

**Санкт-Петербургский государственный университет**

*на правах рукописи*

Джемлиханова

Ляиля Харрясовна

**ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЕ ПРОГРАММИРОВАНИЕ  
ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДОВ  
ВСПОМОГАТЕЛЬНОЙ РЕПРОДУКЦИИ В ЛЕЧЕНИИ  
БЕСПЛОДИЯ У ЖЕНЩИН С МИОМОЙ МАТКИ И  
ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ**

*3.1.4. Акушерство и гинекология*

диссертация на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:  
доктор медицинских наук,  
профессор А.М. Гзгзян

Санкт-Петербург

2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	17
1.1.1 Генетические аспекты развития миомы матки .....	17
1.1.2 Современные представления о патогенезе нарушений фертильности при миоме матки .....	22
1.1.3 Миома матки и кровоснабжение эндометрия.....	27
1.1.4 Миома матки и эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий .....	32
1.2.1 Современные представления о патогенезе бесплодия при генитальном эндометриозе .....	36
1.2.2 Современные подходы к восстановлению фертильности у женщин с генитальным эндометриозом .....	45
1.2.3 Эффективность программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) при генитальном эндометриозе .....	51
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	60
Дизайн исследования .....	60
2.1 Общая клиническая характеристика обследованных больных .....	63
2.1.1 Женщины с миомой матки и/или генитальным эндометриозом, которым проведено лечение бесплодия методами ЭКО (ЭКО+ИКСИ)..	63
2.1.2 Женщины, которым проведено лечение бесплодия методами ЭКО (ЭКО+ИКСИ) при отсутствии миомы матки и генитального эндометриоза .....	66
2.1.3 Группа популяционного контроля .....	68
2.2 Методы исследования .....	68
2.2.1 Клинико-anamнестическое исследование .....	68
2.2.2 Гормональное обследование.....	69
2.2.3 Ультразвуковое исследование органов малого таза .....	69

2.2.4 Допплерометрия кровотока в артериях бассейна маточной артерии.....	70
2.2.5 Гистологическое и иммуногистохимическое исследования .....	72
2.2.6 Исследования полиморфизма генов рецепторов эстрогенов и прогестерона, гена катехол-О-метилтрансферазы, ароматазы CYP 19...	74
2.3 Статистический анализ результатов исследования .....	76
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	79
3.1 Результаты сравнительного клинико-эпидемиологического анализа и клинической эффективности программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с миомой матки и генитальным эндометриозом.....	79
3.1.1 Клиническая характеристика женщин с миомой матки и генитальным эндометриозом, вступивших в протокол ЭКО.....	79
3.1.2. Показатели эффективности стимуляции суперовуляции в программах ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с миомой матки и/или генитальным эндометриозом.....	90
3.1.3. Оценка влияния исследуемых факторов на результаты программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) с помощью методов дискриминантного анализа....	112
3.2 Результаты сравнительного клинико-анамнестического, ультразвукового и доплерометрического исследования миометрия и эндометрия у женщин с миомой матки и при сочетании миомы матки с аденомиозом .....	119
3.2.1. Результаты эхографического исследования органов малого таза у обследованных женщин перед операцией .....	122
3.2.2 Результаты доплерометрического исследования кровотока в бассейне маточной артерии у женщин с миомой матки и при сочетании миомы матки с аденомиозом .....	124
3.3 Результаты доплерометрии кровотока в бассейне маточной артерии в процессе стимуляции суперовуляции в программе ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с миомой матки и с НГЭ .....	130

3.4 Морфологическая и иммуногистохимическая оценка состояния эндометрия у женщин с миомой матки и/или генитальным эндометриозом вступивших в программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) .....	155
3.5 Комплексный анализ результатов исследования эндометрия у женщин с миомой матки и/или генитальным эндометриозом после неудачи программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ).....	188
3.5.1 Результаты исследования эндометрия у женщин с наружным генитальным эндометриозом после неудачи программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) .....	193
3.6 Сравнительная оценка эффективности повторных программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с миомой матки и генитальным эндометриозом в зависимости от проведения гормональной терапии...	201
3.7 Результаты определения особенностей полиморфизма генов рецепторов эстрогенов и прогестерона, катехол-О-метилтрансферазы, СYP 19 у женщин с миомой матки.....	208
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	218
ВЫВОДЫ .....	232
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	236
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	239
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	241

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы исследования**

В настоящее время определяется тенденция к расширению показаний для применения методов вспомогательных репродуктивных технологий, вклад методов ВРТ в лечение бесплодия в ряде стран составляет от 2 до 7% от общего числа родов [154]. Однако, несмотря на стремительное развитие и внедрение новых технологий, достигнутые показатели эффективности программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) за последние 5-10 лет остаются практически на одном уровне, и частота родов не превышает 28,0% [151, 152, 154, 183]. Актуальные задачи, стоящие перед ВРТ в настоящее время для повышения эффективности – проблемы низкого овариального резерва и слабого ответа на овариальную стимуляцию, восстановление фертильности при «тонком» эндометрии, ведение женщин с повторными неудачами программ ЭКО, в число которых входят пациентки с тяжелыми формами эндометриоза и миомой матки. За последние годы в центрах ВРТ заметно увеличилось количество пациенток, имеющих миому матки – до 20-30% [59], или генитальный эндометриоз – до 40-50% [341]. Прогноз эффективности программ ЭКО у таких женщин ухудшается в связи с тем, что нередко требуется хирургическая коррекция миомы матки и генитального эндометриоза, а оперативное лечение в свою очередь отягощает факторы неудачи (снижение овариального резерва, повреждение эндометрия и др.).

Влияние миомы матки на результаты программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) оценивается экспертами противоречиво, особенно – при наличии узлов интрамуральной локализации без деформации полости матки. Исследователи указывают вероятные факторы негативного влияния интрамуральной миомы матки на фертильность, в том числе изменения кровотока в бассейне маточной артерии, нарушения экспрессии факторов рецептивности эндометрия в период «окна имплантации» [116, 173, 214], в то же время неясна роль консервативной миомэктомии в улучшении условий имплантации; несмотря на значительное число исследований, посвященных генетическим факторам в патогенезе

миомы матки [27, 50, 55, 199, 271], не сформулированы представления об особенностях прегравидарной подготовки при различных вариантах полиморфизмов генов метаболизма половых стероидных гормонов. Рекомендации по восстановлению фертильности [14] преимущественно ориентированы на восстановление спонтанной фертильности, как правило сводятся к восстановлению анатомической структуры органа, но не предлагают тактику реабилитации именно в приложении к прегравидарной подготовке перед программой ЭКО (ЭКО+ИКСИ).

При генитальном эндометриозе основные механизмы развития бесплодия связывают с наличием спаечной болезни, потерей овариального резерва, изменениями в полости малого таза и в микроокружении ооцитов [257, 350, 353, 365], с нарушениями рецептивности эндометрия [132, 178, 196]. Проведение программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) позволяет компенсировать трубно-перитонеальный фактор бесплодия и фактор негативного влияния «токсических» для ооцита компонентов в полости малого таза, но не сниженный овариальный резерв и измененную рецептивность эндометрия. В настоящее время дискуссия о целесообразности хирургического этапа для диагностики и лечения эндометриоза продолжается, а значение гормонального лечения как в восстановлении естественной фертильности, так и при планировании лечения бесплодия оценивается противоречиво. Рекомендация по хирургическому лечению женщин с эндометриозом и бесплодием [36] вступает в противоречие с рисками ухудшения репродуктивного прогноза при потере овариальной ткани при наличии эндометриом яичников. Современный подход предполагает сдержанную тактику в отношении показаний к оперативному лечению, но в настоящее время значительное число женщин имеют в анамнезе большое число хирургических вмешательств, выполненных в предыдущее десятилетие, что определяет неоптимальные условия для прогноза программ ВРТ. Рекомендации к назначению гормональной терапии в период прегравидарной подготовки имеют умеренный уровень доказательности. Детализация

нарушений состояния эутопического эндометрия в качестве прегравидарной подготовки может сформировать целевое представление о наиболее вероятных характеристиках структурно-функциональной организации эндометрия, ориентированных на достижение беременности и определяющих условия реализации механизмов преодоления бесплодия.

Необходимо отметить, что имеющиеся в настоящее время универсальные варианты прегравидарной подготовки женщин к программам ВРТ не могут быть признаны эффективными при наличии заболеваний с различными патогенетическими механизмами нарушений фертильности и снижения эффективности методов лечения бесплодия – генитальном эндометриозе и миоме матки. Необходима детальная характеристика эффективности каждого этапа лечебного цикла для достоверного определения факторов прогноза.

Учитывая наличие значимых немодулируемых факторов риска неудач программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) – возраст, состояние овариального резерва, необходимо определить тактику для получения оптимального количества зрелых ооцитов и эмбрионов наилучшего качества и подготовки рецептивного эндометрия в зависимости от системных особенностей, ассоциированных с патогенезом бесплодия при имеющемся заболевании.

**Цель исследования:** создать персонафицированный патогенетически обоснованный подход к программированию эффективности вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с миомой матки и генитальным эндометриозом на основе совокупной оценки клинических и молекулярно-биологических параметров.

**Задачи исследования:**

1. Оценить клинико-anamнестическую характеристику и эффективность программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с миомой матки и генитальным эндометриозом различной степени тяжести

2. Определить особенности проведения стимуляции суперовуляции, оплодотворения, культивирования эмбрионов в программах ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с миомой матки и генитальным эндометриозом различной степени тяжести.
3. Провести сравнительный анализ показателей сосудистой резистентности кровотоку в бассейне маточной артерии при миоме матки и генитальном эндометриозе на этапе прегравидарной подготовки и в динамике проведения программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ).
4. Оценить состояние эндометрия у женщин с миомой матки и генитальным эндометриозом на этапе прегравидарной подготовки и выделить факторы прогнозируемого риска неудачного исхода программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ).
5. Определить частоту полиморфизмов генов, ассоциированных с синтезом и метаболизмом половых стероидных гормонов при миоме матки у женщин, планирующих лечение бесплодия методами ЭКО (ЭКО+ИКСИ).
6. Выделить клиничко-anamнестические и клиничко-морфологические факторы прогнозируемой эффективности программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) при миоме матки и генитальном эндометриозе с применением методов дисперсионного анализа.
7. Создать алгоритм предимплантационной подготовки у женщин с генитальным эндометриозом с целевой установкой на максимальную эффективность программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ).

### **Научная новизна**

- Впервые применение многофакторного дисперсионного анализа, включающего клиничко-anamнестические, молекулярно-биологические и сосудистые показатели позволило с высокой достоверностью определить факторы прогнозируемой эффективности программ ВРТ у женщин с

интрамуральной формой миомы матки и тяжелыми формами наружного генитального эндометриоза, формирующие персонализированный подход.

- Впервые установлено значение генетически обусловленного контроля метаболизма эстрогенов (полиморфизм гена катехол-О-метилтрансферазы), определяющее персонализированный подход к тактике ведения женщин с миомой матки и бесплодием, связанный с риском рецидивирующего течения и прогрессии миомы матки.
- Впервые у женщин с тяжелыми формами НГЭ на этапе прегравидарной подготовки определены морфофункциональные и иммуногистохимические характеристики эутопического эндометрия, ассоциированные с частотой наступления беременности в программах ВРТ.
- Впервые у женщин с интрамуральной формой миомы матки показано стабильное снижение показателей сопротивления кровотоку (ПИ, ИР, СДО) в спиральных артериях на всех этапах протокола ЭКО (ЭКО+ИКСИ) (при начале стимуляции, в день введения триггера финального созревания ооцитов, в день переноса эмбрионов) ассоциированное со снижением эффективности программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ).
- Впервые патогенетически обоснована возможность персонализированной прекоцепционной гормональной терапии женщин с НГЭ вступающих в программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ).

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

1. Миома матки (интрамуральная форма) и тяжелые формы наружного генитального эндометриоза, в том числе их сочетание, ассоциированы со снижением частоты наступления клинически верифицированной беременности в результате проведения программ ВРТ по сравнению с

женщинами без миомы матки и генитального эндометриоза и являются самостоятельными факторами негативного прогноза программ ВРТ.

2. У женщин с интрамуральной формой миомы матки устойчивое снижение показателей сопротивления кровотоку в спиральных артериях в динамике протокола ЭКО (ЭКО+ИКСИ) является фактором, ухудшающим прогноз эффективности программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ).

3. У женщин с НГЭ эффективность программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) определяет способность эутопического эндометрия к физиологической секреторной трансформации. Проведение прекоцепционной гормональной терапии имеет патогенетическое значение и сопровождается повышением экспрессии рецепторов прогестерона и ассоциированным повышением частоты наступления клинической беременности,

4. Генетически обусловленные особенности контроля метаболизма эстрогенов, связанные с полиморфизмом G/G по гену катехол-О-метилтрансферазы (COMT) у женщин с миомой матки определяют риск рецидивирующего и прогрессирующего течения заболевания и позволяют обосновать целесообразность активной репродуктивной установки на сроки планирования программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ).

5. Динамическое исследование показателей кровотока в спиральных артериях, оценка полиморфизма гена катехол-О-метилтрансферазы (COMT), определение экспрессии рецепторов прогестерона в эндометрии при иммуногистохимическом исследовании и прекоцепционная гормональная терапия определяют персонафицированное программирование эффективности методов ВРТ у женщин с интрамуральной формой миомы матки и тяжелыми формами наружного генитального эндометриоза.

## **Практическое значение**

- У женщин с НГЭ в план преимплантационной подготовки к программе ЭКО (ЭКО+ИКСИ) следует включить гормональное лечение препаратами гестагенов длительностью 3-6 мес., если такое лечение не было выполнено в период менее 12 месяцев до начала программы. При необходимости «срочного» проведения стимуляции суперовуляции в условиях сниженного овариального резерва и/или у женщин старшего репродуктивного возраста, показан отсроченный перенос криоконсервированных эмбрионов после проведения преимплантационной подготовки.
- Для женщин с множественной миомой матки планирующих лечение бесплодия показано определение полиморфизма гена катехол-О-метилтрансферазы (COMT); выявление полиморфизма G/G по гену катехол-О-метилтрансферазы (COMT) позволяет оценить высокий риск рецидива миомы матки после консервативной миомэктомии в период от 6 до 36 месяцев, в связи с чем необходимо информировать женщину о высоком риске рецидивирующего течения заболевания после выполнения хирургического лечения. Рекомендуется планировать применение программ ВРТ для лечения бесплодия в кратчайшие сроки по завершении реабилитации после оперативного лечения. Впервые обоснована возможность программировать оптимальные сроки старта протоколов ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с миомой матки с учетом генетических факторов риска рецидива и прогрессирования заболевания на основании генетических факторов контроля активности фермента COMT.

## **Апробация работы**

В течении работы над диссертацией результаты исследования неоднократно докладывались на научных и научно-практических конгрессах, конференциях: II Национальном конгрессе «Дискуссионные вопросы

современного акушерства» (Санкт-Петербург, 28-30 мая 2015 г.), доклад «Результативность программ ЭКО и исходы родов у пациенток с наружным генитальным эндометриозом»; XVI Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2015 г.), доклад «Оценка эффективности программ ЭКО и исходы беременности у больных с наружным генитальным эндометриозом»; VIII Международном научном конгрессе «Оперативная гинекология – новые технологии» (Санкт-Петербург, 20-24 октября 2016 г.), доклады «Молекулярно-биологические механизмы пролиферации», «Консервативная миомэктомия и эффективность программ ЭКО»; Региональной научно-практической Школе «Актуальные вопросы Акушерства и Гинекологии в Северо-Западном Федеральном Округе» (Светлогорск, 11-12 мая 2017 года), доклад «Принципы хирургического лечения заболеваний репродуктивной системы женщин, планирующих беременность с применением ВРТ»; Медицинском форуме «Неделя образования в Елизаветинской больнице», (Санкт-Петербург, ноябрь 2017 г.), доклад «Современные подходы к преодолению бесплодия у женщин с миомой матки и эндометриозом»; 34th Annual Meeting of the ESHRE (Barcelona, Spain 1-4 July 2018), «Excessive intrauterine interventions negatively affect in vitro fertilization (IVF) outcomes in women with repeated IVF failure»; IX Международном научном конгрессе «Оперативная гинекология - новые технологии» (Санкт-Петербург, 24-27 октября 2018 г.), доклад «Подготовка к проведению программ ВРТ пациентов после оперативного лечения заболеваний полости матки»; II Медицинском форуме «Неделя образования в Елизаветинской больнице», (Санкт-Петербург, ноябрь 2018 г.), доклад «Современные подходы к лечению генитального эндометриоза у женщин с бесплодием»; XIII Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 21-24 января 2019 г.), доклад «Планирование программ ВРТ у женщин с патологией полости матки»; III Международной конференции «Гемостаз, тромбоз и репродукция: междисциплинарный подход» (Санкт-Петербург, 13-15 мая 2019 г.), доклад «Особенности подготовки и проведения протоколов ВРТ у больных

эндометриозом»; Медицинском форуме «III неделя образования в елизаветинской больнице» (Санкт-Петербург, 11 – 17 ноября 2019 г.), доклад «Подходы к коррекции патологии полости матки у женщин с бесплодием»; Общероссийской научно-практической конференции для акушеров-гинекологов «Оттовские чтения» (Санкт-Петербург, 26–27 ноября 2019 г.), доклад «Гиперпластические заболевания репродуктивных органов у пациенток, планирующих ВРТ»; IV Всероссийской научно-практической конференции «Медицина для будущего: от планирования беременности к родам» (Санкт-Петербург, 29-30 октября 2021 г.), доклад «Особенности планирования программ ВРТ при генитальном эндометриозе»; Рождественская встреча Академии Отта (Санкт-Петербург, 17-18 декабря 2021 г.), доклад «Особенности проведения протоколов ВРТ в пациенток с различными гиперпластическими заболеваниями органов репродуктивной системы», IV Общероссийской научно-практической конференции для акушеров-гинекологов «Оттовские чтения», «Репродуктивная медицина в эпоху смены приоритетов: факты и цели» (Санкт-Петербург, 10–11 ноября 2022 г.), доклад «Предикторы эффективности программ ЭКО у женщин с миомой матки: оценка кровотока в эндометрии»; VII Съезде акушеров-гинекологов Республики Таджикистан, (Душанбе, 26 ноября 2022 г.), доклад «Хирургические аспекты прегравидарной подготовки женщин, планирующих программы вспомогательных репродуктивных технологий»; III Научно-практическая конференция с международным участием «Здоровье женщины, плода, новорожденного» (Санкт-Петербург, 21-22 апреля 2023 г.), доклад «Программы ВРТ у женщин с миомой матки: особенности кровоснабжения эндометрия»; III Всероссийская научно-практическая конференция «Эндокринология репродукции. Школа профессора В.В. Потина» (Санкт-Петербург, 9-10 июня 2023 г.), доклад «Допплерометрия кровотока в эндометрии в естественном цикле и в программах ЭКО»; Конференции, посвященной актуальным вопросам клинического внедрения современных биотехнологий в репродуктивную медицину «Медицина для будущего. От

планирования беременности к родам» (Санкт-Петербург, 24-25 ноября 2023 г.), доклад «Бесплодие у женщин с миомой матки».

Разработанные алгоритмы проведения прекоцепционной подготовки при планировании программ ВРТ у женщин с миомой матки и у женщин с генитальным эндометриозом применяются в процессе преподавания учебных дисциплин реализуемых кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии Санкт-Петербургского государственного университета и в клинической практике отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта».

### **Личный вклад автора**

Тема диссертации, структура и основные положения разработаны автором при участии научного консультанта на основе длительных целенаправленных исследований, посвященных проблемам повышения эффективности программ ВРТ. Цель, задачи сформулированы автором самостоятельно, как и все этапы научного исследования, в т.ч. сбор клинического материала, проведение эхографических и доплерометрических исследований, статистическую обработку полученных результатов и их трактовку. Автор лично провела все этапы циклов вспомогательных репродуктивных технологий значительного числа наблюдений, включенных в исследование на базе отдела Вспомогательных Репродуктивных Технологий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта» г. Санкт-Петербург (руководитель отдела – д. м. н., профессор Гзгзян А. М.).

### **Публикации**

Всего автором опубликовано более 110 научных работ, в том числе по теме диссертации 17 публикаций, в том числе в изданиях перечня ВАК 12, в наукометрической базе Scopus 5 публикаций.

## **Структура и объем диссертации**

Текст рукописи изложен на 275 страницах машинописного текста. Состоит из оглавления, введения, литературного обзора, глав с описанием материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списков сокращений и литературы. Работа иллюстрирована 33 рисунками и 93 таблицами. В библиографический список включено 37 отечественных и 349 зарубежных источников.

## **Основные научные результаты.**

- У женщин с миомой матки определены генетически определенные факторы контроля метаболизма эстрогенов, определяющие повышенный риск рецидивирующего течения заболевания, что позволяет сформировать рекомендации по рациональному планированию лечения бесплодия [раздел 3.7, публикации пп. 18, 19, 22, 81, 82].
- Определена информативная методика оценки кровотока в эндометрии в программе ЭКО (ЭКО+ИКСИ); для женщин с интрамуральной миомой матки определено негативное значение стабильно сниженных показателей сопротивления кровотоку в спиральных артериях на протяжении программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ), определяющие снижение эффективности программ ВРТ [разделы 3.1, 3.2, 3.3, публикации пп. 6, 7, 20, 26, 35].
- Определены морфофункциональные и иммуногистохимические характеристики эутопического эндометрия в естественном цикле, ассоциированные с неудачным исходом программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ), позволившие сформулировать факторы неудачи посттрансферного этапа при генитальном эндометриозе [разделы 3.1, 3.4, 3.5; публикации пп. 9, 10, 21, 32, 135, 210].

- Определена эффективность прекоцепционной подготовки для женщин с генитальным эндометриозом направленная на повышение эффективности программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) [раздел 3.6, публикация п. 37].

## **Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

### **1.1.1 Генетические аспекты развития миомы матки**

Миома матки является широко распространенным заболеванием женской репродуктивной системы, диагностируется у каждой четвертой женщины в различных регионах мира [31], частота выявления колеблется от 20-50% по данным клинических наблюдений [145, 379] до 70-80% по данным патологоанатомических исследований [5, 181]; определяется у 5-10% женщин с бесплодием и в 1-2,4% - как единственный фактор бесплодия [23, 110]; является причиной невынашивания беременности [256].

Несмотря на значительную распространенность миомы матки у женщин, методов эффективного лечения заболевания в настоящее время практически нет. Значительный интерес исследователей к вопросам генетических факторов в развитии миомы обусловлен необходимостью как уточнения механизмов патогенеза, так и формирования оптимальной тактики ведения.

Миома матки относится к гормональнозависимым пролиферативным заболеваниям женской репродуктивной системы с мультифакторным типом наследования. Взаимосвязь заболевания с уровнем половых стероидных гормонов показана многочисленными исследованиями на протяжении более чем 50 лет. Кроме того, развитие миомы определяется также балансом факторов роста, систем ангиогенеза и апоптоза [1, 88, 277, 306, 372]. Мнения исследователей о роли генетических факторов в развитии миомы матки расходятся, есть представление о наличии четкой наследственной природы заболевания при 2,5 кратном повышении риска относительно популяционного, а оценка наследуемости заболевания колеблется от 26 до 69% [180, 189].

В настоящее время существует несколько подходов к оценке генетических факторов развития миомы матки – сравнительная оценка интактного миометрия и ткани лейомиомы для выявления патологических путей с помощью секвенирования экзома и исследований микроРНК [88, 179, 262] или выявление генов, имеющих значение для развития

гиперпластических процессов в миометрии. Узел миомы матки имеет моноклональное происхождение, при этом по мере роста опухоли в ее ткани накапливаются соматические мутации. В настоящее время описано довольно много вариантов соматических мутаций, определенных в клетках узлов миомы матки (наиболее частые из них - мутации в генах MED12 и HMGA2 [15]).

Полногеномные исследования выявили несколько локусов, связанных с риском развития миомы матки, однако обосновать биологическое действие выявленных локусов с развитием предрасположенности к миоме матки в значительном числе случаев оказалось затруднительно [42]. Определено значительное число факторов, констатирующих наследственную природу заболевания: расовые особенности - повышение частоты развития заболевания у афроамериканок [383], высокий риск развития миомы у женщин с первой степенью родства, имеющих миому матки по сравнению с женщинами без таких родственников [4, 167], более высокая конкордантность развития миомы у монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными близнецами [189, 284]. Также показано, что этническая принадлежность оказывает влияние и на клиническое течение заболевания – у афроамериканских женщин в два-три раза выше вероятность развития симптомной миомы по сравнению с европеоидными женщинами [68, 300, 374, 376]. В то же время, проведенное исследование, сравнивающее большие когорты женщин с лейомиомой из разных этнических групп, не позволило идентифицировать какие-либо конкретные локусы, коррелирующие с более высокой частотой заболевания [186]. Вероятно, что повышенная заболеваемость и тяжесть клинического течения могут быть связаны с комбинацией определенных генетических факторов и факторов окружающей среды, которые не являются независимыми факторами риска заболевания - например, показана связь аллельного полиморфизма генов глутатион-S-трансферазы GSTM1 и метионин-синтазы-редуктазы MTRR - при выявлении сочетания генотипа GSTM1 del/del с

генотипом MTRR 66G/G или MTRR 66A/G показана предрасположенность к быстрому росту миоматозных узлов [265].

Масштабное исследование на материале Британского биобанка при изучении образцов 15 000 женщин с миомой матки позволило выявить 22 участка генома, ассоциированных с заболеванием. Среди них определены гены, определяющие стабильность генома; гены, кодирующие рецепторы эстрогенов, и комбинация генов, ассоциированная с формированием органов репродуктивной системы [181]. Известно, что эстрогены и прогестерон являются основными эндогенными регуляторами развития миомы матки. Повышенная экспрессия белка Bcl-2 (фактора подавления апоптоза) стимулируется эстрадиолом и прогестероном [83], а совместное воздействие эстрогенов и прогестерона обеспечивает наибольший эффект на стимуляцию пролиферации миоматозных узлов, а одним из эффектов эстрогенов является увеличение экспрессии рецепторов прогестерона [311].

Биологическая активность гормональных факторов определяется активностью их биосинтеза (в первую очередь определяющаяся ферментными системами), статусом рецепторного аппарата и особенностями метаболизма. Показано наличие вариантов полиморфизма рецепторов эстрогенов, связанных с предрасположенностью к миоме матки [63]. К настоящему времени в гене рецептора эстрогенов - ER $\alpha$  идентифицировано несколько полиморфных локусов, из которых наиболее изучены полиморфизм по сайтам рестрикции PvuII и XbaI, есть исследования указывающие на функциональную значимость этих полиморфизмов [62], эффект воздействия эстрогенов на рецептор RR генотипа (с «мутантным» аллелем) представляется активнее чем контакт с рецептором rr или rR генотипа, также есть указания, что аллель R гена рецептора эстрадиола ассоциирована с риском развития миомы матки и аденомиоза [147, 271], однако, есть и противоположные данные [55].

Исследования генетических особенностей метаболизма и рецепции прогестерона также являются предметом дискуссии: Renner S.P. и соавт. (2008 г.) [323] показали, что однонуклеотидные полиморфизмы +331G/A и V600L в

гене рецептора прогестерона не ассоциированы с повышением риска развития миомы матки. В то же время, известно, что аллель гена рецептора прогестерона с Alu-инсерцией формирует рецептор с измененным ответом, обеспечивающая повышенное биологическое действие прогестерона, однако исследования относительной риска развития миомы матки не выявили зависимости от варианта полиморфизма [199].

Данные о влиянии генов, регулирующих метаболизм стероидных гормонов на этиопатогенез гиперпластических процессов матки немногочисленны и до сих пор остаются противоречивыми. Ген катехол-О-метил-трансферазы (COMT) кодирует белок, отвечающий за метаболизм стероидных гормонов (предполагается, что изменения в структуре этого гена могут быть ответственны за инактивацию эстрогенов, влияя таким образом на гормональный фон [50, 338]. Инактивация катехолэстрогенов в организме осуществляется двумя путями – при конъюгировании с глутатионом (при участии фермента глутатион-S-трансферазы) и при метилировании – при участии фермента катехол-О-метилтрансфераза. Катехол-О-метилтрансфераза, метилируя 2-гидроксиэстадиол, повышает концентрацию 2-метоксиэстрадиола (2-MeO-E2), который, в свою очередь, обладает антипролиферативной, цитостатической деятельностью, а также уменьшает возможность повреждения ДНК, то есть обладает противоопухолевой активностью. Также катехол-О-метилтрансфераза преобразует 2-гидроксиэстроген в 2-метоксиэстроген. 2-гидроксиэстроген во многих тканях работает как антиэстроген. Трансверсия G на A в гене COMT приводит к замене аминокислоты валин на метионин в 158 положении белка, определяя, таким образом, функционально значимый полиморфизм [231], При генотипе G/G катехол-О-метилтрансфераза эффективнее и быстрее преобразует 2-гидроксиэстроген в его метилированную форму и, таким образом, снижает количество антиэстрогенов и способствует формированию более активного эстрогенового фона. Для людей, имеющих генотип A/A характерен более низкий эстрогеновый фон [50]. В исследовании Heidari M. и соавт. (2019 г.)

выявили связь генотипов AA+GG с повышенном риском развития миомы матки (в отличии от генотипа GA) [190]. Было показано, что активность фермента СОМТ значительно выше в ткани лейомиомы человека по сравнению с окружающим интактным миометрием [301], что позволило предположить значимую роль СОМТ в формировании миомы. Аллель G/A гена СОМТ (Val158), который продуцирует высокоактивный белок, обнаруживается значительно чаще у афроамериканок по сравнению с европеоидными женщинами, укрепляя выявленную ранее причинно-следственную связь [50]. Эксперименты с клеточными культурами *in vitro* показали наличие связи между высокоактивными полиморфизмами СОМТ и уровнем клеточной пролиферации, в то же время, этот эффект не зависит от этнической принадлежности [50]; существует значительная ассоциация между наличием крупных миом и полиморфизмом Val158 СОМТ [337, 338].

Ароматаза, кодируемая геном CYP19A1, является ключевым ферментом, необходимым для синтеза эстрогенов из андрогенов. Локальная ароматазная активность, экспрессия мРНК и белка CYP19 в узлах миомы матки значительно выше по сравнению с интактным миометрием у женщин разных этнических групп [80]. Высокие локальные уровни ароматазы связаны с локальным увеличением синтеза эстрогенов и способствуют стимуляции пролиферативной активности в опухолях [218].

Учитывая разрозненные сведения о частоте выявления полиморфизма генов метаболизма и рецепции эстрогенов и прогестерона у женщин с миомой матки, нет возможности оценить характер их влияния на клиническое течение заболевания, что требует дальнейших исследований – с точки зрения возможностей предикции заболевания, прогнозирования клинического течения и уточнения роли и места хирургического лечения миомы матки для женщин, планирующих реализацию репродуктивной функции.

### **1.1.2 Современные представления о патогенезе нарушений фертильности при миоме матки**

Негативное влияние миомы матки на репродуктивную функцию описывается в первую очередь с точки зрения высокой частоты осложнений беременности – невынашивания беременности, аномалий положения плода, аномалий сократительной деятельности матки в родах, кровотечений в последовом и раннем послеродовом периодах. Представление об этиологической роли миомы матки в развитии бесплодия вызывает дискуссии, хотя ряд авторов считают, что от 5 до 10% проблем женского бесплодия можно объяснить непосредственно наличием миомы [343]. Достоверно известно, что субмукозная форма миомы матки снижает вероятность наступления беременности не только в популяции, но и при использовании ресурсов вспомогательных репродуктивных технологий [6, 110, 294], при этом ранее было показано, что миомэктомия улучшает репродуктивный исход, а в случае, если миома матки была единственной причиной бесплодия – решает эту проблему [173, 175, 203, 204, 274, 294, 330], тогда как относительно негативного влияния интрамуральной миомы матки на реализацию репродуктивной функции единого мнения нет. За последние годы заметно увеличилось количество пациенток центров вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), которые имеют миому матки и/или перенесли консервативную миомэктомию, в то же время, дискуссия относительно влияния миомы на эффективность программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) продолжается [116, 173, 345]. Частота миомы матки у женщин с бесплодием в возрасте 33-40 лет может достигать 8%, а среди пациенток центров ВРТ – 26% [59, 76].

В 2020 г. опубликован метаанализ Rikhrāj K. и соавторов, включивший данные 15 исследований (5029 женщин); проводилось сравнение результативности циклов ЭКО у женщин с миомой матки и у женщин без миомы матки. Показано, что при миоме матки снижены частота наступления клинической беременности (на 32%) и частота родов (на 44%). При этом

анализ исследований, в которые включены женщины только с интрамуральной локализацией узлов показал, что отличия всегда были достоверны, в отличие от случаев с субсерозной локализацией узлов. Также авторы показали, что частота невынашивания беременности у женщин с миомой имеет тенденцию к повышению, но эти отличия не имели статистической достоверности [355].

Известно, что интрамуральные узлы выявляются в 58% случаев миомы матки [316]. Выстроить единую концепцию патогенеза бесплодия при интрамуральной форме миомы матки сложно в том числе в связи с тем, что различные исследователи оперируют разными критериями включения для размеров узлов – от 4 до 7 см в диаметре, также по-разному учитывается количество и расположение узлов относительно полости матки. При этом считается, что наличие узлов субсерозной локализации как правило не ассоциировано со снижением фертильности.

Механизмы снижения фертильности при миоме матки связаны с несколькими факторами: 1) изменения длины и структуры шейки матки, ухудшающие условия транспорта сперматозоидов, 2) изменения в сосудистой системе матки, ассоциированные с миомой и влияющие на ангиогенез в эндометрии и его рецептивность [119], 3) изменение структуры эндометрия при субмукозной локализации узлов, сопряженное с изменениями спектра биологически активных факторов, участвующих в формировании «окна имплантации» [59, 110], 4) изменение перистальтики и сократительности миометрия [95, 121, 123]; 5) нарушение пассажа через устья маточных труб (или их обструкция) вследствие особенностей расположения узлов миомы матки [59, 374]. Вероятно, играют также роль такие факторы как избыток массы тела, этническая принадлежность и пр.

Среди причин негативного влияния миомы матки на фертильность предметом изучения также являются воспалительные изменения в эндометрии (связанные с высвобождением вазоактивных пептидов) и нарушения сосудистой сети эндометрия [103, 230]. Somigliana и соавторы (2007 г.) показали, что анатомические изменения полости матки у женщин с миомой

сопряжены с изменениями гистологического строения эндометрия – определяется растяжение структур субэндометриальной зоны, в эндометрии выявляется удлинение и растяжение желез, железисто-кистозная гиперплазия, полипоз и расширение венул в эндометрии; как показано и в других исследованиях, также нередко выявляются атрофия желез, хронический воспалительный процесс в эндометрии, предполагается, что определенную роль могут играть паракринные влияния – секретируемые узлом вазоактивные амины и иные провоспалительные факторы [102, 171, 315]. Исследованиями Eldar-Geva Т. и соавт., Surrey E.S. и соавт., Yoshino O. и соавт. [95, 121, 123] доказано, что у женщин с миомой повышена контрактильность миометрия, которая отрицательно коррелирует с возможностью наступления беременности. Также известно, что псевдокапсула узлов миомы матки имеет высокую ангиогенную активность [326].

При оценке рецептивности эндометрия при миоме матки значительный интерес представляют данные оценки молекулярных механизмов влияния миомы матки на фертильность [195].

НОХА10/Ноха10 – фактор транскрипции, содержащий гомеобокс последовательность, необходимый для эмбрионального развития, а также – важный фактор формирования эндометрия во взрослом организме на протяжении каждого менструального цикла [219, 336]. Экспрессия НОХА10 необходима для формирования рецептивного эндометрия [67, 335]. В настоящее время это доказанный маркер полноценной рецептивности эндометрия. Показано, что снижение экспрессии НОХА10 отмечается при генитальном эндометриозе, СПЯ, хроническом сальпингоофорите и при состояниях с нарушениями имплантации [84, 92, 196, 269, 303]. У женщин с миомой матки также выявлено снижение уровня НОХА10 [345]. Rackow B.W. и Taylor H.S. (2010 г.) [308] показали значимое снижение экспрессии НОХА10 в строме эндометрия у женщин с субмукозной миомой матки как по сравнению с контролем (при отсутствии миомы матки), так и в сравнении с интрамуральными миомами; при этом ряд авторов отмечают, что

традиционное гистологическое исследование эндометрия нередко не может показать достоверных отличий между здоровыми женщинами и женщинами с бесплодием [254, 255]. Важно, что выявленные нарушения экспрессии ключевых факторов рецептивности как правило отмечаются во всем эндометрии независимо от локализации субмукозного узла. При интрамуральной миоме матки отмечена тенденция к снижению НОХА10 в строме эндометрия [92, 197, 308]. В то же время, связано ли изменение рецептивности эндометрия с удаленностью интрамурального узла от полости матки еще предстоит определить. В качестве маркера рецептивности эндометрия рассматривается исследование экспрессии мРНК в лютеиновой фазе цикла у женщин с миомой матки [321].

Число операций по поводу миомы матки составляет более 70% от общего количества хирургических вмешательств в гинекологии [3]. Восстанавливает ли миомэктомия репродуктивный потенциал? Есть данные, что при сравнительной оценке эффективности выжидательной тактики (отказа от миомэктомии) и выполнения миомэктомии, в течении 5 лет частота наступления беременности у женщин после выполненной миомэктомии была в 2 раза выше - 25% и 12% соответственно [267]. Мнения авторов относительно влияния консервативной миомэктомии на восстановление фертильности противоречивы: Zepiridis L.I. и соавторы (2016 г.) [386] показали улучшение результатов лечения бесплодия при любых видах консервативной миомэктомии, тогда как Samejima T. и соавторы (2015 г.) [206] выявили, что проведение консервативной миомэктомии позволяет решить проблему бесплодия только у тех женщин, у кого миома была единственным фактором бесплодия, в частности, при субмукозной локализации; в то же время, удаление интрамуральных узлов может не оказывать влияния на эффективность лечения бесплодия [294]. При этом многие авторы единодушны в том, что выполнение консервативной миомэктомии способствует улучшению исходов беременности (снижение рисков

самопроизвольного выкидыша, частоты преждевременных родов), но при этом растет частота абдоминального родоразрешения [165, 237].

Необходимость проведения консервативной миомэктомии при субмукозной форме миомы матки для большинства специалистов очевидна, но формирование показаний к консервативной миомэктомии при узлах интрамуральной локализации - предмет дискуссий. В перечень показаний к миомэктомии включают размеры узлов (от 4 см и более), их количество, наличие деформации полости матки, общий объем матки [109, 116, 363, 386]. В Российской Федерации показания к консервативной миомэктомии перед планированием методов ВРТ регламентированы в том числе в соответствии с клиническими рекомендациями [13] - показано удаление миоматозных узлов диаметром более 4 см. Показания к удалению узлов субсерозной локализации как правило связаны с их размером или влиянием на органы малого таза.

Выполнение консервативной миомэктомии у женщин с бесплодием требует тщательной предоперационной подготовки и обследования с применением различных методов визуализации (трансвагинальное ультразвуковое исследование, МРТ) для выбора оптимального варианта оперативного вмешательства, так как миомэктомия – это травма миометрия, необходимость применения шовного материала, риск появления дефектов в миометрии [122], обоснованы рекомендации по профилактике формирования неполноценного рубца в миометрии - ограничение применения электрохирургических методик [364], оперативное вмешательство может быть связано с риском развития спаечной болезни в полости малого таза, рисками, связанными с интраоперационным поражением (ранением) соседних органов. Роль малоинвазивных вмешательств – эмболизации маточных артерий, дистанционной аблации миоматозных узлов под контролем МРТ с применением ультразвуковой или радиочастотной аппаратуры в лечении женщин с бесплодием еще недостаточно изучена. Известно, например, что выполнение селективной эмболизации маточной артерии нередко сопровождается снижением овариального резерва в последующем [235, 370].

Несмотря на наличие данных за то, что миомэктомия может улучшать фертильность или повышать эффективность лечения бесплодия, метаанализ имеющихся публикаций, опубликованный в базе данных Cochrane в 2012 г. [261] демонстрирует наличие противоречивых данных и трудно систематизируемых исследований, что не дает возможность говорить об однозначно положительном влиянии миомэктомии для узлов интрамуральной локализации на фертильность.

По мнению Zepredis L.I. и соавторов важные параметры для принятия решения о необходимости миомэктомии: 1) ожидаемое влияние миомы на фертильность, 2) эффективность хирургического вмешательства, 3) дополнительные клинические данные, связанные с наличием миомы [386]; авторы делают заключение, что, субмукозные узлы и узлы интрамуральной локализации диаметром более 4 см негативно влияют на репродуктивный потенциал, имеют выраженные клинические проявления, их удаление положительно скажется на фертильности; тогда как интрамуральные узлы диаметром менее 4 см и субсерозные узлы как правило не влияют на фертильность и их удаление не улучшит репродуктивный потенциал женщины.

### **1.1.3 Миома матки и кровоснабжение эндометрия**

Показатели кровотока в эндометрии являются предметом изучения с точки зрения прогнозирования как наступления беременности, так и ее возможных осложнений [317]. Известно, что наличие миомы матки изменяет васкуляризацию эндометрия, что может негативно сказываться на процессе имплантации. Kamel A. и соавторы в 2018 г. проведено исследование васкуляризации эндометрия при миоме матки с помощью энергетической объемной доплерометрии [120] у женщин с одиночными интрамуральными узлами от 1 до 7 см в диаметре. Выявлено, что морфометрические характеристики эндометрия (толщина и объем) у женщин с миомой матки, обратившихся для лечения бесплодия методами ВРТ не отличались от

показателей у женщин без миомы матки – с мужским фактором бесплодия или идиопатическим, однако при использовании энергетической объемной доплерометрии у женщин с миомой матки выявлена повышенная васкуляризация эндометрия (достоверно увеличены показатели VI, FI и VFI), тогда как в маточной артерии отличий по показателям кровотока (ПИ, ИР) не выявлено. Важно, что достоверное усиление эндометриального кровотока определялось только для женщин с размерами узлов миомы матки более 4 см. Ng E.H. и соавторы также не выявили отличий показателей кровотока ПИ и ИР в маточных артериях независимо от размера узлов [130]. Отмечается, что в зависимости от того, из какого отдела миометрия развиваются интрамуральные узлы миомы матки - из внешней части миометрия, как субсерозные или из соединительной зоны, как субмукозные, определяются различные клинико-патологические характеристики заболевания [119].

В обзоре Stewart E.A. и соавторов (2016 г.) [371] показано, что в матке с миомой имеет место «дисрегуляция ангиогенеза». Важным фактором регуляции ангиогенеза является связанный с ТФР- $\beta$  путь, регулирующий рост клеток, модуляцию ремоделирования тканей, воспаление и апоптоз [283]. Ng E.H. и соавторы не выявили отличий в показателях кровоснабжения эндометрия у женщин с миомой матки и при отсутствии миомы в процессе программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) [130]. В то же время известно, что при миоме матки определяется снижение показателей резистентности кровотоку во всех отделах маточной артерии. Одним из возможных механизмов развития гиперперфузии может быть повышенная экспрессия гена ТФР- $\beta$  в эндометрии у женщин с миомой матки [179]. ТФР- $\beta$ 3 является одним из самых значимых представителей семейства трансформирующих факторов роста, и его секреция значительно повышена в миометрии при миоме матки (является продуктом лейомиомы). Изменения регуляции продукции ТФР- $\beta$ 3 при наличии узлов лейомиомы приводят и к нарушениям имплантации, и к избыточной кровопотере при менструации [322], также ТФР- $\beta$ 3 регулирует действие BMP-2 и снижает экспрессию генов PAI-1, АТШ и тромбомодулина в

эндометриальных стволовых клетках. В физиологических условиях в эндометрии происходит циклическая смена активности PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена), являющегося модулятором фибринолиза – начинает повышаться в поздней пролиферативной фазе, достигая максимума к началу менструации. Этот паттерн экспрессии генов системы гемостаза обеспечивает нормальную кровопотерю во время менструации в норме. Однако, при миоме матки экспрессия PAI-1 в эндометрии повышается в 4 раза – провоцируя таким образом нарушения фибринолиза, затрудняя тромболиз в сосудах, приводя к меноррагии, нередко встречающейся у женщин с миомой матки. Избыточная экспрессия TФP-β3 приводит к избыточной продукции белков внеклеточного матрикса, таких как коллаген-1, фибронектин, PAI-1, что сопровождается ростом лейомиомы. Таким образом, TФP-β, продуцируемый лейомиомой, нарушает рецептивность эндометрия [59, 322] и продукцию PAI-1 в эндометрии [334]. Исследователи [322] готовы предположить, что терапевтическое применение препаратов блокирующих TФP-β3 может оказаться перспективным направлением терапии осложнений миомы матки. В эксперименте показан терапевтический эффект на нормализацию экспрессии TФP-β3, PAI-1 применения высоких доз витамина Д, способствующих активации апоптоза и ингибированию генов Wnt/b-catenin пути в культуре клеток лейомиомы [251].

Оценка кровоснабжения эндометрия - значимый показатель рецептивности эндометрия, в том числе в циклах программ ВРТ. В настоящее время количество исследований, посвященных оценке эндометриального кровотока в циклах переноса эмбрионов невелико, и результаты их нередко противоречивы. Достаточное кровоснабжение эндометрия в середине фазы секреции является одним из важнейших условий достижения беременности [325], а повышение сопротивления кровотоку в этот период наблюдается у женщин при привычном невынашивании беременности после программ ВРТ [317]. Wang J. и соавторы (2018 г.) использовали для оценки кровоснабжения эндометрия результаты трехмерной энергетической доплерометрии, что

позволило установить, что в день переноса эмбрионов более высокие показатели объемного кровотока (VI, FI, VFI) в эндометрии положительно коррелируют с вероятностью наступления беременности [131, 356], в то же время, данные разных исследователей нередко противоречивы и корреляция показателей кровотока с эффективностью программ ВРТ у женщин с миомой матки не всегда показательна [130].

Было показано, что показатели кровотока в эндометрии также ассоциированы с уровнем цитокинов (ИЛ-15, ИЛ-18, ИЛ-18–связывающий протеин) в периимплантационный период и могут отражать рецептивность эндометрия [56, 138]. В процессе физиологической трансформации эндометрия на протяжении менструального цикла в норме существует четко отрегулированный процесс лимитированной активации НК клеток, что определяет закономерное изменение содержания ангиогенных и иммуностропных цитокинов. Цитокины вовлечены в локальный ангиогенез в процессе формирования рецептивного эндометрия. В частности, интерферон- $\gamma$  и TNF необходимы для ранних имплантационных этапов; дисрегуляция выработки в эндометрии различных типов интерлейкинов сопровождается отклонениями в гисто- и ангиоархитектонике эндометрия. ИЛ-15 участвует в активации и созревании НК клеток в эндометрии, обнаруживается преимущественно в периваскулярных клетках стромы вокруг спиральных артерий в средней и поздней стадиях фазы секреции. В эксперименте у мышей отсутствие НК клеток приводит к тому, что не происходит закономерных изменений в спиральных артериях, необходимых для беременности. Зрелые НК клетки участвуют в формировании структурных изменений спиральных артерий через ИЛ-15 и интерферон- $\gamma$ . Экспрессия ИЛ-15 положительно коррелирует с усилением субэндометриального кровотока (VFI), как и количество CD56+ клеток у женщин с повторными неудачами ЭКО и ПЭ [138]. Таким образом, снижение субэндометриального кровотока при снижении экспрессии ИЛ-15 сопровождается недостаточной активацией маточных НК клеток и дефицитом проангиогенных факторов. В то же время, в

физиологических условиях показатели кровотока в эндометрии не должны повышаться избыточно, что может быть показано при оценке показателя объемного кровотока (VFI) при 3D энергетической доплерометрии. Также показано, что у женщин с высоким уровнем экспрессии ИЛ-15 не происходит физиологического снижения локального ангиогенеза, что может быть связано с избытком провоспалительных цитокинов, а избыток Th-1 может быть связан с неудачами имплантации [56]. Kitaya К. и соавторы (2005 г.) показали изменения соотношения ИЛ-18 / ИЛ -12 / ИЛ -15 при нарушениях имплантации, предполагая, что ИЛ-15 непосредственно вовлечен в постовуляторный рекрутинг НК клеток. ИЛ-18 экспрессируется вокруг тонких мышечных волокон спиральных артерий, непосредственно влияя на процессы ангиогенеза. Экспрессия ИЛ -18 и ИЛ -15 определяется достоверно ниже в группе повторных неудач имплантации по сравнению с женщинами с мужским фактором бесплодия. Была определена достоверная корреляция ИЛ-15 и показателей субэндометриального кровотока ( $r = 0.65$ ;  $p = 0.0001$ ) с CD56+. ИЛ-18, ИЛ-18 связывающий белок и ИЛ-15 мРНК отрицательно коррелировали с PI в маточной артерии [232]. Таким образом, изменения показателей кровотока могут отражать дисрегуляцию цитокинов в эндометрии и вызывать нарушения процессов имплантации вследствие избыточной активации НК клеток или неадекватного ангиогенеза перед имплантацией.

