservative versus Radical Surgery for Women with Deep Infiltrating Endometriosis: Systematic Review and Meta-analysis of Bowel Function // L. G-O. Brito, D. Farah, H-A. Ribeiro, P- A. Ribeiro // *J Minim Invasive Gynecol*. – 2022. – Vol. 29, № 11. – P. 1231-1240.
186. Taylor, H. S. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations // A.M Kotlyar, V.A Flores // *Lancet*. – 2021. – Vol.397. – P. 839-852.
187. Ribot, E. Pregnancy outcomes after in vitro fertilization for moderate and severe endometriosis. A case-control study //, J.Berbis, I.Hamouda, D.Cohen, A.Agostini, B. Courbiere // *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. – 2022. – Vol.51, №2. – P. 1-7.
188. Преждевременная отслойка плаценты. Клинические рекомендации. утв. МЗ РФ 2021 г. — М., 2021. — 7 с.

189. Kim, S-G. Primiparous singleton women with endometriosis have an increased risk of preterm birth: Meta-analyses // H-G.Seo, Y.S.Kim // *Obstet Gynecol Sci.* – 2017. – Vol.60, №3. – P. 283-288.
190. Ziadeh, H. Resection of deep-infiltrating endometriosis could be a risk factor for uterine rupture: a case series with review of the literature // P. Panel, A. Letohic, M. Canis, S. Amari, Tr. Gauthier, J. Niro // *F & S Rep.* – 2020. – Vol.1, № 3. – P. 213-218.
191. Jun, S.H. Pelvic pain after gonadotropin administration as a potential sign of endometriosis // Lathi R.B // *Fertil Steril.* – 2007. – Vol.88, № 4. – P. 986-987.
192. Drummond, K. Association between Endometriosis and Risk of Preeclampsia in Women Who Conceived Spontaneously: A Systematic Review and Meta-analysis. N.Mohammadi  
Danesh, S.Arseneault, J.Rodrigues, T.Tulandi, J.Raina, E.Suarthana // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2023. – Vol.30, №2. – P. 91–99.
193. Donnez, J. Bladder endometriosis must be considered as bladder adenomyosis // F.Spada, J.Squifflet, M. Nisolle // *Fertil Steril.* – 2000. – Vol.74, № 6. – P. 1175-81.
194. Salmeri, N. Endometriosis increases the risk of gestational diabetes: a meta-analysis stratified by mode of conception, disease localization and severity // L.L.Piani, P.I.Cavoretto, E. Somigliana, P. Viganò, M. Candian // *Sci Rep.* – 2023. – Vol.13, №1. – P. 4–10.
195. Booker, W. Abnormal placentation // L.Moroz // *Seminars in Perinatology.* – 2019. – Vol.43, №1. – P. 51–59.
196. Centini, G. Effect of Anterior Compartment Endometriosis Excision on Infertility // K. Afors, J.Alves, I-M. Argay, P-R. Koninckx, L. Lazzeri, G. Monti, E. Zupi, A. Wattiez // *JSLs.* – 2018. – Vol.22, № 4. – P. 1-8.
197. Casalechi, M. Endometriosis and related pelvic pain: association with stress, anxiety and depressive symptoms // M.Vieira-Lopes, M.P.Quessada, T.C.Arão, F.M.Reis // *Obstet Gynecol.* – 2021. – Vol.73, №3. – P. 283-289.
198. Gallagher, B. Perspectives on modes of labour and delivery after different modalities of surgery for bowel endometriosis // Rebecca Mallick, Funlayo Odejinmi, Mohamed M Hosni // *J Obstet Gynaecol.* – 2022. – Vol.45, №2. – P. – 1443-1447.

199. Menzlova, E. Rectal injury following delivery as a possible consequence of endometriosis of the rectovaginal septum // J. Zahumensky, R. Gürlich, E. Kucera // *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. – 2014. – Vol.124, № 1. – P. 85-86.
200. Singh, S. Prevalence, Symptomatic Burden, and Diagnosis of Endometriosis in Canada: Cross-Sectional Survey of 30 000 Women // A-M. Soliman, Y. Rahal, C. Robert, I. Defoy, P. Nisbet, N. Leyland // *J Obstet Gynaecol Can.* – 2020. – Vol.42, № 7. – P. 829-838.
201. Sachedina, A. Dysmenorrhea, Endometriosis and Chronic Pelvic Pain in Adolescents // N. Todd // *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* – 2020. – Vol.6, № 12. – P. 7-17.
202. Cano-Sancho, G. Human epidemiological evidence about the associations between exposure to organochlorine chemicals and endometriosis: Systematic review and meta-analysis // S.Ploteau, K.Matta, E.Adoamnei, G. Buck Louis, J.Mendiola, E.Darai, J. Squifflet, B-Le Bizec, J-P.Antignac // *Environment International*. – 2019. – Vol.123. – P. 209-223.
203. Lapointe, M. Impact of surgery for colorectal endometriosis on postoperative fertility and pregnancy outcomes // M.Pontvianne, E.Faller, M.Lodi, F.Futcher, L.Lecointre, A.Wattiez, Ch.Akladios // *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* – 2022. – Vol.51, №4. – P. 1–6.
204. Mandy, S.H. Breastfeeding history and adenomyosis risk using a novel case-control study design // V.L.Holt, C.Holzman, A.I.Vazquez, H.R.Harris, S.As-Sanie, K.Upson // *Fertil Steril.* – 2023. – Vol.119, №4. – P. 644–652.
205. Filip, L. Endometriosis Associated Infertility: A Critical Review and Analysis on Etiopathogenesis and Therapeutic Approaches // F. Duică, A. Prădatu, D. Crețoiu, Nicolae Suci, S-M. Crețoiu, D-V. Predescu, V-N. Varlas, S-C. Voinea // *Medicina (Kaunas)*. – 2020. – Vol.56, №9. – P. 1-23.
206. Nezhat, C. Endometriosis: ancient disease, ancient treatments // F. Nezhat, C. Nezhat // *Fertil Steril.* – 2012. – Vol.98, № 6. – P. 1-62.

207. D'Alterio, M- N. Management Challenges of Deep Infiltrating Endometriosis // G. D'Ancona, M. Raslan, R. Tinelli, A. Daniilidis, S. Angioni // *Fertil Steril.* – 2021. – Vol.15, № 2. – P. 1-62.
208. Fenton, T.R. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants / Fenton T.R., Kim J.H. // *BMC Pediatr.* — 2013. —Vol. 13. P. 59.
209. Rolla, E. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment /Published online. – 2019. – Vol.8, – P. 529.