Исследование молекулярно-биологических факторов в эндометрии и в миометрии в периимплантационный период возможно позволит понять причины снижения эффективности программ ЭКО у женщин с миомой матки, т.к. значимых изменений в гистоархитектонике эндометрия в этот период не отмечено [254, 255]. Можно предположить, что если при субмукозном расположении узлов негативный эффект на частоту имплантации связан с появлением в эндометрии сигнальных молекул, продуцируемых узлом, то при интрамуральной миоме этот эффект ослабевает вследствие анатомической удаленности. Сложность суммарной оценки клинических случаев с интрамуральной локализацией миомы матки связана с тем, что это

разнородная группа по таким параметрам как размеры, количество узлов, их локализация и удаленность капсулы узла от эндометрия. Lu N. в 2015 г. [127] были опубликованы результаты исследования, в котором оценили исходы программ ЭКО в зависимости от расстояния от капсулы интрамурального узла до полости матки: при величине этого расстояния от 1 до 3 мм частота имплантации была снижена, а частота невынашивания беременности увеличена по сравнению с женщинами без миомы матки. Наиболее биологически активная область миомы – псевдокапсула, и вероятно именно эта область, ее отношение к эндометрию будет определять влияние на имплантацию. Таким образом, интрамуральные узлы миомы матки могут оказывать паракринное влияние на прилежащий эндометрий, вызывая нарушения имплантации.

#### **1.1.4 Миома матки и эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий**

Значительные противоречия в публикациях связаны с оценкой влияния интрамуральной формы миомы матки на эффективность лечения бесплодия методами ЭКО (ЭКО+ИКСИ). Ramzy A.M. и соавторами в 1998 г. [374] проведено исследование сравнительно небольшой группы женщин с миомой матки, не деформирующей полость матки в программах ЭКО, в результате которого не было выявлено значительных отличий в эффективности программ ЭКО по сравнению с контрольной группой (без миомы матки). Позднее Donnez J. и соавторы в 2002 г. показали, что частота наступления беременности у женщин с узлами, деформирующими полость матки, не деформирующими полость матки и без миомы составляет 9%, 33,5% и 40% соответственно [110]. Анализ данных более 9000 циклов ЭКО в 2018 г. также показал, что наличие узлов миомы матки интрамуральной локализации не деформирующих полость матки сопряжено со снижением эффективности циклов ЭКО (частота имплантации, наступления клинической беременности, частота родов снижаются соответственно на 6%, 14% и 19% ), в то время как

частота невынашивания беременности повышается на 27% [356]. Ряд авторов указывают на то, что имеет значение локализация узлов – при наличии узлов 3 типа в соответствии с международной классификацией International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) 2011 г. [266] особенно при их диаметре более 2-3 см эффективность программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) снижается [124, 214, 339, 354].

Метаанализы Somigliana E. (2007 г.), Pritts E.A. (2009 г.), Sunkara S.K. (2010 г.) [171, 294, 345] в свое время показали, что при миоме матки интрамуральной локализации, не деформирующей полость матки, снижена частота наступления беременности при проведении программ ЭКО и ПЭ и повышена частота невынашивания беременности по сравнению с женщинами без миомы матки [6], что подтверждается и относительно недавним метаанализом [172]. В то же время, при наличии узлов только субсерозной локализации такой закономерности не выявляется [345]. В то же время, в работе Somigliana E. и соавторов (2011 г.) [173] на основе анализа 239 циклов ЭКО указано на отсутствие отличий в частоте наступления беременности и родов у женщин с узлами интрамуральной локализации, не деформирующими полость матки диаметром менее 5 см по сравнению с контрольной группой женщин без миомы матки; зависимость результатов от размеров узлов показана и в работах Bonanni V. (2023 г.) и Yan L. (2014 г.) [116, 357] - негативное влияние интрамуральной миомы матки на исходы программ ЭКО определяется уже при размерах узлов более 2,85 см (выявлено снижение частоты родов). В работах разных исследователей [117, 173, 215, 267, 339, 355] приводятся различные пограничные значения размеров узлов миомы, при которых отмечается снижение результативности программ ЭКО – от 4 до 7 см. Таким образом, значительное число авторов показывают снижение частоты наступления беременности, частоты имплантации и родов после ЭКО (ЭКО+ИКСИ) при миоме матки интрамуральной локализации, не деформирующей полость матки.

В качестве возможных причин снижения частоты наступления беременности представляется изменение васкуляризации миометрия и эндометрия, изменение функциональной активности эндометрия вследствие изменения экспрессии генов в периимплантационный период.

Оценка рецептивности эндометрия с помощью анализа спектра экспрессии генов выявила лишь незначительное изменение спектра (3 из 25 определявшихся генов) в период «окна имплантации» у женщин с интрамуральной миомой [134]. Несомненно, негативный эффект на результаты программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) миомы матки интрамуральной локализации, не деформирующей полость матки, определяется факторами, ответственными за снижение фертильности (контрактильность миометрия, рецептивность эндометрия, формирование «окна имплантации» на фоне изменения закономерной экспрессии генов факторов имплантации). На эффективность программ ВРТ вероятно также оказывают изменения сосудистого русла миометрия и эндометрия или особенности рецепторов эстрогенов или их метаболизма, экспрессии факторов роста (ТФР- $\beta$ , СЭФР) [159, 179].

Несмотря на значительное число исследований роли миомы матки в нарушении фертильности и при лечении бесплодия методами ВРТ, сведения противоречивы и необходимость дальнейшего изучения этого вопроса очевидна. Одним из возможных направлений может стать углубленная оценка состояния эндометрия с помощью молекулярно-биологических и генетических методов при различных локализациях узлов миомы матки, что позволит формировать персонализированную тактику ведения для достижения максимальных результатов в лечении бесплодия, рационально применяя хирургические и фармакологические методы.

Негативное влияние миомы матки на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий в то же время не нивелируется после проведения консервативной миомэктомии – кроме случаев удаления субмукозных узлов [266, 345, 358]. В работе Saridoğan E. и соавторов (2019 г.)

показано, что удаление интрамуральных узлов в целом не оказывало значимого влияния на исходы программ ЭКО тогда как удаление узлов диаметром 5-6 см и более считается необходимым [312].

Fortin C.N. и соавторы в 2019 г. показали, что кумулятивная частота наступления беременности у женщин после миомэктомии выше при сравнении с женщинами с миомой матки, которым не выполнялась миомэктомия или с женщинами контрольной группы (без миомы); улучшение результативности программ ВРТ наступает немедленно – повышается частота наступления беременности уже в первом цикле ЭКО. Необходимо отметить, в то же время, что частота родов у этих женщин достоверно не повышается [126]. Положительное влияние миомэктомии на фертильность миомэктомии при больших размерах узлов и при множественных узлах показано в работе Şükür Y.E. (2021 г.) [327]

Период ожидания между консервативной миомэктомией и программой ЭКО (ЭКО+ИКСИ) (в течение которого происходит формирование рубца в миометрии) как правило составляет от 3 до 6 мес. (в зависимости от того, был ли контакт с полостью матки во время операции) [266], что также необходимо учитывать при планировании лечения бесплодия у женщин со сниженным овариальным резервом. Соответственно, при определении показаний к выполнению консервативной миомэктомии перед программами ВРТ важен индивидуальный подход с тщательной оценкой всех факторов риска и предполагаемых положительных результатов. Подготовка женщин с интрамуральной локализацией миомы матки к ЭКО остается неясной (в отличие от случаев с субмукозной локализацией узлов).

Данных об эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий после проведения лечения малоинвазивными современными методами - эндоваскулярной эмболизацией маточных артерий (ЭМА), фокусированным ультразвуком с применением магнитно-резонансной томографии (МРТкФУЗ) основанных на исследованиях выполненных на

большом количестве наблюдений и имеющих высокую достоверность в настоящее время недостаточно.

### **1.2.1 Современные представления о патогенезе бесплодия при генитальном эндометриозе**

Негативное влияние генитального эндометриоза на фертильность складывается из нескольких направлений - неблагоприятные изменения в полости малого таза; потеря овариального резерва и неоптимальный статус ооцитов; нарушения рецептивности эндометрия [93].

Формирование неблагоприятной среды в брюшной полости при НГЭ обеспечивается секрецией имплантатами многочисленных иммунореактивных и проангиогенных факторов: ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, -7, -8, -17, -18, -33, ТФР- $\alpha$ , СЭФР, ЭФР и др. [164, 169, 188, 217, 365], что оказывает негативное воздействие на гамету и эмбрионы. Перитонеальные макрофаги обладают способностью активно фагоцитировать сперматозоиды; под их воздействием снижается экспрессия металлопротеиназ [286, 383]. Формирование спаечного процесса в полости малого таза при НГЭ также обеспечивает снижение фертильности.

К факторам, оказывающим негативное влияние на фертильность при НГЭ несомненно относится снижение числа антральных фолликулов и ассоциированное с ним снижение маркеров овариального резерва, в первую очередь – АМГ и числа антральных фолликулов. Наиболее значимой причиной потери овариального резерва является хирургическое лечение эндометриозом (в т.ч., термическое поражение интактной ткани яичника, деваскуляризация). Кроме того, есть мнение, что наличие эндометриомы вне связи с хирургическим лечением является самостоятельным фактором снижения АМГ [342], связанным с укорочением репродуктивного периода у женщин с генитальным эндометриозом. Также существует представление о наличии негативного влияния эндометриозидных поражений яичников не только на количество, но и на качество ооцитов, в то же время, механизмы патогенного воздействия на качество ооцитов дискутируются: обсуждается

роль процессов воспалительной реакции на фоне активации PI3K-PTEN-Акт сигнального пути в том числе при активации аутоиммунных процессов в яичниках [139, 320], показано повышение активности апоптоза в клетках гранулезы, что вызывает нарушение развития фолликулов и изменение микроокружения ооцитов [164], снижение активности овариальной ароматазы [228], изменение баланса факторов антиоксидантной защиты, митохондриальная дисфункция клеток кумулюса [200, 228, 257, 350]. Значительное внимание исследователей уделено факторам оксидативного стресса – показано повышение содержания реактивных форм кислорода, оксида азота (NO), липидной пероксидазы в клетках гранулезы при эндометриозах, сопровождающееся снижением антиоксидантной активности, супероксиддисмутазы, глутатион-пероксидазы, уменьшением содержания меди, цинка, селена, что сопровождается уменьшением не только количества зрелых ооцитов, но и частоты оплодотворения [213, 257, 350].

В то же время, клинические данные не всегда подтверждают факт негативного влияния эндометриоза на качество ооцитов – в работе Filippi F. и соавторов (2014 г.) [275] при сравнении пораженного эндометриозом и интактного яичников не выявлено достоверных отличий по количеству фолликулов, количеству полученных зрелых ооцитов и количеству жизнеспособных эмбрионов. De Ziegler D. и соавторы (2010 г.) указывают, что несмотря на снижение ответа на контролируруемую стимуляцию суперовуляции, у женщин с НГЭ качество ооцитов не изменено [93]. Частота анеуплоидий эмбрионов у женщин с НГЭ и без НГЭ по данным Juneau C. (2016 г.) не отличается [285].

Изучение особенностей состояния эмбрионов при помощи time-laps микроскопии позволило также оценить дополнительные данные: при культивировании эмбрионов женщин с генитальным эндометриозом выявлено укорочение длительности первого клеточного цикла, уменьшение числа эмбрионов хорошего качества, однако, при одинаковой частоте наступления беременности [353].

Эндометрий – один из критических факторов, определяющих фертильность. Эндометрий содержит комплекс аутокринных, паракринных и эндокринных сигнальных путей, включающих половые стероидные гормоны, цитокины, хемокины, внутриклеточные пути, взаимодействие которых и определяет рецептивность эндометрия. Вопрос о том, нарушается ли рецептивность эндометрия у женщин с генитальным эндометриозом, является предметом дискуссий; имеется значительное число исследований, оценивающих разные параметры изменений рецептивности эндометрия, приводящие к нарушениям имплантации или невынашиванию беременности при эндометриозе.

В литературе описаны различные аспекты нарушений в эутопическом эндометрии, ассоциированные с нарушением рецептивности: изменение ультраструктуры эутопического эндометрия, в том числе нарушение процессов формирования пиноподий [245, 263]; повышение экспрессии рецепторов эстрогенов (ER) альфа, изменение баланса ER $\alpha$  и ER $\beta$  в эутопическом эндометрии, в том числе генетически детерминированные [149, 150, 260, 332], снижение концентрации рецепторов прогестерона и развивающаяся в результате прогестеронорезистентность [178, 202, 233, 295]; нарушения экспрессии генов HOXA10, HOXA11 в периимплантационный период [52, 187, 196, 383], изменение экспрессии ламинина-1 [158]; изменение баланса иммунореактивных молекул в эндометрии (CD8, 20, 138; ИЛ-17, ИЛ-6 [28]; повышение экспрессии BCL6, Kras, ароматазы, изменения сигнальных путей STAT3, SIRT1 [51,132]. Показано снижение при эндометриозе экспрессии и других эндометриальных факторов – интегрина  $\alpha$ 5 $\beta$ 3 и L-селектина, играющих важную роль в процессах имплантации [44, 136, 157, 161, 239, 252]. Предполагается, что изменения экспрессии генов в эндометрии ассоциированы с изменениями (снижением) биологического эффекта прогестерона и избыточной активности эстрогенов [90, 302, 385]. Показано снижение экспрессии необходимого для нормальной имплантации лейкоцит-

ингибирующего фактора (ЛИФ) [298], определяющегося в норме в эндометрии в период окна имплантации [74, 241].

При эндометриозе воспаление является одним из патофизиологических механизмов формирования заболевания, ассоциированным с прогестеронрезистентностью и превалированием эстрогенов [246], что сопровождается нарушениями функции эндометрия [43, 221, 222, 227]. Воспаление рассматривается как причина нарушения рецептивности эндометрия при эндометриозе [207, 222, 227]. На фоне провоспалительных реакций в эндометрии происходит локальное и системное изменение экспрессии цитокинов [57, 201, 207, 209, 224, 304], сопровождается также повышением содержания макрофагов [253].

Одно из наиболее значимых изменений при эндометриозе – индукция экспрессии ароматазы p450 в эндометрии [41, 65], и именно на этот фактор воспаление оказывает стимулирующий эффект. В работе Brosens J. (2004 г.) [191], показано, что повышенная экспрессия ароматазы ассоциирована с неудачами ЭКО. Избыточная локальная продукция эстрогенов приводит к ингибированию ключевых факторов контакта бластоцисты с эндометрием – например, интегринов  $\alpha$  и  $\beta 3$ , в то же время, снижение экспрессии интегрин ассоциировано с ухудшением исходов ЭКО и может быть изменено при назначении ингибиторов ароматазы в цикле стимуляции [263].

В норме снижение уровня прогестерона в самом конце лютеиновой фазы приводит к значительным провоспалительным изменениям в эндометрии, необходимым для начала менструального кровотечения. Вероятно, дефицит действия прогестерона при эндометриозе может способствовать преждевременной воспалительной реакции [129].

Провоспалительные изменения в эндометрии у женщин с НГЭ сопровождаются избыточной активацией сигнальных путей, которые поддерживают процесс воспалительных изменений и потенцируют прогестеронрезистентность [223]; избыточная продукция интерлейкина-17 в эндометрии у женщин с эндометриозом [106] сопровождается повышением

продукции ИЛ8, который в свою очередь воздействует на PTEN/АКТ сигнальный путь. Под воздействием избыточной продукции ИЛ6 устойчиво активирован STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) – ключевой транскрипционный фактор, который отвечает за реализацию программы воспалительного ответа. Активация STAT3 в норме играет важную роль в децидуализации стромальных клеток эндометрия, определяет в том числе ангиогенез в эндометрии и участвует в формировании рецептивности эндометрия. Избыточная и несвоевременная активация STAT3 при генитальном эндометриозе сопровождается прогрессированием заболевания и бесплодием [234, 281, 360].

Описаны нарушения активации еще нескольких сигнальных путей в эндометрии женщин с эндометриозом – повышение активности АКТ и MAPK, которые нарушают процессы децидуализации, подавляя в частности экспрессию генов FOS, NOTCH1, рецепторов эстрогенов бета, рецепторов прогестерона, описано значительное число изменений экспрессии генов в эндометрии, ассоциированных с секреторной трансформацией эндометрия [111, 148, 162, 281]. На фоне дефицита действия прогестерона также нарушается активность Wnt/b-catenin сигнального пути [216]. Снижение уровня гликоделина А (иммуномодулирующего гликопротеина) [240] предлагается рассматривать как потенциальный независимый биомаркер эндометриоза.

Успех имплантации определяется физиологическим балансом Т-хелперов 1 и 2 типов и секретируемых ими иммуногенных факторов. Избыточная активность Т-хелперов 1 типа ассоциирована с потерей плода, в то время как активность Т-хелперов 2 типа направлена на поддержание беременности. При наступлении беременности определяется 10-кратное повышение экспрессии Т-хелперами 2 типа интерлейкинов 6 и 10. Известно, что прогестерон оказывает супрессивное действие на Т-хелперы 1 типа и является индуктором высвобождения цитокинов Т-хелперами 2 типа [137] и очевидно, что положительный эффект назначения прогестерона при

невынашивании беременности реализуется в том числе благодаря его избирательному иммуносупрессивному действию [268]. При дефиците прогестерона, обусловленного в том числе прогестеронорезистентностью при НГЭ, нарушен процесс контроля за состоянием «иммунотолерантности» в эндометрии и нарушаются процессы ассоциированные с имплантацией [11, 53]; ряд авторов указывают также на высокую частоту выявления хронического эндометрита при эндометриозе [193].

Также дефицит прогестерона в эндометрии связывают повышением экспрессии онкогена VCL6, экспрессия которого повышается также при воспалительной реакции в том числе у женщин с НГЭ [51, 132, 233]. В свою очередь, воспалительная реакция при прогестероно-резистентности оказывает иммуно-опосредованное влияние на функции эндометрия, в том числе на экспрессию генов связанных с формированием «окна имплантации» [79, 178, 240, 297]. Показано изменение экспрессии в эндометрии у женщин с НГЭ генов, участвующих в ремоделировании внеклеточного матрикса, ангиогенезе и пролиферации [205], что формирует замкнутый круг формирования прогестеронорезистентности и провоспалительных изменений в эндометрии [86]. Воспаление в свою очередь индуцирует нарушение секреторной трансформации эндометрия как проявление прогестеронорезистентности в ответ на нарушение функции рецепторов прогестерона. Существует также представление о возможной роли бактериального компонента в развитии провоспалительных изменений в эндометрии как этапа патогенеза эндометриоза [66]; хронический эндометрит – также известный фактор нарушений фертильности [85, 144, 243].

Таким образом, при эндометриозе нарушается экспрессия прогестерон-зависимых генов биомаркерами рецептивности эндометрия в период окна имплантации - молекулы адгезии (интегрины, кадгеринины, селектины, иммуноглобулины), цитокины, факторы роста и простагландины) [239]. В эндометрии женщин с ГЭ значительно снижена экспрессия ИПФР связывающего протеина и пролактина [178], снижена экспрессия  $\alpha\upsilon\beta3$

интегрин, что в итоге ведет к снижению экспрессии НОХА10 (при участии механизмов гиперметилирования генов), который в свою очередь регулирует экспрессию ИПФР связывающего белка. Также снижена экспрессия НОХА11, другого важного компонента участвующего во взаимодействии с бластоцистой в период окна имплантации (в норме при адекватном уровне прогестерона он повышается в середине фазы секреции). Измененный профиль секреции в эндометрии имеют ряд цитокинов (ЛИФ, ИЛ6, ИЛ11), влияющих на экспрессию рецепторов эстрогенов и прогестерона [349]. Таким образом, маркеры рецептивности эндометрия демонстрируют выраженные взаимосвязи с провоспалительными и гормональными факторами. Для повышения эффективности программ ВРТ важно восстановить адекватную экспрессию факторов рецептивности эндометрия, используя персонализированную иммуномодулирующую терапию, что позволит снизить хирургическую агрессию при терапии эндометриоза.

Аденомиоз - состояние, при котором эндометрий-подобная ткань (эпителиальный и стромальный компоненты) располагается в миометрии и окружены гипертрофированными мышечными волокнами.

НГЭ и аденомиоз – эстроген-зависимые заболевания женщин репродуктивного возраста, нередко встречающиеся в сочетании. В работе Souza и соавт. в 1995 г. указано, что частота аденомиоза у молодых женщин с бесплодием и дисменореей достигает 54% [359]. До 35% женщин с распространенным эндометриозом имеют аденомиоз [48]. Этиология аденомиоза до конца неясна. Есть представления о том, что аденомиоз – следствие непосредственной инвазии эндометриальных клеток в миометрий, например вследствие травмы при внутриматочных вмешательствах или появления микротравм при маточных сокращениях, при которых возникает нарушение структуры соединительной зоны [71, 229], локальная травма и активирует репаративные процессы, сопровождающиеся местным повышением уровня эстрадиола [177], что в свою очередь дополнительно стимулирует перистальтику и таким образом формирует условия для

«инвазии» эндометрия в миометрий; согласно другой теории аденомиоз может развиваться в результате метаплазии эмбриональных закладок Мюллеровых протоков или стволовых клеток эндометрия. Рост очагов аденомиоза как правило стимулируется эстрогенами и подавляется прогестагенами [282]. Современные методы генетического анализа эутопического эндометрия при аденомиозе показывают наличие значительного числа генов, экспрессия которых отличается от нормальной (более 1000) [184].

Существующие гипотезы формирования аденомиоза не объясняют весь спектр клинических проявлений. Наиболее частые клинические проявления аденомиоза – меноррагии, бесплодие, неудачи имплантации и невынашивание беременности. Показано, что аденомиоз негативно влияет на фертильность и на исходы программ ВРТ [105, 328]: изменяется нормальная сократимость миометрия вследствие изменения его архитектоники, но наиболее важными вероятно является снижение рецептивности эндометрия; показано изменение экспрессии известных маркеров имплантации - снижается экспрессия генов НОХА10 [174, 198]; нарушается экспрессия ЛИФ в период «окна имплантации», происходит активация пути FOXO1A [94]. Повышены ряд провоспалительных факторов - ИЛ-1b, кортикотропин-рилизинг гормон [155], а также НК-клетки, макрофаги и целый ряд цитокинов [91, 366]. Повышены уровни катенина и селектина – белков, вовлеченных в регуляцию клеточной адгезии и снижены уровни интегрина и остеопонтина [133, 156, 307]. Также показано и снижение метаболизма эстрогенов в эутопическом эндометрии. Повышенная резистентность к эстрадиолу ассоциируется со снижением числа рецепторов прогестерона, в частности ПР-В [211]. Металломатричные протеиназы участвуют в ремоделировании внеклеточного матрикса. Наибольшая экспрессия отмечается на протяжении пролиферативной фазы м.ц. и регулируется эстрогенами. При аденомиозе в эутопическом эндометрии значительно повышена активность таких важных стимуляторов ангиогенеза, как ММР и СЭФР, что обеспечивая более высокую плотность сосудов, а в эктопическом эндометрии определяется еще более высокий уровень

экспрессии MMP-2 и -9, коррелирующий с экспрессией СЭФР и плотностью микрососудов по сравнению с эутопическим эндометрием [160, 377].

Таким образом, эутопический эндометрий у женщин с аденомиозом имеет определенные метаболические и молекулярные изменения, характеризующиеся активной пролиферацией, снижением апоптоза, возможностью локальной продукцией эстрогенов и прогестеронрезистентностью. Эти особенности усиливают способность эндометрия к инфильтрации соединительной зоны с миометрием и эктопическому росту в миометрий [71].

Хирургический этап в настоящее время все еще является «золотым стандартом» диагностики аденомиоза, который также позволяет выполнить удаление измененных тканей; наибольший эффект это лечение имеет при болевом синдроме.

Гормональное лечение при аденомиозе большинство авторов рассматривают необходимым с точки зрения подавления функции яичников [324]. Симптомы аденомиоза как правило пытаются купировать, применяя гормональную терапию (аГнРГ, прогестины, в частности, диеногест или ЛНГ-содержащую внутриматочную систему). Интересно, что Satoshi Inoue с соавторами, 2019 показали, что в значительном числе случаев очаги аденомиоза содержат KRAS-мутации, что снижает эффективность лечения диеногестом [369].

Проведение программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с генитальным эндометриозом позволяет корректировать часть факторов, нарушающих фертильность: морфо-функциональные изменения маточных труб, нарушения нормальной анатомии в полости малого таза, негативное влияние перитонеальной жидкости на гаметы и эмбрионы. Однако, снижение овариального резерва, нарушения фолликулогенеза и снижение «качества» ооцитов и эмбрионов, нарушение функции эндометрия технологиями собственно программ ВРТ не могут быть скорректированы. При этом снижение овариального резерва и изменения состояния ооцитов и эмбрионов в

настоящее время не доступны коррекции после возникновения (обсуждаема только первичная профилактика), тогда как нивелирование негативного эффекта состояния эндометрия при НГЭ на фертильность – задача, имеющая возможности решения.

### **1.2.2 Современные подходы к восстановлению фертильности у женщин с генитальным эндометриозом**

Тактика лечения бесплодия у женщин с эндометриозом зависит от рациональной оценки многих факторов, и в настоящее время остается предметом многочисленных дискуссий [75]. Сложность выработки оптимального плана лечения определяется во многом разнообразием клинических форм заболевания и балансом факторов бесплодия в каждой паре. При формировании тактики надо учитывать стадию эндометриоза, возраст женщины, статус овариального резерва, наличие иных факторов бесплодия, длительность бесплодия [12]. При планировании подходов к терапии бесплодия необходимо учитывать также показания к хирургическому лечению (болевой синдром, наличие образований в яичниках (эндометриом) и пр.), которые могут потребовать отсрочить наступление долгожданной беременности. Adamson G.D. и Pasta D.J. в 2010 г. предложили «Индекс фертильности при эндометриозе», который учитывает значительное число перечисленных выше факторов и позволяет прогнозировать шансы наступления спонтанной беременности в ближайшие годы [47]. Учитывая в том числе высокую частоту снижения овариального резерва у женщин с генитальным эндометриозом, получение прогноза по наступлению беременности обеспечит возможность формирования оптимальной тактики ведения женщин с бесплодием.

Учитывая спектр изменений, ассоциированных с генитальным эндометриозом, обеспечивающих нарушения фертильности, терапевтическая стратегия должна учитывать такие факторы, как морфо-функциональные изменения маточных труб, нарушения нормальной анатомии в полости малого

таза, негативное влияние перитонеальной жидкости на гаметы и эмбрион, снижение овариального резерва, изменения функциональной состоятельности ооцитов и эмбрионов, нарушения рецептивности эндометрия. Очевидно, что нарушение проходимости маточных труб, мужской фактор бесплодия будут безусловно являться показаниями к применению методов ВРТ. В ряде случаев возникают показания к хирургическому лечению эндометриоза (хирургический этап в настоящее время в большинстве случаев позволяет установить диагноз генитального эндометриоза). Эффективность хирургического лечения эндометриоза с точки зрения восстановления фертильности ряд авторов представляет достаточной без дополнительного гормонального воздействия [78, 235, 309], что достоверно показано при малых степенях НГЭ [146, 287]; при этом есть исследования, в которых показано, что после хирургического лечения снижаются провоспалительные изменения также и в эндометрии [329]. Роль хирургического лечения в процессе лечения бесплодия у женщин с тяжелыми формами эндометриоза дискутируется [107, 146, 259, 381] – после операции не изменится рецептивность эндометрия, а риски потери овариального резерва при проведении вмешательства на яичниках представляются в ряде случаев достаточно высокими [276].

Учитывая факторы определяющие нарушения фертильности у женщин с генитальным эндометриозом, проведение комбинированного лечения является обоснованным при бесплодии. Комбинированное лечение эндометриоза в ряде случаев обеспечивает восстановление фертильности благодаря влиянию на механизмы развития бесплодия, в том числе в эутопическом эндометрии. В частности, эффективность лечения эндометриоза препаратами аГнРГ во многом определяется блокированием функции яичников, в том числе за счет снижения уровня эстрадиола при достижении ановуляции. Подавление функции яичников препаратами аГнРГ вызывает снижение ангиогенеза, подавляет пролиферацию клеток, индуцирует апоптоз и снижает секрецию СЭФР [118, 344], экспрессию провоспалительных факторов (ИЛ17) [106] в эутопическом эндометрии.

Диеногест – селективный прогестин 4 поколения, производное 19-норстероидов, высоко селективный к рецепторам прогестерона [247]. Спектр биологических эффектов препарата при длительном применении оказывает лечебный эффект у женщин с эндометриозом. Диеногест в дозе 2 мг в день может вызывать ановуляцию, способствуя снижению выработки эстрогенов, снижает продукцию простагландина E<sub>2</sub>, провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8); также на фоне применения диеногеста снижается активность ароматазы и факторов ангиогенеза - сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР), фактора роста нервов (ФРН) как в эутопическом эндометрии, так и в имплантах [100, 101]; повышается экспрессия рецепторов прогестерона А и В при снижении экспрессии рецепторов эстрогенов бета и альфа, что позволяет преодолевать прогестеронорезистентность [97]. Длительное назначение диеногеста вызывает дицидуализацию и атрофию в эндометриоидных очагах, оказывает противовоспалительный эффект, антиангиогенный эффект, антипролиферативный эффект [40, 99, 314, 367].

Hayashi с соавторами провели сравнение уровня рецепторов прогестерона и эстрадиола в ткани эндометриомы у женщин после лечение эндометриоза диеногестом с аналогичными показателями в эндометрии женщин без эндометриоза. Показано, что в ткани эндометриом у женщин после лечения выявлены достоверно более высокие уровни экспрессии рецепторов прогестерона В по сравнению с женщинами, не получавшими лечение диеногестом или аГнРГ и сопоставимые с уровнем рецепторов прогестерона В в эутопическом эндометрии здоровых женщин. Интересно, что экспрессия рецепторов прогестерона А в эндометриомах у женщин в динамике до и после лечения диеногестом ПР-А не отличались, тогда как после применения препаратов аГнРГ повышалась. Экспрессия рецепторов эстрадиола  $\alpha$  и  $\beta$  после лечения диеногестом (но не аГнРГ) снижалась [97].

Также проводятся исследования эффективности применения препаратов модуляторов рецепторов прогестерона у женщин с эндометриозом [296]. Другое направление в терапии эндометриоза – ингибиторы продукции

простагландинов, ингибиторы ароматазы. Также опубликованы исследования эффективности ресвератрола, являющегося антипролиферативным и противовоспалительным фактором [362]. В эксперименте на животных показано снижение площади имплантов, снижение уровня СЭФР и МСР-1 в сыворотке крови.

Аденомиоз оказывает выраженное негативное влияние на фертильность как в отношении наступления самопроизвольной беременности, так и результатов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), вследствие дисфункции эндо-/миометрия, нарушения рецептивности эндометрия, процессов имплантации плодного яйца, образования и прикрепления плаценты и повышения риска самопроизвольных выкидышей [328, 368]. По данным систематического обзора и мета-анализа аденомиоз снижает на 28% (отношение рисков (ОР) 0,72 (95% ДИ, 0,55–0,95) вероятность наступления клинической беременности после ЭКО/ИКСИ и значительно повышает риск ранних потерь беременности (ОР 2,12 (95% ДИ, 1,20–3,75) по сравнению с женщинами без аденомиоза [329]. В настоящее время заболевание все чаще диагностируется у женщин с бесплодием, поскольку многие из них откладывают свою первую беременность до возраста > 30 лет.

Есть сведения, что терапия аГнРГ в течении 1-3 месяцев повышает частоту наступления беременности у женщин с аденомиозом; вероятные механизмы повышения рецептивности эндометрия – снижение воспалительной реакции и ангиогенеза, активация апоптоза. Также возможно – снижение локальной гиперэстрогении, которое способствует нормализации маточной перистальтики [249]. Есть данные о сочетанном положительном эффекте на фертильность терапии аГнРГ и гестагенов [324], а также при сочетании терапии аГнРГ с применением высокоинтенсивного фокусированного ультразвука у женщин с аденомиозом [128].

Сведений об эффективности хирургического лечения (аденомиомэктомии) при лечении бесплодия в настоящее время пока недостаточно [274]. В последние годы лапароскопическая аденомиомэктомия

стала альтернативой лапаротомии для лечения узловой формы аденомиоза, однако риск разрыва матки во время беременности при таком доступе повышается [125]. Проведение гистерэктомии у женщин с аденомиозом, выполнивших свою репродуктивную функцию, в свете современных данных также нельзя считать оптимальным решением проблемы.

Медикаментозное лечение позволяет купировать клинические симптомы аденомиоза и сохранить фертильность, однако в настоящее время пока отсутствуют препараты, одобренные специально для лечения аденомиоза, и нет никаких отдельных рекомендаций по наилучшему ведению этих пациенток. Выбор оптимального метода лечения бесплодия у пациенток с аденомиозом представляет трудности вследствие отсутствия четких доказательств взаимосвязи между фертильностью и степенью тяжести и/или формой аденомиоза.

Vannuccini и соавторы представили подробный обзор препаратов для медикаментозной терапии аденомиоза [375]. В настоящее время без одобренных показаний для лечения боли и обильных менструальных кровотечений применяются некоторые негормональные, например, нестероидные противовоспалительные средства и гормональные препараты, например, прогестины, комбинированные оральные контрацептивы (КОК) и аналоги гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ). Одним из основных направлений медикаментозного лечения аденомиоза является применение прогестинов [39] и в частности, диеногеста. Ингибирование пролиферации клеток аденомиоза на фоне применения диеногеста происходит, в том числе, за счет индуцирования процессов апоптоза. Кроме того, в образцах ткани матки, взятых после гистерэктомии у получавших диеногест женщин, обнаружены существенные изменения гистологических характеристик: снижение пролиферации клеток, экспрессии фактора роста нервов и плотности нервных волокон [98], что объясняет полученные во многих работах клинические доказательства благоприятного профиля эффективности диеногеста для лечения связанной с аденомиозом боли [310]; также показано

влияние на нормализацию экспрессии макрофагов и натуральных киллеров [347]. Назначение диеногеста повышает эффективность программ ЭКО на 48,6% у пациенток с II - III стадией аденомиоза, возможно, в том числе благодаря улучшению рецептивности эндометрия вследствие преодоления резистентности к прогестерону и мощному комплексному противовоспалительному влиянию. Показано, что препарат повышает число инфильтрирующих железистые структуры эндометрия клеток натуральных киллеров, что обуславливает потенциальное благоприятное воздействие на имплантацию эмбриона и его защиту после прекращения лечения аденомиоза у пациенток, нуждающихся в беременности [24]. Проводятся сравнительные исследования эффективности различных комбинированных схем с монотерапией диеногестом (например, комбинированного применения ингибиторов ароматазы с аГнРГ) [313].

Таким образом, медикаментозное лечение играет важную роль в комплексном ведении пациенток, особенно с диффузными формами аденомиоза, нуждающихся в восстановлении фертильности. Медикаментозное лечение часто представляет собой более приемлемый выбор для купирования симптомов боли и кровотечения, чем хирургическое лечение. К тому же, такое лечение может улучшить показатели наступления беременности в программах ВРТ.

Для женщин с НГЭ, аденомиозом, не планирующих реализацию репродуктивной функции в период ближайший после проведения комплексного лечения эндометриоза достижение беременности в отдаленной перспективе может быть сопряжено с рядом трудностей, в первую очередь, в связи с критическим снижением овариального резерва; в настоящее время при консультировании таких пациенток возможно обсуждение методик «отложенного материнства», в частности, криоконсервации ооцитов. Криоконсервация ооцитов методом витрификация - безопасный и эффективный метод для женщин с эндометриозом. Показана при наличии риска повреждения яичников, особенно перед операцией [170, 272]. Данные

об эффективности применения витрифицированных ооцитов и шансах на рождение ребенка требуют дальнейшей оценки, обсуждается, в какой момент лечения женщины с эндометриозом следует применить. В настоящее время представляется преждевременным рекомендовать рутинное использование банкинга ооцитов у женщин с эндометриозом.

### **1.2.3 Эффективность программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) при генитальном эндометриозе**

Вспомогательные репродуктивные технологии в настоящее время являются важнейшим методом восстановления фертильности у женщин с генитальным эндометриозом. Оценка эффективности методов ВРТ при этом остается противоречивой, предметом дискуссии являются также тактика подготовки женщин с генитальным эндометриозом к ЭКО(ЭКО+ИКСИ) и методы стимуляции суперовуляции для повышения эффективности лечения бесплодия.

Патогенез нарушения фертильности при эндометриозе определяет влияние этого заболевания на эффективность методов ВРТ, в том числе - в связи с наличием изменений в рецептивности эндометрия [77] и потерей овариального резерва.

Значительное число авторов указывает, что частота наступления беременности у женщин с НГЭ в программах ЭКО ниже, чем у женщин без НГЭ, снижение частоты наступления беременности отмечают до 35%. Если говорить об эффективности отдельных этапов, авторы указывают на снижение количества полученных ооцитов, частоты оплодотворения, частоты имплантации [69, 114, 341]. Прогноз ЭКО ухудшается при сочетании нескольких факторов бесплодия [212]. В то же время, есть данные, что при оценке эффективности программ ВРТ у женщин с сохраненным овариальным резервом младше 35 лет, НГЭ не влияет на эффективность ЭКО – кроме случаев с эндометриомами (характеризующихся сниженным ответом на стимуляцию) [331].

При сравнении результатов ЭКО при НГЭ I-II ст. и НГЭ III-IV ст. показано, что частота наступления беременности достоверно ниже при тяжелых формах эндометриоза. Результативность ЭКО при НГЭ I-II ст. сопоставима с результатами у женщин с трубным и мужским факторами бесплодия [115, 275, 340, 381]. Тогда как при НГЭ III-IV ст., при наличии эндометриом, глубоком инфильтративном эндометриозе эффективность ЭКО достоверно снижается [115, 163, 225, 333, 340, 351].

При оценке эффективности программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) в программах с применением ооцитов донора (на материале оценки 240 циклов) было отмечено, что при переносе эмбрионов женщинам с НГЭ снижены частоты имплантации, частота наступления клинической беременности и частота родов при сравнении с результатами переноса эмбрионов полученных с применением ооцитов донора женщинам без генитального эндометриоза [194], эти результаты указывают на значительную роль измененной рецептивности эндометрия при эндометриозе в снижении фертильности.

Racchiarotti A. и соавторы (2020 г.) провели сравнение качества получаемых эмбрионов у молодых женщин (не старше 37 лет) со сниженным овариальным резервом с тяжелыми формами генитального эндометриоза с эмбрионами, полученными у женщин без эндометриоза и нормальными показателями овариального резерва – при закономерном достоверном уменьшении числа полученных ооцитов при эндометриозе, также была снижена частота получения ооцитов на стадии МП (70% и 83% соответственно), однако, морфологические характеристики эмбрионов, частота имплантации и частота наступления беременности были сопоставимы в обеих группах. Авторы предположили, что у женщин с тяжелыми формами эндометриоза, несмотря на сниженный овариальный резерв, качество получаемых эмбрионов не страдает, также не снижается частота наступления беременности [319]. Аналогичные результаты демонстрируются и в экспериментах на животных [168, 318, 378].

Есть указания на высокую частоту выявления эндометриоза у женщин с бесплодием неясного генеза и повторных неудачах при программах ВРТ [192], что позволяет представлять эндометриоз как очевидную причину неудач программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) [51, 132] и даже рекомендовать лапароскопическое вмешательство для женщин с повторными неудачами программ ВРТ в том числе с целью диагностики эндометриоза [238].

Большинство авторов признают необходимость новых качественных плацебо-контролируемых исследований для получения статистически значимых данных [60].

При этом возникает вопрос – влияет ли лечение эндометриоза (хирургическое, гормональное, с применением ингибиторов ароматазы и пр.) на эффективность лечения бесплодия и исходы беременностей? Представление о том, что генитальный эндометриоз является фактором снижения эффективности программ ВРТ диктует необходимость оценки разных методов подготовки к ЭКО (ЭКО+ИКСИ) при эндометриозе. С одной стороны, предложены варианты хирургической подготовки и ряд авторов указывают на ее эффективность [259], однако роль этих методов в изменении рецептивности эндометрия минимальна, а риски потери овариального резерва в случае проведения вмешательства на яичниках высоки [276]. De Ziegler D. и соавторы (2019 г.) показали, что в настоящее время нередко женщины в старшем репродуктивном возрасте начинают лечение бесплодия именно с методов ЭКО (ЭКО+ИКСИ), в связи с чем тактика, направленная на укорочение периода от первого обращения по поводу бесплодия до начала программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) является обоснованной. Авторы указывают на то, что возможность отказа от хирургического этапа перед ЭКО позволит сократить время «до беременности», предполагая, что это не улучшает результат ЭКО, но может снизить овариальный резерв (кроме случаев выявления гидросальпинкса или эндометриом, требующих хирургического лечения) [60].

Likes С.Е. с соавторами показали, что при сравнении эффективности программ ЭКО и/или переноса криоконсервированных эмбрионов у женщин после хирургического или гормонального лечения эндометриоза с женщинами с бесплодием неясного генеза и соответственно не получавшими лечение (но у которых после очередного неудачного переноса был выявлен эндометриоз), любой вид лечения НГЭ приводит к существенному повышению эффективности программ ВРТ [259].

Роль гормональной терапии проводимой перед программами ЭКО (ЭКО+ИКСИ) также оценивается противоречиво: Barnhart К. и соавторы, Hughes Е. и соавторы указывают, что нет достоверных данных за то, что лечение НГЭ перед ЭКО улучшает результаты ЭКО, а лечение препаратами аГТ-РГ, гестагенами, КОК эффективно для лечения симптомов НГЭ, но не оказывает выраженного эффекта на эффективность лечения бесплодия, откладывая время до начала лечения бесплодия [69, 279]. С другой стороны, в ряде исследований показано, что применение аГнРГ в течении 3-6 мес. перед ЭКО в 4 раза увеличивает частоту наступления клинической беременности [250]; также описано, что комбинированное применение аГнРГ с препаратами ингибиторов ароматазы позволяет повысить эффективность программ ЭКО по сравнению с женщинами, получавшими только аГнРГ [38]. Некоторое число публикаций посвящено применению таблетированных препаратов антагонистов ГнРГ перед программами ВРТ [291], для получения достоверных результатов требуется продолжение исследований. Показана эффективность различных видов гормональной терапии у женщин после неудачных программ ВРТ [143, 245]; ряд исследований указывают, что проведение терапии диеногестом при тяжелых формах НГЭ улучшает результаты ЭКО [143, 292, 381].

Учитывая высокую частоту выявления хронического эндометрита у женщин с НГЭ (38,5% при сравнении с 14,1% у женщин без НГЭ) [87, 193], в качестве подготовительной терапии предлагается лечение хронического эндометрита.

Известное исследование, опубликованное в библиотеке Кохрейн в 2019 г. [248] оценивало эффективность назначения аГнРГ длительностью не менее 3 мес. перед началом программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ). Авторы были вынуждены признать, что суммарный результат анализа рандомизированных контролируемых исследований характеризуется низким качеством вследствие значительной разнородности имеющихся публикаций, отсутствия возможности выполнить слепые рандомизированные исследования, значительной разнородностью исследуемых групп в различных публикациях, в том числе по степени тяжести НГЭ. Показано, что частота родов у женщин без лечения составила 36%, тогда у женщин, получавших лечение аГнРГ в период от 3 до 6 мес. – колебалась от 9 до 31%. Учитывая отсутствие возможности рандомизации, следует предположить, что в группе женщин, не получавших лечение чаще встречались женщины с малыми формами эндометриоза, тогда как назначалось лечение как правило при продвинутых степенях тяжести.

Еще один фактор, обсуждаемый как влияющий на исходы программ ВРТ у женщин с генитальным эндометриозом - выбор метода стимуляции суперовуляции в программах ЭКО (ЭКО/ИКСИ).

Значительное количество публикаций указывали на преимущества супер-длинного протокола с агонистами ГнРГ, но известно, что при этом существует высокий риск отмены цикла из-за отсутствия ответа яичников [8, 90]. Есть сведения о некотором повышении частоты имплантации при проведении стимуляции суперовуляции у женщин с эндометриозом в длинном протоколе с агонистами ГнРГ при сравнении с коротким протоколом с антагонистами ГнРГ, но при выборе такого протокола требуются более высокие дозы препаратов ФСГ, а эффективность длинного протокола при сниженном овариальном резерве дискутируется [89, 280]. Представляется, что короткий протокол с антагонистами ГнРГ является универсальным вариантом, оптимальным и при риске СГЯ, и при сниженном овариальном резерве. Нередко в последние годы обсуждается целесообразность сегментации цикла

ЭКО (ЭКО+ИКСИ), когда полученные в цикле стимуляции суперовуляции эмбрионы криоконсервируются, давая возможность проведения дополнительной подготовки с точки зрения гормональной терапии эндометриоза – в таких случаях можно считать обоснованным применение агонистов ГнРГ в качестве триггера финального созревания ооцитов, Dominique de Ziegler с соавторами (2019 г.), предполагают, что такая тактика может снижать риски прогрессирования эндометриоза [60].

В метаанализе, опубликованном в 2020 г. [346] проведено сравнение супердлинного и длинного протоколов с аГнРГ – частота оплодотворения и частота имплантации при анализе с включением только рандомизированных исследований достоверно не отличалась в зависимости от типа протокола. При этом частота наступления клинической беременности была достоверно выше у женщин, получавших супердлинный протокол. Однако, по результатам не рандомизированных исследований (когортных) супердлинные протоколы характеризовались более высокой частотой оплодотворения и имплантации; при сравнении супердлинных и коротких протоколов в нерандомизированных исследованиях частота оплодотворения и частота наступления беременности была выше в супердлинных. Длительность стимуляции при анализе рандомизированных исследований не отличалась, тогда как в когортных очевидно, что была больше в супердлинных протоколах (при сравнении и с длинными, и с короткими). При сравнении частоты наступления клинической беременности в зависимости от степени тяжести НГЭ в рандомизированных и в когортных исследованиях супердлинный протокол, длинный и короткий протоколы не отличались по частоте наступления клинической беременности при НГЭ I-II ст., тогда как при НГЭ III-IV ст. супердлинный протокол был достоверно эффективнее длинного, но не отличался по эффективности от короткого в рандомизированных исследованиях, тогда как в когортных отличий не было. Авторы указывают, что НГЭ III-IV ст. характеризуется более выраженными провоспалительными изменениями и изменениями анатомии в брюшной полости, а также более значимыми нарушениями рецептивности

эндометрия, что требует длительного подавления эстрогенной стимуляции. Также имеют значение риски избыточного торможения гипоталамо-гипофизарной системы при супредлинном протоколе, и соответственно – отмены циклов. Таким образом, представляется, что при НГЭ I-II ст. достаточно эффективен длинный протокол, а при НГЭ III-IV ст. требуется супердлинный протокол. Полученные результаты свидетельствуют о том, что точность оценки разных вариантов проведения стимуляции суперовуляции во многом зависит от способа формирования клинических групп для исследований, метода статистической обработки полученных данных. Следует признать, что однозначных преимуществ определенных схем стимуляции суперовуляции для женщин с эндометриозом не показано.

Более высокая частота наступления беременности после супердлинного протокола стимуляции согласуется с данными о том, что лечение препаратами аГнРГ перед ЭКО влияет на качество получаемых ооцитов и структуру эндометрия [278]. Лечение аГнРГ позволяет снизить концентрацию ИЛ-1, ФНО, оксида азота в перитонеальной жидкости [185]. Zhao F. и соавторы (2020 г.) [244] показали, что при сравнении коротких протоколов с агонистами ГнРГ и антагонистами ГнРГ и длинного протокола с агонистами ГнРГ не получено достоверных отличий по ключевым оцениваемым показателям эффективности – количеству полученных ооцитов, частоте оплодотворения, получения эмбрионов хорошего качества, частоте родов. Ожидаемо, что короткий протокол с антагонистами ГнРГ требует меньшей дозы препаратов гонадотропинов для стимуляции и соответственно требует несколько меньших материальных затрат. Выбор протокола стимуляции в программе ЭКО (ЭКО+ИКСИ) для женщин с эндометриозом в условиях снижения овариального резерва при эндометриозах яичников является сложной задачей для репродуктолога.

Эффективность программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с аденомиозом также оценивается противоречиво. Есть авторы, указывающие, что частота наступления беременности у женщин с бессимптомным аденомиозом не

отличается от частоты наступления беременности у женщин без аденомиоза, а при наличии единственного критерия визуализации бессимптомного аденомиоза частота бесплодия не повышается [64]. В то же время, существует ряд исследований, показывающих, что наличие аденомиоза негативно влияет на частоту наступления беременности в программах ВРТ [105, 384], а риск невынашивания беременности у женщин с аденомиозом повышен в 2,12 раза по сравнению с женщинами без аденомиоза (как и риск преждевременных родов) [113]. По данным Martínez-Conejero J.A. (2011 г.), при анализе эффективности циклов ВРТ с применением ооцитов донора, отличий по частоте наступления беременности между женщинами с аденомиозом, НГЭ и контрольной группой (без генитального эндометриоза) нет, однако, повышена частота невынашивания беременности, на основании чего авторы делают вывод, что наличие аденомиоза не ухудшает условия для имплантации, но повышает частоту невынашивания беременности [49].

Многими признается необходимость проведения прегравидарной подготовки при планировании программ ВРТ при аденомиозе; показано, что предварительное лечение препаратами аГнРГ повышает частоту наступления беременности в программах ВРТ при аденомиозе [108, 220, 249]. Dueholm M. и соавторы говорят о достоверных отличиях [112], тогда как в работе Park C.W. отличия не достоверны [290].

Суммируя, можно заключить, что в клинических исследованиях показано снижение частоты имплантации в программах ВРТ, повышение частоты ранних потерь беременности и преждевременных родов у женщин с аденомиозом. Один из наиболее обсуждаемых маркеров аденомиоза в публикациях – утолщение соединительной зоны, величина которой коррелирует со степенью негативного влияния на репродуктивный потенциал. Необходимо отметить, что тщательный статистический анализ затруднен различиями в критериях диагностики аденомиоза, применяемых в исследованиях разных авторов. В большинстве публикаций показано, что исходы программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) и переноса эмбрионов у женщин с

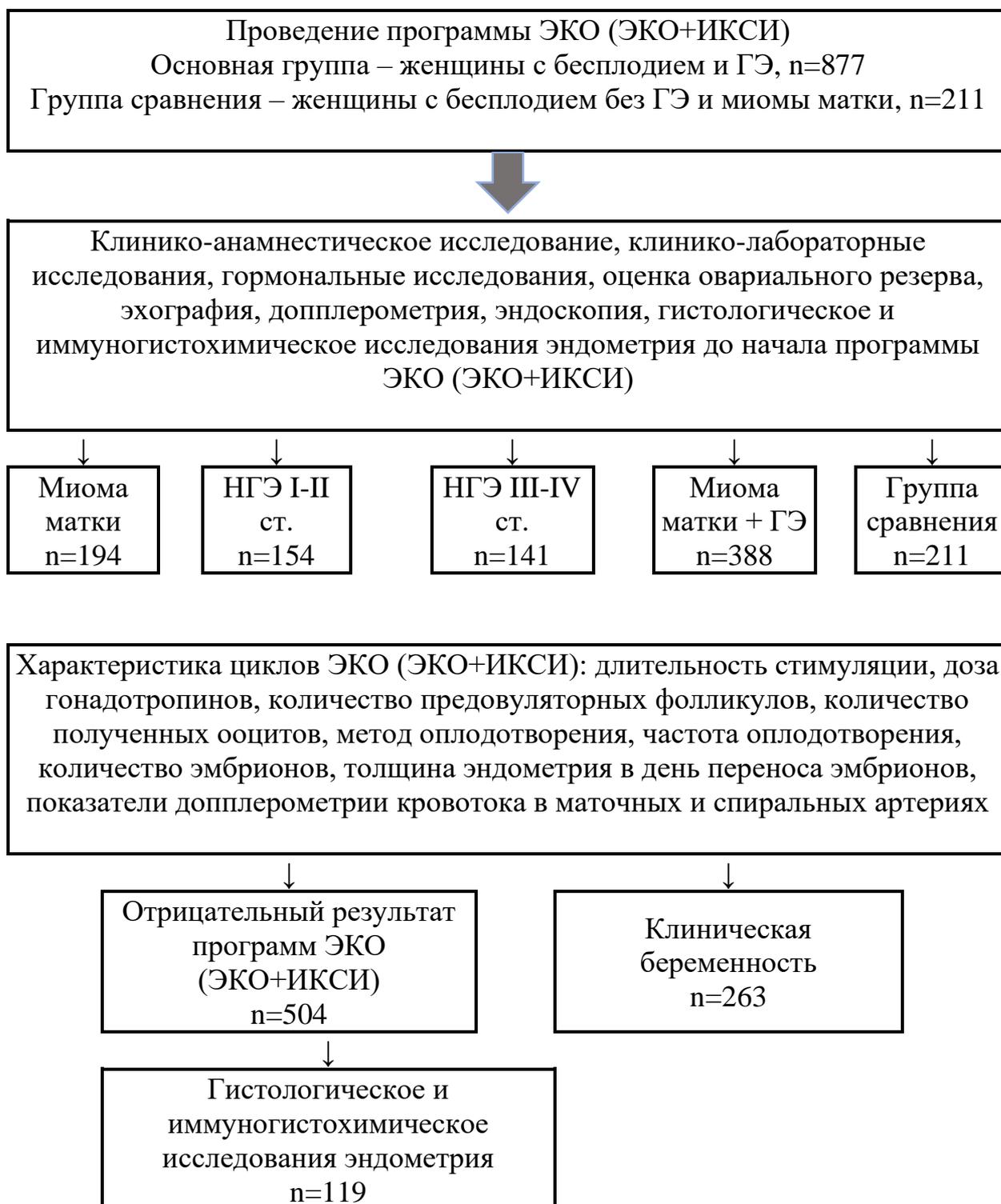
аденомиозом ухудшаются при сравнении с женщинами без аденомиоза, но достоверных данных об эффективности гормональной терапии перед ЭКО с точки зрения повышения эффективности недостаточно. Также недостаточно данных о роли хирургического лечения аденомиоза в повышении эффективности программ ЭКО.

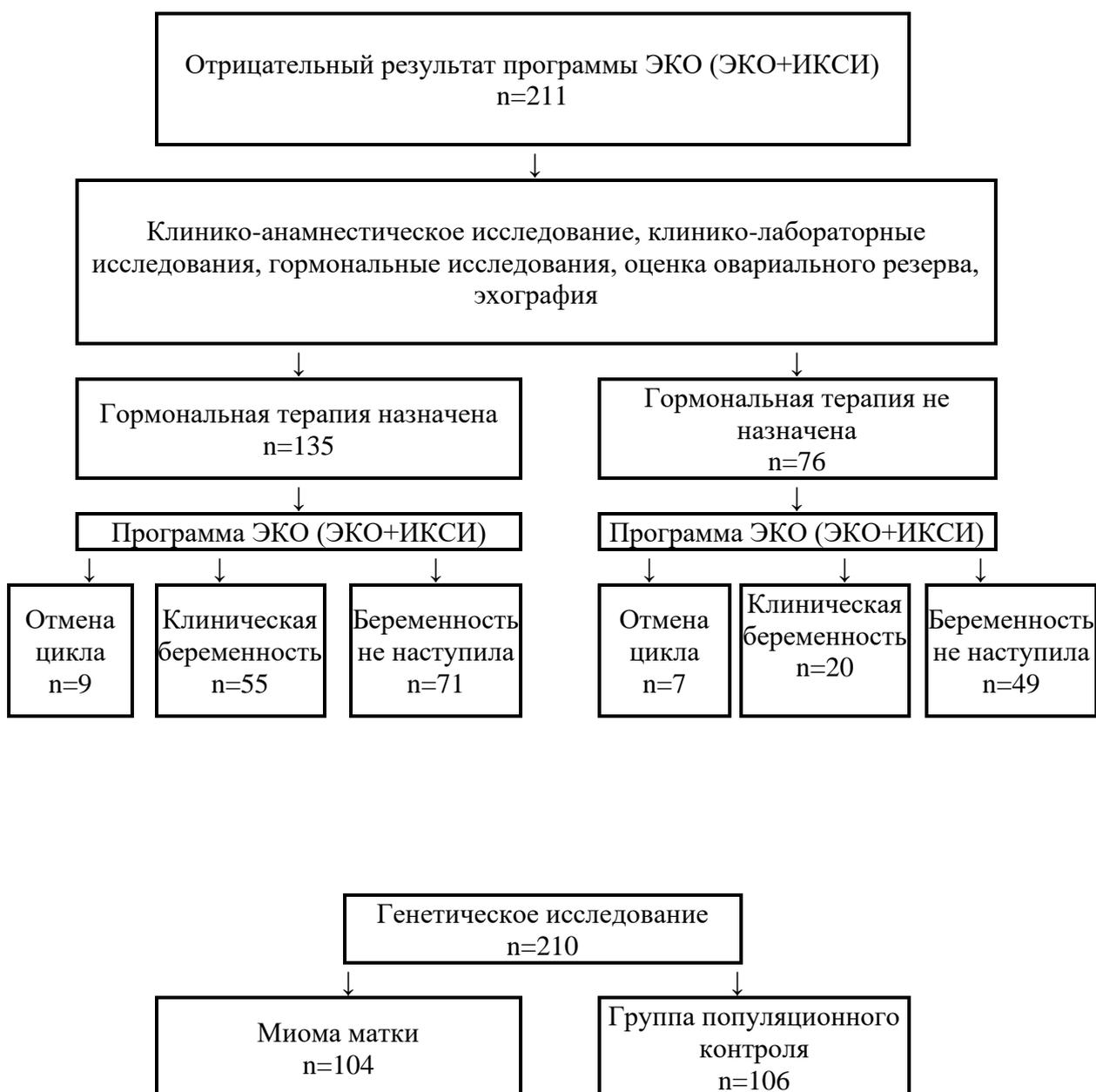
Существует не так много работ, оценивающих течение и исходы беременностей, наступивших в результате ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с генитальным эндометриозом. Наиболее часто исследователи указывают на повышение частоты невынашивания беременности [141], преждевременных родов, гестоза, оперативного родоразрешения [166] в том числе в работе основанной на данных шведского национального регистра (более 8000 женщин) [142], в то же время, Hong Lin (2015 г.) на основе анализа более 50000 беременностей показали, что повышается только частота преждевременных родов [270]. Работа итальянских авторов [289] демонстрирует достоверное повышение частоты предлежания плаценты у женщин с генитальным эндометриозом (6%) при сравнении с женщинами без эндометриоза (1%), тогда как частота преждевременных родов не отличалась, также не было отличий по частоте гестоза, гестационного диабета, рождения детей с низкой или большой массой относительно гестационного срока, частота родов живыми детьми и неонатальных проблем. В исследовании Yang P. и соавторов (2019 г.), основанном на данных анализа результатов программ ЭКО более 3000 женщин, не выявлено повышения риска невынашивания беременности у женщин с генитальным эндометриозом [308].

Таким образом, современные публикации демонстрируют значительный разброс данных по эффективности программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) при генитальном эндометриозе, результаты исследований нередко зависят от использованного подхода к подбору пациенток и метода статистической обработки полученных данных.

## Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования





Критерии включения в исследование для пациенток основной группы:

- возраст от 20 до 40 лет;
- наличие верифицированного диагноза наружного генитального эндометриоза и/или миомы матки;
- лечение бесплодия различного генеза методами ЭКО (ЭКО+ИКСИ);
- овариальная стимуляция в коротком протоколе ЭКО с применением антагонистов ГнРГ;
- добровольное согласие на участие.

Критерии включения в исследование для пациенток группы сравнения:

- возраст от 20 до 40 лет;
- отсутствие данных за наличие наружного генитального эндометриоза и/или миомы матки;
- лечение бесплодия различного генеза методами ЭКО (ЭКО+ИКСИ);
- овариальная стимуляция в коротком протоколе ЭКО с применением антагонистов ГнРГ;
- добровольное согласие на участие.

Критерии невключения в исследование для пациенток основной группы и группы сравнения:

- наличие заболеваний, включенных в перечень противопоказаний к применению вспомогательных репродуктивных технологий в соответствии с Приложением № 2 к Приказу Министерства здравоохранения РФ от 30 августа 2012 г. № 107н "О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению"
- аномальный кариотип одного из супругов

Проведение исследования было одобрено локальной комиссией по этике медицинских исследований ФГБНУ «Научно-исследовательский институт

акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта» (Выписка №77 от 12.05.2016 г.).

## **2.1 Общая клиническая характеристика обследованных больных**

### **2.1.1 Женщины с миомой матки и/или генитальным эндометриозом, которым проведено лечение бесплодия методами ЭКО (ЭКО+ИКСИ)**

Проведено исследование 877 женщин с миомой матки и генитальным эндометриозом, которым проведено лечение бесплодия методами ВРТ в отделении вспомогательных репродуктивных технологий НИИАГиР им. Д.О. Отта с 2010 по 2013 гг. Возраст женщин в среднем составил 34,23 года (от 24 до 45 лет), из них до 35 лет включительно - 559 женщин, старше 35 лет - 336 женщин.

С миомой матки обследовано 410 (45,8%) женщин. Диагноз установлен по результатам эхографического обследования и/или оперативного вмешательства, верифицирован гистологически. Среди них субсерозная форма миома матки (6 и 7 типы по классификации FIGO, 2011) выявлена у 174 женщин (у 42,4%), интрамуральная миома матки (3-5 типы по классификации FIGO, 2011) – у 279 женщин (68,0%), субмукозные узлы (0-2 типов по классификации FIGO, 2011) в анамнезе были удалены у 24 женщин (5,85%). Множественная миома матки отмечена в 62 случаях (15,1%), из них в 52 случаях имелись узлы интрамурально-субсерозной локализации, в 7 случаях в анамнезе – удалены узлы субмукозной локализации. В большинстве случаев имелось сочетание узлов субсерозной и интрамуральной локализации (51 женщина), сочетание узлов интрамуральной и удаления узлов субмукозной локализации в анамнезе имелось у 4 женщин, в 3 случаях было сочетание узлов субсерозной и субмукозной локализации (в анамнезе).

Аденомиоз выявлен у 93 женщин (10,4%), диагностирован в процессе выполнения гистероскопии и по результатам морфологического исследования

материала, полученного при мультифокальной трепан-биопсии миометрия, в 75 случаях имело место сочетание миомы матки и аденомиоза.

В основной группе НГЭ верифицирован у 397 (44,4%) женщин на основании результатов эндоскопического обследования (лапароскопия) с последующим морфологическим исследованием операционного материала. НГЭ I-II ст. установлен у 204 женщин (51,4%), НГЭ III-IV ст. – у 193 женщин (48,6%), из них эндометриомы имелись у 51 женщины (12,8%). Рецидив эндометриоза был выявлен у 24 женщин (6,0%).

Первичное бесплодие определено у 518 (57,9%) женщин, вторичное – у 377 (42,1%).

Средний возраст менархе составил 13,03 г. Регулярный цикл определялся у 831 (92,8%) женщины, у 64 отмечены аномальные маточные кровотечения (7,15%).

Беременности в анамнезе отмечены у 377 (42,1%) женщин. Родами завершились 10,4% всех беременностей (одни роды были в прошлом у 35 женщин, двое родов – у 3 женщин, из них родоразрешение кесаревым сечением проведено у 6 (14,6%), преждевременные роды – у 5 (12,2%). Абортами завершились 41,6% всех беременностей, неразвивающиеся беременности составили 10,2%, самопроизвольные аборты – 19,0%, эктопическая беременность – 18,8%.

Аномалии развития половых органов были выявлены у 20 (2,22%) женщин. Хронический сальпингит – у 566 (63,2%), хронический эндометрит – у 143 (15,9%), синехии в полости матки – у 31 (3,5%).

408 женщины перенесли оперативные вмешательства в брюшной полости (от 1 до 5 операций). Количество чревосечений у женщин составило от 0 до 3 (0,14 в среднем), лапароскопий – от 0 до 5 (0,6 в среднем), гистероскопий – от 0 до 7 (в среднем – 0,82).

Оперативные вмешательства на яичниках (от 1 до 3) в прошлом были выполнены у 325 (36,3%) женщин, в том числе резекция яичников выполнялась у 210 (23,5%), каутеризация яичников по поводу СПЯ,

«мультифолликулярных яичников» - у 103 (11,5%). Односторонняя овариэктомия – у 10 (1,1%).

Контрацепцию в прошлом использовали 196 (21,9%) женщин, из них барьерную - 6 (0,67%), комбинированные гормональные контрацептивы – 182 (20,3%), ВМК - 33 (3,7%).

Гормональная терапия перед программой ЭКО (ЭКО+ИКСИ) проводилась у 251 (28,0 %) женщины, из них препараты прогестерона применялись у 154 (61,4%), показаниями к гормональной терапии были лечение гиперплазии эндометрия, коррекция дефицита эндогенного прогестерона и гормональная терапия при комплексном лечении хронического эндометрита.

Стимуляция овуляции в анамнезе проводилась у 97 женщин (от 1 до 4 циклов), внутриматочная инсеминация была выполнена у 49 женщин. ЭКО (ЭКО+ИКСИ) в прошлом выполнялось у 186 женщин, перенос криоконсервированных эмбрионов – у 27. Неудачные протоколы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) имели место у 177 женщин.

Экстрагенитальные заболевания в анамнезе были диагностированы у 286 (32%) женщин. Доброкачественные заболевания щитовидной железы (диффузно-узловой нетоксический зоб, аутоиммунный тиреоидит, узловой зоб) выявлены у 54 (6%) женщин, доброкачественные заболевания молочных желез – у 158 (17,7%), у 17 из них в анамнезе – операции по поводу заболеваний молочных желез, гиперпролактинемия – у 4 женщин, дефицит массы тела – у 2, ожирение – у 9, заболевания сердечно-сосудистой системы – у 6, заболевания желудочно-кишечного тракта – у 7, хронический гепатит С – у 29 женщин. На лекарственную аллергию указали 21 женщина. К началу программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) все хронические соматические заболевания у обследованных женщин были в стадии ремиссии или медикаментозной компенсации.

### **2.1.2 Женщины, которым проведено лечение бесплодия методами ЭКО (ЭКО+ИКСИ) при отсутствии миомы матки и генитального эндометриоза**

Группу сравнения составили 211 женщин, при обследовании которых не выявлены гиперпластические заболевания органов репродуктивной системы – миома матки, генитальный эндометриоз, гиперпластические процессы эндометрия, опухолевидные образования яичников. Критерии включения – наличие показаний для лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий, критерии исключения – наличие противопоказаний для проведения программ ВРТ, наличие гиперпластических заболеваний матки, эндометрия, яичников как на момент обследования, так и в анамнезе.

Средний возраст  $32,07 \pm 0,32$  (от 23 до 44 лет), в возрасте до 35 лет включительно – 160 человек и 52 женщины старше 35 лет.

Возраст менархе составил  $13,13 \pm 0,26$  лет, регулярный менструальный цикл наблюдался у 180 (87%) женщин. На гиперполименорею указали 5(2%) женщин, на альгоменорею -115 (55%) женщин. Беременности в анамнезе (от 1 до 6) были у 104 женщин, в среднем  $0,938 \pm 0,08$ ; роды отмечены у 27 (13%) женщин, родоразрешение операцией кесарево сечение – у 7 (25,9%), аборты – у 34 женщин, из них у 11 было от 2 до 4 искусственных абортов (в среднем,  $0,289 \pm 0,04$ ) и у 24 (11%) женщин - самопроизвольные аборты, неразвивающаяся беременность – у 20 (19,2%) женщин. Оперированы по поводу эктопической беременности были 44 (21%) женщины

Гиперпролактинемия в анамнезе была у 6 (3%) женщин.

Контрацептивные средства использовали 55(26%) женщин, в том числе гормональная контрацепция – у 45 (21%), ВМК – у 8 (4%) женщин.

Хронический сальпингит диагностирован у 131 (62%) женщины, хронический эндометрит – у 36 (17%), в том числе у двух женщин ранее было проведено оперативное лечение по поводу синехий в полости матки.

У 144 (62,25%) женщин в анамнезе были выполнены операции в брюшной полости – от 1 до 5 операций (в среднем 1,1) в том числе у 41 (20%) женщины были проведены чревосечения, у 120 (56,87%) – операции лапароскопическим доступом. Операции на яичниках проводились у 53 (25,12%) женщин, резекции яичника – у 23 (11%), каутеризации и биопсии яичников – у 22 (10%), у 5 (2%) женщин была выполнена односторонняя овариэктомия, у 23 женщин вмешательства на яичниках проведены в связи с СПЯ.

Длительность бесплодия составила  $6,35 \pm 0,26$  лет. Первичное бесплодие отметили 107 (51,0%, женщин, вторичное – 104 (49,0%). Сочетанные причины бесплодия отмечены у 89 женщин, в среднем 2,16 фактора бесплодия. Мужской фактор бесплодия представлен у 109 (52,0%) женщин, трубный фактор – у 120 (57%), идиопатическое бесплодие – у 7 (3%) женщин, эндокринное бесплодие – у 69 (33%) женщин, маточный фактор бесплодия – у 6 (3%). У 4 (2%) женщин определены иные причины бесплодия.

Гормональная терапия проводилась в прошлом у 75 (36%), женщин, в том числе препараты прогестерона применялись у 11 (6%).

В среднем отмечено проведение стимуляции овуляции у 39 (18,39%) женщин – от 2 до 6 циклов (0,39 в среднем), у 20 женщин (9,43%) в анамнезе проведено 1-2 процедуры внутриматочной инсеминации (0,166 в среднем), у 87 (41,04%) женщин в анамнезе проведено от 1 до 6 программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) (в среднем - 0,735), из них у 72 (33,96%) женщин программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) завершились неудачей (в среднем 0,51).

Никотиновую аддикцию признали 9 (4%) женщин.

К началу программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) все хронические соматические заболевания у обследованных женщин были в стадии ремиссии или медикаментозной компенсации. Экстрагенитальные заболевания диагностированы у 78 (37%) женщин, в том числе заболевания сердечно-сосудистой системы у 12 (6%) женщин, заболевания желудочно-кишечного тракта – у 9 (4%), гепатиты - у 9 (4%), лекарственная аллергия – у 23 (11%)

женщин, заболевания щитовидной железы выявлены у 20 (9%) женщин, доброкачественные заболевания молочных желез - у 23 (11%) женщин, у 4 (2%) из них были проведены хирургические вмешательства, дефицит массы тела – у 2 (1%), ожирение 1-2 степени – у 16 (8%) женщин, ИМТ в среднем составил  $24,04 \pm 0,28$  м<sup>2</sup>/кг.

### **2.1.3 Группа популяционного контроля**

В группу популяционного контроля вошли 106 женщин – популяционная выборка женщин одной расы, место рождения и проживания которых ограничивались одним регионом. Возраст обследованных женщин от 24 до 61 года.

Критериями включения в группу популяционного контроля для настоящего исследования стали:

- 1) возраст - старше 18 лет;
- 2) пол – женский;
- 3) раса – европеоидная;
- 4) регион проживания – северо-запад России;
- 5) добровольное участие в исследовании.

## **2.2 Методы исследования**

### **2.2.1 Клиническо-анамнестическое исследование**

Проведен анализ наследственности, перенесенных и сопутствующих гинекологических и экстрагенитальных заболеваний. Особое внимание уделено изучению гинекологического анамнеза – характеристикам менструального цикла (возраст менархе, длительность становления, характер нарушений) и репродуктивной функции (число беременностей, их течение, исход), характеру, объему и эффективности проведенного ранее консервативного или хирургического лечения заболеваний репродуктивных органов,, а также учитывали возраст появления первых клинических

симптомов и диагностических признаков миомы матки и генитального эндометриоза.

### **2.2.2 Гормональное обследование**

Определение содержания в крови ФСГ, ЛГ, АМГ, эстрадиола, пролактина иммуноферментным методом на 3-5 день менструального цикла.

### **2.2.3 Ультразвуковое исследование органов малого таза**

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводилось с помощью ультразвукового сканера Samsung-Medison SonoAce X6 (Республика Корея) с использованием трансвагинального датчика с частотой 4–9 МГц. При ультразвуковом исследовании определяли размеры матки, толщину и структуру эндометрия, размеры яичников и признаки их функциональной активности (состояние фолликулярного аппарата, наличие доминантного фолликула и желтого тела, их размеры; наличие других полостных образований, а также – динамику фолликулогенезе в циклах стимуляции суперовуляции в программах ЭКО (ЭКО+ИКСИ)). Размеры матки определяли, получив изображение продольного сечения. Длина тела матки измерялась от середины перпендикуляра, опущенного от вершины угла между телом и шейкой к противоположной стенке матки, до наиболее удаленной точки дна. Перпендикулярно этому измерению определяли передне-задний размер тела матки в наиболее широкой части. Ширину матки определяли в наиболее широкой части при поперечном сканировании. Объем матки рассчитывался по формуле «длина X передне-задний размер X ширина тела матки X 0,523» [2]. При оценке миометрия определяли наличие узлов миомы матки, их размеры и локализацию, ассиметрию стенок матки, гипоэхогенные участки в миометрии, линейную исчерченность, гиперэхогенные включения в миометрии и изменение соединительной зоны между миометрием и эндометрием - увеличение до 3-4 мм и изменение структуры – неоднородной толщины и структуры.

Толщина эндометрия измеряли как передне-задний размер срединного маточного эха (М-эхо). Визуализация соединительной зоны осуществлялась в режиме 2D сканирования на границе миометрия и эндометрия как гипоэхогенная область субэндометриально. При исследовании яичников измеряли максимальные размеры в двух взаимно перпендикулярных плоскостях.

#### **2.2.4 Допплерометрия кровотока в артериях бассейна маточной артерии**

Допплерометрическое исследование кровотока в сосудах матки в цикле ЭКО проводилось с помощью ультразвукового сканера Samsung-Medison SonoAce X6 (Республика Корея) с использованием трансвагинального датчика с частотой 4–9 МГц. После измерения размеров матки, толщины эндометрия, размеров яичников и внутрияичниковых структур (фолликулов, желтого тела) осуществляли цветное доплеровское картирование с доплерометрией кривых скоростей кровотока в сосудах матки и яичников. Изучали кровотоки в маточных артериях и их ветвях – аркуатных, радиальных, спиральных. Визуализацию маточных артерий проводили на уровне перешейка матки, до вступления сосуда в миометрий, аркуатных артерий – в наружной трети миометрия, радиальных артерий – в средней трети миометрия, спиральных артерий – в толще эндометрия. После определения локализации исследуемого сосуда с помощью цветного доплеровского картирования осуществляли регистрацию кривых скоростей кровотока. Для этого получали стабильное изображение кривых в течение как минимум трех сердечных циклов.

При анализе кривых скоростей кровотока определяли следующие параметры:

- максимальную систолическую скорость кровотока (PK1), этот показатель отражает сократительную активность миокарда и эластичность стенок исследуемого сосуда (см/с);
- конечную диастолическую скорость кровотока (PK2), характеризующую сопротивление кровотоку в периферическом сосудистом русле (см/с);

- среднюю скорость кровотока (Avg), (см/с);

Также на основе соотношения скоростей кровотока вычислялись (автоматически) так называемые «угол-независимые индексы»:

- пульсационный индекс (ПИ),
- индекс резистентности (ИР),
- систоло-диастолическое отношение (СДО).

Пульсационный индекс определялся как частное от деления разности РК1 и РК2 на Avg. Индекс резистентности вычисляли отношение разности РК1 и РК2 к РК1. Систоло-диастолическое отношение отражает отношение максимальной систолической скорости кровотока РК1 к конечной диастолической скорости кровотока РК2. Индексы периферического сопротивления вычислялись автоматически [35]. На рисунке 1 приведена кривая скорости кровотока в спиральных артериях с расчетом ПИ, ИР, СДО, измерение выполнено у женщины группы сравнения в день введения триггера финального созревания ооцитов в программе ЭКО.



Рисунок 1.

Изображение кривой скорости кровотока в спиральных артериях в день введения триггера финального созревания ооцитов в программе ЭКО, группа сравнения.

Оценка эффективности программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) проводилась по регистрации наступления клинической беременности - при визуализации плодного яйца в полости матки в процессе УЗИ исследования на 20-25 день после переноса эмбрионов.

Овуляторный менструальный цикл подтвержден при определении уровня прогестерона в сыворотке крови не менее 35,0 нмоль/л на 20-22 день исследуемого менструального цикла.

### **2.2.5 Гистологическое и иммуногистохимическое исследования**

Биопсия эндометрия выполнялась для уточнения состояния эндометрия у женщин, вступающих в программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) или после неудачного протокола ЭКО (ЭКО+ИКСИ). Биопсия эндометрия проводилась при следующих условиях: 5 день от начала приема препаратов прогестерона (назначение микронизированного прогестерона в дозе 400 мг вагинально) или 7 день после введения триггера овуляции (или эндогенного пика ЛГ), величина М-эхо в день биопсии по данным ультразвукового исследования - 7 мм и более.

Качественная морфологическая характеристика эндометрия проводилась на основании оценки соответствия морфологической картины эндометрия следующим критериям: ранняя, средняя, поздняя фаза секреции, отставание в развитии стромы эндометрия (неполноценная фаза секреции в связи с отсутствием синхронного развития эпителиального и стромального компонентов эндометрия). К морфологическим признакам хронического эндометрита относили следующие: мононуклеарная инфильтрация в строме эндометрия, отек стромы эндометрия, базальная гиперплазия эндометрия, гипопластичный эндометрий [30, 34].

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование проведены в патологоанатомическом отделении отдела патоморфологии ФГБНУ "НИИ АГиР им. Д.О. Отта".

Иммуногистохимическим методом в эндометрии определяли признаки хронической воспалительной реакции, экспрессию половых стероидных гормонов и экспрессию маркеров иммунокомпетентных клеток.

Операционно-биопсийный материал эндометрия фиксировали в 10% нейтральном формалине (рН 7.2), проводили проводку согласно стандартному протоколу. Из полученных блоков готовили срезы толщиной 3-5 мкм. Для обзорной окраски использовали гематоксилин и эозин. При световой микроскопии оценивали соответствие строения эндометрия дню менструального цикла, состояние желез, стромы и сосудистого компонента эндометрия, наличие или отсутствие гистологических признаков воспалительных и патологических изменений. Исследование проводили на микроскопе Olympus CX31 (Япония) при увеличении  $\times 100$ ,  $\times 400$ .

Иммуногистохимическое исследование проводили на парафиновых срезах толщиной 5 мкм, которые помещали на предметные стекла, покрытые пленкой из поли-L-лизина (Sigma, Япония). В качестве системы визуализации использовали Dako Cytomation LSAB2 System-HRP (Dako, Дания). Для проведения иммуногистохимической реакции использовали стандартный одноэтапный протокол с демаскировкой антигена (высокотемпературной обработкой ткани) в 0,01 М цитратном буфере рН 7.6. Методика для визуализации иммуногистохимической реакции выполнялась по стандартной схеме. Иммуногистохимический метод исследования включал: количественную и качественную оценку экспрессии рецепторов эстрогена (ER $\alpha$ ), прогестерона (PR) в биоптатах эндометрия с использованием антител к рецепторам ER $\alpha$  (клон 1D5) и рецепторам PR (клон PR 636) в стандартном разведении 1:50 производства Dako Cytomation (Дания). Оценку экспрессии рецепторов половых гормонов проводили полуколичественным методом  $\text{Histochemical Score} = \sum P(i) \times I$ , где I – интенсивность окрашивания, выраженная в баллах от 0 до 3; P(i) – процент клеток, окрашенных с разной интенсивностью. Интенсивность окрашивания: 0 – нет окрашивания, 1 – слабое окрашивание, 2 – умеренное окрашивание, 3 – сильное окрашивание.

Максимальное значение счета должно соответствовать 300 единицам. Кроме того, учитывали характер распределения экспрессии рецепторов в исследуемом материале (по модификации Толибовой Г.Х., 2015 г. [28]).

Для оценки иммунологических критериев хронической воспалительной реакции в эндометрии определяли наличие маркеров иммунокомпетентных клеток CD8<sup>+</sup> (цитотоксические Т-лимфоциты), CD20<sup>+</sup> (В-клетки), CD56<sup>+</sup> (NK-клетки), CD138<sup>+</sup> (плазматические клетки (CD138) путем подсчета количества клеток в поле зрения при увеличении 400×. Использовали антитела CD8<sup>+</sup> [клон CD8/144В], CD20<sup>+</sup> [клон L26], CD57<sup>+</sup> [клон 4В12], CD138<sup>+</sup> [клон М115], в стандартном разведении 1:50; в стандартном разведении 1:25. производства Dako Cytomation (Дания). Иммуногистохимические критерии степени выраженности хронического эндометрита оценивали по классификации Толибовой Г.Х. и соавт., 2015 г. [28].

### **2.2.6 Исследования полиморфизма генов рецепторов эстрогенов и прогестерона, гена катехол-О-метилтрансферазы, ароматазы CYP 19**

Проведено исследование полиморфизма гена рецептора эстрогенов  $\alpha$  – *XbaI* и *PvuII*. Появление рестрикционного полиморфизма *XbaI* в гене рецептора эстрогенов  $\alpha$  (*ER $\alpha$* ) обусловлено заменой аденина (А) на гуанин (G) в интронной области (*dbSNP rs9340799, IVS1-351A>G*) (Colin E., 2003). Другой вариант полиморфизма гена *ER $\alpha$*  обусловлен появлением дополнительного сайта для эндонуклеазы рестрикции *PvuII* в результате однонуклеотидной замены тимина (Т) на цитозин (С) (*dbSNP rs2234693, IVS1-397T>C*). В специальной литературе нормальный аллель \*А гена *ER $\alpha$*  обозначается \*х, а полиморфный аллель \*G – \*Х. Аллель \*Т получил обозначение \*р, аллель \*С – \*Р.

Проведен анализ частоты разных вариантов полиморфизма гена прогестеронового рецептора (*PGR*) у женщин с миомой матки. Полиморфный вариант гена прогестеронового рецептора, содержащего *Alu*-инсерцию в интроне G, размером 306 обозначен как *Progins* (аллель Т2) [46].

Проведено исследование полиморфизма гена *COMT*: трансверсия G на A в четвёртом экзоне гена *COMT* приводит к замене аминокислоты валин на метионин в 158 положении белка, определяя, таким образом, полиморфизм данного гена, являющийся функционально значимым: при наличии генотипа A/A ферментативная активность 2-метоксиэстрадиола снижена практически в 4 раза [231], тогда как при генотипе G/G катехол-О-метилтрансфераза эффективнее и быстрее преобразует 2-гидроксиэстроген в его метилированную форму и, таким образом, снижает количество антиэстрогена, создавая более высокий уровень активных форм эстрогенов в тканях. Образцы ДНК получали стандартным способом из лимфоцитов периферической крови. Выделение ДНК из лимфоцитов периферической крови проводили в соответствии с методикой, приведенной в руководстве Сэмбрук [264] с некоторыми модификациями.

Методом полимеразной цепной реакции исследованы частоты генотипов и аллелей генов *ERα* и *PGR*, гена *COMT* и *CYP 19* у 104 женщин с миомой матки и у 106 женщин из группы популяционного контроля. Смесь для амплификации объемом 25 мкл включала 15 нМ каждого праймера, 67 мМ трис-НСl, рН 8.8, 16,6 мМ сульфата аммония, 6,7 мМ MgCl<sub>2</sub>, 6,7 мкМ ЭДТА, 10 мМ меркаптоэтанола, 170 мкг BSA, 1,0 мМ каждого dNTP и 1U Taq-ДНК-полимеразы (производства “Бион”, Москва).

Для амплификации фрагментов генов *ERα* и *PGR* использовали следующие условия ПЦР: после денатурации (94°C, 7 мин.) проводили 30 циклов амплификации в режиме: 94°C - 40сек; 55°C - 40сек; 72°C - 1 мин. Продукты амплификации анализировали в 7,5% полиакриламидном геле с последующей окраской этидиумбромидом и визуализацией в УФ свете. Для идентификации аллелей гена *ERα* проводили расщепление полученного ПЦР продукта рестриктазами PvuII и XbaI, продукты рестрикции подвергали электрофорезу в 7,5% полиакриламидном геле и после окраски этидиумбромидом анализировали в проходящем УФ свете.

Для амплификации фрагментов гена *COMT* использовали следующие условия ПЦР: после денатурации (94°C, 7 мин.) проводили 30 циклов амплификации в режиме: 94°C-40сек; 55°C-40сек; 72°C-1 мин. (используемые модифицированные олигонуклеотиды с созданием сайта рестрикции: F 5' - CGGATGGTGGATTTTCGCTcG- 3'; R 5' – АСТАТСАССАГГССССТСАГ-3'). Для идентификации аллелей гена *COMT* проводили расщепление полученного ПЦР продукта рестриктазой BstFN1, продукты рестрикции подвергали электрофорезу в 7,5% полиакриламидном геле с последующей окраской этидиумбромидом и визуализацией в УФ свете.

### 2.3 Статистический анализ результатов исследования

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с использованием стандартного пакета «Microsoft Excel» и пакета прикладных программ «Statistica for Windows» версия 6.0, StatSoft Inc. (США) и SPSS-19 с использованием методов параметрической и непараметрической статистики.

Описательная статистика включала подсчет среднего значения ( $M$ ), стандартной ошибки среднего ( $m$ ). Оценка межгрупповых различий значений признаков проводилась с использованием  $t$ -критерия Стьюдента и рангового  $U$ -критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми считались отличия при  $p < 0,05$  (95%-уровень значимости) и  $p < 0,01$  (99%-уровень значимости). Данные представлены в виде процентных соотношений и среднего и 95% доверительного интервала.

Для оценки связи между изучаемыми показателями проводили дисперсионный анализ. Так же был проведен канонический дискриминационный анализ, позволяющий построить линейную комбинацию различных признаков. Значимость различий показателей функции оценивались через  $\lambda$  Уилкса.

Для проверки согласия распределения метрических показателей использовался критерий Шапиро-Уилка. В случае согласия выборочного

распределения с нормальным для описания характеристик выборки использовались среднее значение и стандартное отклонение или ошибка среднего, в случае, когда нулевая гипотеза согласия с нормальным законом отвергалась, для описания метрических показателей использовались медиана и квартили распределения. Категориальные данные представлены в виде эмпирических законов распределения. Для сравнения двух выборок на предмет однородности применялся непараметрический критерий Вилкоксона, в случае трех и более выборок критерий Краскела-Уоллеса. Для проверки независимости категориальных данных использовался точный критерий Фишера. Для выявления структуры корреляционной зависимости между двумя наборами метрических показателей применялся канонический корреляционный анализ. Разделимость популяций по совокупности признаков проверялась при помощи линейного дискриминантного анализа. Для улучшения классификации было выполнено расслоение популяции по двум возрастным группам. Дискриминантные функции, разделяющие популяции по итоговым характеристикам, использовались в качестве зависимой переменной в однофакторном дисперсионном анализе с группирующей переменной, отвечающей за различные нозологические формы заболеваний. Методы множественных сравнений Ван дер Вардена и Дуннета применялись для выявления наиболее значимо отличающихся подгрупп.

Статистическую обработку результатов определения полиморфизма генов проводили с использованием компьютерной программы “GraphPad InStat, версия 3.05,32“. При сравнении отдельных частот генотипов использовали критерий Фишера, при групповом сравнении - стандартный критерий  $\chi^2$ . Относительный риск (ОР) развития заболевания при определенном генотипе рассчитывали по стандартной формуле  $OP = a/b \times d/c$ , где  $a$  и  $b$  количество больных имеющих и не имеющих мутантный генотип, соответственно, и  $c$  и  $d$  количество человек в контрольной группе имеющих и не имеющих мутантный генотип, соответственно. ОР указан с 95% доверительным

интервалом. Границы доверительного интервала вычисляли по формулам  $OP_{min} = OP(1 - 1,96 / \sqrt{\chi^2})$  и  $OP_{max} = OP(1 + 1,96 / \sqrt{\chi^2})$ .

## **Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **3.1 Результаты сравнительного клинико-эпидемиологического анализа и клинической эффективности программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с миомой матки и генитальным эндометриозом**

Проведен анализ 1088 историй болезни женщин, которым выполнено лечение бесплодия методами ВРТ в Отделе вспомогательных репродуктивных технологий НИИАГиР им. Д.О. Отта с 2012 г. по 2014 г., из них основную группу составили 895 женщин с миомой матки и генитальным эндометриозом. Группу сравнения составили 211 женщин, при комплексном обследовании которых перед планированием лечения бесплодия методами ЭКО (ЭКО+ИКСИ) не выявлены указанные заболевания.

#### **3.1.1 Клиническая характеристика женщин с миомой матки и генитальным эндометриозом, вступивших в протокол ЭКО**

В основную группу вошли женщины в возрасте от 24 до 45 лет, среди них до 35 лет было 549 женщин (62,6%), 35 лет и старше - 328 женщин (37,4%). Средний возраст составил 34,23 года.

В контрольную группу включены женщины в возрасте от 22 до 43 лет, из них до 35 лет 143 женщины (67,8%), старше 35 лет – 68 женщин (32,2%).

В основной группе выделены 410 (46,8%) женщин с миомой матки, верифицированной по результатам эхографического обследования и/или на основании данных морфологического исследования операционного материала. Среди них субсерозная форма миома матки (6 и 7 типы по классификации FIGO, 2011) выявлена у 174 женщин (у 42,4%), интрамуральная миома матки (3-5 типы по классификации FIGO, 2011) – у 279 женщин (68,0%), субмукозные узлы (0-2 типов по классификации FIGO, 2011) в анамнезе были удалены у 24 женщин (5,85%). Множественная миома матки отмечена в 62 случаях (15,1%), из них в 52 случаях имелись узлы

интрамурально-субсерозной локализации, в 7 случаях в анамнезе – удалены узлы субмукозной локализации. В большинстве случаев имелось сочетание узлов субсерозной и интрамуральной локализации (51 женщина), сочетание узлов интрамуральной и субмукозной локализации в анамнезе имелось у 4 женщин, в 3 случаях было сочетание узлов субсерозной и субмукозной локализации (в анамнезе).

Аденомиоз выявлен у 75 женщин (8,6%), диагностирован в процессе выполнения гистероскопии и по результатам морфологического исследования материала, полученного при мультифокальной трепан-биопсии миометрия, в 75 случаях имело место сочетание миомы матки и аденомиоза.

В основной группе НГЭ верифицирован у 397 (45,3%) женщин на основании результатов эндоскопического обследования (лапароскопия) с последующим морфологическим исследованием операционного материала. НГЭ I-II ст. установлен у 204 женщин (51,4%), НГЭ III-IV ст. – у 193 женщин (48,6%), из них эндометриомы имелись у 51 женщины (12,8%). Рецидив эндометриоза был выявлен у 24 женщин (6,0%).

С учетом критериев включения и невключения в исследование включено 877 женщин; принимая во внимание высокую частоту сочетания исследуемых гиперпластических заболеваний органов репродуктивной системы, из женщин основной группы были выделены подгруппы по изолированным нозологическим формам и группа с сочетанием указанных заболеваний:

1. Миома матки - 194 женщины
2. НГЭ, стадии I и II - 154 женщины
3. НГЭ, стадии III и IV – 141 женщина
4. группа с различным сочетанием миома матки, НГЭ, аденомиоза – 388 женщин.

Средний возраст женщин, вступивших в протокол ЭКО, в подгруппах 1, 4 и 5 достоверно превышал средний возраст женщин в группе сравнения (таблица 1).

Таблица 1

Возрастная характеристика женщин, вступивших в программы ЭКО

Группа	n	M	m	p, при сравнении с группой сравнения
Группа сравнения	211	32,7	0,32	>0,05
<b>Подгруппа 1 – миома матки</b>	<b>194</b>	<b>35,67</b>	<b>0,47</b>	<b>&lt;0,001</b>
Подгруппа 2 - НГЭ I-II ст.	154	33,33	0,54	>0,05
Подгруппа 3 - НГЭ III-IV ст.	141	33,02	0,61	>0,05
<b>Подгруппа 4 – сочетание миомы матки и генитального эндометриоза</b>	<b>388</b>	<b>34,3</b>	<b>0,28</b>	<b>&lt;0,001</b>

При анализе характеристик менструального цикла не выявлено достоверных отличий между группами по таким параметрам как возраст наступления менархе, частота регулярного менструального цикла. Длительность бесплодия, количество беременностей, структура первичного и вторичного бесплодия не отличалась достоверно между группами. При этом в подгруппе 3 (НГЭ III-IV ст.) частота родов в анамнезе была наименьшей, а частота самопроизвольных аборт – наибольшей (таблица 2).

Таблица 2

Сравнительная характеристика акушерско-гинекологического анамнеза у женщин с миомой матки, и/или генитальным эндометриозом и у женщин из группы сравнения, вступивших в программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ)

	Группа сравнения	подгруппа 1	подгруппа 2	подгруппа 3	подгруппа 4	p, KW (Краскелла-Уоллеса)
n	211	194	154	141	388	
Регулярный м.ц.	87%	94%	96%	100%	89%	>0,05
Аномальное маточное	2%	8%	5%	9%	9%	>0,05

кровотечение, %,						
Длительность бесплодия, лет	6,35±0,26	7,56±0,51	6,64±0,51	5,53±0,53	7,81±0,31	<0,05
Первичное бесплодие, %	56	41	61	58	64	>0,05
Вторичное бесплодие, %	44	59	49	42	36	>0,05
Количество беременностей в анамнезе	0,938±0,08	1,08±0,12	0,87±0,14	0,76±0,16	0,66±0,08	>0,05
Количество абортов в анамнезе	0,289±0,05	0,4±0,06	0,25±0,06	0,24±0,10	0,25±0,04	>0,05
<b>Роды, % женщин</b>	<b>13</b>	<b>10</b>	<b>8</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>&lt;0,05</b>
Преждеврем. роды, % женщин	1	2	0	2	0	>0,05
Неразвив. беременности, %	9	10	5	9	11	>0,05
<b>Самопроизв. аборт, %</b>	<b>12</b>	<b>11</b>	<b>9</b>	<b>20</b>	<b>9</b>	<b>&lt;0,05</b>
Эктопическая беременность, %	21	21	20	16	9	>0,05
Хронический сальпингит, %	62	71	67	52	43	>0,05
Хронический эндометрит, %	17	8	12	13	20	>0,05

При анализе структуры причин бесплодия выявлено, что частота мужского фактора бесплодия у всех обследованных женщин составила 56,15% и достоверно чаще мужской фактор встречался у женщин в группе сравнения (52,1%) по сравнению с основной группой (40%),  $p=0,0078$ ; у женщин в основной группе различий по частоте мужского фактора между подгруппами не выявлено. Ожидаемые достоверные отличия определены по частоте бесплодия, обусловленного эндометриозом между группой сравнения и основной группами (0% и 46% соответственно,  $p=0$ ). По остальным факторам бесплодия достоверных отличий по группам не выявлено: трубный фактор бесплодия зафиксирован у 53,4% обследованных женщин, в группе сравнения

- 56,9%, в основной группе - 51,96%,  $p=0,25$ ; бесплодие связанное с ановуляцией – у 29,29%, в группе сравнения – 33,2%, в основной группе – 28,0%,  $p=0,21$ ; бесплодие неуточненное определено всего у 3% женщин и в основной и группе сравнения; маточный фактор бесплодия определен у 1,9% женщин, в группе сравнения – у 2,8%, в основной группе – у 1%,  $p=0,23$ . Иные формы бесплодия определены у 1,9% обследованных женщин, в группе сравнения у 1,9%, в основной у 2%,  $p=1$ .

При анализе частоты факторов бесплодия между женщинами в основной группе достоверно чаще бесплодие связанное с ановуляцией отмечено у женщин с миомой матки (таблица 3).

Таблица 3

Сравнительный анализ структуры причин бесплодия у женщин с миомой матки, и/или генитальным эндометриозом и у женщин из группы сравнения, вступивших в программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ)

	Группа сравнения	подгруппа 1	подгруппа 2	подгруппа 3	подгруппа 4	p, KW (Краскела-Уоллеса)
n	211	194	154	141	388	
<b>Мужской фактор, %</b>	<b>52</b>	<b>40</b>	<b>41</b>	<b>38</b>	<b>39</b>	<b>p=0,0078</b> <b>p<sub>1-4</sub> =0,65</b>
Трубный фактор, %	57	64	47	38	50	p=0,25 p <sub>1-4</sub> =0,081
Бесплодие неуточненное, %	3	6	3	0	3	p=0,81 p <sub>1-4</sub> =0,45
<b>Бесплодие, связанное с ановуляцией, %</b>	<b>33</b>	<b>36</b>	<b>24</b>	<b>24</b>	<b>23</b>	<b>p=0,21</b> <b>p<sub>1-4</sub> =0,043</b>
Маточный фактор бесплодия, %	3	2	2	0	2	p=0,23 p <sub>1-4</sub> =0,94
Иные причины бесплодия, %	2	1	2	1	2	p=1 p <sub>1-4</sub> =0,37

В группе сравнения более чем у половины женщин определялась одна причина бесплодия, тогда как у женщин из основной группы преобладали случаи с 2-3 факторами бесплодия. Среднее количество сочетанных причин

бесплодия было наибольшим в группе сравнения, наименьшим – у женщин с миомой матки и/или генитальным эндометриозом (таблица 4).

Таблица 4

Сравнительный количественный анализ причин бесплодия у женщин с миомой матки, и/или генитальным эндометриозом и у женщин из группы сравнения, вступивших в программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ)

	Группа сравнения	подгруппа 1	подгруппа 2	подгруппа 3	подгруппа 4
n	211	194	154	141	388
Количество причин бесплодия, M±m	2,16±0,04	1,34±0,08*	1,82±0,09**	1,89±0,11	1,63±0,06*

\*p<0,005 при сравнении с группой сравнения

\*\* p<0,01 при сравнении с группой сравнения

Таким образом, анализ причин бесплодия выявил, что в основной группе доминируют факторы, определяемые состоянием женской репродуктивной системы, тогда как в группе сравнения, при исключении генитального эндометриоза и миомы матки, значительной большой удельный вес имеет мужской фактор бесплодия. У женщин основной группы обращает внимание достоверное повышение частоты бесплодия, ассоциированного с ановуляцией у женщин с миомой матки. У женщин с генитальным эндометриозом количество причин бесплодия достоверно ниже, чем в группе сравнения и при миоме матки, что демонстрирует доминирующую роль ассоциированных с эндометриозом факторов нарушения фертильности.

У более чем 80% из всех женщин имелись в анамнезе оперативные вмешательства на органах малого таза и гистероскопические операции. Наибольшее среднее число оперативных вмешательств в брюшной полости отмечено у женщин с эндометриозом (от 1 до 5), как и среднее число оперативных вмешательств на яичниках, что имеет негативное влияние на показатели овариального резерва (таблица 5). Наибольшая частота

гистероскопических операций отмечена в группе у женщин с сочетанием миомы матки и генитального эндометриоза ( $1,25 \pm 0,07$ ), что достоверно превышает этот показатель у женщин группы сравнения ( $p < 0,05$ ).

Таблица 5

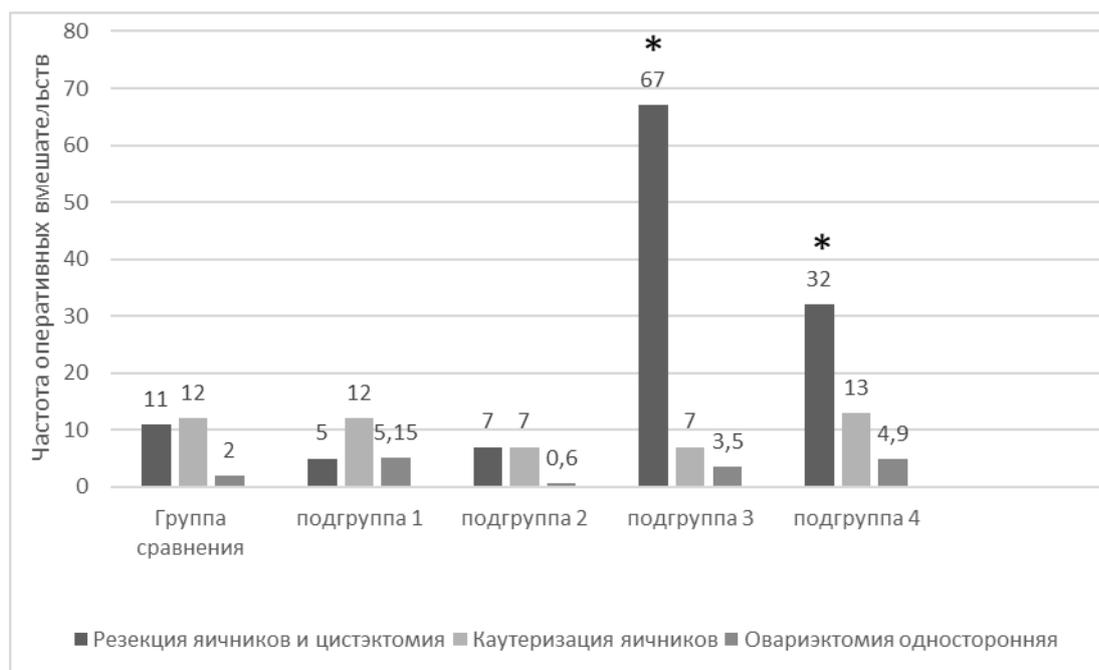
Количество операций на органах малого таза и частота внутриматочных вмешательств в анамнезе у женщин с миомой матки, и/или генитальным эндометриозом, вступивших в программы ЭКО(ЭКО/ИКСИ)

	Группа сравнения	подгруппа 1	подгруппа 2	подгруппа 3	подгруппа 4
n	211	194	154	141	388
Количество оперативных вмешательств в брюшной полости, $M \pm m$	$1,19 \pm 0,12$	$1,17 \pm 0,1$	<b><math>1,58 \pm 0,09^*</math></b>	<b><math>1,6 \pm 0,09^*</math></b>	$1,47 \pm 0,08$
Количество оперативных вмешательств на яичниках, $M \pm m$	$0,28 \pm 0,03$	$0,16 \pm 0,04$	$0,21 \pm 0,04$	<b><math>0,9 \pm 0,09^*</math></b>	<b><math>0,54 \pm 0,06^{**}</math></b>
Количество внутриматочных вмешательств, $M \pm m$	$0,47 \pm 0,06$	$0,42 \pm 0,05$	$0,72 \pm 0,08$	$0,63 \pm 0,07$	<b><math>1,25 \pm 0,07^{**}</math></b>

\* $p < 0,05$  при сравнении с группой сравнения

\*\* $p < 0,01$  при сравнении с группой сравнения

При оценке объема оперативных вмешательств достоверно чаще резекция яичников и цистэктомия выполнялись в группах у женщин с НГЭ 3-4 ст. и при сочетании миомы матки и генитального эндометриоза ( $p < 0,001$ ), частота выполнения каутеризации яичников во всех группах практически не отличалась. У 40 женщин в анамнезе выполнена односторонняя овариэктомия, при анализе частоты этих операций достоверных отличий между группами не выявлено (рисунок 2).



\*  $p < 0,001$  при сравнении частоты выполнения резекции яичников и цистэктомии с контрольной группой

## Рисунок 2

Сравнительный анализ частоты выполнения оперативных вмешательств на яичниках у женщин с миомой матки, и/или генитальным эндометриозом, вступивших в программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ)

Проведен сравнительный анализ применения программ ВРТ в анамнезе у обследованных женщин. Достоверных отличий между группой сравнения и группами женщин с миомой матки и с малыми формами эндометриоза при сравнении среднего количества циклов стимуляции овуляции, количества процедур внутриматочной инсеминации и программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) в анамнезе не выявлено (таблица б). При сравнении количества неудач программ ВРТ в анамнезе достоверно более высокие показатели – у женщин с НГЭ III-IV ст. и при сочетании миомы матки и генитального эндометриоза. Обращает внимание, что в группе с тяжелыми формами эндометриоза все проведенные ранее циклы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) завершились неудачами.

Таблица 6

Сравнительный анализ частоты применения стимуляции овуляции и процедур ВРТ в анамнезе у женщин с миомой матки, и/или генитальным эндометриозом, вступивших в программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ)

	Группа сравнения	подгруппа 1	подгруппа 2	подгруппа 3	подгруппа 4
n	211	194	154	141	388
Количество циклов стимуляции овуляции, M±m	0,39±0,07	0,23±0,08	0,51±0,12	0,49±0,15	0,40±0,07
Количество циклов ВМИ, M±m	0,17±0,04	0,09±0,05	0,25±0,08	0,22±0,10	0,15±0,05
Количество циклов ЭКО, M±m	0,74±0,08	0,62±0,11	0,57±0,11	0,62±0,16	0,80±0,09
Количество неудач при ЭКО, M±m	0,31±0,06	0,54±0,09	0,49±0,10	0,62±0,16*	0,76±0,09*

p<0,05 при сравнении с группой сравнения

На проведение ранее гормональной терапии указали 36% женщин из группы сравнения и 28% женщин из основной группы (p=0,06).

В основной группе достоверно реже гормональная терапия применялась у женщин с миомой матки (у 16%), p<0,05.

Проведен анализ частоты проведения гормональной терапии при наружном генитальном эндометриозе: несколько чаще гормональная терапия применялась при тяжелых формах НГЭ, при этом в структуре гормональной терапии значительно преобладали препараты агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (таблица 7).

Таблица 7

Сравнительный анализ частоты применения различных видов гормональной терапии в анамнезе у женщин с НГЭ, вступивших в программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) в анамнезе

	Все женщины с НГЭ n=295		НГЭ I-II степени n=154		НГЭ III-IV степени n=141	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Получали гормональную терапию НГЭ всего	171	58	81	52,6	90	63,8

Проведение различных видов гормональной терапии (относительно числа женщин, получавших гормональную терапию)						
Препараты аГнРГ	99	57,9	43	53,1	56	62,2
КГК	53	31,0	26	32,1	27	30,0
Другое лечение (синт. прогестагены)	35	20,5	21	25,9	14	15,6
Препараты натурального прогестерона	24	14,0	14	17,3	10	11,1

Экстрагенитальные заболевания в стадии компенсации выявлены у 373 женщин (33,7% всех обследованных). Достоверных отличий между группами по частоте разных категорий заболеваний нет,  $p > 0,05$  (таблица 8).

Таблица 8

Сравнительный анализ частоты экстрагенитальных заболеваний у женщин с миомой матки, и/или генитальным эндометриозом, вступивших в программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ)

	Группа сравнения		подгруппа 1		подгруппа 2		подгруппа 3		подгруппа 4	
	n	211	194	154	141	388				
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Все экстрагенитальные заболевания	78	37,0	67	34,5	51	33,1	41	29,1	129	33,2
Заболевания сердечно-сосудистой системы	13	6,2	13	6,7	8	5,2	3	2,1	16	4,1
Заболевания желудочно-кишечного тракта	8	3,8	6	3,1	6	3,9	3	2,1	12	3,1
Ожирение	17	8,1	8	4,1	6	3,9	0		16	4,1
Заболевания печени (вирусные гепатиты)	8	3,8	15	7,7	11	7,1	10	7,1	27	7,0
Заболевания щитовидной железы	4	1,9	16	8,2	6	3,9	11	7,8	23	5,9
Доброкачественные заболевания молочных желез	23	10,9	43	22,2	20	13,0	34	24,1	66	17,0
Лекарственная аллергия	23	10,9	16	8,2	8	5,2	10	7,1	31	8,0
Другое	18	8,5	51		14		30		63	

### Сравнительная оценка показателей овариального резерва у женщин с миомой матки и/или генитальным эндометриозом, вступивших в программы ЭКО(ЭКО/ИКСИ)

При сравнении средних величин уровня ФСГ и ЛГ у женщин контрольной и исследуемых групп не выявлено достоверных отличий (таблица 8), также не выявлено достоверных отличий при сравнении указанных показателей в возрастных категориях 35 лет и младше и более 35 лет. Выявлено повышение уровня эстрадиола у женщин с НГЭ I-II ст. ( $146,95 \pm 12,85$ ) при сравнении с женщинами группы сравнения ( $93,8 \pm 4,8$ ),  $p=0,04$ .

У женщин с НГЭ независимо от степени тяжести, в том числе у женщин в группе с сочетанием миомы матки и генитального эндометриоза уровень АМГ был достоверно ниже, чем у женщин в группе сравнения ( $p \leq 0,05$ ). Число антральных фолликулов было достоверно снижено не только у женщин с НГЭ, но и у женщин с миомой матки относительно женщин группы сравнения (таблица 9).

Таблица 9

Сравнительная оценка показателей, характеризующих овариальный резерв у женщин с миомой матки, и/или генитальным эндометриозом, вступивших в программы ЭКО(ЭКО/ИКСИ)

	Группа сравнения	подгруппа 1	подгруппа 2	подгруппа 3	подгруппа 4
n	211	194	154	141	388
ФСГ	$6,81 \pm 1,78$	$6,73 \pm 0,27$	$6,95 \pm 0,26$	$7,68 \pm 0,49$	$6,93 \pm 0,21$
ЛГ	$5,73 \pm 0,33$	$4,81 \pm 0,21$	$4,91 \pm 0,28$	$4,75 \pm 0,35$	$5,07 \pm 0,18$
эстрадиол	$93,8 \pm 4,8$	$121,95 \pm 12,85$	<b><math>146,95 \pm 12,85</math></b> <b><math>p=0,04</math></b>	$147,16 \pm 23,16$	$125,03 \pm 7,96$
АМГ	$2,64 \pm 0,2$	<b><math>1,77 \pm 0,23</math></b> <b><math>p=0,006</math></b>	<b><math>1,79 \pm 0,23</math></b> <b><math>p=0,001</math></b>	<b><math>1,3 \pm 0,24</math></b> <b><math>p&lt;0,001</math></b>	<b><math>1,72 \pm 0,15</math></b> <b><math>p&lt;0,001</math></b>
Число антральных фолликулов	$10,54 \pm 0,29$	<b><math>8,14 \pm 0,32</math></b> <b><math>p&lt;0,001</math></b>	<b><math>8,45 \pm 0,39</math></b> <b><math>p&lt;0,001</math></b>	<b><math>7,18 \pm 0,51</math></b> <b><math>p&lt;0,001</math></b>	<b><math>7,62 \pm 1,45</math></b> <b><math>p&lt;0,001</math></b>
Один яичник, % женщин	1,9	5,2	0	5,0	4,9

Примечание: значение p представлено при наличии достоверного отличия от показателей в группе сравнения.

Таким образом, женщины с миомой матки и НГЭ вступали в программу ЭКО (ЭКО+ИКСИ) на фоне сниженных показателей овариального резерва, при этом достоверное повышение числа оперативных вмешательств на яичниках определено только при тяжелых формах НГЭ и при сочетании генитального эндометриоза и миомы матки.

### 3.1.2. Показатели эффективности стимуляции суперовуляции в программах ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с миомой матки и/или генитальным эндометриозом

При анализе основных показателей проведения цикла ЭКО (ЭКО+ИКСИ) выявлено, что средняя суммарная доза препаратов ФСГ была достоверно выше при сравнении с женщинами без миомы матки и генитального эндометриоза определена у женщин 1, 3 и 4 подгрупп. При этом по длительности проведения стимуляции суперовуляции не выявлено достоверных отличий между всеми группами. При сравнении эффективной дозы гонадотропинов определено, что у женщин с тяжелыми формами НГЭ и при сочетании миомы матки с генитальным эндометриозом требовалось достоверно более количество препаратов ФСГ (таблица 10).

Таблица 10

Сравнительный анализ показателей эффективности стимуляции в циклах ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с миомой матки и/или генитальным эндометриозом

	Группа сравнения	подгруппа 1	подгруппа 2	подгруппа 3	подгруппа 4	p
n	211	194	154	141	388	
Суммарная доза ФСГ (МЕ)	1675,9±40,9	1985,5±88,9 *p=0,005	1856,4±73,2	2193,8±112,2 *p=0,005	2086,4±72,2 *p<0,001	p<0,001
Эффективная доза гонадотропинов	154,8±31,2	231,8±22,8	242,3±53,3	310,4±49,5 * p=0,01	264,8±44,8 * p=0,02	p=0,008

(ФСГ), МЕ						
Длительность стимуляции (дни)	8,8±0,09	9±0,14	8,8±0,15	9,4±0,3	9,2±0,12	p=0,85

\*- p при сравнении с группой сравнения

Стимуляция суперовуляции у женщин с миомой матки, с тяжелыми формами НГЭ и при сочетании миомы матки с генитальным эндометриозом требовала большего количества препаратов гонадотропинов.

В процессе проведения стимуляции суперовуляции у 22 женщин основной группы констатирован неудовлетворительный ответ на назначенную дозу препаратов гонадотропинов и трансвагинальная пункция была отменена (8 женщин в подгруппе 1, по 3 в подгруппах 2 и 3, 8 женщин в подгруппе 4). В группе сравнения всем женщинам выполнена трансвагинальная пункция фолликулов.

Показатели эффективности стимуляции суперовуляции подтвердили соответствие показателей сниженного овариального резерва числу полученных ооцитов и двупронуклеарных зигот. Выявлено достоверное снижение числа пунктированных фолликулов, полученных ооцитов, в том числе стадии МП у женщин с миомой матки, НГЭ и при сочетании миомы матки и генитального эндометриоза. У женщин с с НГЭ III-IV степени число полученных зрелых ооцитов в 1,8 раз ниже по сравнению с показателем женщин группы сравнения ( $p < 0,05$ ). Однако, показатели эффективности оплодотворения полученных ооцитов между исследуемыми группами не отличались (таблица 11). Оценка качества эмбрионов проводилась в соответствии с классификацией Gardner D.K., 2003 г. [176].

Таблица 11

Сравнительный анализ результативности циклов ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с миомой матки и/или генитальным эндометриозом

	Группа сравнения	подгруппа 1	подгруппа 2	подгруппа 3	подгруппа 4	p
n	211	186	151	138	380	
Количество пунктированных фолликулов	13,1±0,5	10,2±0,6	9,3±0,6	8,0±0,9	9,4±0,6	p<0,001
Количество полученных ооцитов	11,9±0,7	8,9±0,6	8,1±0,5	7,0±0,8	8,3±0,5	p<0,001
Количество полученных ооцитов стадии МП	8,6±0,5	7,7±0,7	5,9±0,6	4,7±0,6	7,0±0,7	p<0,001 p <sub>к-2</sub> =0,0 p <sub>к-3</sub> =0,0
Частота проведения оплодотворения методом ЭКО+ИКСИ, %	49	44	52	48	48	p>0,05
Количество двупронуکل еарных зигот	7,3±0,3	5,0±0,3	4,6±0,3	4,3±0,5	5,1±0,4	p<0,001
Эффективность оплодотворения (кол-во 2р зигот/кол-во ооцитов), %	75,2±2,1	67,4±3,4	68,7±3,4	67,9±3,4	72,5±2,9	p>0,05
Количество эмбрионов оптимального качества на 4 сутки культивирования	5,2±0,2	4,2±0,3	4,5±0,4	4,3±0,6	5,5±0,5	p>0,05
Частота получения эмбрионов удовлетворительного качества, %	75,2±5,6	72,0±3,3	76,5±3,1	66,2±5,6	79,6±2,9	p>0,05

Таким образом, несмотря на негативное влияние сниженного овариального резерва на количественные показатели относительно

полученных ооцитов и числа зигот, полученные у женщин с миомой матки и/или генитальным эндометриозом ооциты имеют одинаковые показатели фертилизации и при культивировании эмбрионов в динамике также не выявляются достоверных отличий при сравнении с женщинами контрольной группы.

Частота отмены протокола вследствие неудачи стимуляции у женщин с миомой матки и/или генитальным эндометриозом не отличалась, тогда как при сравнении с женщинами группы сравнения была достоверно чаще ( $p=0,03$ ), таблица 12. Развитие синдрома гиперстимуляции яичников у женщин с миомой матки и/или генитальным эндометриозом отмечено достоверно реже ( $p=0$ ). Осложнения трансвагинальной пункции фолликулов встречались с одинаковой частотой во всех группах женщин ( $p=0,1$ ).

Таблица 12

Сравнительный анализ частоты неудач стимуляции, развития синдрома гиперстимуляции яичников, осложнений после ТВП фолликулов и отмены переноса эмбрионов у женщин с миомой матки и/или генитальным эндометриозом

	Группа сравнения	подгруппа 1	подгруппа 2	подгруппа 3	подгруппа 4	р, основная и контрольная группы
n	211	194	154	141	388	
Отмена протокола (неудача стимуляции), %	0	4,1	1,9	2,1	2,1	0,0337 $p_{1-4}=0,7941$
Частота развития СГЯ, %	18,0	6	5	2	8	0 $p_{1-5}=0,3388$
Осложнения ТВП, %	5,2	2	4	2	2	0,1135 $p_{1-4}=0,1019$

Неудачи стимуляции у женщин основной группы определялись достоверно чаще, тогда как частота развития СГЯ – достоверно реже по сравнению с женщинами контрольной группы, отражая более высокую

частоту случаев сниженного овариального резерва и сниженного ответа на стимуляцию суперовуляции.

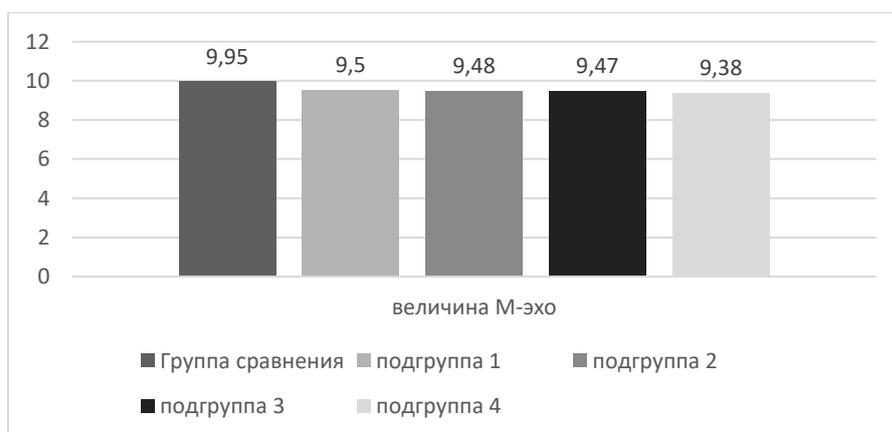
Отмена переноса эмбрионов (вследствие недостаточности эндометрия, отсутствия эмбрионов удовлетворительного качества, развития острой респираторной вирусной инфекции и пр.) имела одинаковую частоту в основной группе и группе сравнения ( $p=0,8451$ ); в подгруппе женщин с тяжелыми формами НГЭ частота отмены переноса эмбрионов достоверно превышает показатель в подгруппе женщин с миомой матки ( $p=0,02$ ) (таблица 13).

Таблица 13

Сравнительный анализ частоты отмены переноса эмбрионов у женщин с миомой матки и/или генитальным эндометриозом

	Группа сравнения	подгруппа 1	подгруппа 2	подгруппа 3	подгруппа 4	p
n	211	186	151	138	380	
Отмена ПЭ, абс./%	19/9,0	15/8,1	11/7,3	28/20,3	34/8,9	$p_{1-3}=0,02$ , $\chi^2=0,0016$ $p_{1-4}=0,06$ $\chi^2=0,87$

При оценке толщины эндометрия в день переноса эмбрионов достоверных отличий между группами отмечено не было (рисунок 3).



$p>0,05$

Рисунок 3

Сравнительный анализ величины М-эхо в день переноса эмбрионов у женщин с миомой матки и/или генитальным эндометриозом

Криоконсервация выполнена у 569 из 1066 женщин (53,3%). В основной группе частота криоконсервации у женщин с миомой матки и генитальным эндометриозом (в подгруппах 1-4) достоверно не отличалась ( $p=0,13$ ) и была достоверно ниже, чем в группе сравнения (45,0% и 66,8% соответственно),  $p=0,0004$  (таблица 14).

Таблица 14

Сравнительный анализ частоты криоконсервации эмбрионов в программах ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с миомой матки и/или генитальным эндометриозом.

	Группа сравнения	подгруппа 1	подгруппа 2	подгруппа 3	подгруппа 4
n	211	186	151	138	380
Число случаев криоконсервации, абс.	141	97	51	54	194
Частота выполнения криоконсервации, %	66,8	52,1*	33,8*	39,1*	51,1*
$\chi^2$ , или двусторонний критерий Фишера относительно группы сравнения		8,87	38,6	25,95	13,74

\* $p<0,001$  при сравнении с группой сравнения

Клинически определенная беременность наступила у 36,6% женщин. Частота наступления беременности у женщин основной группы была достоверно ниже по сравнению с женщинами контрольной группы (34,3% и 45,8% соответственно,  $p=0,039$ ), таблица 15. При сравнении оценки эффективности программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) в возрастных категориях у женщин не старше 35 лет и у женщин 35 лет и старше - достоверное снижение эффективности отмечено в основной группе относительно группы сравнения только у женщин не старше 35 лет ( $p=0,049$ ). Частота родов составила в среднем 20,8% и была ниже у женщин основной группы относительно женщинам группы сравнения ( $p=0,046$ ). При сравнении частоты родов в

возрастных категориях до 35 лет и старше 35 лет, достоверное снижение частоты родов отмечено в основной группе относительно группы сравнения у женщин старше 35 лет (5,2% и 15,9% соответственно,  $p=0,048$ ), таблица 15.

Таблица 15

Сравнительный анализ эффективности программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с миомой матки и/или генитальным эндометриозом и без таковых (частота наступления беременности, родов на ТВП)

	всего	Группа сравнения	Основная группа	p	$\chi^2$ , или двусторонний критерий Фишера
	959	192	767		
Частота наступления клинической беременности	36,6% (351/959)	45,8% (88/192)	34,3% (263/767)	<b>0,039</b>	<b>8,82</b>
Частота наступления клинической беременности у женщин не старше 35 лет	43,2% 263/609	54,3% 70/129	40,2 % (193/480)	<b>0,049</b>	<b>8,19</b>
Частота наступления клинической беременности у женщин старше 35 лет	25,1% (88/350)	28,6% 18/63	24,4% (70/287)	0,1	0,48
Частота родов	20,8% 199/959	29,7% 57/192	18,5% 142/767	<b>0,046</b>	<b>11,66</b>
Частота родов у женщин не старше 35 лет	28,6% 174/609	36,4% 47/129	26,5% 127/480	0,169	4,96
Частота родов у женщин старше 35 лет	7,1% 25/350	15,9% 10/63	5,2% 15/287	<b>0,044</b>	<b>8,83</b>

Сравнительный анализ частоты наступления беременности и родов у женщин основной группы показал наименьшую результативность программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с тяжелыми формами НГЭ и при сочетании миомы матки и генитального эндометриоза. При сравнении частоты наступления беременности у женщин в подгруппах с миомой матки, НГЭ III-

IV ст. и при сочетании миомы матки и генитального эндометриоза определены достоверно более низкие показатели относительно женщин из группы сравнения (таблица 16).

Таблица 16

Сравнительный анализ эффективности программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с миомой матки и/или генитальным эндометриозом

	Группа сравнения	Подгруппа 1	Подгруппа 2	Подгруппа 3	Подгруппа 4	p	$\chi^2$ , или двусторонний критерий Фишера
	к	1	2	3	4		
Частота наступления клинической беременности	45,8% (88/192)	35,1% (60/171)	43,6% (61/140)	31,8% (35/110)	30,9% (107/346)	к-1 <b>0,042</b> к-2 0,7 к-3 <b>0,04</b> к-4 <b>0,01</b>	к-1 <b>4,32</b> к-2 0,17 к-3 <b>5,69</b> к-4 <b>11,88</b>
Частота наступления клинической беременности у женщин не старше 35 лет	54,3% 70/129	40,4% 42 / 104	51,1% 45 / 88	36,4% 24 / 66	36,9% 82 /222	к-1 <b>0,047</b> к-2 0,7 к-3 <b>0,02</b> к-4 <b>0,02</b>	к-1 <b>4,44</b> к-2 0,21 к-3 <b>5,6</b> к-4 <b>9,98</b>
Частота наступления клинической беременности у женщин старше 35 лет	28,6% 18/63	26,9% 18 /67	30,8% 16 / 52	25,0% 11 /44	20,2% 25/ 124	к-1 0,8 к-2 0,8 к-3 0,8 к-4 0,2	к-1 0,05 к-2 0,07 к-3 0,17 к-4 1,67
Частота родов	29,7% 57/192	22,8% 39/ 171	19,3% 27 / 140	15,5% 17/ 110	17,1% 59 / 346	к-1 0,15 к-2 <b>0,04</b> к-3 <b>0,006</b> к-4 <b>0,001</b>	к-1 2,2 к-2 <b>4,64</b> к-3 <b>7,66</b> к-4 <b>11,66</b>
Частота родов у женщин не старше 35 лет	36,4% 47/129	30,8% 32/ 104	28,4% 25 / 88	24,2% 16 / 66	24,3% 54 / 222	к-1 0,4 к-2 0,2 к-3 0,1 к-4 <b>0,02</b>	к-1 0,82 к-2 1,52 к-3 2,97 к-4 <b>5,84</b>

Частота родов у женщин старше 35 лет	15,9%	10,4%	3,8%	2,3%	4,0%	к-1 0,4	к-1 0,84
	10/63	7/ 67	2 / 52	1 / 44	5 / 124	к-2 <b>0,045</b>	к-2 <b>4,41</b>
						к-3 <b>0,02</b>	к-3 <b>5,2</b>
						к-4 <b>0,008</b>	к-4 <b>7,94</b>

Достоверное снижение частоты наступления беременности определено для женщин с миомой матки - ОШ 0,64, ДИ 0,42-0,98, для женщин с НГЭ III-IV степени, ОШ 0,55, ДИ 0,34-0,9, для женщин с сочетанием миомы матки и генитального эндометриоза ОШ 0,53, ДИ 0,37-0,76,  $p < 0,05$ ; для женщин с НГЭ I-II степени отличий от показателя группы сравнения не выявлено, ОШ 0,91, ДИ 0,59-1,41,  $p > 0,05$ ;

Для выявления факторов, ассоциированных с результативностью программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) проведен сравнительный анализ клиническо-анамнестических данных у женщин контрольной и основной групп в зависимости от результата программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) – наступления клинической беременности.

### **Сравнительная характеристика факторов, влияющих на результаты программ ЭКО у женщин группы сравнения.**

У женщин группы сравнения при анализе зависимости от наступления беременности после исследуемого цикла ЭКО (ЭКО+ИКСИ) отличий по характеристикам гинекологического и соматического анамнеза не выявлено, также не имела достоверных отличий частота факторов бесплодия. У женщин с успешным завершением программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) ожидаемо определен достоверно ниже возраст по сравнению с женщинами с неудачей ( $31,0 \pm 4,1$  и  $32,6 \pm 4,8$  лет соответственно,  $p = 0,03$ ), а показатели овариального резерва – выше (уровень АМГ и число антральных фолликулов) (таблица 17).

При сравнительной оценке количества оперативных вмешательств на органах малого таза и числа неудачных программ ВРТ в анамнезе у женщин с наступившей после программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) беременностью и у женщин с неудачей отличий не выявлено.

Оценка характеристик результативности цикла стимуляции суперовуляции и эмбриологического этапа показала, что достоверно значимое влияние имеют количественные показатели – количество полученных ооцитов, двупронуклеарных зигот, эмбрионов оптимального качества, тогда как частота получения эмбрионов удовлетворительного качества и величина М-эхо в день переноса эмбрионов не отличались в зависимости от исхода программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) (таблица 17).

Таблица 17

Оценка результативности этапа стимуляции и эмбриологического этапа циклов ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин группы сравнения в зависимости от наступления беременности

	Беременность не наступила				Клиническая беременность				p
	N	Media n	LQ	UQ	N	Media n	LQ	UQ	
<b>Возраст</b>	95	33,0	29,0	36,0	95	31,0	28,0	33,0	0,03
<b>ЧАФ</b>	95	10,0	7,0	11,0	95	11,0	9,0	14,0	0,005
<b>АМГ</b>	95	2,0	2,0	1,0	3,0	4,0	2,0	4,0	0,008
сумм. доза препаратов ФСГ	95	1600	1350,0	2025,0	95	1537,5	1200,0	1775,0	0,065
<b>Количество полученных ооцитов</b>	95	9,0	6,0	13,0	95	12,0	9,0	15,0	0,0003
<b>Количество двупронуклеарных зигот</b>	95	5,0	3,0	8,0	95	8,0	6,0	10,0	0,00001
<b>Отношение количества двупронуклеарных зигот к количеству зрелых зрелых ооцитов, %</b>	67	80,0	66,7	90,9	55	84,6	72,7	100,0	0,049
<b>Количество эмбрионов оптимального качества на 4 сутки культивирования</b>	73	4,0	2,0	6,0	82	6,0	4,0	7,0	0,024
Частота получения эмбрионов удовлетворительного качества, %	73	75,0	57,0	100,0	82	66,7	53,3	87,5	0,1

Величина М-эхо в день ПЭ	95	10,0	8,0	11,0	94	10,0	9,0	11,0	0,06
--------------------------	----	------	-----	------	----	------	-----	------	------

Проведенный корреляционный анализ с использованием критериев Спирмена выявил достоверную отрицательную корреляцию возраста с наступлением беременности у женщин в группе сравнения ( $r_s = -0,16$ ,  $p = 0,03$ ) и достоверную положительную корреляцию с числом антральных фолликулов ( $r_s = 0,2$ ,  $p = 0,005$ ), числом полученных ооцитов ( $r_s = 0,26$ ,  $p = 0,0002$ ), количеством двупронуклеарных зигот ( $r_s = 0,32$ ,  $p = 0,048$ ) и количеством эмбрионов удовлетворительного качества на 4 сутки культивирования ( $r_s = 0,24$ ,  $p = 0,002$ ).

### **Сравнительная характеристика факторов, влияющих на результаты программ ЭКО у женщин основной группы**

При сравнении среднего возраста женщин в основной группе с завершением беременности после ЭКО (ЭКО+ИКСИ) родами с аналогичным показателем у женщин с неудачей, выявлены достоверные отличия - 32 и 35 лет ( $p < 0,001$ ). Также при завершении беременности родами было достоверно большее число антральных фолликулов перед началом протокола, тогда как уровень гонадотропинов и АМГ достоверно не отличался (таблица 18).

Таблица 18

Сравнительная характеристика параметров овариального резерва в зависимости от частоты родов после программы ЭКО.

Фактор	Беременность не наступила			Беременность наступила			p
	25%	М	75%	25%	М	75%	
ФСГ	5.40	6.75	8.31	5.59	6.44	8.11	0.78
ЛГ	3.40	4.49	6.20	3.58	4.85	6.34	0.30
Эстрадиол	63.52	106.13	165.09	46.80	100.97	132.00	0.08
АМГ	0.80	1.15	2.10	1.00	1.50	2.40	0.15
<b>Число антральных фолликулов</b>	5.00	<b>7.00</b>	9.00	6.00	<b>9.00</b>	11.00	<b>0</b>

Сниженный овариальный резерв закономерно ассоциирован с неудачами ЭКО (17% при неудачных исходах и 10% при положительном результате,  $p=0,044$ ).

При положительных результатах ЭКО наибольшее число случаев связано с переносом 2 эмбрионов (по сравнению с переносом 1 эмбриона).

В успешных циклах ЭКО отмечена более высокая частота проведения криоконсервации эмбрионов - 56%, тогда как в протоколах завершившихся неудачей частота криоконсервации составила 36% ( $p<0,0001$ ).

При оценке показателей проведенного цикла ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с наступившей после протокола беременностью выявлено, что при меньшем количестве гонадотропинов, затраченных на стимуляцию, достоверно больше количество полученных ооцитов, в том числе зрелых, и количество оплодотворившихся зигот, тогда как частота оплодотворения не отличается (таблица 19).

Таблица 19

Сравнение результатов проведения программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин основной группы в зависимости от частоты наступления беременности

Фактор	Беременность не наступила			Беременность наступила			p
	25%	М	75%	25%	М	75%	
<b>Суммарная доза препаратов ФСГ</b>	1500.00	<b>1950.00</b>	2475.00	1387.5	<b>1675.00</b>	2062.5	<b>0</b>
Длительность стимуляции, дни	8,00	9.00	10,00	8.00	9.00	10.00	0.29
<b>Фолликулов перед ТВП</b>	4,00	<b>7.00</b>	11,00	8.00	<b>10.00</b>	14.00	<b>0.00</b>
<b>Ооцитов получено</b>	3.0	<b>7.00</b>	10.0	6.00	<b>9.00</b>	13.00	<b>0.00</b>
<b>Зрелых ооцитов</b>	2.00	<b>4.50</b>	8.00	5.00	<b>7.00</b>	11.00	<b>0.00</b>
Частота получения зрелых ооцитов	66.70	83,30	100.00	63.05	85,7	94.70	0,94
<b>Количество оплодотв. зигот</b>	2.00	<b>5.00</b>	8.00	5.00	<b>7.00</b>	10.00	<b>0.00</b>
<b>Количество зигот 2р</b>	2.00	<b>4.00</b>	6.00	3.75	<b>5.00</b>	7.00	<b>0.00</b>

Частота оплодотворения	50.00	72,7	100.00	66.7	80.00	92.9	0.27
Количество эмбрионов оптимального качества на 3 сутки	2.00	4.00	6.00	3.00	4.00	6.00	0.20
Количество эмбрионов оптимального качества на 4 сутки	2.00	4.00	6.00	3.00	4.00	6.00	0.11
<b>Толщина эндометрия в день ПЭ</b>	8.00	<b>9.00</b>	10.00	9.00	<b>10.00</b>	10.00	<b>0.00</b>

### **Сравнительная характеристика факторов, влияющих на результаты программ ЭКО у женщин с миомой матки**

Для женщин с миомой матки вероятность наступления беременности снижалась при эндокринном факторе бесплодия (ОШ 0,57 (ДИ 0,33 – 0,99),  $p < 0,05$ , тогда как наличие мужского фактора бесплодия как основного показания к программам ВРТ ассоциировалось с повышением вероятности наступления беременности (ОШ=2,1 (ДИ 1,24-3,56,  $p < 0,01$ ), а трубный фактор бесплодия не оказывал значимого влияния на результат (ОШ 0,66 (ДИ 0,39-1,11),  $p = 0,14$ ). Таким образом, повышение частоты ановуляции и соответственно регулярное отсутствие секреторной трансформации эндометрия в анамнезе - фактор негативного прогноза эффективности программ ВРТ для женщин с миомой матки.

При проведении сравнительной оценки количества операций на органах малого таза, количества операций на яичниках, числа неудачных программ ВРТ ранее у женщин с наступившей после программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) беременностью и у женщин с неудачей отличий не выявлено.

Зависимость частоты наступления беременности от локализации узлов миомы матки показана при наличии узлов интрамуральной локализации - у женщин с узлами интрамуральной локализации вероятность наступления беременности снижалась (таблица 20).

Таблица 20

Наличие узлов миомы матки интрамуральной и субсерозной локализации и частота наступления беременности (использован критерий Pearson Chi-square)

	ОШ (95% ДИ)	p
Узлы миомы матки субсерозной локализации	1,2 (0,71-2,01)	0,503
Узлы миомы матки интрамуральной локализации	0,53 (0,31-0,93)	0,025
Множественная миома матки	0,41 (0,18-0,95)	0,037

Наличие аденомиоза также выступает фактором негативного прогноза наступления клинической беременности ОШ 0,2 (0,04-0,91),  $p < 0,05$ ).

У женщин, которым в анамнезе была выполнена консервативная миомэктомия узлов интрамуральной локализации беременность наступала реже по сравнению с женщинами без консервативной миомэктомии в анамнезе (17,4% и 29,4% соответственно,  $p = 0,02$ ), ОШ 0,51 (0,29-0,89,  $p = 0,018$ ), рисунок 4.



\*-  $p < 0,05$

Рисунок 4

Частота наступления беременности у женщин с миомой матки в зависимости от выполнения миомэктомии в анамнезе

Определено, что возраст женщин с наступившей беременностью был достоверно ниже по сравнению с женщинами с неудачным исходом. ИМТ не оказал значимого влияния на частоту наступления беременности, женщин с ИМТ более 35 в группе не было. Число антральных фолликулов и уровень антимюллеровского гормона у женщин с удачным завершением программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) достоверно превышали этот показатель у женщин с неудачей, основные показатели эффективности стимуляции суперовуляции также имели достоверные отличия в зависимости от исхода программы – суммарная доза препаратов ФСГ ниже, количество полученных ооцитов, двупронуклеарных зигот, эмбрионов хорошего качества выше у женщин с наступившей беременностью, при этом показатели эффективности оплодотворения - частота оплодотворения (отношение количества двупронуклеарных зигот к количеству ооцитов стадии МII), частота получения эмбрионов удовлетворительного качества не отличались (таблица 21).

Таблица 21

Оценка результативности циклов ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с миомой матки в зависимости от наступления беременности

	Беременность не наступила				Клиническая беременность				
	N	Median	LQ	UQ	N	Median	LQ	UQ	p
<b>Возраст</b>	<b>147</b>	<b>38,0</b>	<b>34,0</b>	<b>41,0</b>	<b>103</b>	<b>34,0</b>	<b>31,0</b>	<b>37,0</b>	<b>0</b>
<b>КАФ</b>	<b>147</b>	<b>7,0</b>	<b>5,0</b>	<b>9,0</b>	<b>103</b>	<b>9,0</b>	<b>6,0</b>	<b>11,0</b>	<b>0,0004</b>
АМГ	147	2,0	1,0	2,0	103	2,0	1,0	4,0	0,06
<b>сумм. доза препаратов ФСГ, МЕ</b>	<b>147</b>	<b>1875,0</b>	<b>1500,0</b>	<b>2475,0</b>	<b>103</b>	<b>1750,0</b>	<b>1350,0</b>	<b>2175,0</b>	<b>0,025</b>
<b>Количество полученных ооцитов</b>	<b>147</b>	<b>7,0</b>	<b>4,0</b>	<b>10,0</b>	<b>103</b>	<b>10,0</b>	<b>7,0</b>	<b>15,0</b>	<b>0,000001</b>
<b>Количество двупронуклеарных зигот</b>	<b>147</b>	<b>4,0</b>	<b>2,0</b>	<b>6,0</b>	<b>103</b>	<b>6,0</b>	<b>4,000</b>	<b>8,0</b>	<b>0,000008</b>
Отношение количества	98	70,5	50,0	100,0	84	79,9	60,0	100,0	0,18

двупронуклеарных зигот к количеству зрелых зрелых ооцитов									
<b>Количество эмбрионов оптимального качества на 3 сутки культивирования</b>	<b>143</b>	<b>3,0</b>	<b>2,0</b>	<b>5,0</b>	<b>99</b>	<b>4,0</b>	<b>3,000</b>	<b>6,0</b>	<b>0,0001</b>
<b>Количество эмбрионов оптимального качества на 4 сутки культивирования</b>	<b>82</b>	<b>3,0</b>	<b>2,0</b>	<b>5,0</b>	<b>78</b>	<b>4,5</b>	<b>3,000</b>	<b>6,0</b>	<b>0,000002</b>
Частота получения эмбрионов удовлетворительного качества, %	84	75,0	54,5	100,0	82	80,0	66,7	100,0	0,08
<b>Величина М-эхо в день ПЭ</b>	<b>143</b>	<b>9,0</b>	<b>8,0</b>	<b>10,0</b>	<b>103</b>	<b>10,0</b>	<b>8,5</b>	<b>11,0</b>	<b>0,001</b>

Корреляционный анализ с расчетом коэффициента Spearman выявил достоверную негативную связь с наступлением клинической беременности возраста женщин с миомой матки ( $r_s = -0,34$ ,  $p = 0$ ) и положительную связь ЧАФ ( $r_s = 0,23$ ,  $p < 0,001$ ), числа полученных ооцитов ( $r_s = 0,31$ ,  $p < 0,001$ ), количества двупронуклеарных зигот ( $r_s = 0,28$ ,  $p < 0,001$ ), количества эмбрионов удовлетворительного качества на 4 сутки культивирования ( $r_s = 0,38$ ,  $p < 0,0001$ ), а также – величины М-эхо в день переноса эмбрионов ( $r_s = 0,21$ ,  $p = 0,001$ ).

### **Сравнительная характеристика факторов, влияющих на результаты программ ЭКО у женщин с наружным генитальным эндометриозом I-II степени.**

У женщин с беременностью в итоге цикла ЭКО (ЭКО+ИКСИ) в отличие от женщин с неудачным исходом достоверно ниже определен возраст ( $31,8 \pm 3,8$  и  $34,6 \pm 4,9$  года соответственно,  $p < 0,0001$ ). Отличий по показателям АМГ и числа антральных фолликулов не выявлено. Наличие мужского фактора бесплодия как показания к программам ВРТ ассоциировалось с

повышением вероятности наступления беременности (ОШ=1,9 (ДИ 1,08-3,36,  $p<0,01$ ), как и трубный фактор бесплодия (ОШ 2,03 (ДИ 1,16-3,56),  $p<0,05$ ). Наличие аденомиоза выступило фактором негативного прогноза (ОШ 0,2 (ДИ 0,04-0,91),  $p<0,05$ ).

У женщин с НГЭ I-II степени с неудачей исследуемой программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) определено достоверно большее число операций на яичниках в анамнезе ( $0,3\pm 0,06$ ) по сравнению с женщинами с наступившей беременностью ( $0,15\pm 0,04$ ),  $p=0,02$ .

При оценке показателей эффективности стимуляции суперовуляции и эмбриологического этапов – аналогично с показателями у женщин группы контроля достоверно значимо отличались при положительном исходе программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) количественные показатели (количество полученных ооцитов, двупронуклеарных зигот, эмбрионов оптимального качества), при этом частота получения эмбрионов оптимального качества не отличалась у женщин с различными исходами программ. Надо отметить, что значимым фактором выявлена величина М-эхо в день переноса эмбрионов (М 9,0 и 10,0 мм при неудаче и при наступлении беременности соответственно,  $p=0,0003$ ) (таблица 22). В отличие от женщин группы сравнения, у женщин с НГЭ I-II ст. выявлены отличия по суммарной дозе препаратов ФСГ, затраченных на стимуляцию – при успешном результате доза определена меньше по сравнению с неудачным исходом (М 1650,0 МЕ и 1875,0 МЕ соответственно,  $p=0,008$ ).

Таблица 22

Оценка результативности циклов ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с НГЭ I-II степени в зависимости от наступления беременности (использован критерий Манн-Уитни)

	Беременность не наступила				Клиническая беременность				p
	N	Median	LQ	UQ	N	Median	LQ	UQ	
<b>Возраст, лет</b>	<b>117</b>	<b>34,0</b>	<b>32,0</b>	<b>38,0</b>	<b>90</b>	<b>32,0</b>	<b>29,0</b>	<b>34,0</b>	<b>&lt;0,001</b>
ЧАФ	117	8,0	5,0	11,0	90	9,0	6,0	11,0	0,17
АМГ, нг/мл	117	2,0	1,0	3,0	90	2,0	1,0	4,0	0,2
<b>сумм. доза препаратов ФСГ, МЕ</b>	<b>117</b>	<b>1875,0</b>	<b>1500,0</b>	<b>2400,0</b>	<b>90</b>	<b>1650,0</b>	<b>1425,0</b>	<b>1975,0</b>	<b>0,008</b>
<b>Количество полученных ооцитов</b>	<b>115</b>	<b>6,0</b>	<b>3,0</b>	<b>11,0</b>	<b>90</b>	<b>9,0</b>	<b>4,0</b>	<b>12,0</b>	<b>0,01</b>
<b>Количество двупронуклеарных зигот</b>	<b>111</b>	<b>3,0</b>	<b>2,0</b>	<b>5,0</b>	<b>90</b>	<b>5,0</b>	<b>3,0</b>	<b>7,0</b>	<b>0,0004</b>
Отношение количества двупронуклеарных зигот к количеству зрелых зрелых ооцитов, %	66	71,4	50,0	100,0	58	83,3	60,0	100,0	0,16
<b>Количество эмбрионов оптимального качества на 3 сутки культивирования</b>	<b>91</b>	<b>3,0</b>	<b>2,0</b>	<b>5,0</b>	<b>74</b>	<b>4,0</b>	<b>3,0</b>	<b>7,0</b>	<b>0,002</b>
<b>Количество эмбрионов оптимального качества на 4 сутки культивирования</b>	<b>63</b>	<b>4,0</b>	<b>3,0</b>	<b>6,0</b>	<b>61</b>	<b>5,0</b>	<b>3,0</b>	<b>6,0</b>	<b>0,024</b>
Частота получения эмбрионов удовлетворительного качества, %	66	83,3	60,0	100,0	62	80,0	38,5	100,0	0,36
<b>Величина М-эхов в день ПЭ</b>	<b>105</b>	<b>9,0</b>	<b>8,0</b>	<b>10,0</b>	<b>90</b>	<b>10,0</b>	<b>9,0</b>	<b>10,0</b>	<b>0,0003</b>

Корреляционный анализ с расчетом коэффициента Spearman выявил достоверную негативную связь с наступлением клинической беременности возраста женщин с НГЭ I-II степени ( $r_s=-0,3$ ,  $p<0,001$ ) и не выявил

зависимости от ЧАФ, при этом достоверная положительная корреляция выявлена по числу полученных ооцитов ( $r_s=0,2$ ,  $p<0,01$ ), количеству двупронуклеарных зигот ( $r_s=0,25$ ,  $p<0,001$ ), количеству эмбрионов удовлетворительного качества на 4 сутки культивирования ( $r_s=0,21$ ,  $p=0,02$ ), а также – величины М-эхо в день переноса эмбрионов ( $r_s=0,26$ ,  $p<0,001$ ).

### **Сравнительная характеристика факторов, влияющих на результаты программ ЭКО у женщин с наружным генитальным эндометриозом III-IV степени.**

У женщин с тяжелыми формами НГЭ фактором положительного прогноза в отношении наступления беременности было наличие мужского фактора как показания к ВРТ (ОШ 2,83; ДИ 1,19-6,7,  $p=0,017$ ).

Возраст не определен как фактор, достоверно влияющий на результативность программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) ( $p=0,059$ ).

У женщин с НГЭ III-IV степени неудача программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) отмечена при достоверно большем числе неудач программ ВРТ в анамнезе по сравнению с женщинами с наступившей беременностью ( $0,3\pm 0,11$  и  $0,5\pm 0,16$ ,  $p=0,04$ ).

Число операций на яичниках у женщин с неудачей программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) с НГЭ III-IV степени было достоверно ниже, чем у женщин контрольной группы ( $0,3\pm 0,1$  и  $0,9\pm 0,1$ ,  $p=0,00003$ ).

Также как и у женщин с НГЭ I-II степени достоверные отличия в зависимости от результативности получены по количественным параметрам стимуляции и эмбриологического этапа – при неудаче программы суммарная доза препаратов ФСГ достоверно выше, количество полученных ооцитов, двупронуклеарных зигот, эмбрионов оптимального качества – достоверно ниже чем у женщин с наступившей беременностью. Значимое достоверное отличие получено по величине М-эхо (больше у женщин с наступившей беременностью) (таблица 23).

Таблица 23

Оценка результативности циклов ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с НГЭ III-IV степени в зависимости от наступления беременности (использован критерий Манн-Уитни)

	Беременность не наступила				Клиническая беременность				p
	N	Median	LQ	UQ	N	Median	LQ	UQ	
Возраст, лет	60	34,0	30,0	36,0	36	32,5	28,5	35,0	0,059
<b>ЧАФ</b>	<b>60</b>	<b>6,0</b>	<b>1,0</b>	<b>13,0</b>	<b>36</b>	<b>8,5</b>	<b>2,0</b>	<b>18,0</b>	<b>0,005</b>
АМГ, нг/мл	60	1,0	1,0	2,0	36	1,0	1,0	3,0	0,04
<b>сумм. доза препаратов ФСГ, МЕ</b>	<b>60</b>	<b>2100,0</b>	<b>1600,0</b>	<b>2650,0</b>	<b>36</b>	<b>1575,0</b>	<b>1350,0</b>	<b>2100,0</b>	<b>0,007</b>
<b>Количество полученных ооцитов</b>	<b>58</b>	<b>5,0</b>	<b>2,0</b>	<b>8,0</b>	<b>36</b>	<b>8,0</b>	<b>4,0</b>	<b>12,0</b>	<b>0,004</b>
<b>Количество двупронуклеарных зигот</b>	<b>56</b>	<b>2,0</b>	<b>1,5</b>	<b>5,0</b>	<b>36</b>	<b>5,0</b>	<b>2,0</b>	<b>7,5</b>	<b>0,012</b>
Отношение количества двупронуклеарных зигот к количеству зрелых ооцитов, %	41	66,7	50,0	87,5	24	77,5	68,35	100,0	0,19
<b>Количество эмбрионов оптимального качества на 3 сутки культивирования</b>	<b>46</b>	<b>2,5</b>	<b>1,0</b>	<b>5,0</b>	<b>35</b>	<b>4,0</b>	<b>2,0</b>	<b>6,0</b>	<b>0,027</b>
<b>Количество эмбрионов оптимального качества на 4 сутки культивирования</b>	<b>32</b>	<b>3,5</b>	<b>1,0</b>	<b>4,5</b>	<b>22</b>	<b>5,0</b>	<b>4,0</b>	<b>7,0</b>	<b>0,003</b>
Частота получения эмбрионов удовлетворительного качества, %	32	85,7	57,8	100,0	24	80,0	70,7	100,0	0,68
<b>Величина М-эхо в день ПЭ</b>	<b>54</b>	<b>9,0</b>	<b>8,0</b>	<b>10,0</b>	<b>35</b>	<b>10,0</b>	<b>9,0</b>	<b>11,0</b>	<b>0,0006</b>

Корреляционный анализ не выявил достоверную связь возраста женщин с НГЭ III-IV степени с наступлением клинической беременности, тогда как ЧАФ положительно коррелировало с успехом программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ)

( $r_s=0,29$ ,  $p=0,004$ ), также как число полученных ооцитов ( $r_s=0,3$ ,  $p=0,004$ ), количество двупронуклеарных зигот ( $r_s=0,26$ ,  $p=0,01$ ), количества эмбрионов удовлетворительного качества на 4 сутки культивирования ( $r_s=0,41$ ,  $p=0,002$ ) и величина М-эхо в день переноса эмбрионов ( $r_s=0,37$ ,  $p<0,001$ ).

### **Сравнительная характеристика факторов, влияющих на результаты программ ЭКО у женщин при сочетании миомы матки и наружного генитального эндометриоза**

Фактором негативного прогноза в отношении наступления беременности выявлено проведение в анамнезе консервативной миомэктомии по поводу узлов интрамуральной локализации (ОШ 0,4, ДИ 0,19-0,84)  $p=0,014$ ).

В зависимости от результата программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) достоверно отличался возраст (М 36,0 и 33,5 лет при неудаче и у женщин с наступившей беременностью соответственно,  $p=0,0004$ ).

У женщин с сочетанием миомы матки и генитального эндометриоза неудача программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) отмечена при достоверно большем числе операций на органах малого таза в анамнезе по сравнению с женщинами с наступившей беременностью ( $1,8\pm 0,1$  и  $1,5\pm 0,1$ ,  $p=0,04$ ).

При анализе эффективности этапа стимуляции суперовуляции – при неудачном завершении программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) суммарная доза препаратов ФСГ определена достоверно выше, количество двупронуклеарных зигот и эмбрионов оптимального качества на 3 сутки культивирования – меньше по сравнению с женщинами с наступившей беременностью (таблица 24). При этом частота получения эмбрионов удовлетворительного качества и величина М-эхо в день переноса эмбрионов не отличались – сопоставимое качество эмбрионов и толщина эндометрия не определяют результативность программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) для женщин с сочетанием миомы матки и

генитального эндометриоза, определяя значимость иных показателей – снижения числа получаемых ооцитов и посттрансферного этапа.

Таблица 24

Оценка результативности циклов ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с миомой матки и генитальным эндометриозом в зависимости от наступления беременности (использован критерий Манн-Уитни)

	Беременность не наступила				Клиническая беременность				p
	N	Median	LQ	UQ	N	Median	LQ	UQ	
<b>Возраст, лет</b>	<b>120</b>	<b>36,0</b>	<b>33,0</b>	<b>37,0</b>	<b>70</b>	<b>33,5</b>	<b>31,0</b>	<b>35,0</b>	<b>0,0004</b>
<b>ЧАФ</b>	<b>120</b>	<b>6,5</b>	<b>4,0</b>	<b>9,0</b>	<b>70</b>	<b>7,0</b>	<b>6,0</b>	<b>10,0</b>	<b>0,026</b>
<b>АМГ, нг/мл</b>	<b>120</b>	<b>2,0</b>	<b>1,0</b>	<b>3,0</b>	<b>70</b>	<b>2,0</b>	<b>1,0</b>	<b>4,0</b>	<b>0,04</b>
<b>сумм. доза препаратов ФСГ, МЕ</b>	<b>117</b>	<b>1950,0</b>	<b>1500,0</b>	<b>2525,0</b>	<b>70</b>	<b>1750,0</b>	<b>1350,0</b>	<b>2025,0</b>	<b>0,005</b>
Количество полученных ооцитов	117	6,0	2,0	10,0	70	7,0	4,0	10,0	0,111
<b>Количество двупронуклеарных зигот</b>	<b>114</b>	<b>3,0</b>	<b>1,0</b>	<b>6,0</b>	<b>70</b>	<b>5,0</b>	<b>3,0</b>	<b>6,0</b>	<b>0,022</b>
Отношение количества двупронуклеарных зигот к количеству зрелых зрелых ооцитов, %	84	71,0	35,4	100,0	48	80,0	60,0	100,0	0,04
<b>Количество эмбрионов оптимального качества на 3 сутки культивирования</b>	<b>89</b>	<b>4,0</b>	<b>1,0</b>	<b>6,0</b>	<b>65</b>	<b>3,0</b>	<b>3,0</b>	<b>5,0</b>	<b>0,027</b>
Количество эмбрионов оптимального качества на 4 сутки культивирования	44	4,0	2,0	6,0	45	4,0	3,0	5,0	0,61
Частота получения эмбрионов удовлетворительного качества, %	52	75,7	50,0	100,0	45	75,0	57,1	100,0	0,32
Величина М-эхо в день ПЭ	97	9,0	8,0	10,0	70	9,5	8,0	10,0	0,17

Корреляционный анализ выявил достоверную негативную связь с наступлением клинической беременности возраста женщин имеющих сочетание миомы матки с НГЭ ( $rs=-0,26$ ,  $p<0,001$ ) и положительную связь ЧАФ ( $rs=0,16$ ,  $p=0,03$ ), количества двупронуклеарных зигот, количества эмбрионов удовлетворительного качества на 4 сутки культивирования ( $rs=0,17$ ,  $p=0,02$ ); величина М-эхо в день переноса эмбрионов с результатом программы корреляцию не имела ( $rs=0,11$ ,  $p=0,17$ ).

При неудаче программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) число операций на органах малого таза в анамнезе у женщин с НГЭ и у женщин с сочетанием миомы матки и генитального эндометриоза определено достоверно больше по сравнению с числом у женщин группы сравнения (таблица 25).

Таблица 25

Сравнительный анализ количества операций на органах малого таза у женщин контрольной и основной групп с неудачным исходом программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ)

	Группа сравнения	подгруппа 1	подгруппа 2	подгруппа 3	подгруппа 4	p, Kruskal-Wallis test
n	211	194	154	141	388	
Количество операций на органах малого таза	1,2±0,1	1,3±0,09	1,6±0,11	1,7±0,1	1,8±0,1	0 к-1 1,0 к-2 0,01 к-3 0,006 к-4 0,0002

### 3.1.3. Оценка влияния исследуемых факторов на результаты программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) с помощью методов дискриминантного анализа

Для оценки влияния исследуемых заболеваний на исходы программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) проведен дискриминантный анализ и определены коэффициенты канонической корреляции. Все исследуемые заболевания

негативно влияли на исход программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ), наиболее выраженное негативное действие оказывает интрамуральная форма миомы матки, НГЭ III-IV ст., ретроцервикальный эндометриоз (таблицы 26, 27).

Таблица 26

Величины канонических весов для исходных характеристик

	Y
возраст	0.013
Субсерозная форма миомы матки	0.031
Интрамуральная форма миомы матки	0.101
Множественная миома матки	0.023
Аденомиоз	0.021
НГЭ I ст.	0.025
НГЭ II ст.	0.052
НГЭ III ст.	0.083
НГЭ IV ст.	0.083
Ретроцервикальный эндометриоз	-0,145
Эндометриоидные кисты	0.026
Простая гиперплазия эндометрия без атипии в анамнезе	0.029

Таблица 27

Итоговые характеристики для оценки канонических весов

	X
Ооцитов получено при ТВП	-0.003
Зрелых ооцитов получено при ТВП	-0.008
Клинически диагностированная беременность после ЭКО	-0.024
Роды после данного цикла ЭКО	-0.057

Таким образом, миома матки и генитальный эндометриоз определяются как факторы, оказывающие негативное влияние на достижение наибольшей частоты клинически диагностированной беременности и родов в основной группе.

Для иллюстрации роли исследуемых факторов в достижении итоговых характеристик представлен график канонических величин (рисунок 5).

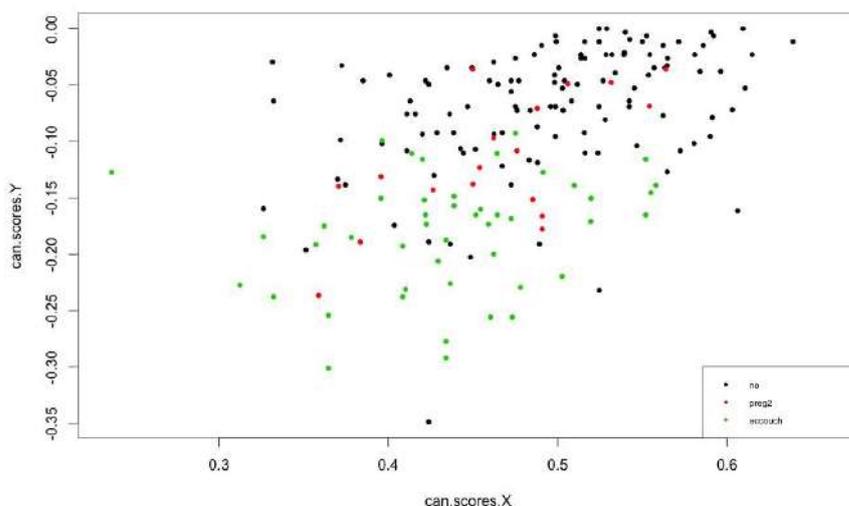


Рисунок 5  
График канонических величин

С целью выявить наиболее значимые факторы, влияющие на результаты программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ), проведено изучение значений признаков в основной группе. Выявлено, что наличие НГЭ III ст. и множественной миомы матки негативно коррелирует с результатами ВРТ: наступлением биохимической, клинической беременности и родов (таблица 28). В анализ по наступлению биохимической беременности включены только женщины, у которых в последующем не было верифицировано наступление клинической беременности; аналогично – при анализе частоты наступления клинической беременности учтены только случаи, не завершившиеся родами. Выявлено достоверное изменение результатов программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) в зависимости от наличия НГЭ III ст. Из приведенного анализа видно, что значительная часть потерь беременности при НГЭ происходит после клинической верификации беременности, приводя к значительному снижению частоты родов.

Таблица 28

Сравнение частоты различных исходов программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) в зависимости от наличия НГЭ III ст.

	Без НГЭ III ст.		НГЭ III ст.		$\chi^2$ , или двусторонний критерий Фишера	p
	n	%	n	%		
Отрицательный результат ЭКО (ЭКО+ИКСИ)	210	60.000	23	56.098	0,23	0,63
Биохимическая беременность	13	3.714	1	2.439	NA	1,0
Клиническая беременность	30	8.571*	10	24.390*	10	0,0016
Роды после ЭКО (ЭКО+ИКСИ)	97	27.714	7	17.073	1,62	0,2033

p=0,02

Также достоверно связано с негативными исходами ЭКО наличие множественной миомы матки (таблица 29). При миоме матки несмотря на значительный успех наступления биохимической беременности, потери беременности максимальные на раннем этапе – до визуализации плодного яйца (в период до 6 недель).

Таблица 29

Сравнение частоты различных исходов программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) в зависимости от наличия множественной миомы матки.

	Нет множественной миомы матки		Множественная миома матки		$\chi^2$ , или двусторонний критерий Фишера	p
	n	%	n	%		
Отрицательный результат ЭКО (ЭКО+ИКСИ)	213	58.356	20	76.923	2,75	0,0975

Биохимическая беременность	12	3.288	2	7.692	NA	0,2368
Клиническая беременность	40	10.959	0	0.000	NA	0,0929
Роды после ЭКО (ЭКО+ИКСИ)	100	27.397	4	15.385	NA	0,2508

$p=0,05$

При анализе негативного влияния сочетания двух факторов на исходы программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) выделены следующие сочетания (при  $p \leq 0,01$ ): множественная миома матки и аденомиоз, множественная миома матки и ретроцервикальный эндометриоз, аденомиоз и НГЭ III ст., множественная миома матки и аденомиоз.

Проведен автоматический множественный дискриминантный анализ влияния сочетания различных заболеваний органов репродуктивной системы из основной группы, в результате выделено 3 сочетания с отчетливым негативным влиянием на достижение результата в программах ЭКО (ЭКО+ИКСИ):

В популяции с сочетанием миомы матки и аденомиоза, а также с сочетанием миомы матки с НГЭ III-IV ст. выделены такие негативные факторы, как наличие аденомиоза, интрамуральной формы миомы матки, эндометриоидных кист и всех видов консервативной миомэктомии в анамнезе. При этом проведенное лечение при НГЭ оказало значимое положительное влияние на результат ЭКО; лечение препаратами аГнРГ и лечение препаратами синтетических гестагенов имело практически равные канонические веса (таблиц 30, рисунок 6). Фактор возраста при наличии миомы матки и аденомиоза при этом не выделяется как дискриминантная функция.

Таблица 30

Результаты множественного дискриминантного анализа факторов, определяющих положительный результат программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с миомой матки и генитальным эндометриозом

дискриминантная функция 1	LD1	дискриминантная функция 2	LD1
аденомиоз	-0.977	миома матки интрамуральная форма	-0.712
хр. эндометрит	-0.737	эндометриоидные кисты яичников	-1.878
гистероскопии в анамнезе	0.675	лечение НГЭ - препараты аГТ-РГ	2.608
колич. опер. в бр. полости	-0.868	лечение НГЭ - гестагены	2.038
колич. операций на яичниках	-0.989	мужской фактор бесплодия	1.803
оплодотворение методом ЭКО+ИКСИ	-0.851	количество эмбрионов оптимального качества на перенос	0.658
колич. факторов бесплодия	1.363		
трубный фактор	-1.514		
НГЭ как фактор бесплодия	-1.384		
идиопатическое бесплодие	-3.269		
эндокринное бесплодие	-1.564		
маточный фактор бесплодия	1.965		
другие причины бесплодия	5.058		
удаление узлов интрамуральной локализации в анамнезе	-1.956		
удаление узлов субмукозной локализации в анамнезе	-1.430		
удаление узлов субсерозной локализации в анамнезе	-1.413		
Криоконсервация ооцитов	0.958		

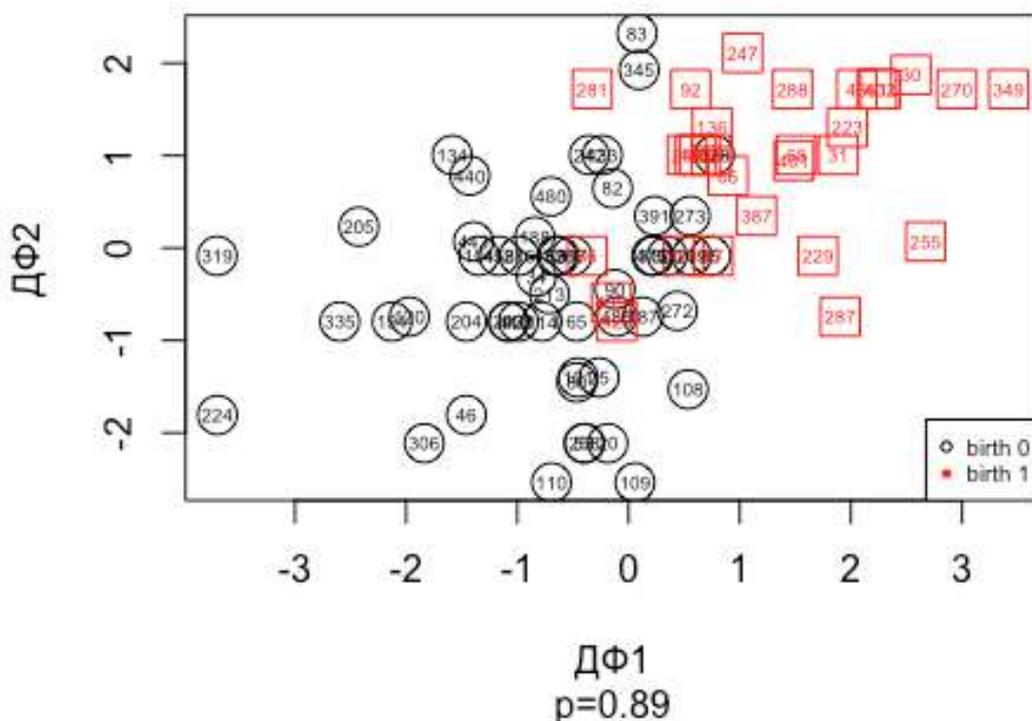


Рисунок 6

Распределение результатов программы ЭКО (роды) в зависимости от наличия различных факторов (дискриминатных функций, указанных в табл.)

Таким образом, миома матки и генитальный эндометриоз являются независимыми факторами снижения эффективности программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ). Эффективность программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) женщин с миомой матки составляет 35,1%, при тяжелых формах НГЭ – 31,8%, при сочетании миомы матки и генитального эндометриоза - 30,9%, что достоверно ниже при сравнении с женщинами без пролиферативных заболеваний, сопоставимых по возрасту и анамнезу – 45,8% ( $p<0,05$ ).

У женщин, оперированных по поводу тяжелых форм наружного генитального эндометриоза снижение эффективности программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) по частоте наступления клинической беременности определяется снижением показателей овариального резерва - снижением уровня АМГ при сравнении с женщинами без пролиферативных заболеваний ( $1,3\pm 0,24$  и  $2,64\pm 0,2$ , соответственно) и числа антральных фолликулов ( $7,18\pm 0,51$  и  $10,54\pm 0,29$ , соответственно), ( $p<0,05$ ), так как у женщин с НГЭ при стимуляции суперовуляции в протоколах ЭКО (ЭКО+ИКСИ) в 1,8 раза

снижено количество получаемых ооцитов, при сравнении с женщинами без пролиферативных заболеваний (4,8 и 8,6, соответственно ( $p < 0,005$ ), тогда как результативность оплодотворения и культивирования эмбрионов не нарушена, количество эмбрионов оптимального качества на 4 сутки достаточно (4,4 и 5,2, соответственно ( $p > 0,05$ )). Снижение эффективности программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ), определяемое по частоте наступления клинической беременности вероятно обусловлено посттрансферным взаимодействием бластоциты и эндометрия.

### **3.2 Результаты сравнительного клинико-anamнестического, ультразвукового и доплерометрического исследования миометрия и эндометрия у женщин с миомой матки и при сочетании миомы матки с аденомиозом**

Обследовано 87 женщин, которым в последствии было проведено оперативное вмешательство.

Общее обследование включало клинико-anamнестическое исследование, ультразвуковое исследование органов малого таза перед оперативным вмешательством, гистологическое исследование операционного материала.

Перед оперативным лечением с целью комплексной сравнительной характеристики состояния миометрия и эндометрия у женщин с миомой матки и при сочетании миомы матки с аденомиозом проведена оценка кровотока в бассейне маточной артерии.

Критерии включения в исследование:

- УЗИ исследование органов малого таза перед операцией
- доплерометрия кровотока в бассейне маточной артерии перед операцией
- верификация миомы матки и миомы матки в сочетании с диффузной формой аденомиоза по данным гистологического исследования операционного материала
- отсутствие признаков нарушения питания миоматозных узлов

- отсутствие признаков острого воспалительного процесса
- согласие на проведение исследования.

Критерии исключения:

- узловатая форма аденомиоза
- опухоли и опухолевидные образования яичников.
- злокачественные заболевания любой локализации

Показания к оперативному лечению: размеры миоматозных узлов, выраженные клинические проявления, субмукозная локализация миоматозного узла, планирование беременности, нарушение репродуктивной функции, синдром хронических тазовых болей.

В исследование включены больные, объем матки у которых (вычисленный на 3-5 день м.ц.) не превышал 160 куб.см. Диагноз миома матки и аденомиоз до оперативного вмешательства был основан на данных ультразвукового обследования.

Женщины, у которых при проведенном комплексном исследовании не выявлено других гиперпластических процессов матки, кроме миомы матки, составили основную группу (n= 47); женщины с сочетанием миомы матки и аденомиоза выделены в группу сравнения (n=40).

Контрольную группу составили 10 здоровых женщин репродуктивного возраста с регулярным менструальным циклом при отсутствии гинекологических заболеваний в анамнезе и в процессе профилактического обследования.

Возраст обследованных больных был в пределах 24-45 лет (в среднем  $37,5 \pm 4,7$  лет), в основной группе средний возраст составил  $39,8 \pm 4,3$  года, в группе сравнения –  $36,9 \pm 4,8$  лет; возраст женщин контрольной группы также достоверно не отличался и составил  $33,4 \pm 2,3$  года ( $p \geq 0,05$ ). Также не выявлено отличий в возрасте менархе между всеми сравниваемыми группами:  $13,3 \pm 0,1$  в основной группе,  $13,4 \pm 0,4$  в группе сравнения и  $12,9 \pm 0,6$  в контрольной группе ( $p \geq 0,05$ ).

При анализе характеристик менструального цикла выявлены достоверные отличия между группами по частоте нарушений менструального цикла – в группе сравнения достоверно чаще были отмечены аномальные маточные кровотечения ( $p > 0,05$ ) (таблица 31). По характеристикам гинекологического анамнеза, количеству беременностей достоверных отличий между группами не выявлено.

Таблица 31

Возрастная характеристика, паритет и гинекологический анамнез у женщин с миомой матки и при сочетании миомы матки с аденомиозом, использован  $\chi^2$ , или двусторонний критерий Фишера

	Основная группа	Группа сравнения
n	47	40
Регулярный м.ц., %	83	47,5*
Аномальные маточные кровотечения, %	7	52,5*
Средний возраст появления первых признаков заболевания, лет	$36,8 \pm 1,1$	$36,2 \pm 0,9$
Бесплодие, %	17,7	22,3
Первичное бесплодие, %	10,5	10,8
Вторичное бесплодие, %	7,3	6,1
Роды в анамнезе, %	74,5	72,5
Консервативная миомэктомия в анамнезе, количество женщин	2	4
Гормональная терапия в анамнезе, %	18,5	28,8
Хронический сальпингоофорит, %	31,9	35
Заболевания шейки матки	27,2	43,9

\* $p < 0,005$  при сравнении с основной группой

При сравнительном анализе параметров гинекологического анамнеза обращается на себя внимание достоверное повышение частоты аномальных маточных кровотечений у женщин при сочетании миомы матки и аденомиоза.

Среди перенесённых и сопутствующих экстрагенитальных заболеваний преобладали заболевания желудочно-кишечного тракта (37% и 34%), эндокринной системы и патология обмена веществ (15% и 19%), а также заболевания сердечно-сосудистой системы (7% и 5%), соответственно. Аппендэктомия в анамнезе была выполнена у 4 женщин основной группы и у 3 женщин группы сравнения; холецистэктомия ранее была выполнена у 1 женщины группы сравнения.

Частота анемии была достоверно выше в группе сравнения. Показаниями к оперативному вмешательству в основной группе явились: быстрый рост миомы матки, аномальные маточные кровотечения, планирование беременности, субмукозная локализация миоматозных узлов, наиболее частыми показаниями к операции в группе сравнения явились планирование беременности; аномальные маточные кровотечения, сочетание миомы матки с аденомиозом.

### **3.2.1. Результаты эхографического исследования органов малого таза у обследованных женщин перед операцией**

Ультразвуковое исследование и доплерометрия кровотока в бассейне маточной артерии проведены всем обследованным женщинам на 3-5 день менструального цикла и на 20-23 день менструального цикла при сохраненном менструальном цикле до оперативного вмешательства.

Ультразвуковые характеристики диффузной формы аденомиоза включали в себя: асимметрию стенок матки, гипоэхогенные участки в миометрии, линейную исчерченность, гиперэхогенные включения в миометрии и изменение соединительной зоны между миометрием и эндометрием (увеличение толщины до 3-4 мм), неоднородная толщина и структура.

Для последующего ИГХ исследования по результатам хирургического вмешательства состав сравниваемых групп был изменен. В основную группу

из группы сравнения дополнительно включили 4 женщины, у которых при макроскопическом осмотре и по результатам гистологического исследования признаки аденомиоза, выявленные при ультразвуковом исследовании, не подтвердились.

У большинства обследованных женщин основной группы и группы сравнения имела место множественная миома матки: у 68% женщин основной группы и 80% женщин группы сравнения выявлены множественные узлы миомы матки (с количеством узлов от 2 до 11). Интрамуральная миома матки была выявлена у 44 женщин основной группы и 38 женщин группы сравнения. Субсерозные узлы выявлены у 9 женщин основной группы и 4 женщин группы сравнения; субмукозная локализация узлов отмечена в 3 и 1 случае соответственно.

В таблице 32 представлены результаты биометрического эхографического исследования матки у женщин основной группы и группы сравнения, а также результаты исследования у здоровых женщин

Таблица 32

Сравнительная характеристика биометрических показателей тела матки и эндометрия у женщин с миомой матки и при сочетании миомы матки и аденомиоза на 3-5 день м.ц. по данным УЗИ исследования

	Размеры тела матки, см)			Объем тела матки, см <sup>3</sup>	Толщина эндометрия, см
	Длина	Передне-задний	Поперечный		
Контрольная группа (n=10)	4,5 ± 0,1	3,7 ± 0,1	4,2 ± 0,1	32,6 ± 3,2	0,53 ± 0,05
Основная группа (n=47)	6,9 ± 2,9	4,9 ± 1,1	7,3 ± 0,8*	115,9 ± 8,7*	0,51 ± 0,06
Группа сравнения (n=40)	7,7 ± 3,4	4,2 ± 1,5	6,4 ± 0,5*	104,7 ± 10,4*	0,55 ± 0,07

\*p<0,01 при сравнении с контрольной группой

Объем тела матки в исследуемых группах больных достоверно превышал аналогичный показатель у женщин контрольной группы. Толщина эндометрия в ранней фолликулярной фазе менструального цикла была сравнима во всех группах и не превышала 0,6 см, что позволило исключить наличие гиперпластических процессов эндометрия и продолжить исследование в течении данного менструального цикла.

Размеры яичников, определенные на 3 – 5 день менструального цикла у здоровых женщин достоверно не отличались от референсных популяционных значений (Буланов М.Н., 2022 г.) [2]. Средний объем правого яичника составил  $5,4 \pm 0,2 \text{ см}^3$ , левого яичника –  $5,1 \pm 0,3 \text{ см}^3$ . В структуре яичников в ранней фолликулярной фазе определялись полостные образования (фолликулы) диаметром не более 8-10 мм.

### **3.2.2 Результаты доплерометрического исследования кровотока в бассейне маточной артерии у женщин с миомой матки и при сочетании миомы матки с аденомиозом**

Допплерометрия кровотока в бассейне маточной артерии до оперативного вмешательства проведена всем обследованным женщинам на 3-5 день менструального цикла и при сохраненном менструальном цикле - на 20-23 день цикла по ранее описанной методике [35].

Нами не выявлено достоверных различий показателей кровотока правой и левой маточных артерий во всех обследуемых группах. В последующем приведены средние значения параметров кровотока в правой и левой маточных артериях.

При исследовании кровотока в маточных артериях в ранней фолликулярной фазе менструального цикла выявлено, что у женщин с миомой матки, а также при сочетании миомы матки с аденомиозом определяется снижение всех показателей сосудистой резистентности по сравнению со

здоровыми женщинами (таблица 33). Значимых отличий исследуемых параметров между женщинами основной группы и группы сравнения не выявлено.

Таблица 33

Сравнительная характеристика показателей доплерометрии кровотока в маточных артериях у женщин с миомой матки и при сочетании миомы матки с аденомиозом на 3-5 день м.ц.

	ПИ	ИР	СДО
Контрольная группа (n=10)	2,8 ± 0,2	0,85 ± 0,01	7,9 ± 0,8
Основная группа (n=47)	1,70 ± 0,1*	0,74 ± 0,03*	5,21 ± 0,28**
Группа сравнения (n=40)	1,61 ± 0,4**	0,77 ± 0,05	5,11 ± 0,6*

\*p<0,01 при сравнении с контрольной группой

\*\*p<0,05 при сравнении с контрольной группой

При исследовании кровотока в спиральных артериях на 3-5 день м.ц. визуализация была возможна только у 24 из 47 женщин основной группы и у 17 из 40 женщин группы сравнения (таблица 34).

Таблица 34

Сравнительная характеристика показателей доплерометрии кровотока в спиральных артериях у женщин с миомой матки и при сочетании миомы матки с аденомиозом на 3-5 день м.ц.

	ПИ	ИР	СДО
Контрольная группа (n=9)	0,63 ± 0,03	0,42 ± 0,02	1,7 ± 0,05
Основная группа (n=21)	0,49 ± 0,04*	0,41 ± 0,07	1,3 ± 0,04**

Группа сравнения (n=17)	0,51± 0,04*	0,52 ± 0,06	1,4± 0,07*
-------------------------	-------------	-------------	------------

\*p<0,05 при сравнении с контрольной группой

\*\*p<0,01 при сравнении с контрольной группой

Визуализация спиральных артерий в контрольной группе была возможна у 9 женщин, тогда как в основной группе и группе сравнения – достоверно реже (в 51,1% и в 42,5% случаев, соответственно, p=0,05).

Показатели сосудистой резистентности в спиральных артериях у женщин с миомой матки были ниже по сравнению с аналогичными показателями у здоровых женщин (достоверно снижены ПИ и СДО); аналогично - при сочетании миомы матки и аденомиоза.

В результате проведенного гормонального и ультразвукового исследования у 41 женщины I группы и у 29 женщин II группы был верифицирован полноценный овуляторный менструальный цикл: при наблюдении в динамике менструального цикла на 11-13 день м.ц. был визуализирован доминантный фолликул, средний диаметр доминантного фолликула составил  $1,97 \pm 0,09$  см. При ультразвуковом исследовании на 20-23 день менструального цикла в яичнике на месте доминантного фолликула визуализировалось полостное образование с утолщенными, нередко неровными контурами с вариабельной эхогенностью – желтое тело, размеры желтого тела в среднем составили  $2,1 \pm 0,1$  см. При гормональном обследовании уровень прогестерона в крови на 20 – 23 день менструального цикла достигал  $46,9 \pm 3,7$  нмоль/л.

Проведено доплерометрическое исследование кровотока в бассейне маточной артерии на 20-23 день овуляторного менструального цикла (таблица 35).

Таблица 35

Сравнительная характеристика показателей доплерометрии кровотока в маточных артериях у женщин с миомой матки и при сочетании миомы матки и аденомиоза в динамике овуляторного цикла (на 3-5 и 20-23 день м.ц.)

	ПИ		ИР		СДО	
	3-5 день м.ц.	20-23 день м.ц.	3-5 день м.ц.	20-23 день м.ц.	3-5 день м.ц.	20-23 день м.ц.
Контрольная группа (n=10)	2,8 ± 0,2	2,1 ± 0,1	0,85 ± 0,01	0,79 ± 0,01	7,9 ± 0,8	5,4 ± 0,3
Основная группа (n=41)	1,72 ± 0,1 *	1,53 ± 0,04 *	0,79 ± 0,02	0,72 ± 0,03	5,3 ± 0,5	4,50 ± 0,19
Группа сравнения (n=29)	1,61 ± 0,3 *	1,44 ± 0,12 *	0,81 ± 0,04	0,73 ± 0,06	5,2 ± 0,4	4,6 ± 0,5

\*p<0,01 при сравнении с контрольной группой

При оценке индексов сосудистой резистентности в маточных артериях выявлено, что в динамике овуляторного менструального цикла у женщин контрольной группы определяется достоверное однонаправленное снижение сопротивления кровотоку относительно величины показателя в фолликулярной фазе цикла: ПИ 2,8±0,2 и 2,1±0,1 соответственно (p<0,01); при этом в динамике однонаправленного изменения показатели индексов сопротивления кровотоку у женщин с миомой матки и при сочетании миомы с аденомиозом не имели достоверных отличий: 1,72±0,1 и 1,53±0,04 в группе с миомой матки (p=0,08) и 1,61±0,3 и 1,44±0,12 (p=0,6) в группе с миомой матки при сочетании с аденомиозом (таблица 35).

Визуализация кровотока в спиральных артериях на протяжении менструального цикла была доступна у 9 женщин в контрольной группе, у 21 женщины в основной группе и 14 женщин группы сравнения. Определены достоверно более низкие показатели СДО в основной группе и группе сравнения относительно контрольной группы на 20-23 день м.ц. (таблица 36).

Таблица 36

Сравнительная характеристика показателей доплерометрии кровотока в спиральных артериях у женщин с миомой матки и при сочетании миомы матки с аденомиозом в динамике овуляторного цикла (на 3-5 и 20-23 день м.ц.)

	ПИ		ИР		СДО	
	3-5 день м.ц.	20-23 день м.ц.	3-5 день м.ц.	20-23 день м.ц.	3-5 день м.ц.	20-23 день м.ц.
Контрольная группа (n=9)	0,63 ± 0,03	0,48 ± 0,01	0,42±0,02	0,37±0,01	1,7±0,05	1,51 ± 0,03
Основная группа (n=21)	0,49± 0,04 *	0,44±0,03	0,41±0,05	0,36±0,02	1,3±0,05 *	1,28± 0,04 *
Группа сравнения (n=14)	0,51± 0,04 **	0,45±0,02	0,52±0,06	0,45±0,04	1,4±0,04 *	1,3± 0,04 *

\* $p < 0,01$  при сравнении с контрольной группой.

\*\* $p < 0,05$  при сравнении с контрольной группой.

При оценке индексов сосудистой резистентности в артериях эндометрия выявлено достоверное снижение всех исследованных параметров на 20-23 день менструального цикла по сравнению с ранней фолликулярной фазой в контрольной группе ( $p < 0,05$  по всем исследованным показателям) [35], в то же время, при миоме матки снижение показателей сосудистой резистентности в лютеиновой фазе цикла по сравнению с ранней фолликулярной не было достоверно. В группе сравнения также не определялось достоверное снижение показатели сосудистой резистентности в динамике овуляторного менструального цикла (таблица 38). Полученные результаты демонстрируют снижение способности спиральных артерий эндометрия к циклической variability сопротивления кровотоку при миоме матки и при сочетании миомы матки с аденомиозом, соответствующей лютеиновой фазе.

Выполнена оценка кровотока в узлах миомы матки в основной группе и группе сравнения в ранней фолликулярной фазе менструального цикла. В

узлах миомы матки отмечался минимальный, или умеренно выраженный периферический кровоток. В центральной зоне узла миомы цветовые сигналы выявлялись с частотой не более 40% (таблица 37).

Таблица 37

Результаты доплерометрии кровотока в периферических артериях узлов миомы матки у женщин с миомой матки и при сочетании миомы матки с аденомиозом на 3-5 день м.ц. )

	ПИ	ИР	СДО
Основная группа (n=40)	1,59± 0,06*	0,64 ± 0,07*	5,3 ± 0,04*
Группа сравнения (n=47)	1,51± 0,04*	0,60 ± 0,06*	4,9± 0,07*

\* $p > 0,05$  при сравнении между группами

Показатели сосудистой резистентности в интрамуральных миоматозных узлах у женщин с миомой матки и при сочетании с аденомиозом были однотипны ( $p > 0,05$ ).

В участках миометрия, соответствующих эхографическим характеристикам аденомиоза, отмечена умеренная васкуляризация с низкими значениями индексов резистентности (ИР  $0,55 \pm 0,07$ ; от 0,63 до 0,82).

Допплерометрические характеристики кровотока в периферических артериях узлов миомы матки не изменяются при сочетании миомы матки с аденомиозом.

Таким образом, у женщин с миомой матки в спонтанном цикле показатели сосудистого сопротивления кровотоку в маточных и спиральных артериях значимо ниже, чем у женщин без миомы матки, а фазовая цикличность снижения показателей в овуляторных циклах снижается. При

сочетании миомы и аденомиоза показатели сосудистого сопротивления кровотоку в маточных и спиральных артериях однозначно сопоставимы.

### **3.3. Результаты доплерометрии кровотока в бассейне маточной артерии в процессе стимуляции суперовуляции в программе ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с миомой матки и с НГЭ**

Допплерометрическое исследование кровотока в бассейне маточной артерии проведено 131 женщине, проходившей лечение бесплодия методами ЭКО (ЭКО+ИКСИ) на фоне стимуляции суперовуляции препаратами гонадотропинов. Среди них 44 женщины с миомой матки, 48 женщин с НГЭ: из них с НГЭ 1-2 ст. - 29 женщин, с НГЭ 3-4 ст. - 19 женщин.

Контрольную группу составили 39 женщин, у которых комплексное обследование позволило исключить наличие миомы матки и НГЭ.

Всем женщинам проводился стандартный протокол ЭКО или ЭКО с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоидов (ИКСИ) с применением антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона.

Средний возраст женщин в представленных клинических группах достоверно не отличался (таблица 38). При анализе характеристик менструального цикла не выявлено достоверных отличий между группами по таким параметрам как возраст наступления менархе, наличие регулярного менструального цикла. Количество беременностей и их исход, структура первичного и вторичного бесплодия в выделенных клинических группах были сопоставимы. Однако среди женщин с тяжелыми формами НГЭ частота родов в анамнезе была наименьшей; отягощенный самопроизвольными абортами анамнез наблюдался, преимущественно, среди женщин с миомой матки в сочетании с генитальным эндометриозом (таблица 38).

Таблица 38

Возрастная характеристика, паритет и гинекологический анамнез женщин с миомой матки и наружным генитальным эндометриозом

	Контрольная группа	Женщины с миомой матки	Женщины с НГЭ
n	39	44	48
Возраст, лет $\pm m$	33,4 $\pm$ 0,27	35,6 $\pm$ 0,46	33,7 $\pm$ 0,75
Регулярный м.ц. %	87,2%	93,2%	95,8%
Аномальные маточные кровотечения %	2,6%	6,8%	4,2%
Длительность бесплодия, лет	7,11 $\pm$ 0,34	8,1 $\pm$ 0,49	6,96 $\pm$ 0,61
Первичное бесплодие %	56,4%	40,9%	58,3%
Вторичное бесплодие %	43,6%	59,1%	41,7%
Роды, %	12,8%	9,1%	8,3%
Неразвив. беременности, %	7,7%	9,1%	6,25%
Самопроизв. аборты, %	12,8%	9,1%	8,3%
Эктопическая беременность, %	20,5%	20,45%	20,8%

Размеры тела матки у женщин контрольной группы и при НГЭ достоверно не отличались (таблица 39) на 2-3 день менструального цикла при старте стимуляции суперовуляции в программе ЭКО (ЭКО+ИКСИ). У женщин с миомой матки определены узлы интрамуральной локализации диаметром от 0,8 до 3,5 см. Расстояние от границы М-эхо до капсулы узла было не менее 1,0 см. Величина М-эхо определялась не более 4 мм во всех группах, структура однородная гиперэхогенная. После измерения размеров яичников производился расчет объема каждого яичника. В группе контроля объем правого и левого яичников определен в среднем 6,87  $\pm$  0,54 см<sup>3</sup> и 7,12  $\pm$  0,64 см<sup>3</sup> соответственно; у женщин с миомой матки 7,1  $\pm$  0,48 см<sup>3</sup> и 5,98  $\pm$  0,67 см<sup>3</sup>; у женщин с НГЭ 5,98  $\pm$  0,57 см<sup>3</sup> и 6,45  $\pm$  0,77 см<sup>3</sup>, достоверных отличий между группами не получено.

Таблица 39

Сравнительная характеристика биометрических показателей тела матки у женщин с миомой матки и у женщин с аденомиозом на 2-3 день м.ц. по данным УЗИ исследования

	Размеры тела матки, см		
	Длина	Передне-задний	Поперечный
Контрольная группа (n=39)	4,63 ± 0,6	3,81 ± 0,6	4,52 ± 0,7
Женщины с миомой матки (n=44)	7,1 ± 1,0*	5,4 ± 1,6	7,5 ± 1,3*
Женщины с НГЭ (n=48)	4,51 ± 0,4	4,1 ± 0,3	4,45 ± 0,3

\*p<0,05 при сравнении с контрольной группой

Допплерометрия кровотока в маточной артерии проводилась на протяжении программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) всем обследованным женщинам (n=131) в следующие сроки:

- на 2–3 день менструального цикла, на старте протокола ЭКО (ЭКО+ИКСИ)
- в день введения триггера финального созревания ооцитов
- в день переноса эмбрионов.

Визуализация спиральных артерий на 2-3 день менструального цикла была доступна у 15 (38,5%) женщин в контрольной группе; у 18 (40,9%) женщин с миомой матки и у 18 (37,5%) женщин с НГЭ (таблица 40).

Таблица 40

Сравнительная характеристика результатов доплерометрии в маточных и в спиральных артериях у женщин с миомой матки, с НГЭ и в контрольной группе на 2-3 день м.ц. в программе ЭКО (ЭКО+ИКСИ)

	ПИ	ИР	СДО
Контрольная группа			
Маточные артерии (n=39)	2,9 ± 0,05	0,88 ± 0,02	7,9 ± 0,7

Спиральные артерии (n=15)	0,83 ± 0,03	0,59 ± 0,06	2,4 ± 0,08
Женщины с миомой матки			
Маточные артерии (n=44)	1,70 ± 0,1*	0,71 ± 0,03*	5,21 ± 0,28*
Спиральные артерии (n=18)	0,59 ± 0,07**	0,39 ± 0,05**	1,3 ± 0,06**
Женщины с НГЭ			
Маточные артерии (n=48)	2,8 ± 0,09▪	0,87 ± 0,05▪	7,57 ± 0,6▪
Спиральные артерии (n=18)	0,79 ± 0,04▪▪	0,57 ± 0,05	2,3 ± 0,07▪▪

\* $p < 0,05$  при сравнении исследованных показателей в маточных артериях у женщин с миомой матки с женщинами контрольной группы,

\*\*  $p < 0,05$  при сравнении исследованных показателей в спиральных артериях у женщин с миомой матки с женщинами контрольной группы

▪  $p < 0,05$  при сравнении исследованных показателей в маточных артериях у женщин с НГЭ с показателями у женщин с миомой матки

▪▪  $p < 0,05$  при сравнении исследованных показателей в спиральных артериях у женщин с НГЭ с показателями у женщин с миомой матки

Показатели сопротивления кровотоку в маточных и спиральных артериях у женщин с миомой матки были достоверно ниже аналогичных показателей у женщин с НГЭ и у женщин из контрольной группы. Достоверных отличий показателей сопротивления кровотоку между женщинами с НГЭ и контрольной группой не выявлено.

В день введения триггера финального созревания ооцитов величина М-эхо составила  $9,3 \pm 0,21$  мм в контрольной группе,  $9,5 \pm 0,32$  мм - у женщин с миомой матки и  $8,9 \pm 0,19$  мм у женщин с НГЭ и достоверно не отличалась между группами. По структуре эндометрий описывался как трехслойный у всех женщин, при этом у части женщин определено повышение эхогенности периферических отделов эндометрия (в 26% в контрольной группе, в 51% у женщин с миомой матки и 47% у женщин с НГЭ).

Визуализация спиральных артерий была доступна у 30 (76,9%) женщин в контрольной группе; у 34 (77,3%) женщин с миомой матки и у 36 (75%) женщин с НГЭ.

Установлено, что в день введения триггера овуляции показатели сопротивления кровотоку в маточных и в спиральных артериях у женщин с миомой матки были достоверно ниже аналогичных показателей у женщин с НГЭ и из контрольной группы (таблица 41).

Таблица 41

Сравнительная характеристика результатов доплерометрии в маточных и в спиральных артериях у женщин с миомой матки, с НГЭ и в контрольной группе в день введения триггера финального созревания ооцитов в программе ЭКО (ЭКО+ИКСИ)

	ПИ	ИР	СДО
Контрольная группа			
Маточные артерии (n=39)	2,15±0,06	0,84±0,02	5,87±0,18
Спиральные артерии (n=30)	0,70±0,02	0,44±0,02	1,81±0,04
Женщины с миомой матки			
Маточные артерии (n=44)	1,51 ± 0,07*	0,61 ± 0,03*	4,81 ± 0,15 *
Спиральные артерии (n=34)	0,53± 0,05**	0,34 ± 0,03**	1,45 ± 0,04**
Женщины с НГЭ			
Маточные артерии (n=39)	2,2± 0,07▪	0,77 ± 0,06▪	6,98± 0,5▪
Спиральные артерии (n=36)	0,68 ± 0,02**	0,47 ± 0,03	1,8 ± 0,07**

\*p<0,05 при сравнении исследованных показателей в маточных артериях у женщин с миомой матки с женщинами контрольной группы,

\*\* p<0,05 при сравнении исследованных показателей в спиральных артериях у женщин с миомой матки с женщинами контрольной группы

- $p < 0,05$  при сравнении исследованных показателей в маточных артериях у женщин с НГЭ с показателями у женщин с миомой матки
- $p < 0,05$  при сравнении исследованных показателей в спиральных артериях у женщин с НГЭ с показателями у женщин с миомой матки

В день переноса эмбрионов толщина эндометрия составила  $9,44 \pm 0,17$  см в контрольной группе,  $9,62 \pm 0,16$  см в группе с миомой матки и  $9,34 \pm 0,19$  см у женщин с НГЭ ( $p > 0,01$ ). Признаки полной секреторной трансформации определены у 57,5% женщин контрольной группы, 42,7% женщин с миомой матки и 44,8% женщин с НГЭ. Визуализация спиральных артерий в день переноса эмбрионов была возможна у 32 (82,1%) женщин в контрольной группе; у 35 (79,5%) женщин с миомой матки и у 38 (79,1%) женщин с НГЭ.

Анализ результатов доплерометрического исследования кровотока в маточных и спиральных артериях в день переноса эмбрионов в полость матки показал, что у женщин с миомой матки все показатели сосудистой резистентности достоверно ниже при сравнении с женщинами с НГЭ и из контрольной группы. Таким образом, выявленные на старте протокола ЭКО (ЭКО+ИКСИ) особенности показателей сосудистого сопротивления кровотоку в день переноса эмбрионов сохраняются (таблица 42).

Таблица 42

Сравнительная характеристика величины показателей доплерометрии в маточных и в спиральных артериях у женщин с миомой матки, с НГЭ и в контрольной группе в день переноса эмбрионов в программе ЭКО (ЭКО+ИКСИ)

	ПИ	ИР	СДО
Контрольная группа			
Маточные артерии (n=39)	$1,99 \pm 0,04$	$0,81 \pm 0,01$	$5,56 \pm 0,20$
Спиральные артерии (n=32)	$0,65 \pm 0,03$	$0,43 \pm 0,01$	$1,77 \pm 0,04$
Женщины с миомой матки			

Маточные артерии (n=44)	1,50 ± 0,08*	0,59 ± 0,05*	4,85 ± 0,4*
Спиральные артерии (n=35)	0,55 ± 0,04**	0,3 ± 0,02**	1,38 ± 0,05**
Женщины с НГЭ			
Маточные артерии (n=48)	2,2 ± 0,08▪	0,75 ± 0,05▪	6,11 ± 0,6▪
Спиральные артерии (n=38)	0,66 ± 0,02▪▪	0,47 ± 0,05	1,71 ± 0,08▪▪

\*p<0,05 при сравнении исследованных показателей в маточных артериях у женщин с миомой матки с женщинами контрольной группы,

\*\* p<0,05 при сравнении исследованных показателей в спиральных артериях у женщин с миомой матки с женщинами контрольной группы,

▪ p<0,05 при сравнении исследованных показателей в маточных артериях у женщин с НГЭ с показателями у женщин с миомой матки

▪▪ p<0,05 при сравнении исследованных показателей в спиральных артериях у женщин с НГЭ с показателями у женщин с миомой матки

В результате проведения программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) клинически верифицированная беременность наступила у 52 женщин из 131. В группе контроля – у 21 женщины (53,8%), у 15 женщин с миомой матки (34%), у 16 женщин с НГЭ (33,3%).

Сравнительный анализ между выявленными параметрами кровотока в бассейне маточной артерии и результатами проведенной программы ЭКО позволил уточнить характер сопряженности этих показателей у женщин с миомой матки, у женщин с НГЭ и в контрольной группе (таблица 43).

Таблица 43

Особенности результата программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с миомой матки, с НГЭ и в контрольной группе в зависимости от величины показателей доплерометрии в маточных и в спиральных артериях на 2-3 день м.ц. на старте программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ)

	ПИ	ИР	СДО
Контрольная группа			

	Беременность наступила	Беременность не наступила	Беременность наступила	Беременность не наступила	Беременность наступила	Беременность не наступила
Маточные артерии	2,91 ± 0,08	2,84± 0,08	0,85±0,02	0,89 ± 0,05	7,7 ± 0,5	8,1 ± 0,6
Спиральные артерии	0,84±0,01	0,82±0,03	0,59±0,02	0,60±0,03	2,3 ± 0,15	2,5 ± 0,3
<b>Женщины с миомой матки</b>						
	Беременность наступила	Беременность не наступила	Беременность наступила	Беременность не наступила	Беременность наступила	Беременность не наступила
Маточные артерии	1,68±0,3	1,71±0,09	0,7±0,03	0,72±0,07	5,19±0,3	5,3±0,4
Спиральные артерии	0,59±0,03	0,58± 0,08	0,39±0,03	0,42±0,07	1,3±0,05	1,24±0,1
<b>Женщины с НГЭ</b>						
	Беременность наступила	Беременность не наступила	Беременность наступила	Беременность не наступила	Беременность наступила	Беременность не наступила
Маточные артерии	2,7±0,08	2,91±0,05	0,85±0,05	0,88±0,03	7,21 ± 0,2	7,66 ± 0,1
Спиральные артерии	0,78±0,04	0,83±0,02	0,48±0,09	0,53±0,02	2,0 ± 0,2	2,2 ± 0,1

На старте программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) достоверных отличий между женщинами с различными исходами программ не было выявлено ни в одной из групп.

Проведен аналогичный сравнительный анализ между результатами проведенной программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) и величиной показателей сопротивления кровотоку в маточных артериях в день введения триггера овуляции у женщин с миомой матки, с НГЭ и в контрольной группе (таблица 44).

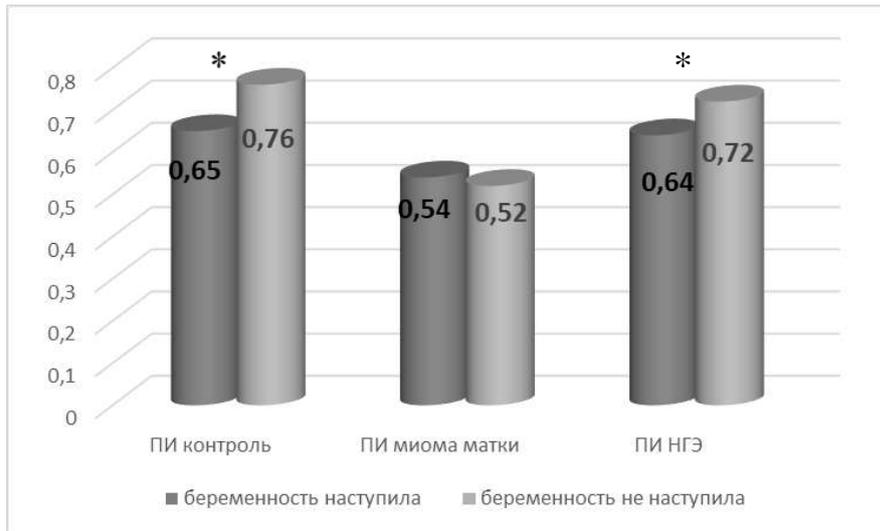
Таблица 44

Особенности результата программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с миомой матки, с НГЭ и в контрольной группе в зависимости от величины показателей доплерометрии в маточных артериях в день введения триггера финального созревания ооцитов в программе ЭКО (ЭКО+ИКСИ)

ПИ		ИР		СДО	
Контрольная группа					
Беременность наступила	Беременность не наступила	Беременность наступила	Беременность не наступила	Беременность наступила	Беременность не наступила
2,1 ± 0,1	2,2 ± 0,1	0,84 ± 0,02	0,83 ± 0,03	5,85 ± 0,1	6,1 ± 0,2
Женщины с миомой матки					
Беременность наступила	Беременность не наступила	Беременность наступила	Беременность не наступила	Беременность наступила	Беременность не наступила
1,5 ± 0,04	1,52 ± 0,09	0,61 ± 0,03	0,52 ± 0,06	4,9 ± 0,3	4,7 ± 0,3
Женщины с НГЭ					
Беременность наступила	Беременность не наступила	Беременность наступила	Беременность не наступила	Беременность наступила	Беременность не наступила
2,5 ± 0,1	2,72 ± 0,06	0,81 ± 0,05	0,85 ± 0,03	6,51 ± 0,7	6,8 ± 0,8

Достоверные отличия изучаемых показателей в маточных артериях в зависимости от результата программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) не выявлены ни в одной из исследуемых групп.

При сравнении индексов сопротивления кровотоку в спиральных артериях в день введения триггера финального созревания ооцитов выявлено, что наступление беременности у женщин контрольной группы и у женщин с НГЭ происходит при более низких показателях ПИ по сравнению с женщинами с неудачным результатом программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) (рисунок 7).



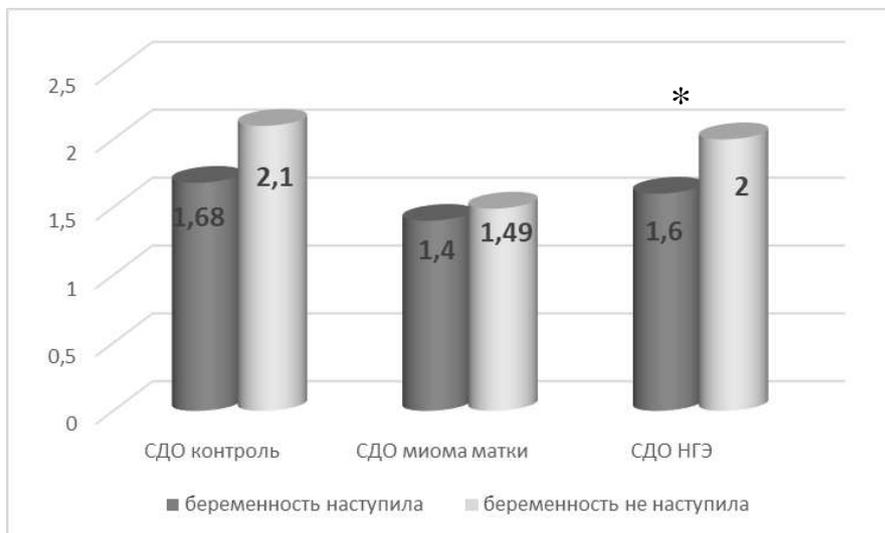
\* $p < 0,02$

### Рисунок 7

Величина ПИ в спиральных артериях в день введения триггера финального созревания ооцитов в зависимости от наступления беременности.

При анализе показателей ИР достоверные отличия не определены.

У женщин с НГЭ достоверные отличия получены также и по величине СДО (рисунок 8).



\* $p < 0,02$

### Рисунок 8

Величина СДО в спиральных артериях в день введения триггера финального созревания ооцитов в зависимости от наступления беременности.

У женщин с миомой матки при проведении аналогичного сравнительного анализа по показателям ПИ, ИР и СДО в спиральных артериях достоверных отличий в зависимости от результативности программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) не выявлено. У женщин с миомой матки в день введения триггера финального созревания ооцитов отмечены достоверно более низкие показатели всех показателей по сравнению с женщинами в контрольной группе и группе женщин с НГЭ ( $p < 0,05$ ).

При построении ROC кривых с использованием методов логистической регрессии для исследуемых показателей сопротивления кровотоку в день введения триггера финального созревания ооцитов выявлено, что в контрольной группе определяется наибольшая величина площади под кривой - 0,73, что соответствует высокой значимости, в группе женщин с НГЭ 0,59, тогда как у женщин с миомой матки этот показатель 0,5, определяющий отсутствие значимой зависимости результата программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) от показателей сопротивления кровотоку (рисунок 9).

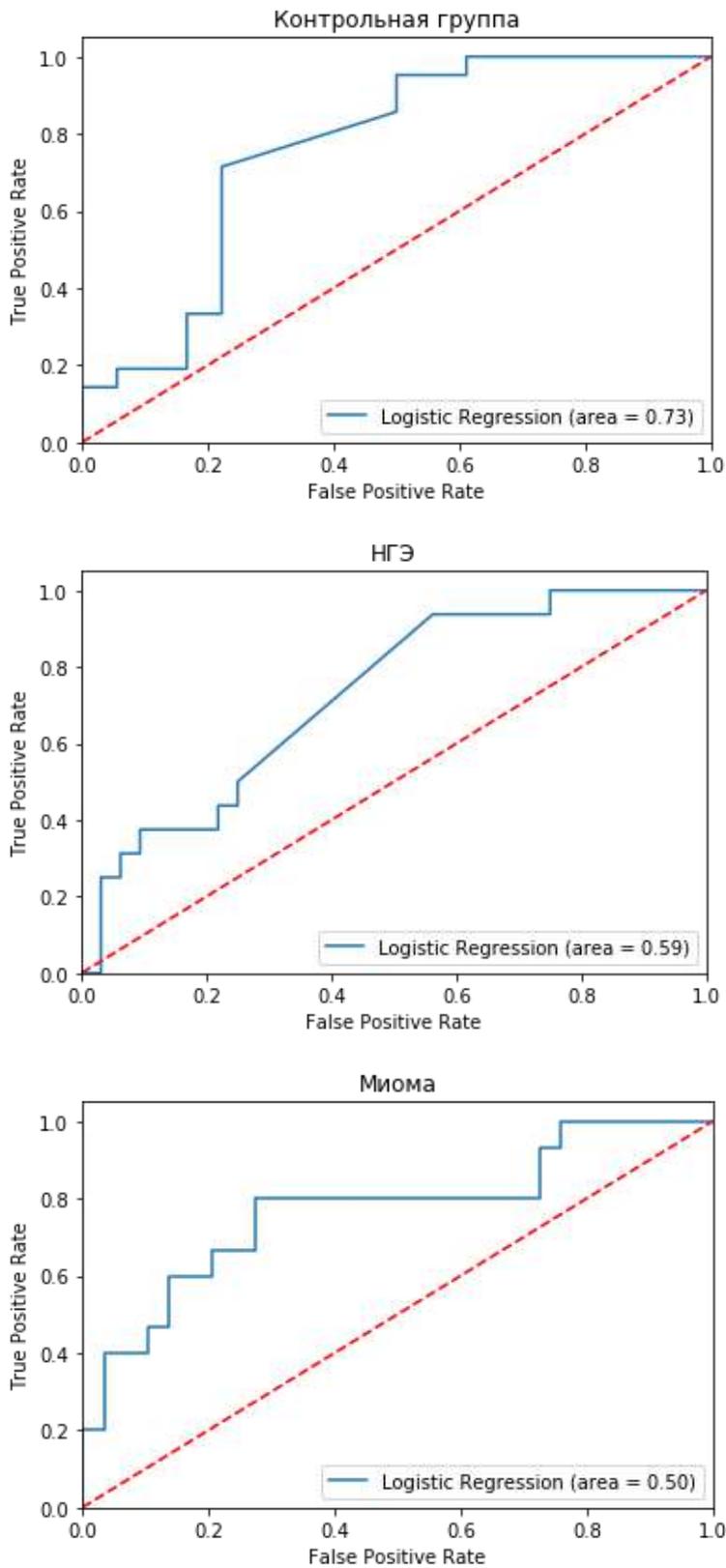


Рисунок 9

ROC кривые для оценки зависимости исхода программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) от показателей доплерометрии кровотока в спиральных артериях в день введения триггера финального созревания ооцитов.

Проведен сравнительный анализ показателей сопротивления кровотоку в маточных и в спиральных артериях в день переноса эмбрионов в зависимости от исхода программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ). Результаты анализа показателей в маточных артериях представлены в таблице 45.

Таблица 45

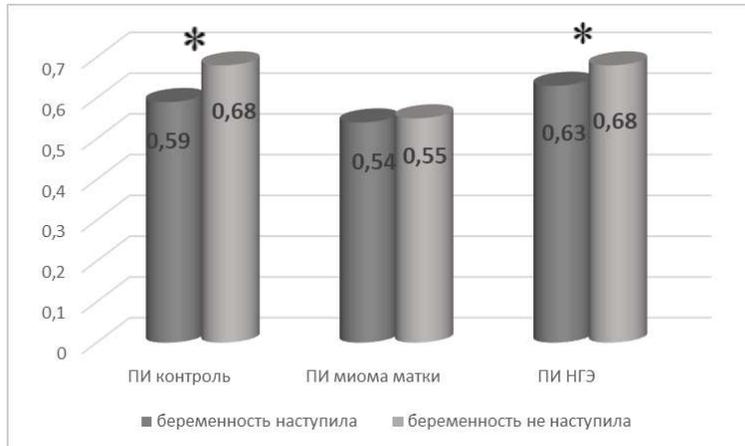
Особенности результата программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с миомой матки, с НГЭ и в контрольной группе в зависимости от величины показателей доплерометрии в маточных артериях в день переноса эмбрионов в программе ЭКО (ЭКО+ИКСИ)

ПИ		ИР		СДО	
Контрольная группа					
Беременность наступила	Беременность не наступила	Беременность наступила	Беременность не наступила	Беременность наступила	Беременность не наступила
1,9 ± 0,04	2,15 ± 0,1	0,79 ± 0,05	0,82 ± 0,03	5,52 ± 0,3	5,61 ± 0,2
Женщины с миомой матки					
Беременность наступила	Беременность не наступила	Беременность наступила	Беременность не наступила	Беременность наступила	Беременность не наступила
1,51 ± 0,04	1,5 ± 0,09	0,59 ± 0,03	0,59 ± 0,05	4,88 ± 0,4	4,75 ± 0,3
Женщины с НГЭ					
Беременность наступила	Беременность не наступила	Беременность наступила	Беременность не наступила	Беременность наступила	Беременность не наступила
2,0 ± 0,09	2,25 ± 0,05	0,77 ± 0,04	0,73 ± 0,02	6,0 ± 0,2	6,3 ± 0,1

Достоверные отличия изучаемых показателей в маточных артериях в день переноса эмбрионов в зависимости от результата программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) не выявлены.

У женщин контрольной группы выявлены достоверные отличия всех исследованных показателей сопротивления кровотоку в спиральных артериях в зависимости от наступления беременности – при успешном завершении

программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) все показатели определены как достоверно более низкие по сравнению с женщинами с неудачным исходом программы. У женщин с НГЭ выявлены достоверно более низкие показатели ПИ и СДО при наступлении беременности (рисунки 10, 11, 12).



\* $p < 0,03$

Рисунок 10

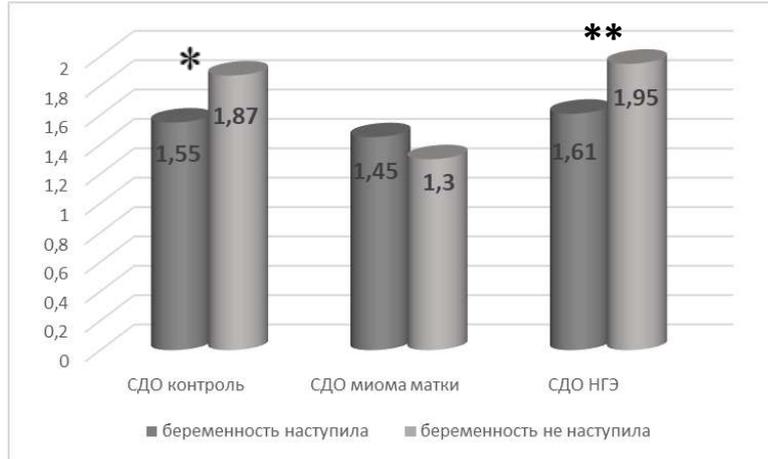
Величина ПИ в спиральных артериях в день переноса эмбрионов в зависимости от наступления беременности.



\* $p < 0,02$

Рисунок 11

Величина ИР в спиральных артериях в день переноса эмбрионов в зависимости от наступления беременности.



\* $p < 0,03$

\*\* $p < 0,005$

### Рисунок 12

Величина СДО в спиральных артериях в день переноса эмбрионов в зависимости от наступления беременности.

У женщин с миомой матки в день переноса эмбрионов показатели индексов сопротивления кровотоку (ПИ, ИР, СДО) ни в маточных, ни в спиральных артериях достоверно не отличались при различных исходах программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ).

При построении ROC кривых с использованием методов логистической регрессии для исследуемых показателей сопротивления кровотоку в день переноса эмбрионов выявлено, что в контрольной группе и в группе женщин с НГЭ величина площади под кривой составляет 0,63 и 0,64 соответственно, что свидетельствует о высокой точности прогнозирования результата, тогда как при миоме матки величина площади под кривой составляет 0,5 (рисунок 13), что не позволяет рассматривать показатели сопротивления кровотоку как значимые для прогнозирования наступления беременности.

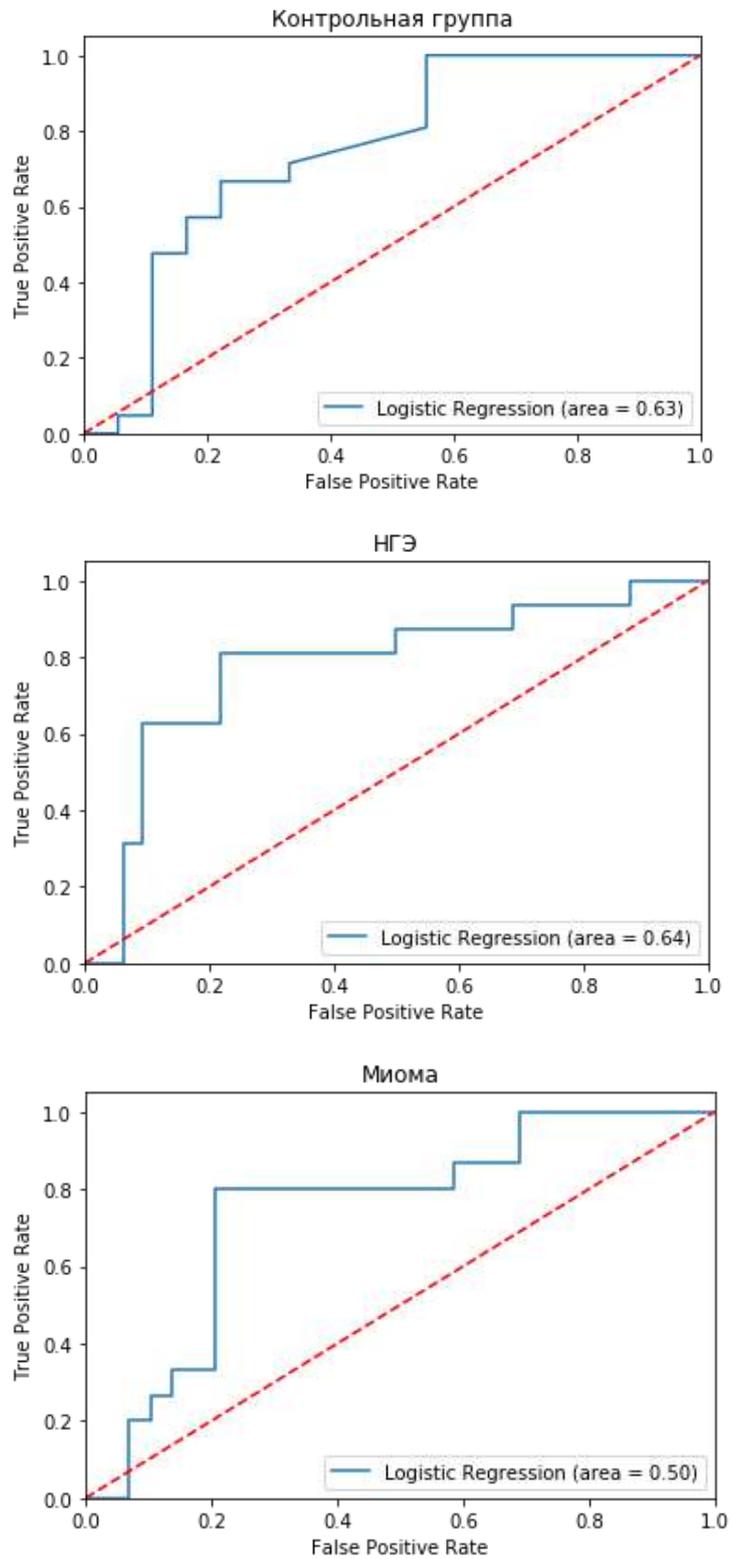


Рисунок 13

ROC кривые для оценки зависимости исхода программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) от показателей доплерометрии кровотока в спиральных артериях в день введения триггера финального созревания ооцитов

Корреляционный анализ при оценке коэффициента корреляции Spearman показал, что у женщин в контрольной группе частота наступления клинической беременности имеет умеренную отрицательную корреляцию с показателями индексов сопротивления кровотоку в спиральных артериях в день введения триггера овуляции (для ПИ  $r=-0,47$ ,  $p=0,008$ , для СДО  $r=-0,36$ ,  $p=0,049$ ) и в день переноса эмбрионов (для ПИ  $r=-0,4$ ,  $p=0,022$ , для ИР  $r=-0,44$ ,  $p=0,01$ , для СДО  $r=-0,41$ ,  $p=0,02$ ). Аналогичная достоверная корреляционная связь выявлена также между частотой наступления клинической беременности и показателями ПИ, ИР и СДО у женщин с НГЭ в день введения триггера овуляции (для ПИ  $r=-0,43$ ,  $p=0,015$ , для СДО  $r=-0,46$ ,  $p=0,009$ ) и в день переноса эмбрионов (для ПИ  $r=-0,36$ ,  $p=0,02$ , для СДО  $r=-0,46$ ,  $p=0,003$ ). У женщин с миомой матки достоверная корреляционная связь между частотой наступления клинической беременности и показателями индексов сопротивления кровотоку в спиральных артериях в день введения триггера овуляции не определяется.

Проведена сравнительная оценка показателей сопротивления кровотоку в спиральных артериях в динамике цикла стимуляции суперовуляции в программах ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с миомой матки, с НГЭ и в контрольной группе (таблица 46).

Таблица 46

Результаты доплерометрии кровотока в спиральных артериях у женщин с миомой матки, с НГЭ и у женщин контрольной группы в динамике цикла ЭКО (ЭКО+ИКИ) – на 2-3 день м.ц. и в день введения триггера финального созревания ооцитов

	ПИ		ИР		СДО	
	2-3 день м.ц.	день введения триггера овуляции	2-3 день м.ц.	день введения триггера овуляции	2-3 день м.ц.	день введения триггера овуляции
	(n=15)	(n=30)	(n=15)	(n=30)	(n=15)	(n=30)

Контрольная группа	0,83 ± 0,03	0,70±0,02*	0,59 ± 0,06	0,44±0,02*	2,4 ± 0,08	1,81±0,04
Женщины с миомой матки	(n=18)	(n=34)	(n=18)	(n=34)	(n=18)	(n=34)
	0,59± 0,07	0,53± 0,05	0,39 ± 0,05	0,34 ± 0,03	1,3 ± 0,06	1,45 ± 0,04
Женщины с НГЭ	(n=18)	(n=39)	(n=18)	(n=39)	(n=18)	(n=39)
	0,81 ± 0,04	0,68 ± 0,02*	0,57 ± 0,05	0,47 ± 0,03	2,3 ± 0,07	1,8 ± 0,07

\*  $p < 0,02$  при сравнении с соответствующими показателями на 2-3 день м.ц.

При построении ROC кривых с использованием методов логистической регрессии выявлено, что наиболее высокой предсказательной ценностью показатели доплерометрии обладают в контрольной группе – при включении в анализ всех показателей во всех временных точках доплерометрии площадь под кривой составляет 0,81, в группе женщин с НГЭ площадь под кривой составляет 0,64, что демонстрирует умеренную зависимость, тогда как в группе у женщин с миомой матки площадь под кривой составляет 0,5 (рисунок 14), что показывает отсутствие непосредственной зависимости результатов программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) от показателей доплерометрии в исследуемых сосудах на протяжении всей программы.

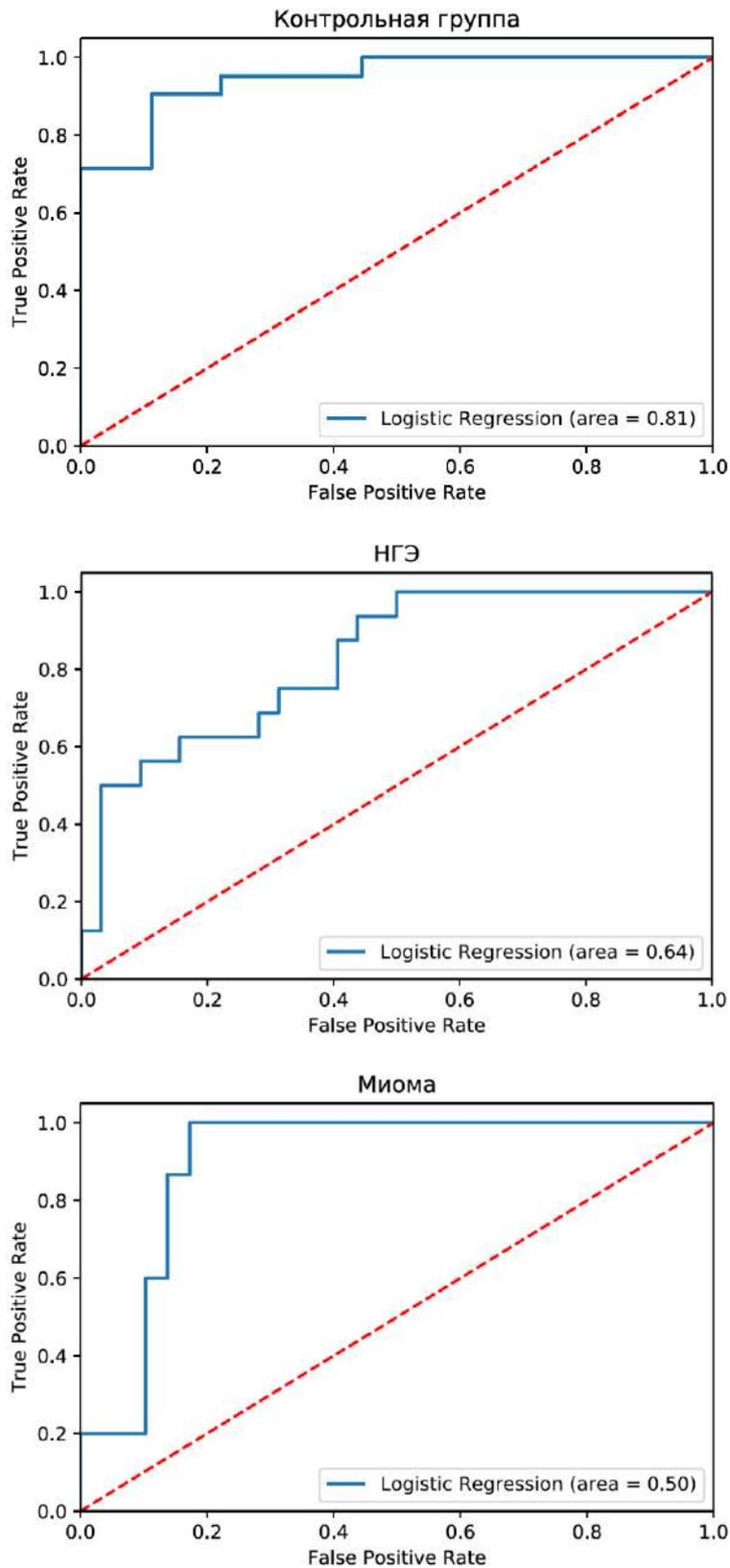


Рисунок 14

ROC кривые для оценки зависимости исхода программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) от показателей доплерометрии кровотока в маточных и спиральных артериях на протяжении цикла.

Принимая во внимание высокую точность прогнозирования по итогам построения ROC-кривой, для женщин группы сравнения определены пороговые значения показателей сопротивления кровотоку в спиральных артериях в день переноса эмбрионов: ПИ < 0,61, ИР < 0,45 и СДО < 1,9, определяющие вероятность наступления беременности.

Учитывая показанное влияние снижения показателей сопротивления кровотоку в спиральных артериях на результат программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ), проведен анализ зависимости результатов программы от величины снижения показателей сопротивления кровотоку в спиральных артериях.

У женщин контрольной группы с наступившей беременностью выявлены достоверно большее снижение ПИ в динамике цикла ЭКО (ЭКО+ИКСИ) по сравнению с женщинами с отрицательным результатом – как в период до дня введения триггера овуляции, так и в период до дня переноса эмбрионов. У женщин с НГЭ достоверные отличия снижения ПИ в зависимости от величины снижения ПИ определены только при сравнении показателей на старте программы и в день переноса эмбрионов. У женщин с миомой матки величина снижения ПИ не отличалась в зависимости от наступления беременности, а значение величины снижения достоверно отличалось от показателей женщин контрольной группы (таблица 47, рисунки 15, 16).

Таблица 47

Особенности результата программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с миомой матки, с НГЭ и в контрольной группе в зависимости от величины снижения ПИ в спиральных артериях в динамике программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) (использован Tukey test)

Разница ПИ на 2-3 день м.ц. и в день введения триггера финального ооцитов	р	Разница ПИ на 2-3 день м.ц. и в день переноса эмбрионов	р

Беременность наступила	Беременность не наступила		Беременность наступила	Беременность не наступила	
Контрольная группа					
<b>0,18±0,02</b>	<b>-0,05±0,01</b>	<b>0,01</b>	<b>0,25±0,01</b>	<b>0,02±0,02</b>	<b>0,03</b>
Женщины с миомой матки					
0,09±0,03	0,05±0,01	0,98	0,09±0,03	0,03±0,02	0,9
Женщины с НГЭ					
0,11±0,02	0,12±0,007	0,99	<b>0,20±0,02</b>	<b>0,05±0,01</b>	<b>0,04</b>

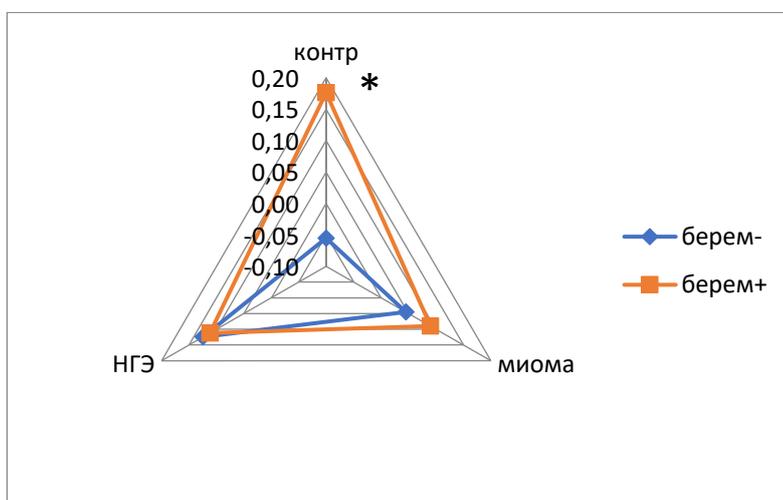


Рисунок 15

Особенности результата программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) в зависимости от величины снижения ПИ от 2-3 дня м.ц. до дня введения триггера финального созревания ооцитов у женщин с миомой матки, с НГЭ и в контрольной группе

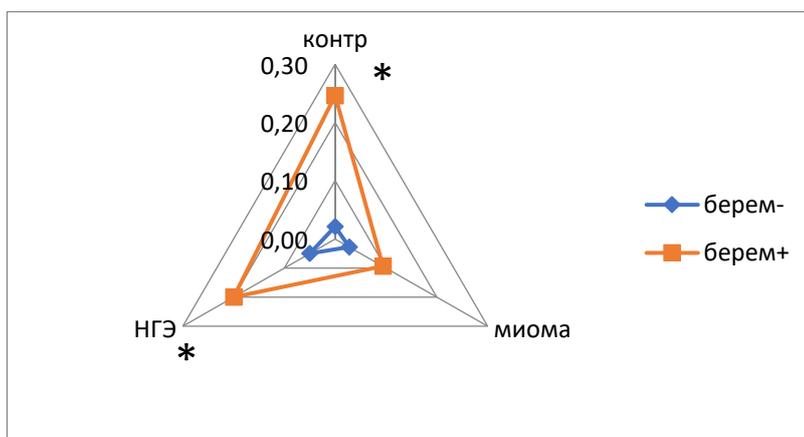


Рисунок 16

Особенности результата программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) в зависимости от величины снижения ПИ от 2-3 дня м.ц. до дня переноса эмбрионов у женщин с миомой матки, с НГЭ и в контрольной группе

На графиках (рисунки 17, 18 19) представлены кривые изменения показателей ПИ, ИР и СДО в спиральных артериях в точках измерения (1-в день старта программы, 2 – в день введения триггера овуляции, 3 – в день переноса эмбрионов) при различных исходах программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ). На диаграммах наглядно иллюстрируется, что наступление беременности у женщин в группе контроля и при НГЭ достигается при более высоких значениях угла наклона кривых.

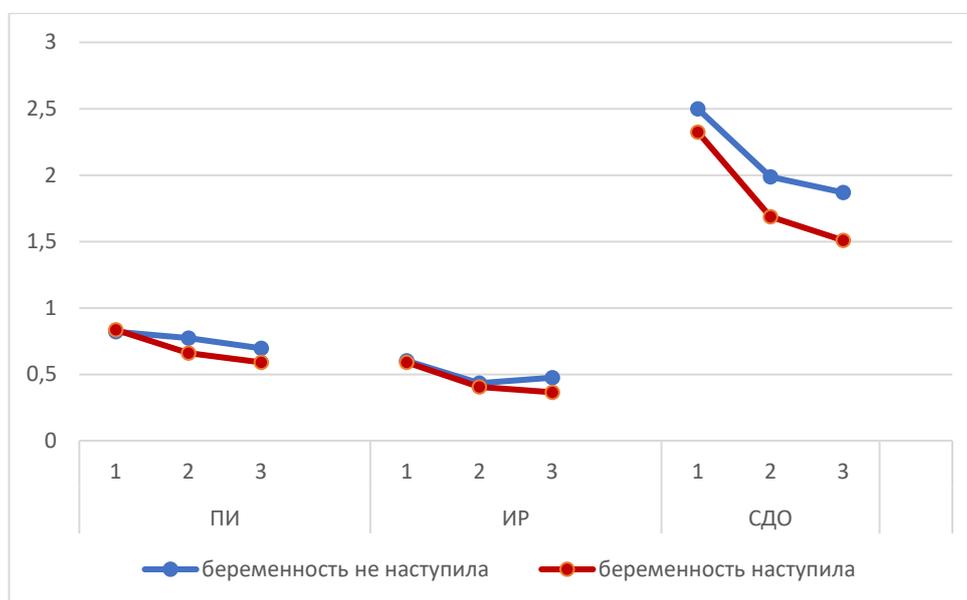


Рисунок 17

Кривые изменения ПИ, ИР, СДО на протяжении программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин контрольной группы в зависимости от наступления беременности

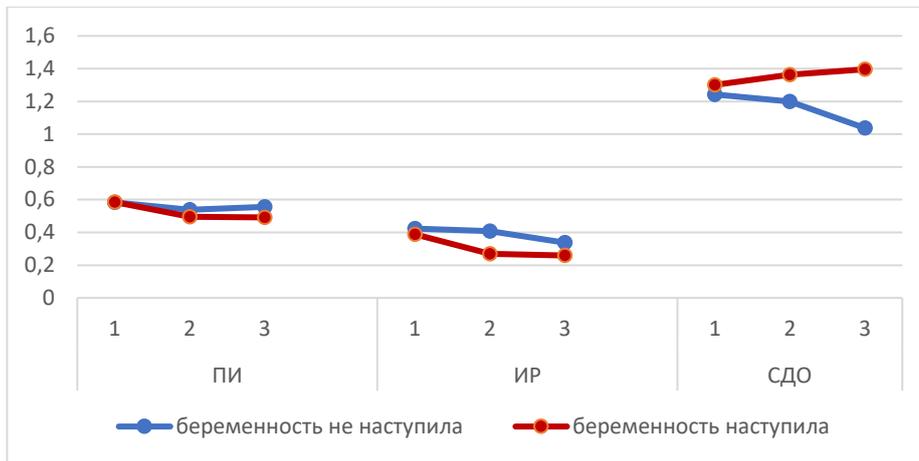


Рисунок 18

Кривые изменения ПИ, ИР, СДО на протяжении программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с миомой матки в зависимости от наступления беременности

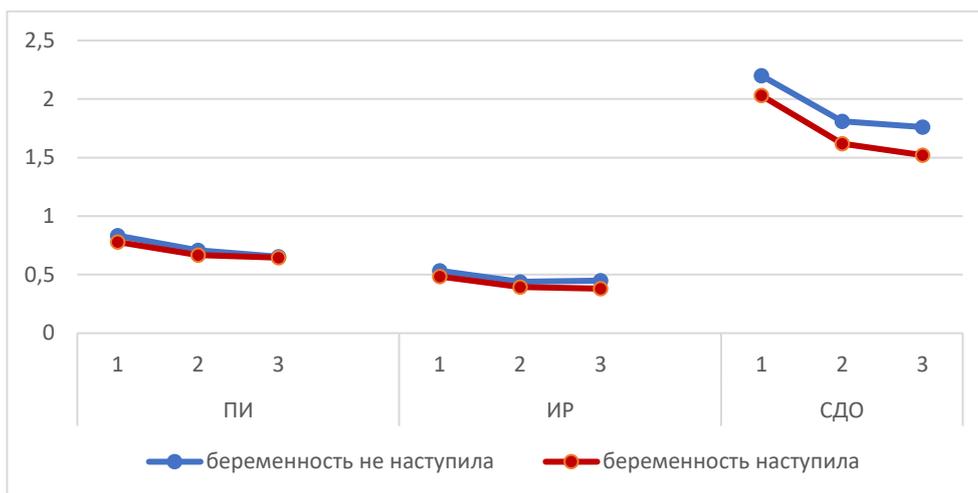


Рисунок 19

Кривые изменения ПИ, ИР, СДО на протяжении программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с НГЭ в зависимости от наступления беременности

При использовании метода логистической регрессии выявлена значимая для наступления беременности достоверная величина снижения ИР ( $p=0,037$ ), при этом ROC кривая имеет чувствительность 56,5 при специфичности 66,67 (рисунок 20).

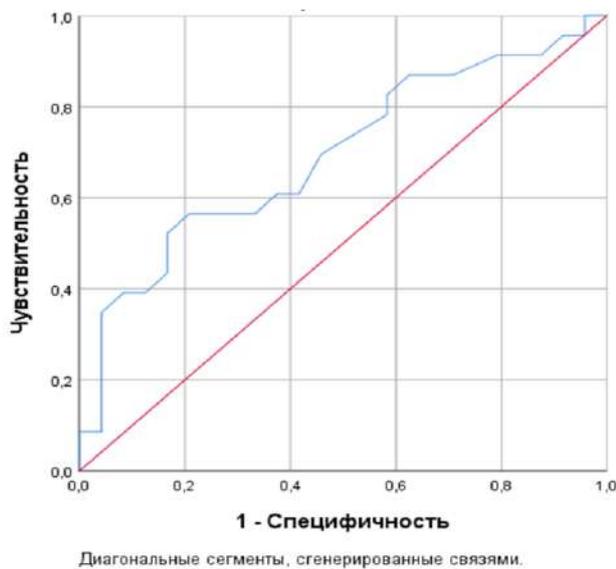


Рисунок 20

ROC кривая для оценки зависимости исхода программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) от величины снижения ИР в спиральных артериях

Для оценки значимости величины снижения ИР для наступления беременности выполнен расчет «углового коэффициента», который представляет тангенс угла наклона кривой изменения ИР в динамике по каждой женщине по формуле:

$$кИР = \frac{ИР \text{ в день переноса эмбрионов} - ИР \text{ на 2-3 день}}{2}$$

На основании рассчитанного углового коэффициента построена формула для определения вероятности наступления беременности (P), при этом значение принятия предсказания принято 0,5:

$$P = 1 / (1 + e^{-Z}), \text{ где } Z = -1,074 - 16,019 * кИР$$

Доказано, что при наступлении беременности кИР значимо больше по величине, чем при неудачном исходе ( $-0,075 \pm 0,047$  и  $0,05 \pm 0,04$  соответственно,  $p=0,022$ ).

Пограничное значение кИР определено как  $-0,065$ . Например, при кИР  $= -0,68$   $z=0.015$  и  $P=0,504$ , что показывает значимость и достоверность снижения показателей сопротивления кровотоку для наступления беременности.

В таблице 48 показаны величины углового коэффициента в зависимости от наступления беременности в исследуемых группах.

Таблица 48

Величина углового коэффициента в зависимости от наступления беременности в программах ЭКО (ЭКО+ИКСИ) в контрольной группе и у женщин с миомой матки и с НГЭ

	ПИ		ИР		СДО	
Контрольная группа						
	Беременность наступила	Беременность не наступила	Беременность наступила	Беременность не наступила	Беременность наступила	Беременность не наступила
Значение углового коэффициента (M±sd)	-0,12±0,026	<b>-0,06±0,013</b>	- 0,11±0,03 4	-0,07±0,06	-0,41±0,214	-0,33±0,251
p	<b>0,003</b>		0,082		0,384	
Женщины с миомой матки						
	Беременность наступила	Беременность не наступила	Беременность наступила	Беременность не наступила	Беременность наступила	Беременность не наступила
Значение углового коэффициента	-0,47±0,05	-0,01±0,04	-0,06±0,05	-0,04±0,03	-0,48±0,08	-0,1±0,08
p	0,02		0,18		0,06	
Женщины с НГЭ						
	Беременность наступила	Беременность не наступила	Беременность наступила	Беременность не наступила	Беременность наступила	Беременность не наступила
Значение углового коэффициента	-0,067±0,02	-0,09±0,02	-0,52±0,04	-0,04±0,02	-0,26±0,07	-0,22±0,1
p	0,14		0,79		0,54	

Из представленных данных следует, что при наступлении беременности у женщин контрольной группы значимое влияние имеет величина снижения ПИ в спиральных артериях на протяжении программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ), тогда как у женщин с миомой матки достоверное снижение ПИ не определяется и с частотой наступления беременности не связано (рисунки 10, 11, 12).

Таким образом, показано, что у женщин контрольной группы наибольшая частота наступления беременности ассоциирована с достоверно более низкими показателями индексов сопротивления кровотоку в спиральных артериях в периимплантационный период. При этом большая величина снижения ПИ в спиральных артериях определяется у женщин с наступившей беременностью. Достоверных отличий показателей сопротивления кровотоку в маточных артериях в зависимости от результата программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) не выявлено. У женщин с миомой матки не выявлено достоверного снижения ни одного из показателей сопротивления кровотоку в спиральных артериях (ПИ, ИР, СДО) на протяжении цикла стимуляции суперовуляции. У женщин с НГЭ динамика показателей кровотока в спиральных артериях аналогична динамике аналогичных показателей у женщин контрольной группы, а частота наступления беременности коррелирует со снижением показателей сопротивления в спиральных артериях.

Выявлено, что при миоме матки имеет место стабильное снижение сопротивления кровотоку в маточных и спиральных артериях, что может характеризовать повышенную васкуляризацию эндометрия на протяжении цикла стимуляции в программах ЭКО и ИКСИ и негативно влиять на возможность имплантации бластоцисты.

#### **3.4. Морфологическая и иммуногистохимическая оценка состояния эндометрия у женщин с миомой матки и/или генитальным эндометриозом вступивших в программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ)**

С целью выявления факторов прогнозируемой эффективности программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у 232 женщин с миомой матки и/или генитальным эндометриозом, планирующих лечение бесплодия методами ВРТ проведен сравнительный анализ клинико-анамнестических данных,

результатов морфологического и иммуногистохимического исследования эндометрия в приложении к исходу протокола ЭКО (ЭКО+ИКСИ).

Показания к биопсии эндометрия для проведения морфологического и иммуногистохимического исследования учитывали в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ от 30 августа 2012 г. № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». При выявлении признаков гиперплазии эндометрия назначалась гормональная терапия, проведение программы ВРТ планировалось после завершения лечения и биологический материал, полученный от этих женщин (n=8), был соответственно, исключен из дальнейшего исследования. Комплексный анализ эндометрия проведен в образцах, полученных у 224 женщин.

Миома матки имела место у 113 женщин (51,8%). Генитальный эндометриоз выявлен у 157 женщин (72,0%), из них наружный генитальный эндометриоз – у 128 женщин, аденомиоз у 29 женщин. Сочетание миомы матки и генитального эндометриоза установлено у 46 (21,1%) женщин, у всех женщин с аденомиозом наблюдалось сочетание с миомой матки. В качестве группы сравнения в исследование включены 85 женщин, вступающих в программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ), у которых целенаправленное эхографическое и эндоскопическое обследование позволило исключить наличие миомы матки и генитального эндометриоза.

### **Клинико-anamнестическая характеристика женщин с миомой матки и/или генитальным эндометриозом, которым проведено гистологическое и иммуногистохимическое исследование эндометрия перед программой ЭКО (ЭКО+ИКСИ)**

По результатам сравнительного анализа репродуктивной функции относительно показателей, характеризующих паритет и особенности менструальной функции, между обследованными женщинами во всех клинических группах достоверных отличий не было (таблица 49).

Таблица 49

Сравнительная характеристика акушерско-гинекологического анамнеза у женщин с миомой матки, и/или генитальным эндометриозом и у женщин из группы сравнения, вступающих в программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ)

	Группа сравнения	Женщины с миомой матки	Женщины с НГЭ	Женщины при сочетании миомы матки и ГЭ	p, KW (Краскелла-Уоллеса)
	n=85	n=67	n=111	n=46	
Регулярный м.ц., %	84	93	92	81	>0,05
Аномальное маточное кровотечение, %	16	7	8	19	>0,05
Длительность бесплодия, лет	5,78±0,75	8,11±0,91	8,23±0,59	6,65±0,43	>0,05
Первичное бесплодие, %	55	40	63	59	>0,05
Вторичное бесплодие, %	45	60	37	41%	>0,05
Искусственные аборты в анамнезе, %	17,6	16,4	9,9	13,0	>0,05
Роды, % женщин	1,2	4,5	4,4	2,3	>0,05
Преждевременные роды, % женщин	1,2	1,5	3,3	0,9	>0,05
Неразвивающаяся беременность, %	3,4	6,7	7,8	4,14	>0,05
Самопроизвольный аборт, %	10,2	8,0	12,2	8,2	>0,05
Эктопическая беременность, %	17,85	8,0	20,0	6,9	>0,05
Хронический эндометрит, %	24,7	41,8	38,7	43,5	p <sub>1-2</sub> <0,05

Регулярный менструальный цикл имели более 80% женщин в сравниваемых группах. Аномальные маточные кровотечения в группе сравнения составили 16%, в остальных группах – от 7 до 19%. Следует отметить, что среди всех обследованных женщин при сопоставимых показателях первичного и вторичного бесплодия наблюдается достаточно высокий показатель репродуктивных потерь за счет внематочной

беременности, самопроизвольных аборт и неразвивающейся беременности. Хронический эндометрит достоверно более часто выявлялся у женщин с миомой матки (41,8%) по сравнению с женщинами из группы сравнения (24,7%),  $p < 0,05$ .

Средний возраст во всех группах был сопоставим, как и частота представительства женщин в возрастных категориях до 35 лет и 35 лет и старше (таблица 50).

Таблица 50

Сравнительная возрастная характеристика женщин с миомой матки и/или генитальным эндометриозом, вступающих в программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ)

	Группа сравнения	Женщины с миомой матки	Женщины с НГЭ	Женщины при сочетании миомы матки и ГЭ	p, KW (Краскелла-Уоллеса)
	n=85	n=67	n=111	n=46	
Средний возраст (M±m)	32,5±0,64	32,9±0,51	33,1±0,47	33,05±0,38	>0,05
Женщин моложе 35 лет, %	72,9	61,2	66,7	64,3	>0,05
Женщин 35 лет и старше, %	27,1	38,8	33,3	35,7	>0,05

Анализ данных анамнеза позволяет обратить внимание на то, что среди всех обследованных женщин 92 женщины получали гормональную терапию до проведения программы ЭКО; из них агонисты ГнРГ получили 62 (67,4%) женщины, комбинированные гормональные контрацептивы – 9 (9,8%), гестагенные препараты – 21 женщина (22,8%). Показаниями к гормональной терапии были наружный генитальный эндометриоз и аномальные маточные кровотечения. Период проведения гормональной терапии составил от 1 до 6 мес. В настоящем исследовании контрольная биопсия эндометрия была проведена в период от 3 до 18 мес. после завершения гормональной терапии

## Результаты морфологического исследования эндометрия у женщин с миомой матки и/или генитальным эндометриозом, вступающих в программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ)

Целевая характеристика трансформации эндометрия, согласно условиям, поставленным для биопсии эндометрия в спонтанном овуляторном менструальном цикле и в ответ на введение препаратов прогестерона должна была соответствовать средней стадии фазы секреции. Самая высокая встречаемость средней стадии фазы секреции выявлена среди женщин с миомой матки (70,1%), что достоверно чаще, чем у женщин с генитальным эндометриозом ( $p=0,048$ ) (таблица 51).

Таблица 51

Характеристика состояния эндометрия у женщин с миомой матки и/или генитальным эндометриозом, вступающих в программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) (использован точный критерий Фишера)

	Женщины с миомой матки	Женщины с НГЭ	Женщины при сочетании миомы матки и ГЭ	p
	n=67	n=111	n=46	
Средняя стадия фазы секреции, %	<b>70,1</b>	<b>55,0</b>	<b>47,8</b>	<b>0,048</b>
Ранняя стадия фазы секреции, %	10,4	24,3	30,4	0,178
Поздняя стадия фазы секреции, %	6,0	8,1	2,2	0,30
Отставание в развитии стромы эндометрия, %	11,9	10,8	17,4	0,67

Известна зависимость функционального состояния эндометрия от наличия хронического воспаления, в связи с чем проведен сравнительный анализ частоты и выраженности различных признаков хронической воспалительной реакции (таблица 52).

Таблица 52

Сравнительный анализ признаков хронической воспалительной реакции по результатам гистологического исследования эндометрия у женщин с миомой матки и/или генитальным эндометриозом, вступающих в программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) (использован точный критерий Фишера)

	Группа сравнения	Женщины с миомой матки	Женщины с НГЭ	Женщины при сочетании миомы матки и ГЭ	p
	n=85	n=67	n=111	n=46	
Отек стромы эндометрия, %	4,3	6,4	4,1	7,3	0,8
Базальная гиперплазия, эндометрия %	2,17	6,4	4,1	9,75	0,275
Гипопластичный эндометрий, %	4,3	6,4	0	7,3	0,24
Мононуклеарная инфильтрация стромы эндометрия, %	8,7	12,9	7,3	19,5	0,29

Достоверных отличий по частоте выявления признаков хронической воспалительной реакции между изучаемыми группами не выявлено.

Параллельно морфологическому исследованию эндометрия, в 103 образцах эндометрия, полученных среди всех обследованных женщин было выполнено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование: 24 женщины с миомой матки, 33 - с наружным генитальным эндометриозом, 21 - при сочетании миомы матки с генитальным эндометриозом и 25 женщин из группы сравнения.

В анализ включено определение показателей экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона в железах и строме эндометрия и оценка признаков хронического эндометрита с использованием показателей экспрессии иммунокомпетентных маркеров: цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+), В-лимфоцитов (CD20+), НК-клеток (CD56+) и плазмоцитов (CD138+). На рисунках представлены микрофотографии иммуногистохимического

исследования рецепторов эстрогенов в ткани эндометрия у обследованных женщин (рисунки 21, 22, 23).

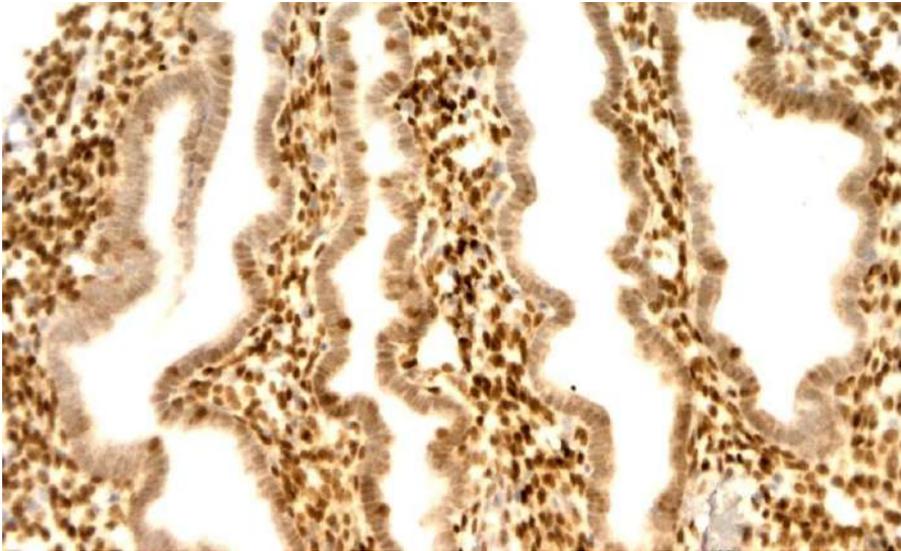


Рисунок 21  
Экспрессия ER в эндометрии, группа сравнения, ИГХ X 200

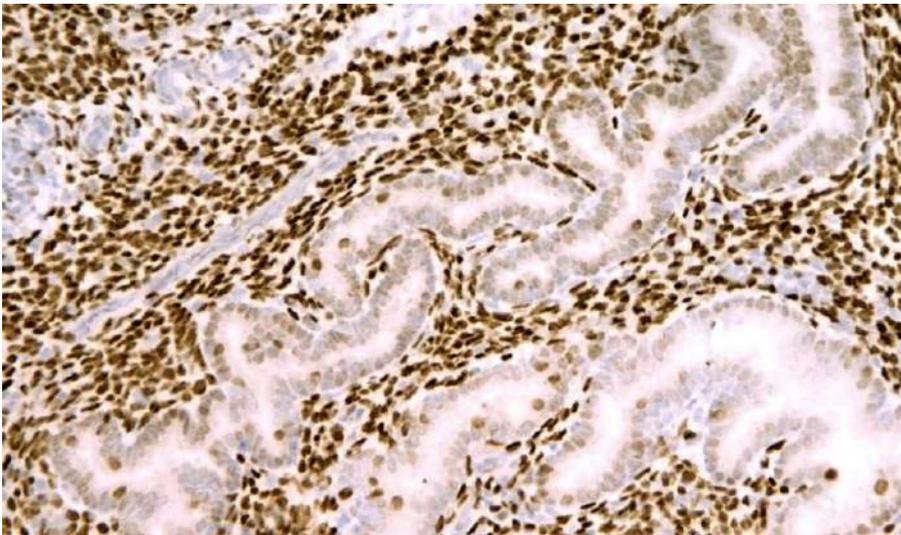


Рисунок 22  
Экспрессия ER в эндометрии у женщины с миомой матки, ИГХ X 200

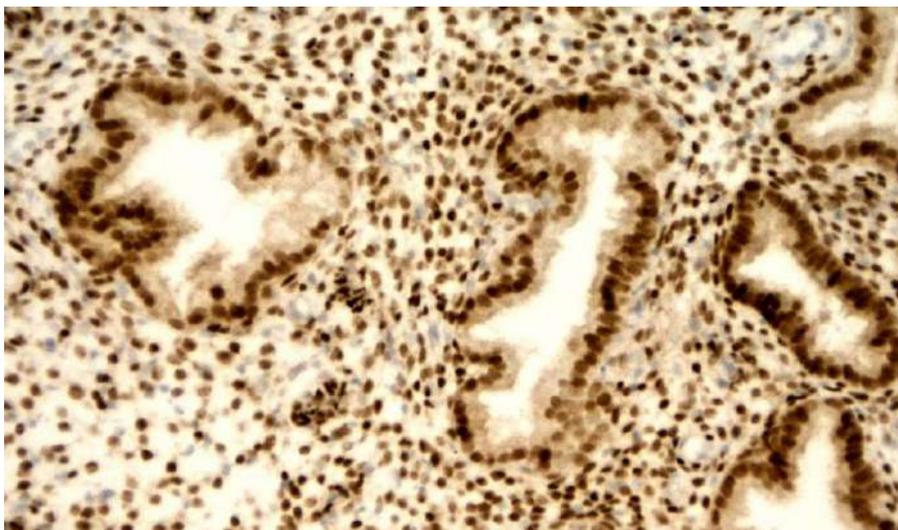


Рисунок 23

Экспрессия ER в эндометрии у женщины с НГЭ, ИГХ X 200

При проведении анализа результатов ИГХ исследования эндометрия использован точный критерий Фишера. При сравнительном межгрупповом анализе изучаемых иммуногистохимических показателей в исследованных образцах эндометрия достоверные отличия выявлены только по степени экспрессии рецепторов эстрогенов в железах эндометрия (таблица 53).

Таблица 53

Сравнительный анализ показателей экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона в эндометрии у женщин с миомой матки и/или генитальным эндометриозом, вступающих в программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ)

	Группа сравнения n=25, M±m	Женщины с миомой матки n=24, M±m	Женщины с НГЭ n=33, M±m	Женщины при сочетании миомы матки и ГЭ, n=21, M±m	p, KW (Краскела-Уоллеса)
	1	2	3	4	
PR в железах эндометрия	142,8±13,4	126,9±13,7	127,3±11,7	113,1±16,6	0,619
PR в строме эндометрия	158,9±7,5	168,8±4,7	150,5±6,8	137,2±11,6	0,275
<b>ER в железах эндометрия</b>	<b>151,7±10,5</b>	<b>94,4±8,0</b>	<b>110,5±9,8</b>	<b>147,8±14,3</b>	<b>0,006</b>

ER в строме эндометрия	118,3±10,3	96,2±7,5	100,5±8,0	106,1±14,1	0,540
------------------------	------------	----------	-----------	------------	-------

Наиболее низкие показатели экспрессии рецепторов эстрогенов в железах эндометрия наблюдались у женщин с миомой матки и генитальным эндометриозом ( $94,4 \pm 39,4$  и  $110,5 \pm 56,1$ , соответственно) по сравнению с аналогичным показателем у женщин из группы сравнения ( $151,7 \pm 10,5$ ),  $p=0,006$ . При этом показатели экспрессии рецепторов эстрогенов в строме эндометрия, рецепторов прогестерона в железах и в строме эндометрия у женщин во всех клинических группах были сопоставимы.

Для оценки характера иммунного статуса эндометрия у женщин с миомой матки и/или генитальным эндометриозом проведен анализ показателей экспрессии провоспалительных маркеров. На рисунках представлены микрофотографии иммуногистохимического определения экспрессии провоспалительных маркеров в ткани эндометрия у обследованных женщин (рисунки 24, 25, 26, 27).

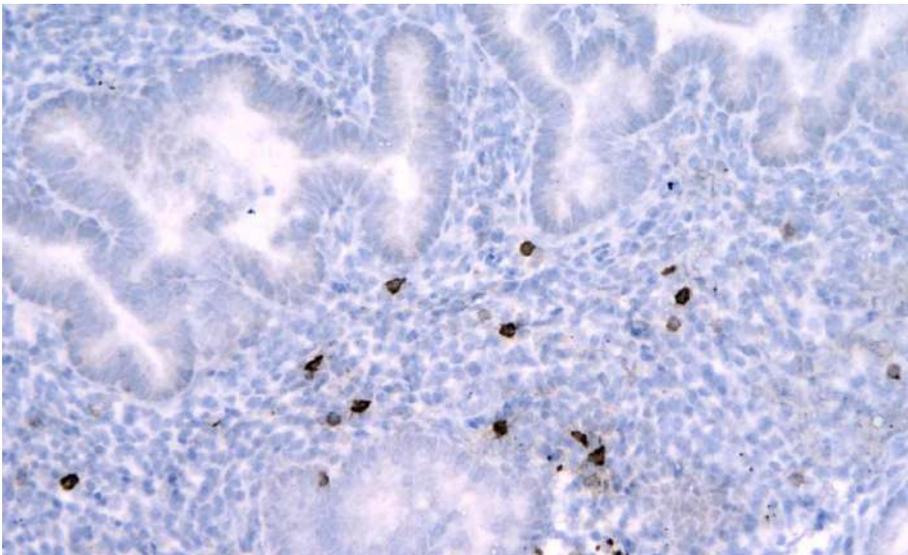


Рисунок 24

Экспрессия плазмоцитов CD138<sup>+</sup> в эндометрии у женщины с миомой матки, ИГХ X 200

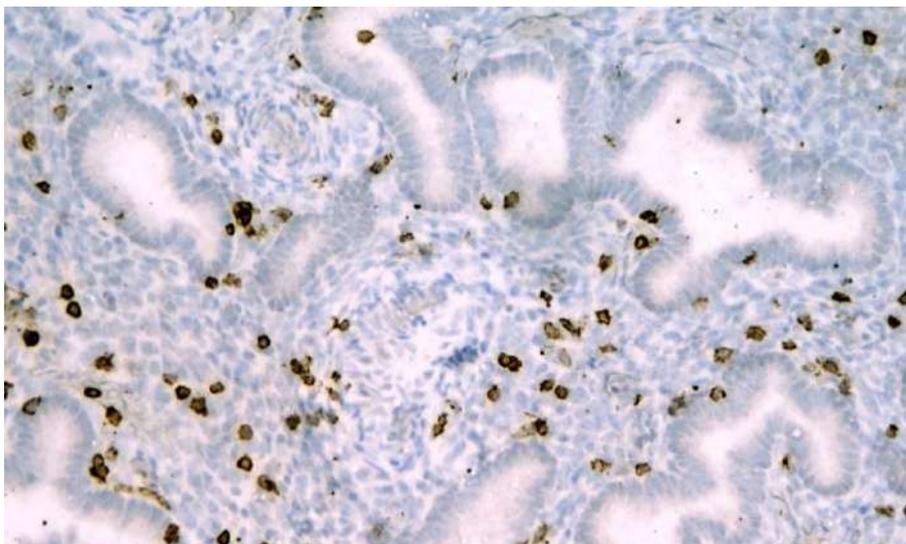


Рисунок 25  
Экспрессия В-лимфоцитов CD20+ в эндометрии у женщины с миомой матки,  
ИГХ X 200

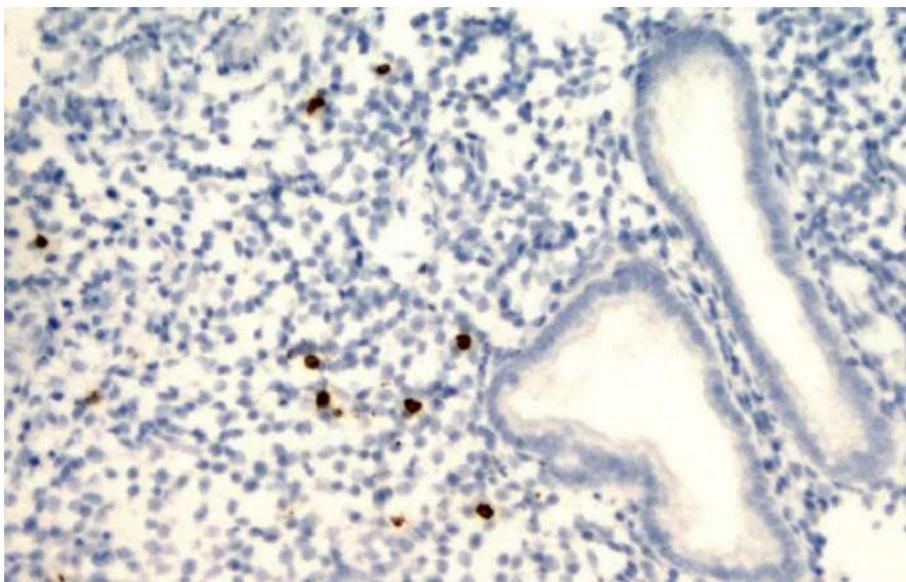


Рисунок 26  
Экспрессия плазмоцитов CD138+ в эндометрии у женщины с НГЭ,  
ИГХ X 200

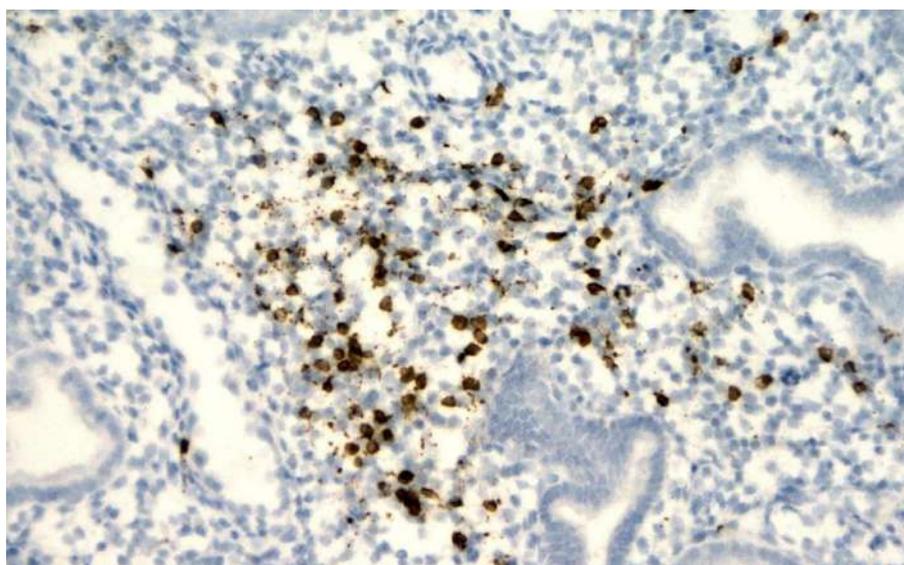


Рисунок 27

Экспрессия В-лимфоцитов CD20+ в эндометрии у женщины с НГЭ, ИГХ X 200

Достоверные отличия показателей между женщинами в изучаемых клинических группах не выявлены (таблица 54).

Таблица 54

Сравнительный анализ показателей экспрессии иммунокомпетентных маркеров состояния эндометрия у женщин с миомой матки и/или генитальным эндометриозом, вступающих в программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ)

	Группа сравнения n=25	Женщины с миомой матки n=24	Женщины с НГЭ n=33	Женщины при сочетании миомы матки и ГЭ n=21	p, KW (Краскела-Уоллеса)
	M±m	M±m	M±m	M±m	
	1	2	3	4	
CD138+	7,3±6,0	2,3±1,0	1,9±0,5	1,8±0,4	0,465
CD20+	7,1±2,6	4,8±1,2	6,6±1,2	11,5±2,7	0,053
CD56+	9,9±7,0	3,8±0,4	2,5±0,4	2,1±0,4	0,147
CD8+	13,3±1,6	11,3±1,2	12,3±1,4	14,2±1,5	0,604

Отсутствие межгрупповых отличий подтверждено при анализе множественных сравнений исследуемых показателей.

По результатам комплексного морфологического и иммуногистохимического исследования эндометрия среди всех женщин в сравниваемых клинических группах признаки хронического эндометрита перед программой ЭКО (ЭКО+ИКСИ) были выявлены у 38 женщин (46,3%), в том числе воспалительный процесс легкой степени – у 18 (47,3%), средней степени – у 17 (44,7%), и выраженное воспаление – у 3 женщин (7,9%) (Толибова Г.Х., 2017 г). По частоте выявления и выраженности признаков хронической воспалительной реакции рассматриваемые клинические группы оказались сравнимы ( $p>0,05$ ) (таблица 55).

Таблица 55

Сравнительный анализ частоты хронического эндометрита у женщин с миомой матки и/или генитальным эндометриозом, вступающих в программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) (использован точный критерий Фишера)

	Группа сравнения n=25	Женщины с миомой матки n=24	Женщины с ГЭ n=78	Женщины при сочетании миомы матки и ГЭ n=19	p
	1	2	3	4	
Хронический эндометрит, %	36,0	41,7	39,7	57,9	0,34
Слабо выраженный, %	66,7	40,0	41,9	45,5	0,34
Умеренно выраженный, %	22,2	60,0	45,2	54,5	0,55
Выраженный, %	11,1	0	12,9	0	0,68

В результате проведенного цикла ЭКО (ЭКО+ИКСИ) среди женщин с миомой матки и/или генитальным эндометриозом беременность наступила в 33,5% случаев, среди женщин, у которых миома матки и генитальный эндометриоз не выявлены (группа сравнения) – в 37,6% ( $p=0,077$ ).

Для определения факторов, сопряженных с результатом программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с миомой матки, с наружным генитальным

эндометриозом и при сочетании миомы матки с генитальным эндометриозом проведен сравнительный анализ морфологической характеристики эндометрия в зависимости от исхода программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ). Установлено, что достижение клинической беременности достоверно чаще наблюдалось в случае соответствия морфологической картины эндометрия периимплантационному периоду ( $p=0,031$ ), при недостаточной секреторной трансформации эндометрия для указанного периода частота клинической беременности была достоверно ниже ( $p=0,02$ ). (таблица 56).

Таблица 56

Сравнительная оценка эффективности программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с миомой матки и/или генитальным эндометриозом с учетом показателей морфологического состояния эндометрия перед протоколом

	Беременность наступила (n=75)	Беременность не наступила (n=149)
Средняя стадия фазы секреции	<b>56,0%</b> <b>(42/75)</b>	<b>40,9%</b> <b>(61/149)</b>
Ранняя стадия фазы секреции	<b>17,3%</b> <b>(13/75)</b>	<b>43,2%</b> <b>(64/149)</b>
Поздняя стадия фазы секреции	9,3% (7/75)	8,0% (6/149)
Отставание в развитии стромы эндометрия	17,3% (13/75)	12,1% (18/149)

Средняя стадия фазы секреции достоверно чаще выявлена у женщин с удачным исходом программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) (42 из 75) по сравнению с женщинами с неудачей (61 из 149), ОШ 1,84 (ДИ 1,05; 3,22),  $\chi^2=4,56$  ( $p<0,05$ ). Ранняя стадия фазы секреции достоверно чаще определена у женщин с неудачным исходом программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) (64 из 149) при сравнении с женщинами с наступившей беременностью (13 из 75), ОШ 3,59 (ДИ 1,82; 7,09),  $\chi^2=14,52$  ( $p<0,05$ ).

Для оценки роли показателей экспрессии рецепторов половых стероидных гормонов в прогнозировании частоты наступления клинической беременности проведен анализ показателей их экспрессии в зависимости от

результата программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) – достоверных отличий при сравнении в группах с наступившей беременностью и при неудачном исходе не выявлено (таблица 57).

Таблица 57

Сравнительная оценка эффективности программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с миомой матки и/или генитальным эндометриозом с учетом показателей экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона в эндометрии перед протоколом

	Беременность наступила (n=26), M±m	Беременность не наступила (n=52), M±m	p
ER в строме эндометрия	114,8±6,1	104,0±4,4	0,263
ER в железах эндометрия	129,9±6,6	132,0±4,4	0,833
PR в строме эндометрия	151,1±4,3	152,3±3,6	0,878
PR в железах эндометрия	130,6±6,9	121,1±5,9	0,435

По данным анализа состояния эндометрия перед программой ЭКО (ЭКО+ИКСИ) в приложении к исходу программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ), у женщин с миомой матки и/или генитальным эндометриозом при подтвержденной клинической беременности частота выявления хронической воспалительной реакции была 41,8%, что сопоставимо с аналогичным показателем среди женщин с неудачей ЭКО (ЭКО+ИКСИ) - 43,2% ( $p>0,05$ ) (таблица 58).

Таблица 58

Сравнительная оценка эффективности программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с миомой матки и/или генитальным эндометриозом с учетом частоты выявления хронического эндометрита перед протоколом

	Беременность наступила (n=26)	Беременность не наступила (n=52)	p

Хронический эндометрит, %	41,8	43,2	0,94
Слабо выраженный, %	47,8	33,3	0,086
Умеренно выраженный, %	30,4	44,4	0,15
Выраженный, %	8,7	5,56	0,89

При анализе результатов экспрессии иммунокомпетентных маркеров в эндометрии у женщин с неудачей протокола ЭКО (ЭКО+ИКСИ) отмечены более высокие показатели экспрессии провоспалительных маркеров CD8+ и CD20+ по сравнению с женщинами, у которых клиническая беременность наступила ( $p < 0,05$ ) (таблица 59).

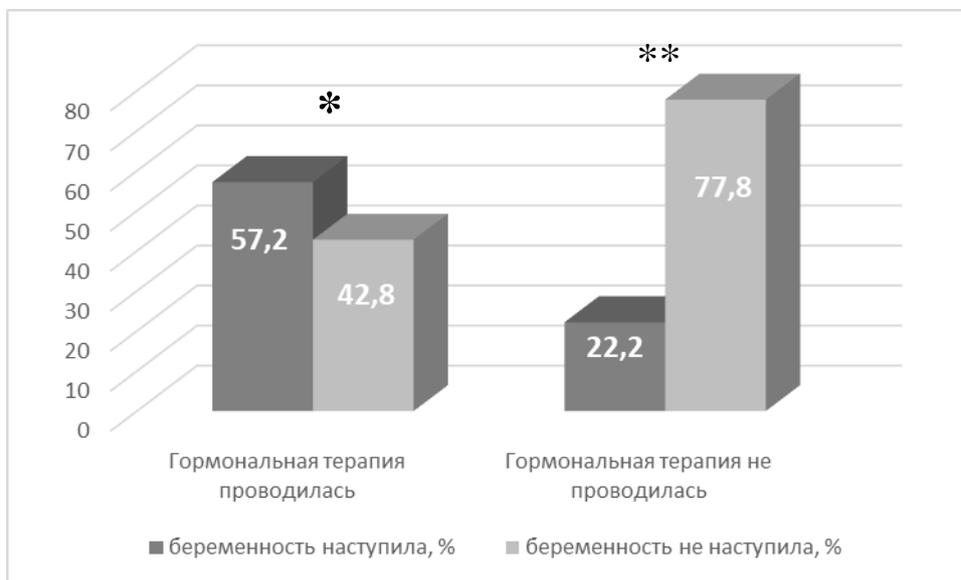
Таблица 59

Сравнительная оценка эффективности программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с миомой матки и/или генитальным эндометриозом с учетом показателей экспрессии иммунокомпетентных маркеров перед протоколом

	Беременность наступила (n=26), M±m	Беременность не наступила (n=52), M±m	p, KW (Краскела-Уоллеса)
<b>CD8+</b>	<b>13,2±0,9</b>	<b>17,9±1,1</b>	<b>0,027</b>
<b>CD20+</b>	<b>6,2±1,0</b>	<b>12,1±1,2</b>	<b>0,007</b>
CD56+	6,9±3,2	3,6±0,3	0,344
CD138+	4,8±2,6	3,3±0,5	0,565

При рассмотрении влияния гормональной терапии, проведенной до протокола ЭКО (ЭКО+ИКСИ) на его эффективность были выявлены достоверные отличия: при отсутствии гормонального лечения препаратами аГнРГ и/или из группы гестагенов, частота наступления беременности среди всех обследованных женщин с миомой матки и/или генитальным эндометриозом была почти в три раза ниже по сравнению с аналогичным

показателем у женщин, которым проводилось гормональное лечение до протокола ЭКО (ЭКО+ИКСИ) ( $p=0,00001$ ) (рисунок 28).



\* $p=0,01$

\*\*  $p=0,00001$

#### Рисунок 28

Частота наступления беременности у женщин с миомой матки и/или генитальным эндометриозом с учетом проведения гормональной терапии перед протоколом ЭКО (ЭКО+ИКСИ)

Частота наступления беременности у женщин получавших в анамнезе гормональную терапию (57,2%) определена достоверно более высокой по сравнению с женщинами не получавшими гормональную терапию (22,2%) – ОШ 4,68 (ДИ 2,47; 8,9),  $\chi^2=24,12$  ( $p<0,05$ ).

Также выявлена зависимость результативности программ ВРТ от длительности периода от завершения гормональной терапии до начала программы – при величине более 12 мес. частота наступления беременности определена достоверно ниже по сравнению с женщинами, получавшими гормональную терапию в течении ближайшего к программе ЭКО (ЭКО+ИКСИ) года, ОШ 0,25 (0,12; 0,5),  $\chi^2=15,86$  ( $p<0,05$ ) (таблица 60).

Таблица 60

Сравнительная оценка эффективности программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с миомой матки и/или генитальным эндометриозом с учетом временного интервала гормональной терапии перед протоколом

Показатель	Частота наступления беременности
Период времени от завершения гормональной терапии до начала ЭКО (ЭКО+ИКСИ) более 12 мес., n=59	27,1%
Период времени от завершения гормональной терапии до начала ЭКО (ЭКО+ИКСИ) менее 12 мес., n=93	60,2%
p	<0,01

При анализе эффективности программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) в зависимости от длительности периода от завершения гормональной терапии до начала программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) установлено, что отличия по частоте наступления беременности определяются как достоверные при величине этого периода не более 12 месяцев. При величине указанного периода более 12 мес. и от 12 до 18 мес. достоверных отличий по частоте наступления беременности не выявлено - 32,8% и 34,7%, соответственно ( $p=0,12$ ).

Анализ состояния эндометрия в клинически сопоставимых группах у женщин с миомой матки, генитальным эндометриозом и при сочетании миомы матки с генитальным эндометриозом, вступающих в протокол ЭКО (ЭКО+ИКСИ) позволил определить достоверную зависимость результата программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) от достижения адекватной секреторной трансформации эндометрия. У женщин с выявленной средней стадией фазы секреции эндометрия в цикле, предшествующем протоколу ЭКО (ЭКО+ИКСИ), частота наступления клинической беременности составила 54,5%, в то время, как у женщин с недостаточной секреторной трансформацией эндометрия – только 40,7% ( $p=0,031$ ).

Проведенные исследования показали, что у женщин с миомой матки частота выявления средней стадии фазы секреции перед началом программы

ЭКО (ЭКО+ИКСИ) достоверно превышает аналогичный показатель у женщин с генитальным эндометриозом, однако, частота наступления беременности у женщин с миомой матки и генитальным эндометриозом достоверных отличий не имеют (34,7% и 32,2% соответственно,  $p>0,05$ ), но однозначно ниже, чем у женщин из группы сравнения.

Таким образом, установлено значимое положительное влияние супрессивной гормональной терапии перед программой ЭКО (ЭКО+ИКСИ) на частоту наступления беременности у женщин с миомой матки и/или генитальным эндометриозом и доказана зависимость реализации целевого клинического эффекта от периода времени между завершением терапии и проведением программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ).

Показано негативное влияние повышенной экспрессии провоспалительных маркеров CD8<sup>+</sup> и CD20<sup>+</sup> на наступление беременности среди всех обследованных женщин с миомой матки и/или генитальным эндометриозом, вступивших в программу ЭКО (ЭКО+ИКСИ).

### **Сравнительный анализ состояния эндометрия у женщин с НГЭ, планирующих лечение бесплодия в программах ЭКО (ЭКО+ИКСИ)**

Выполнен сравнительный анализ результатов морфологического и иммуногистохимического исследования эндометрия у 111 женщин с НГЭ, из них 67 женщин с НГЭ 1-2 ст. и 44 женщины с НГЭ 3-4 ст.

Средний возраст женщин составил  $33,1\pm 0,38$  года, у большинства (63%) отмечено первичное бесплодие, 4,4% женщин имели в анамнезе роды, у 20% - невынашивание беременности.

Гормональное лечение препаратами аГТ-РГ или диеногестом в анамнезе проводилось 60 женщинам на протяжении 3- 6 мес., но завершилось в период от 12 до 3 мес. перед программой ЭКО (ЭКО+ИКСИ) и не позднее 2 мес. до проведения биопсии эндометрия. Ранее гормональное лечение не получила 51 женщина с НГЭ.

По результатам морфологического исследования эндометрия у женщин с НГЭ не ранее чем через 2 месяца после завершения гормонального лечения соответствие структуры эндометрия заданной средней секреторной фазе менструального цикла наблюдается достоверно чаще, чем у женщин, не получавших гормональное лечение (39,2% и 48,3%, соответственно,  $p < 0,05$ ), при этом отставание в развитии стромального компонента эндометрия встречается в два раза реже ( $p < 0,05$ ) Отмечена тенденция к значимой величине показателя частоты гиперплазии эндометрия. (таблица 61).

Таблица 61

Сравнительный анализ гистологического строения эндометрия у женщин с НГЭ в зависимости от проведения гормонального лечения до программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ)

	Гормональная терапия НГЭ не проводилась n=51	Гормональная терапия НГЭ проводилась n=60	p, KW (Краскела-Уоллеса)
	%	%	
Средняя стадия фазы секреции), %	<b>39,2</b>	<b>48,3</b>	<b>&lt;0,05</b>
Ранняя стадия фазы секреции, %	3,9	8,3	>0,05
Поздняя стадия фазы секреции, %	35,2	30,0	>0,05
Отставание в развитии стромы эндометрия, %	<b>23,5</b>	<b>11,7</b>	<b>&lt;0,05</b>
Базальная гиперплазия эндометрия, %	5,9	5,0	>0,05
Гиперплазия эндометрия без атипии, %	13,7	10,0	>0,05
Гипопластичный эндометрий, %	2,0	3,3	>0,05
Отек стромы, %	5,9	6,7	>0,05
Мононуклеарная инфильтрация стромы эндометрия, %	9,8	11,7	>0,05

Результаты иммуногистохимического исследования эндометрия показали, что у женщин, получавших гормональное лечение НГЭ препаратами аГнРГ и/или гестагенами, отмечены более высокие показатели экспрессии рецепторов прогестерона и в строме, и в железах эндометрия по сравнению с показателями у женщин с НГЭ, которым гормональное лечение не проводилось (табл. 62).

Таблица 62

Сравнительный анализ показателей экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона в эндометрии у женщин с НГЭ в зависимости от проведения гормонального лечения до программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ)

Показатель	Гормональная терапия НГЭ не проводилась n=51	Гормональная терапия НГЭ проводилась n=60	p
ER в железах эндометрия, M±m	133,1±6,6	126,7±8,2	0,647
ER в строме эндометрия, M±m	107,5±7,4	109,5±7,2	0,685
<b>PR в железах эндометрия, M±m</b>	<b>132,7±7,7</b>	<b>161,1±8,4</b>	<b>0,049</b>
<b>PR в строме эндометрия M±m</b>	<b>148,8±6,6</b>	<b>166,234±4,6</b>	<b>0,047</b>

Установлено, что выявленные изменения показателей состояния эндометрия у обследованных женщин с генитальным эндометриозом имеют значимое отношение к результативности протокола ЭКО (ЭКО+ИКСИ), особенно в приложении к гормональнозависимой составляющей.

При сравнительном анализе изучаемых показателей экспрессии маркеров иммунокомпетентных клеток в эндометрии у женщин с НГЭ доказательства зависимости от проведения гормонального лечения до начала программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) не получены (таблица 63).

Таблица 63

Сравнительный анализ показателей экспрессии маркеров иммунокомпетентных клеток в эндометрии у женщин с НГЭ в зависимости от проведения гормонального лечения до начала программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ)

Показатель	Гормональная терапия НГЭ не проводилась n=51	Гормональная терапия НГЭ проводилась n=60	p
CD8+, M±m	2,1±0,07	2,7±0,1	0,159
CD20+, M±m	8,6±1,8	9,6±1,2	0,623
CD56+, M±m	0,98±0,08	1,3±0,09	0,323
CD138+, M±m	1,5±0,2	0,96±0,08	0,092

При оценке рецепторного статуса у женщин с НГЭ без гормонального лечения до протокола ЭКО (ЭКО+ИКСИ), по сравнению с женщинами из группы сравнения, независимо от степени тяжести НГЭ, выявлено достоверное снижение показателей экспрессии рецепторов прогестерона в строме эндометрия, наиболее выраженное у женщин с НГЭ III-IV степени тяжести ( $p=0,021$ ). Наблюдалась и явная тенденция к снижению показателя экспрессии рецепторов прогестерона в эндометриальных железах у женщин с НГЭ I-II степени (таблица 64). В то же время, уровень экспрессии рецепторов эстрогенов и в строме, и в железах эндометрия, независимо от степени тяжести НГЭ у женщин, не получавших гормональное лечение, не имел достоверных отличий от аналогичного показателя у женщин из группы сравнения.

Таблица 64

Сравнительный анализ показателей экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона в эндометрии у женщин с НГЭ, не получавших гормональное лечение, в зависимости от степени тяжести НГЭ

	Группа сравнения n=85	НГЭ 1-2 ст. n=33	НГЭ 3-4 ст. n=18	p, KW (Краскела-Уоллеса)
	1	2	3	

Возраст (лет), $m \pm sd$	32,9 $\pm$ 4,2	32,6 $\pm$ 3,3	32,9 $\pm$ 3,9	$p=0,9$
ER в железах эндометрия, $M \pm m$	137,2 $\pm$ 6,2	135,8 $\pm$ 8,3	113,7 $\pm$ 13,8	$p=0,13$
ER в строме эндометрия, $M \pm m$	112,0 $\pm$ 6,0	103,0 $\pm$ 9,1	106,3 $\pm$ 11,8	$p=0,7$
PR в железах эндометрия, $M \pm m$	134,8 $\pm$ 7,1	124,7 $\pm$ 11,7	104,8 $\pm$ 16,2	$p=0,13$
<b>PR в строме эндометрия, <math>M \pm m</math></b>	<b>163,0<math>\pm</math>3,9*</b>	<b>144,3<math>\pm</math>8,2</b>	<b>139,0<math>\pm</math>9,4*</b>	<b><math>p=0,012</math></b>

Примечание - \* $p_{1-3} = 0,021$

При сравнительной оценке показателей экспрессии маркеров иммунокомпетентных клеток у женщин с НГЭ, не получавших гормональное лечение, выявлено достоверное повышение количества провоспалительных клеток, имеющих маркеры CD8+, CD20+, CD138+ в сочетании с уменьшенным содержанием клеток CD56+ (таблица 65).

Таблица 65

Сравнительный анализ показателей экспрессии маркеров иммунокомпетентных клеток в эндометрии у женщин с НГЭ, не получавших гормональную терапию, в зависимости от степени тяжести НГЭ

	Группа сравнения, $M \pm m$ n=85	НГЭ 1-2 ст., $M \pm m$ n=33	НГЭ 3-4 ст., $M \pm m$ n=18	$p, KW$ (Краскела-Уоллеса)
	1	2	3	
<b>CD8+</b>	<b>2,6<math>\pm</math>0,05</b>	<b>2,5<math>\pm</math>0,1</b>	<b>2,9<math>\pm</math>0,18</b>	<b><math>p_{2-3}=0,017</math></b>
<b>CD20+</b>	<b>8,5<math>\pm</math>1,4</b>	<b>8,1<math>\pm</math>1,7</b>	<b>15,0<math>\pm</math>3,3</b>	<b><math>p_{1-3}=0,047</math></b>
<b>CD138+</b>	<b>0,7<math>\pm</math>0,08</b>	<b>0,9<math>\pm</math>0,1</b>	<b>1,4<math>\pm</math>0,26</b>	<b><math>p_{1-3}=0</math></b> <b><math>p_{2-3}=0,049</math></b>
<b>CD56+</b>	<b>1,5<math>\pm</math>0,08</b>	<b>1,0<math>\pm</math>0,1</b>	<b>1,1<math>\pm</math>0,17</b>	<b><math>p_{1-2}=0,006</math></b>

Установлено, что значимое достоверное повышение показателей экспрессии маркеров иммунокомпетентных клеток CD20+, CD138+

определяется в эндометрии у женщин с тяжелыми формами НГЭ, не получавших гормональную терапию при сравнении с показателями у женщин из группы сравнения ( $p=0,047$  и  $p=0$ , соответственно) и при сравнении экспрессии CD8+ с показателем у женщин с НГЭ 1-2 ст. ( $p=0,017$ ).

При проведении дисперсионного анализа всего массива изучаемых признаков (возраст, наличие миомы матки, аденомиоз, НГЭ I-II ст., НГЭ III-IV ст., проведение лечения НГЭ препаратами аГнРГ или гестагенами, данные морфологического исследования эндометрия, результаты определения экспрессии ER в железах эндометрия, ER в строме эндометрия, PR в железах эндометрия, PR в строме эндометрия, CD8+, CD20+, CD56+, CD138+) в группе женщин с НГЭ, не получавших гормональное лечение, были выделены три показателя – возраст, уровень экспрессии рецепторов прогестерона в строме эндометрия и уровень экспрессии CD8+, наличие которых значимо влияет на исход программы ЭКО. Достоверные отличия указанных показателей, определенных у женщин из группы сравнения и у женщин с НГЭ, не получавших гормональное лечение, были установлены по уровню экспрессии рецепторов прогестерона в строме эндометрия (164,7 и 143,0;  $p=0,051$ ). Аналогичная достоверная разница определена и по содержанию маркера CD8+, но в зависимости от тяжести течения заболевания (между группами НГЭ I-II ст. и НГЭ III-IV ст. (2,6 и 3,1;  $p=0,013$ , соответственно) (таблица 66).

Таблица 66

Результаты дисперсионного анализа признаков, выявляющих состояние эндометрия у женщин с НГЭ, не получавших гормональное лечение.

	Группа сравнения n=44	НГЭ I-II ст. n=21	НГЭ III-IV ст. n=13	p, KW (Краскела-Уоллеса)
	1	2	3	
Возраст, m±sd	33,3±4,1	32,6±3,4	31,8	$p>0,05$

<b>PR в строме эндометрия, M±m</b>	<b>164,7±4,6</b>	<b>143,0±9,9</b>	150,0±10,9	$p_{1-2}=0,051$
<b>CD8+, M±m</b>	<b>2,7±0,08</b>	<b>2,6±0,15</b>	<b>3,1±0,2</b>	$p_{1-3}=0,054$ $p_{2-3}=0,013$

Дополнительно к возрастной характеристике для женщин с НГЭ, вступающих в протокол ЭКО (ЭКО+ИКСИ) нами установлены однонаправленные взаимоотношающие факторы риска негативного результата протокола ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с НГЭ, не получавших ранее гормональное лечение а, именно - дефицит рецепторов прогестерона в строме и повышение экспрессии клеток CD8+ в эутопическом эндометрии.

У женщин с НГЭ с целью уточнения подходов к дифференцированной тактике ведения и для построения проективных классификаций по персонализированному прогнозу наступления беременности в программах ЭКО (ЭКО+ИКСИ), проведен анализ изучаемых показателей состояния эндометрия в зависимости от различной степени тяжести течения заболевания.

### **Результаты построения проективных классификаций по прогнозу наступления клинической беременности в протоколах ЭКО(ЭКО/ИКСИ) у женщин с генитальным эндометриозом.**

Для определения прогностических факторов успеха программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с генитальным эндометриозом проведен анализ с выявлением коэффициентов дискриминантных функций в приложении к диагнозу, с учетом иммуногистохимических показателей состояния эндометрия и по факту проведенного гормонального лечения (таблица 67).

Таблица 67

Коэффициенты дискриминантных функций:

Метрические показатели

Показатель	Величина дискриминантной функции
Возраст	-0,0983
ER в железах эндометрия	-0,0049

ER в строме эндометрия	0,0115
PR в железах эндометрия	-0,0056
PR в строме эндометрия	0,0059
CD8+	-0,0212
CD20+	-0,0256
CD56+	-0,0465
CD138+	-0,0275

Категориальные показатели:

Показатель	Величина дискриминантной функции
Миома матки	-0,2865
Аденомиоз	-0,1170
НГЭ1-2	-0,2653
НГЭ 3-4	-0,3273
Лечение НГЭ аГнРГ или гестагенами	2,6969
Средняя фаза секреции	0,3810
Ранняя фаза секреции	-0,3886
Поздняя фаза секреции	0,4716
Базальная гиперплазия эндометрия	-0,6057
Гиперплазия эндометрия без атипии	0,5755
Гипопластичный эндометрий	-0,4999
Отек стромы	-0,9914

Суммарное разделение по результатам программы ЭКО в зависимости от выявленных факторов позволило представить схему (рисунок 29), в которой в правом верхнем углу располагаются случаи с положительным результатом программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ), показывающие удовлетворительный предсказательный результат.

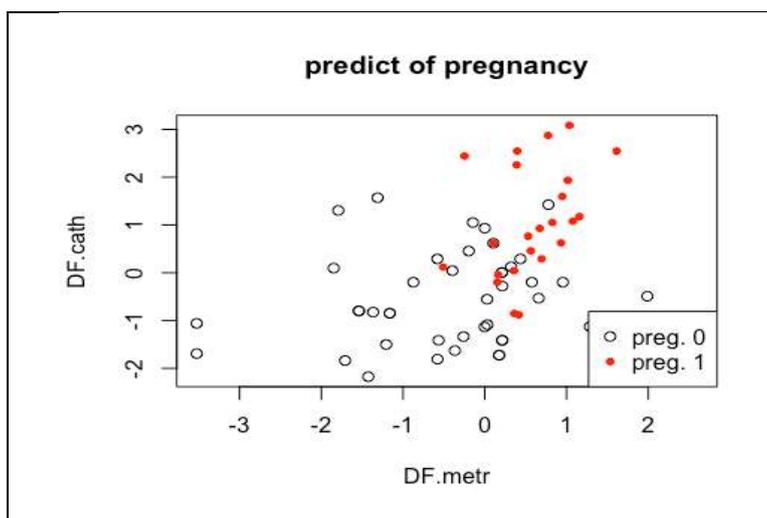


Рисунок 29

Суммарное распределение дискриминантных функций по наступлению клинической беременности у женщин с НГЭ.

Исследованные параметры, касающиеся диагноза и проведения гормонального лечения у всех обследованных женщин с генитальным эндометриозом, были использованы для проведения многовариантного симптомного анализа при помощи логистической регрессии. На первом этапе были выделены факторы, значимые для наступления клинической беременности, в последующем – проведен их анализ для выявления группы предикторов успешного исхода программы ЭКО(ЭКО/ИКСИ).

Первая комбинация факторов предсказывала наступление клинической беременности с высокой (66%) вероятностью – к ним были отнесены:

- отсутствие аденомиоза,
- проведение гормонального лечения генитального эндометриоза до начала протокола ЭКО(ЭКО/ИКСИ)
- средняя фаза секреции в эндометрии на 20-22 день м.ц.

Таким образом, у женщин, не получавших гормональное лечение генитального эндометриоза до программы ЭКО(ЭКО/ИКСИ) и/или при отсутствии секреторной трансформации эндометрия и наличии аденомиоза неудача протокола ЭКО(ЭКО/ИКСИ) прогнозируется с 91% вероятностью.

Вторая и третья комбинации факторов были факторами негативного прогноза.

Вторая комбинация факторов **негативного** прогноза результата протокола ЭКО(ЭКО/ИКСИ):

- отсутствие гормонального лечения генитального эндометриоза препаратами аГнРГ и/или гестагенами
- ранняя фаза секреции эндометрия на 20-22 день м.ц.

Наличие и сочетание этих факторов прогнозировало наступление клинической беременности только у 19% женщин.

Третья комбинация факторов **негативного** прогноза результата протокола ЭКО(ЭКО/ИКСИ):

- гормональное лечение генитального эндометриоза, завершённое в период более 12 месяцев до протокола ЭКО(ЭКО/ИКСИ)

- наличие НГЭ
- ранняя фаза секреции на 20-22 день м.ц.

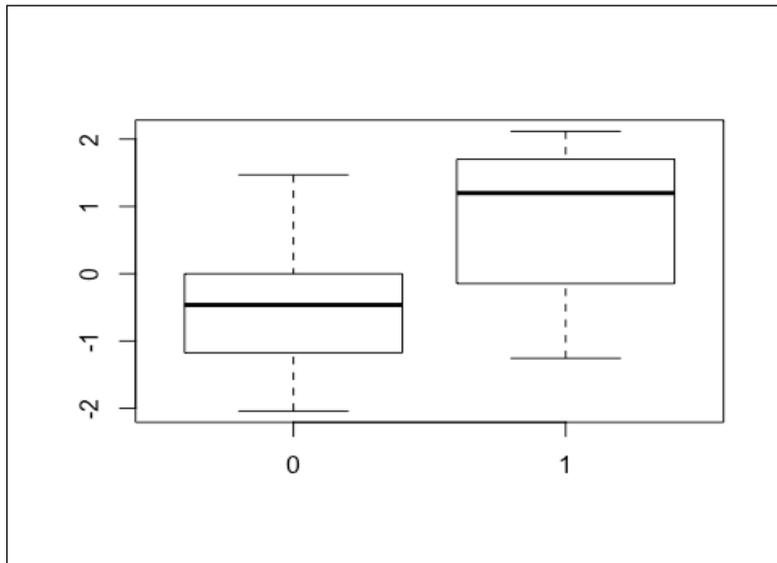
Наличие и сочетание этих факторов прогнозировало наступление клинической беременности только у 13% женщин.

Максимальную значимость при анализе, построенном на клинических данных, получила комбинация наличия первого и отсутствия второго факторов – при этом частота наступления клинической беременности была наибольшей и составила 73,9%. При наличии первого фактора и отсутствии второго и третьего факторов частота наступления клинической беременности составила 60,8%.

Таким образом, в результате проведенного анализа можно выделить положительные прогностические факторы для наступления клинической беременности у женщин с генитальным эндометриозом:

- отсутствие аденомиоза,
- проведение перед программой ЭКО(ЭКО/ИКСИ) гормональной терапии НГЭ,
- средняя фаза секреции на 20-22 день м.ц.

Для построения проективной классификации прогнозирования наступления беременности у женщин с генитальным эндометриозом был проведен анализ всего массива исследованных параметров, при этом у всех женщин предсказательная вероятность совокупности факторов не превышала 75%, тогда как при анализе с учетом выделенных факторов прогноза повышалась до 83% (рис. 30, 31).



0 – клиническая  
беременность не наступила  
1 – клиническая  
беременность наступила

Рисунок 30

Отличия по дискриминантным факторам в зависимости от наступления клинической беременности у женщин с генитальным эндометриозом

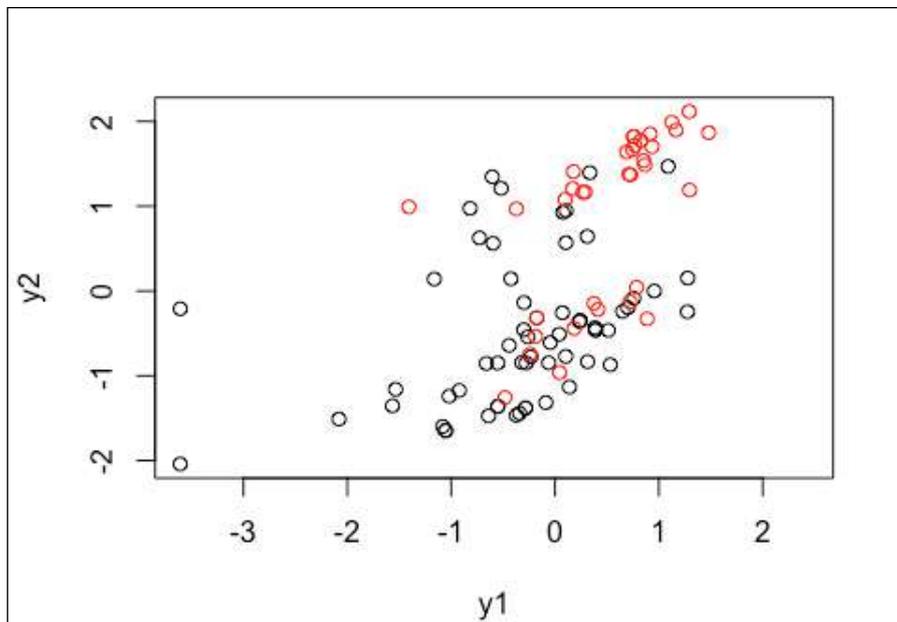


Рисунок 31

Суммарное распределение дискриминантных функций по наступлению беременности у женщин с генитальным эндометриозом

Многовариантный анализ показал, что наличие аденомиоза, НГЭ III-IV степени, отсутствие гормонального лечения, в том числе и при НГЭ I-II степени являются предикторами неудачи протокола ЭКО(ЭКО/ИКСИ) у женщин с генитальным эндометриозом. Наибольшие шансы для наступления клинической беременности имеют женщины с генитальным эндометриозом при отсутствии аденомиоза, получившие гормональное лечение препаратами аГнРГ или гестагенами, вступившие в программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ). в период не более 12 мес. после завершения гормонального лечения. В то же время, увеличение показателя частоты наступления клинической беременности наблюдается при низких показателях экспрессии CD8+ и CD20+ в эндометрии.

#### **Анализ результатов исследования эндометрия и построение проективных классификаций по прогнозу наступления клинической беременности у женщин с миомой матки**

С целью выделения факторов, влияющих на исходы программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ), выполнен сравнительный анализ результатов морфологического и иммуногистохимического исследования эндометрия у 67 обследованных женщин с миомой матки.

Средний возраст женщин с миомой матки составил  $32,9 \pm 0,51$  года, в большинстве случаев диагностировано вторичное бесплодие (60%), у 4,5% женщин были в анамнезе роды, у 16,2% - невынашивание беременности.

Сравнительный анализ результата программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) в зависимости от показателей гистологического исследования эндометрия у женщин с миомой матки позволил определить сопряженность достижения клинической беременности со степенью секреторной трансформации эндометрия (таблица 68).

Таблица 68

Сравнительная оценка эффективности программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с миомой матки с учетом морфологической характеристики эндометрия перед программой ЭКО (ЭКО+ИКСИ)

	Беременность наступила, n=23	Беременность не наступила, n=44	p	$\chi^2$ , или двусторонний критерий Фишера
Секреторная трансформация	<b>78,3% (18/23)</b>	<b>40,9% (18/44)</b>	<b>0,005</b>	<b>8,48</b>
Ранняя стадия фазы секреции	<b>8,7% (2/23)</b>	<b>36,4% (16/44)</b>	<b>0,02</b>	<b>5,88</b>
Поздняя стадия фазы секреции	4,3% (1/23)	4,5% (2/44)	1,0	0,31
Отставание стромы в развитии	4,3% (1/23)	11,4% (5/44)	0,7	0,91
Гиперплазия эндометрия без атипии	4,3% (1/23)	6,8% (3/44)	1,0	0,16

Установлено, что клинически верифицированная беременность наступает достоверно чаще в тех случаях, когда при исследовании эндометрия перед началом программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) определяется эндометрий, соответствующий средней стадии фазы секреции, ОШ 5,2 (ДИ 1,6-16,6),  $\chi^2=8,48(p<0,05)$ . При выявлении ранней стадии фазы секреции частота наступления беременности снижается, ОШ 0,17 (ДИ 0,03-0,81),  $\chi^2=5,88 (p<0,05)$ .

Учитывая показанное ранее негативное влияние на исходы программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) признаков хронического воспалительного процесса в эндометрии, на основании результатов морфологического и иммуногистохимического исследования эндометрия определена частота хронического эндометрита при различном исходе программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с миомой матки (таблица 69).

Таблица 69

Сравнительная оценка эффективности программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с миомой матки с учетом частоты хронического эндометрита перед программой ЭКО (ЭКО+ИКСИ)

	Клиническая беременность наступила n=23	Беременность не наступила n=44	p	$\chi^2$ , или двусторонний критерий Фишера
Хронический эндометрит	58,8% (14/23)	47,1% (21/44)	0,4	1,05
Слабо выраженный	<b>50,0% (7/14)</b>	<b>14,3% (3/21)</b>	<b>0,02</b>	<b>5,25</b>
Умеренно выраженный	<b>50,0% (7/14)</b>	<b>85,7% (18/21)</b>	<b>0,02</b>	<b>5,25</b>
Выраженный	0	0		

При обследовании эндометрия у женщин с миомой матки до начала программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ), завершившейся наступлением клинической беременности, хронический эндометрит определялся достоверно чаще в слабо выраженной форме (в 50%),  $p=0,02$ , тогда как у женщин с неудачной программой ЭКО (ЭКО+ИКСИ) наблюдалась явная тенденция к преобладанию хронического эндометрита с умеренно выраженной реакцией (в 85,7%); ОШ 4,38 (ДИ 1,12-17,02),  $\chi^2=5,01$  ( $p<0,05$ ).

У женщин с миомой матки факторы, выделенные на основании дисперсионного анализа (таблица 70) с учетом клинических данных, проведения гормональной терапии, результатов морфологического исследования эндометрия, определения показателей экспрессии ER и PR в железах и строме эндометрия, CD8+, CD20+, CD56+, CD138+ являются мало прогнозируемыми, с вероятностью не более 57%. Среди комбинаций выделенных факторов положительного прогноза – секреторная трансформация эндометрия, а также - гормональная терапия препаратами гестагенов и/или аГТ-РГ в период не более 12 мес. до программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ). При включении в дискриминантный анализ показателей

экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона в эндометрии, показателей содержания маркеров CD 8+, CD 20+, CD 57 и CD 138+ в эндометрии установлено, что к факторам негативного прогноза относятся повышение экспрессии рецепторов прогестерона как в строме, так и в железах эндометрия, а также повышение содержания в эндометрии CD8+, CD56+ и CD138+.

Таблица 70

Коэффициенты дискриминантных функций:

Метрические показатели

Показатель	Величина дискриминантной функции
ER в железах эндометрия	0.016119557
ER в строме эндометрия	-0.024959762
PR в железах эндометрия	-0.005173807
PR в строме эндометрия	-0.003610620
CD8+	-0.012736272
CD20+	0.008968583
CD56+	-0.011251534
CD138+	-0.013036052

Категориальные показатели:

Показатель	Величина дискриминантной функции
Лечение аГТ-РГ или гестагенами	0.66021789
Средняя фаза секреции	1.33952910

Анализ с определением коэффициентов дискриминантных функций для оценки прогностических факторов успеха программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с миомой матки не позволил выделить показатели с высокой прогностической достоверностью (выполнен анализ показателей иммуногистохимического исследования и данных анамнеза женщин), предсказательная вероятность совокупности факторов не превышает 68,75%, (рисунок 32).

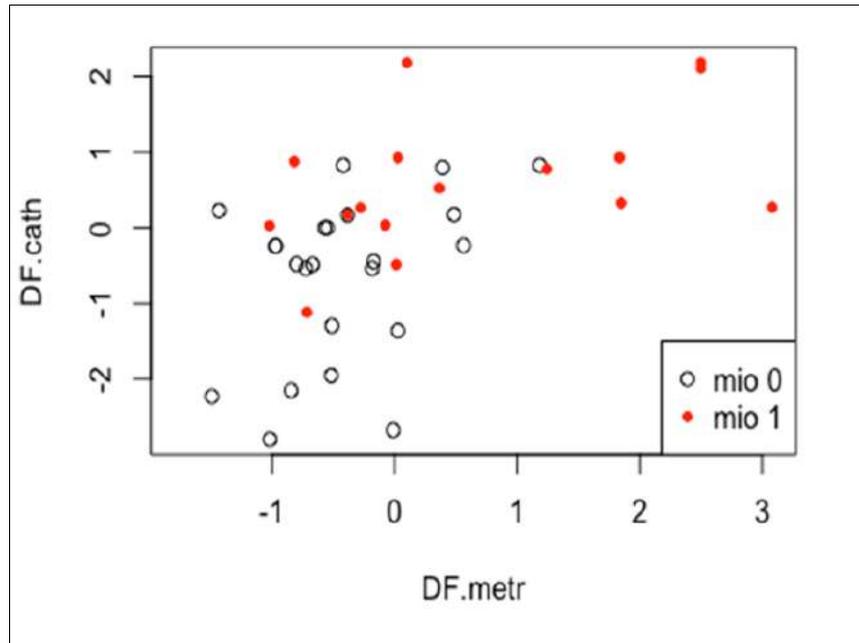


Рисунок 32

Суммарное распределение дискриминатных функций по наступлению клинической беременности у женщин с миомой матки

Среди всех женщин, обследованных перед вступлением в программу ЭКО (ЭКО+ИКСИ), клиничко-морфологические и иммуногистохимические признаки хронической воспалительной реакции в эндометрии выявляются чаще при коморбидности бесплодия с миомой матки и/или генитальным эндометриозом по сравнению с женщинами без пролиферативных заболеваний. Проведенный анализ данных показал снижение экспрессии рецепторов эстрогенов в железах эндометрия у женщин, планирующих ЭКО при миоме матки и генитальном эндометриозе.

Показано, что у женщин с НГЭ определяются более низкие показатели экспрессии рецепторов прогестерона в эндометрии по сравнению с женщинами без НГЭ, и ассоциируются с повышенным уровнем экспрессии маркера иммунокомпетентных клеток CD8+, что может являться фактором сочетанного негативного влияния на имплантационную способность эндометрия в программах ЭКО (ЭКО+ИКСИ). Под влиянием гормональной терапии НГЭ препаратами гестагена или аГН-РГ экспрессия рецепторов прогестерона в строме и железах эндометрия повышается.

Применение метода дисперсионного анализа выявило в качестве факторов негативного прогноза неполноценную фазу секреции в цикле до вступления в программу ЭКО (ЭКО+ИКСИ), отсутствие гормональной терапии НГЭ в период более 12 месяцев до начала программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) и наличие аденомиоза.

При этом, у женщин с миомой матки прогноз результативности программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) не зависит от структурно-функциональной организации эндометрия перед вступлением в протокол ЭКО (ЭКО+ИКСИ), что показано при применении метода дисперсионного анализа.

### **3.5. Комплексный анализ результатов исследования эндометрия у женщин с миомой матки и/или генитальным эндометриозом после неудачи программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ)**

Для уточнения факторов негативного прогноза программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) был выполнен анализ состояния эндометрия у женщин после неудачи программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у 119 женщин, которым биопсия эндометрия была выполнена в нативных циклах не ранее, чем через три месяца после окончания протокола.

#### **Клинико-anamнестическая характеристика женщин с миомой матки и генитальным эндометриозом, которым проведено исследование эндометрия после неудачи программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ)**

Миома матки выявлена у 26 женщин (21,8%), НГЭ – у 42 (35,3%), миома матки в сочетании с аденомиозом и НГЭ – у 12 женщин (10,1%).

Средний возраст обследованных женщин составил  $35,8 \pm 1,1$  лет, при этом достоверно наиболее высокий возрастной показатель был только у женщин с аденомиозом ( $38,25 \pm 1,57$ ,  $p < 0,05$ ). Миомэктомия в анамнезе была выполнена трем женщинам (11,5%). Генитальный эндометриоз у 37 женщин был диагностирован до проведения программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ), у 17

женщин был впервые выявлен в результате лапароскопического обследования после неудачи протокола ЭКО (ЭКО+ИКСИ). Лечение генитального эндометриоза в анамнезе проводилось в 14 случаях (33,3%), из них препараты аГнРГ получали 10 женщин (71,4%), КГК – две женщины (4,8%), гестагенные препараты – две женщины (4,8%).

Группу сравнения составили 39 женщин после неудачной программы ЭКО(ЭКО/ИКСИ), у которых были исключены признаки миомы матки и генитального эндометриоза (таблица 71).

Таблица 71

Сравнительная характеристика акушерско-гинекологического анамнеза у женщин с миомой матки и/или генитальным эндометриозом после неудачной программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ).

	Женщины без миомы матки и ГЭ	Женщины с миомой матки	Женщины с НГЭ	Женщины с миомой матки и ГЭ	p
	n=39	n=26	n=42	n=12	
Возраст, лет±m	33,4±0,78	35,7±0,57	34,3±0,56	38,25±1,57	0,0047
Регулярный м.ц., %	86	89	93	80	>0,05
Гиперполименорея, %	2,5	7,7	7,1	8,3	>0,05
Длительность бесплодия, лет	6,18±0,77	9,12±0,81	9,44±0,69	8,65±0,74	>0,05
Первичное бесплодие, %	53,8	42,3	57,1	50	>0,05
Вторичное бесплодие, %	46,2	57,7	42,9	50	>0,05
Количество абортов в анамнезе%	0,27±0,09	0,41±0,11	0,21±0,07	0,23±0,14	>0,05
Роды, % женщин	2,5	11,5	9,5	8,3	>0,05
Неразвив. беременность, %	10,25	11,5	7,1	8,3	>0,05
Самопроизв. аборт, %	10,25	7,7	11,9	16,7	>0,05
Эктопическая беременность, %	15,4	11,5	16,7	8,3	>0,05

В рассматриваемых клинических группах при сравнительном анализе показателей акушерско-гинекологического анамнеза относительно характеристики менструального цикла, частоты и исхода беременности достоверные отличия не выявлены.

### **Результаты морфологического и иммуногистохимического исследования эндометрия у женщин с миомой матки и/или генитальным эндометриозом после неудачной программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ)**

По результатам морфологического исследования эндометрия после рассматриваемого неудачного протокола ЭКО (ЭКО+ИКСИ) только у 34 женщин (32,4%) выявлено достижение целевой секреторной трансформации эндометрия, у 46 женщин (38,7%) имело место отставание в развитии эндометрия (ранняя фаза секреции), у 5 (4,2%) – признаки преждевременного развития эндометрия (поздней фазы секреции), у 28 (23,5%) – отставание в развитии стромы эндометрия; у 5 женщин (4,2%) выявлена простая гиперплазия эндометрия без атипии, у 1 женщины (0,85%) – гипопластичный эндометрий (таблица 72).

Таблица 72

Сравнительная оценка результатов морфологического исследования эндометрия у женщин с миомой матки и/или генитальным эндометриозом после неудачной программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ)

	Женщины без миомы матки и ГЭ	Женщины с миомой матки	Женщины с НГЭ	Женщины с миомой матки и ГЭ	p
	n=39	n=26	n=42	n=12	
Средняя фаза секреции), %	25,6	34,6	28,6	25	0,85
Ранняя фаза секреции, %	38,5	46,2	35,7	33,3	0,94
Поздняя фаза секреции, %	5,1	3,8	4,8	0	0,12
Отставание в развитии стромы эндометрия, %	25,6	11,5	31	16,7	0,22

Гиперплазия эндометрия без атипии, %	2,6	3,8	0	25	0,31
Гипопластичный эндометрий, %	2,6	0	0	0	0

При сравнении результатов морфологического исследования у женщин контрольной группы и у женщин с миомой матки и/или генитальным эндометриозом достоверных отличий не выявлено. Выявление секреторной трансформации эндометрия не превышало 34,6%.

Морфологические признаки хронической воспалительной реакции в эндометрии: у 11 женщин (9,2%) – базальная гиперплазия эндометрия. Мононуклеарная инфильтрация стромы определена у 10 женщин (8,4%); у 6 женщин (5,0%) – отек стромы эндометрия, у 1 (0,8%) – гипопластичный эндометрий.

После неудачного протокола ЭКО (ЭКО+ИКСИ) признаки хронического эндометрита на основании комплексных морфологических и иммуногистохимических показателей были выявлены в 79 образцах эндометрия среди всех полученных образцов (66,4%), в том числе у 20 женщин из контрольной группы (в 51,3%), у 16 женщин с миомой матки (в 61,5%), у 35 женщин с генитальным эндометриозом (в 83,3%) и у 8 женщин с сочетанием миомы матки и генитального эндометриоза (в 66,7%), при сравнении частоты хронического эндометрита в контрольной группе и у женщин с НГЭ  $p=0,051$ .

В приложении к исходу программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с миомой матки и/или генитальным эндометриозом в случае подтвержденной клинической беременности (ранее рассмотренная в настоящем исследовании группа) частота выявления хронической воспалительной реакции перед протоколом была 42,4%, что достоверно ниже этого показателя у женщин после неудачи программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) ( $p=0,001$ ) (таблица 73).

Таблица 73

Сравнительная оценка эффективности программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с миомой матки и/или генитальным эндометриозом с учетом частоты хронической воспалительной реакции перед протоколом ЭКО (ЭКО+ИКСИ) и после неудачного протокола

Хронический эндометрит	Биопсия эндометрия перед программой ЭКО (ЭКО/ИКСИ), беременность наступила n=59	Биопсия эндометрия после неудачи ЭКО (ЭКО+ИКСИ) n=80	p	$\chi^2$ , или двусторонний критерий Фишера
<b>Хронический эндометрит</b>	<b>42,4% (25/59)</b>	<b>73,85 (59/80)</b>	<b>0,001</b>	<b>13,98</b>
<b>Слабо выраженный</b>	<b>52,0% (13/25)</b>	<b>20,3% (12/59)</b>	<b>0,006</b>	<b>8,42</b>
<b>Умеренно выраженный, %</b>	<b>36,0 (9/25)</b>	<b>64,4% (38/59)</b>	<b>0,02</b>	<b>5,75</b>
Выраженный, %	12,0% (3/25)	15,3% (9/59)	0,8	0,15

Следует отметить, что достоверные отличия выявлены и по степени выраженности воспалительной реакции: у женщин с миомой матки с удачным завершением программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) наблюдалась, преимущественно, слабо выраженная форма хронического эндометрита с частотой, достоверно выше, чем у женщин с неудачным исходом ЭКО (ЭКО+ИКСИ) ( $p=0,006$ ), а умеренно выраженный хронический эндометрит достоверно чаще выявлялся у женщин с неудачей по сравнению с женщинами с наступившей беременностью ( $p=0,02$ ).

Таким образом, по результатам комплексной оценки состояния эндометрия у женщин с миомой матки и генитальным эндометриозом после неудачи программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) в большинстве случаев эндометрий не достигает целевой секреторной трансформации, и более чем в 70% случаев имеет признаки хронической воспалительной реакции.

После проведения анализа результатов исследования всех образцов эндометрия, полученных у женщин с миомой матки и генитальным

эндометриозом после неудачного протокола, возникла необходимость дифференцированной оценки факторов, влияющих непосредственно на исход программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) в зависимости от наличия миомы матки или влияния генитального эндометриоза.

### **3.5.1 Результаты исследования эндометрия у женщин с наружным генитальным эндометриозом после неудачи программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ)**

#### **Клинико-анамнестическая характеристика женщин с наружным генитальным эндометриозом, которым проведено исследование эндометрия после неудачи программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ)**

Для уточнения факторов прогноза программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у 93 женщин после неудачи программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ). выполнен морфологический и иммуногистохимический анализ состояния эндометрия Биопсия эндометрия проводилась на 20-22 день в нативных циклах не ранее, чем через три месяца после окончания неудачного протокола.

В основную группу включены 54 обследованные женщины с НГЭ, группу сравнения составили 39 женщин после неудачной программы ЭКО(ЭКО/ИКСИ), у которых при комплексном обследовании не были выявлены признаки наружного генитального эндометриоза.

Средний возраст обследованных женщин составил  $35,8 \pm 1,1$  лет. Генитальный эндометриоз у 37 женщин был диагностирован до проведения программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ), у 17 женщин был впервые выявлен в результате лапароскопического обследования после неудачи протокола ЭКО (ЭКО+ИКСИ). Лечение генитального эндометриоза в анамнезе проводилось в 14 случаях (33,3%), из них препараты аГнРГ получали 10 женщин (71,4%), КГК – две женщины (4,8%), гестагенные препараты – две женщины (4,8%).

Проведен сравнительный анализ данных акушерско-гинекологического анамнеза женщин после неудачной программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ), которым была выполнена биопсия эндометрия (таблица 74).

Таблица 74

Сравнительная характеристика акушерско-гинекологического анамнеза у женщин с наружным генитальным эндометриозом после неудачной программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ).

	Группа сравнения n=39	Женщины с НГЭ n=54	p
Возраст, лет±m	33,4±0,78	34,3±0,56	>0,05
Регулярный м.ц., %	86	93	>0,05
Аномальное маточное кровотечение, %	2,5	7,1	>0,05
Длительность бесплодия, лет	6,18±0,77	9,44±0,69	>0,05
Первичное бесплодие, %	53,8	57,1	>0,05
Вторичное бесплодие, %	46,2	42,9	>0,05
искусственные аборты в анамнезе, %	15,4	9,2	>0,05
Роды, % женщин	2,5	9,5	>0,05
Неразвив. беременность, %	10,25	7,1	>0,05
Самопроизв. аборт, %	10,25	11,9	>0,05
Эктопическая беременность, %	15,4	16,7	>0,05

В рассматриваемых клинических группах при сравнительном анализе показателей акушерско-гинекологического анамнеза относительно характеристики менструального цикла, частоты и исхода беременности достоверные отличия не выявлены.

Повторные неудачи в протоколах ЭКО (ЭКО+ИКСИ) в анамнезе были у 54 женщин (58,1%).

## Результаты морфологического и иммуногистохимического исследования эндометрия у женщин с наружным генитальным эндометриозом после неудачной программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ)

По результатам морфологического исследования эндометрия в долгосрочном периоде после неудачного протокола ЭКО (ЭКО+ИКСИ) среди всех обследованных только у 16 женщин из 54 (29,6%) в нативном цикле имела место целевая секреторная трансформация эндометрия, у 19 женщин (35,2%) наблюдалось отставание в развитии эндометрия (ранняя фаза секреции), у 2 (3,7%) – признаки преждевременного развития эндометрия (поздняя фаза секреции), у 11 (20,4%) – отставание в развитии стромы эндометрия; у 3 женщин (5,6%) была выявлена гиперплазия эндометрия без атипии. У 5 женщин (9,3%) определена базальная гиперплазия эндометрия. Мононуклеарная инфильтрация стромы определена у 4 (7,4%) женщин.

При сравнительном межгрупповом анализе достоверные отличия по состоянию эндометрия выявлены по частоте базальной гиперплазии эндометрия, которая достоверно чаще определялась у женщин с НГЭ (таблица 75).

Таблица 75

Результаты морфологического исследования эндометрия у женщин с наружным генитальным эндометриозом после неудачной программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ)

	Группа сравнения	Женщины с НГЭ	p
	n=39	n=54	
Средняя фаза секреции, %	25,6	29,6	0,75
Ранняя фаза секреции, %	38,5	35,2	0,88
Поздняя фаза секреции, %	5,1	3,7	0,27
Отставание стромы в развитии, %	25,6	20,4	0,15
Простая гиперплазия эндометрия без атипии, %	2,6	5,6	0,08
Гипопластичный эндометрий, %	2,6	0	0,23

Базальная гиперплазия, эндометрия %	2,6	9,3	0,04
Мононуклеарная инфильтрация стромы эндометрия, %	7,7	7,4	0,44

При сравнении с ранее полученными результатами оценки состояния эндометрия у женщин с НГЭ и удачным исходом программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ), целевая секреторная трансформация у женщин после неудачи программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) выявлена достоверно реже, в 1,8 раза (53,8% и 29,6%, соответственно,  $p=0,015$ ) (таблица 76)

Таблица 76

Сравнительная оценка морфологического состояния эндометрия у женщин с наружным генитальным эндометриозом перед программой ЭКО (ЭКО+ИКСИ), завершившейся беременностью и после неудачной программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ)

	Биопсия эндометрия перед программой ЭКО (ЭКО/ИКСИ), беременность наступила n=48	Биопсия эндометрия у женщин с НГЭ после неудачи ЭКО (ЭКО+ИКСИ) n=54	p	$\chi^2$ , или двусторонний критерий Фишера
Средняя фаза секреции), %	<b>54,2 (26/48)</b>	<b>29,6 (16/54)</b>	<b>0,015</b>	<b>6,32</b>
Ранняя фаза секреции, %	<b>16,7 (8/48)</b>	<b>35,2 (19/54)</b>	<b>0,04</b>	<b>4,48</b>
Поздняя фаза секреции, %	6,25 (3/48)	3,7 (2/54)	0,6	0,35
Отставание в развитии стромы эндометрия, %	22,9 (11/48)	20,4 (11/54)	0,8	0,1

По совокупности морфологических и иммуногистохимических показателей признаки хронического эндометрита выявлены у 43 женщин (79,6%), из них слабо выраженная хроническая воспалительная реакция имела

место у 7 (16,3%), умеренно выраженная – у 26 (60,5%), выраженная – у 10 женщин (23,3%).

Отмечена более высокая частота хронического эндометрита среди женщин с НГЭ (79,6%) по сравнению с аналогичным показателем у женщин из группы сравнения (51,3%), (таблица 79); при анализе степени выраженности воспалительной реакции, умеренно выраженные проявления досоверно чаще выявлялись у женщин с НГЭ, тогда как слабо выраженные - в группе сравнения (таблица 77).

Таблица 77

Частота выявления и характеристика течения хронического эндометрита у женщин с наружным генитальным эндометриозом после неудачного протокола ЭКО (ЭКО+ИКСИ) по результатам комплексного морфологического и иммуногистохимического исследования

	Группа сравнения n=39	Женщины с НГЭ n=54	p	$\chi^2$ , или двусторонний критерий Фишера
<b>Хронический эндометрит, %</b>	<b>51,3 (20/39)</b>	<b>79,6 (43/54)</b>	<b>0,005</b>	<b>8,33</b>
<b>Слабо выраженный, %</b>	<b>38,5 (15/39)</b>	<b>12,9 (7/54)</b>	<b>0,006</b>	<b>8,15</b>
<b>Умеренно выраженный, %</b>	<b>12,8 (5/39)</b>	<b>48,1 (26/54)</b>	<b>0,0004</b>	<b>12,72</b>
<b>Выраженный, %</b>	<b>0</b>	<b>18,5 (10/54)</b>	<b>0,29</b>	

При сравнении с ранее полученными данными относительно состояния эндометрия у женщин с удачным исходом программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) хронический эндометрит достоверно чаще определяется у женщин после неудачного протокола (42,4% и 79,6%, соответственно,  $p=0,014$ ), при этом у женщин после неудачного протокола хронический эндометрит имеется тенденция к более частому выявлению эндометрита в умеренно выраженной форме, тогда как у женщин перед успешным протоколом – достоверно чаще выявляется слабо выраженный (таблица 78).

Таблица 78

Сравнительная оценка эффективности программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с наружным генитальным эндометриозом с учетом частоты и характеристики течения хронического эндометрита перед протоколом ЭКО (ЭКО+ИКСИ), завершившегося беременностью и после неудачного протокола

Хронический эндометрит	Биопсия эндометрия перед программой ЭКО (ЭКО/ИКСИ), беременность наступила n=59	Биопсия эндометрия у женщин с НГЭ после неудачи ЭКО (ЭКО+ИКСИ) n=54	p	$\chi^2$ , или двусторонний критерий Фишера
Хронический эндометрит	<b>42,4% (25/59)</b>	<b>79,6% (43/54)</b>	<b>0,003</b>	<b>16,33</b>
Слабо выраженный	<b>52,0% (13/25)</b>	<b>16,3% (7/43)</b>	<b>0,003</b>	<b>9,72</b>
Умеренно выраженный	36,0 (9/25)	60,5% (26/43)	0,08	3,79
Выраженный	12,0% (3/25)	23,3 (10/43)	0,3	1,3

При анализе результатов определения экспрессии иммунокомпетентных маркеров в эндометрии выявлена тенденция к повышению экспрессии CD8+ и CD20+ у женщин с НГЭ при сравнении с женщинами из группы сравнения, по маркерам CD138+ и CD56+ отличий между сравниваемыми группам не выявлено (таблица 79).

Таблица 79

Особенности экспрессии иммунокомпетентных маркеров состояния эндометрия у женщин с наружным генитальным эндометриозом после неудачи программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ)

	Группа сравнения n=24		Женщины с НГЭ n=36		p, KW (Краскела-Уоллеса)
	m	sd	m	sd	
CD8+	14,92	11,1	19,01	12,7	0,055
CD20+	8,25	12,8	14,62	7,0	0,063

CD56+	5,43	4,8	5,88	6,2	0,547
CD138+	3,01	5,2	5,43	7,4	0,604

Сравнительный анализ показателей экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона в строме и в железах эндометрия среди женщин с неудачным исходом программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) достоверных отличий не выявил (таблица 80).

Таблица 80

Особенности экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона в эндометрии у женщин с наружным генитальным эндометриозом после неудачи программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ)

	Группа сравнения n=24		Женщины с НГЭ n=36		p, KW (Краскела-Уоллеса)
	m	sd	m	sd	
PR в железах эндометрия	124,2	57,8	104,8	63,1	0,619
PR в строме эндометрия	149,75	41,1	126,9	42,0	0,275
ER в железах эндометрия	139,0	37,8	120,7	47,9	0,276
ER в строме эндометрия	121,3	50,1	97,6	39,9	0,540

При этом сравнительный анализ показателей экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона в строме и железах эндометрия, определенных у женщин перед программой ЭКО(ЭКО+ИКСИ), завершившейся беременностью и у женщин после неудачи ЭКО также не выявил достоверных отличий (таблица 81).

Таблица 81

Сравнительная оценка эффективности программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с наружным генитальным эндометриозом с учетом показателей экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона в эндометрии перед протоколом ЭКО (ЭКО+ИКСИ) и после неудачного протокола

	Биопсия эндометрия перед программой ЭКО (ЭКО/ИКСИ), беременность наступила n=39		Биопсия эндометрия после неудачи ЭКО (ЭКО+ИКСИ) n=36		p, KW (Краскела-Уоллеса)
	m	sd	m	sd	
ER в строме эндометрия	121,658	48,265	83,854	61,9	0,276
ER в железах эндометрия	118,756	54,565	138,754	40,2	0,315
PR в строме эндометрия	149,221	29,325	137,258	27,2	0,99
PR в железах эндометрия	132,254	48,998	118,236	41,2	0,89

Таким образом, по результатам морфологической оценки состояния эндометрия у женщин с НГЭ после неудачи программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) установлено, что в большинстве случаев эндометрий не достигает целевой секреторной трансформации и, более чем в 75% случаев, имеет признаки хронического эндометрита.

После неудачной программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с НГЭ определена тенденция к повышению экспрессии CD8+ и CD20+ клеток в эндометрии по сравнению с женщинами без пролиферативных заболеваний, тогда как при анализе результатов определения рецепторов эстрогенов и прогестерона в строме и в железах эндометрия достоверных отличий не выявлено.

### **3.6. Сравнительная оценка эффективности повторных программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с миомой матки и генитальным эндометриозом в зависимости от проведения гормональной терапии**

Для оценки клинического эффекта применения препарата из группы прогестагенов на этапе прегравидарной подготовки был проведен анализ результатов программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у 211 женщин с НГЭ.

В качестве критериев включения определены

- предыдущая программа ЭКО завершилась неудачей при переносе эмбрионов удовлетворительного качества в анамнезе
- верифицированный диагноз НГЭ
- отсутствие противопоказаний к проведению лечения бесплодия методами ВРТ.

Критерии исключения:

- проведение терапии препаратами аГН-РГ, гестагенами, комбинированными гормональными контрацептивами, которая завершилась менее чем за 12 месяцев до начала настоящего протокола
- аденомиоз 3-4 ст. (в соответствии с «Клинические рекомендации. Эндометриоз», 2020 г.)
- множественная миома матки

Из числа всех включенных в исследование женщин у 11 в анамнезе были протоколы, завершившиеся родами. В среднем в анамнезе было 1,9 неудачных протоколов (от 1 до 7). Интервал времени от предыдущей программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ), завершившейся неудачей, в среднем составил 11,3 мес. (от 6 до 36 месяцев).

У 111 обследованных диагностирован НГЭ 1-2 ст., у 100 – НГЭ 3-4 ст. из них аденомиоз 1-2 ст. выявлен у 28 женщин (13,3%), сочетание с миомой матки (4-7 тип) имели 53 женщины (25,2%).

Первичное бесплодие определено у 116 женщин (54,98%), вторичное – у 95 женщины (45,02%). В структуре причин бесплодия наиболее часто в

качестве основной причины бесплодия определялись генитальный эндометриоз - у 117 женщин (55,5%) и мужской фактор – у 96 женщин (45,5%); трубный фактор бесплодия отмечен у 83 женщин (39,3%), эндокринное бесплодие – у 14 (6,6%), идиопатическое – у 9 (4,3%).

Средний возраст менархе составил  $12,5 \pm 1,1$  года. Регулярный менструальный цикл определялся у 194 женщин (91,9%), аномальные маточные кровотечения – в 17 случаях (8,1%).

У 33 (15,6%) женщин при клинико-лабораторном обследовании определен сниженный овариальный резерв.

Беременности в анамнезе отмечены у 95 женщин (45,02%). Родами завершились 19 (20% всех беременностей); абортами завершились 15 (15,8% всех беременностей), неразвивающихся беременностей в анамнезе было 18 (18,9%), самопроизвольных абортов – 21 (22,1%), эктопических беременностей – 22 (23,15%).

У 45 женщин диагностирован хронический эндометрит, в связи с чем перед началом программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) было проведено соответствующее лечение (согласно рекомендациям, изложенным в «Гинекология: национальное руководство», 2019 г. [5]). Лечение проведено в период не более 12 мес. до начала программы.

К началу программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) все хронические соматические заболевания у обследованных женщин были в стадии ремиссии или медикаментозной компенсации.

У всех женщин диагноз НГЭ установлен при операционной лапароскопии с одновременным выполнением хирургического лечения эндометриоза. Резекция яичников и цистэктомия выполнены у 35 женщин.

Ранее гормональное лечение генитального эндометриоза проводилось у 55 женщин (26,07%). У 38 женщин применялись препараты аГнРГ, у 5 – диеногест, у 12 – комбинированные гормональные контрацептивы; длительность терапии от 3 до 6 мес.

В основную группу выделены 135 женщин, которым при соблюдении критериев включения была проведена прегравидарная гормональная подготовка НГЭ препаратом гестагенного ряда (диеногест). 3 женщины не завершили курс лечения и отказались от приема препарата (в связи с появлением выраженным побочных эффектов), из исследования были исключены.

Диеногест применялся в дозе 2 мг в день ежедневно на протяжении 3-6 мес. Период времени от завершения терапии до начала программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) составил не более 8 недель.

Контрольную группу составили 76 женщин с НГЭ, при условии, что в период 12 мес. и менее до начала программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) преимплантационную гормональную подготовку не получали.

В основной группе НГЭ 1-2 ст. был выявлен у 72 женщин (53,3%), НГЭ 3-4 ст. – у 62 женщин (45,9%); из них аденомиоз был диагностирован у 20 женщин (14,8%), миома матки – у 33 женщин (24,4%).

В контрольной группе НГЭ 1-2 ст. был выявлен у 43 женщин (56,6%), НГЭ 3-4 ст. – у 33 женщин (43,4%). Аденомиоз был диагностирован у 8 женщин (10,5%); миома матки – у 20 женщин (26,3%).

Женщины основной и контрольной групп были сопоставимы по возрасту ( $34,47 \pm 0,32$  и  $35,15 \pm 0,47$  соответственно,  $p > 0,05$ ). При сравнении таких показателей как длительность бесплодия, наличие беременностей в анамнезе, количество программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) и неудачных исходов этих программ достоверных отличий между группами не выявлено; определена достоверно более высокая частота эктопической беременности в анамнезе в контрольной группе (19,3%) по сравнению с группой сравнения (39,5%),  $p = 0,032$ .

При сравнении средних величин содержания гонадотропных гормонов в плазме крови у женщин в выделенных клинических группах достоверных отличий не выявлено; также были сравнимы показатели уровня АМГ и числа антральных фолликулов (таблица 82).

Таблица 82

Результаты оценки овариального резерва среди женщин с генитальным эндометриозом получавших и не получавших преимплантационную гормональную подготовку перед программой ЭКО (ЭКО+ИКСИ)

Значения показателей	Основная группа (получали диеногест)	Контрольная группа (без гормональной подготовки)	p
	n=135	n=76	
ФСГ, мМЕ/мл	7,14±0,54	6,98±0,47	>0,05
ЛГ, мМЕ/мл	5,11±0,34	4,79±0,42	>0,05
АМГ, нг/мл	1,41±0,25	1,33±0,34	>0,05
Число антральных фолликулов, n	8,45±0,39	7,13±0,64	>0,05

По частоте выявления женщин со сниженным овариальным резервом достоверные межгрупповые отличия не выявлены (16,3% в основной группе и 14,4% в контрольной группе,  $p>0,05$ ).

Всем женщинами проведен протокол стимуляции суперовуляции с применением антагонистов ГнРГ.

**Сравнительные характеристики циклов ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с генитальным эндометриозом получавших и не получавших преимплантационную гормональную подготовку перед программой ЭКО (ЭКО+ИКСИ)**

При анализе основных показателей цикла ЭКО (ЭКО+ИКСИ) – длительности проведения стимуляции суперовуляции, средней суммарной дозы препаратов рФСГ не выявлено достоверных межгрупповых различий (таблица 83).

Таблица 83

Суммарная доза препаратов рФСГ на цикл и длительность стимуляции суперовуляции у женщин с генитальным эндометриозом получавших и не получавших преимплантационную гормональную подготовку перед программой ЭКО (ЭКО+ИКСИ)

	Основная группа (получали диеногест)	Контрольная группа (без гормональной подготовки)	p
	n=135	n=76	
Суммарная доза ФСГ (МЕ)	1952,3	2011,1	>0,05
Эффективная доза, МЕ/	237,3±51,1	260,5±47,7	>0,05
Длительность стимуляции (дни)	8,8	9	>0,05
Отмена цикла, количество женщин	9	7	

Последующая оценка эффективности стимуляции и эмбриологического этапа проведена после исключения из расчета женщин с отменой трансвагинальной пункции, женщин, у которых не было получено ооцитов при трансвагинальной пункции, или при получении незрелых или деградировавших ооцитов. Оплодотворение было проведено у 126 женщин из основной группы у 69 женщин из группы сравнения (таблица 84).

Таблица 84

Сравнительная характеристика эффективности этапа стимуляции суперовуляции у женщин с генитальным эндометриозом получавших и не получавших преимплантационную гормональную подготовку перед программой ЭКО (ЭКО+ИКСИ)

	Основная группа (получали диеногест)	Контрольная группа (без гормональной подготовки)	p
	n=126	n=69	
Количество пунктированных фолликулов	9,8	9,6	>0,05

Количество полученных ооцитов	8,45	7,9	>0,05
Количество полученных ооцитов стадии МП	6,7	6,45	>0,05
Частота проведения оплодотворения методом ЭКО+ИКСИ	51,85	47,4	>0,05
Количество двупронуклеарных зигот	4,9	5,0	>0,05
Эффективность оплодотворения (кол-во 2р зигот/ кол-во ооцитов), %	58,1	59,1	>0,05
Количество эмбрионов оптимального качества на 4 сутки культивирования	4,45	4,61	>0,05
Доля женщин, имеющих эмбрионы удовлетворительного качества, %	93,7	89,9	>0,05

При сравнении среднего количества полученных ооцитов также не было выявлено достоверных отличий между основной и контрольной группами.

Перенос одного эмбриона в основной группе был выполнен у 50 женщин (37,04%), в контрольной – у 17 женщин (28,9%), в остальных случаях осуществлен перенос 2 эмбрионов. Перенос эмбрионов удовлетворительного качества осуществлялся на стадии дробления, морулы и бластоцисты в 118 случаях (87,4%) в основной группе и в 62 случаях (82,6%) в контрольной группе; оценка производилась в соответствии с критериями Ebner T., 2001, Тао J., 2002 и Gardner D., 1999.

Оценка толщины эндометрия и частоты наступления беременности проведена в циклах с переносом эмбрионов удовлетворительного качества. Толщина эндометрия в день переноса эмбрионов достоверно не отличалась между сравниваемыми группами –  $9,44 \pm 0,37$  в основной и  $9,58 \pm 0,19$  в контрольной,  $p > 0,01$ .

Таким образом, при сравнении клинико-анамнестических данных и результатов проведения программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с НГЭ, которым проводилась гормональная терапия диеногестом по сравнению с женщинами, которые не получали гормональную подготовку в течении года, предшествующего программе ВРТ, не было выявлено достоверных отличий. Также не выявлено достоверных отличий по показателям эмбриологического этапа программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) – эффективность оплодотворения, частота получения эмбрионов удовлетворительного качества.

В результате проведения программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) беременность наступила у 55 женщин в основной группе и 20 женщин в контрольной группе; частота наступления клинически верифицированной беременности была достоверно выше у женщин в основной группе (43,7%) по сравнению с женщинами контрольной группы (28,9%), ОШ 1,9; ДИ 1,01-3,56,  $p < 0,05$ . У женщин с НГЭ при сочетании с миомой матки после проведения терапии диеногестом частота наступления беременности достоверно не отличается от показателей женщин контрольной группы 32,5%,  $p = 0,754$ .

При сравнительном анализе женщин получавших лечение НГЭ в зависимости от исхода программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) выявлена тенденция к неудачному результату в зависимости от возраста ( $33,6 \pm 0,18$  и  $35,7 \pm 0,21$  соответственно,  $p = 0,06$ ). Достоверных отличий по иным изучаемым параметрам не было выявлено.

Повышение частоты наступления клинической беременности в основной группе определено независимо от возраста - у женщин не старше 35 лет частота наступления клинической беременности составила 48,1%, у женщин старше 35 лет – 43,1% ( $p > 0,05$ ).

В результате проведенного исследования доказано, что у женщин с НГЭ гормональная терапия, точкой приложения которой является состояние эутопического эндометрия, является фактором, влияющим на результативность программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) (выявлены достоверно значимое снижение экспрессии рецепторов прогестерона в строме эндометрия

и повышение экспрессии провоспалительных цитокинов у женщин, получавших гормональную терапию). Полученные результаты показали, что женщинам с НГЭ, планирующим программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) показана преимплантационная подготовка на основе препарата гестагенного ряда диеногест. Условием эффективности является период не более 12 мес. до начала программы.

### **3.7 Результаты определения особенностей полиморфизма генов рецепторов эстрогенов и прогестерона, катехол-О-метилтрансферазы, CYP 19 у женщин с миомой матки**

Проведено обследование 104 женщин после хирургического лечения по поводу миомы матки в возрасте от 24 лет до 59 лет, которые составили основную группу.

Критерии включения в исследование – наличие морфологически верифицированной миомы матки, согласие на проведение исследования. Критерии исключения – генитальный эндометриоз, злокачественные заболевания.

Показания к оперативному лечению: размеры миоматозных узлов, выраженные клинические проявления, субмукозная локализация миоматозного узла, планирование беременности, нарушение репродуктивной функции, наличие сочетанной патологии матки и яичников, рецидив заболевания миомы матки, синдром хронических тазовых болей. Обследование включало клинико-anamнестическое исследование, ультразвуковое исследование органов малого таза, гистологическое исследование операционного материала.

Из 104 женщин с миомой матки у 59 в процессе обследования и оперативного лечения диагностированы солитарные узлы миомы матки, у 45 женщин - множественные (от 2 до 6 узлов). Наиболее часто встречалась субсерозная локализация миоматозных узлов - у  $72,2 \pm 0,1\%$ .

Рецидивы миомы матки после произведенной ранее миомэктомии (в период от 1 года до 11 лет) отмечены у 22 женщин.

Экстирпация и надвлагалищная ампутация матки выполнены у 12 женщин, что составило 22%, остальным женщинами выполнена консервативная миомэктомия.

В группу популяционного контроля вошли 106 женщин – популяционная выборка женщин одной расы, место рождения и проживания, которых ограничивались одним регионом. Возраст от 24 до 61 года.

Критериями включения в группу популяционного контроля для настоящего исследования стали:

- 5) возраст - старше 18 лет;
- 6) пол – женский;
- 7) раса – европеоидная;
- 8) регион проживания – северо-запад России;
- 5) добровольное участие в исследовании.

### **Результаты определения полиморфизма генов рецепторов эстрогена и прогестерона**

Появление рестрикционного полиморфизма *XbaI* обусловлено заменой аденина на гуанин в интронной области гена *ERα* (*dbSNP rs9340799, IVS1-351A>G*). В специальной литературе нормальный аллель \*A гена *ERα* обозначается \*x, а полиморфный аллель \*G – \*X. (Colin E., 2003). Появление дополнительного сайта для эндонуклеазы рестрикции *PvuII* происходит в результате однонуклеотидной замены тимина на цитозин (*dbSNP rs2234693, IVS1-397T>C*). Аллель \*T получил обозначение \*p, а \*C – \*P.

При оценке частоты аллелей гена рецептора эстрогенов и рецептора прогестерона выявлены практически идентичные показатели у женщин с миомой матки и группы популяционного контроля (таблица 85)

Таблица 85

Частоты аллелей генов *ERα* и *PGR* в группе женщин с миомой матки и в группе популяционного контроля.

Ген	Аллель	Женщины с миомой матки		Группа популяционного контроля	
		n	h±S <sub>h</sub> (%)	n	h±S <sub>h</sub> (%)
<i>ERα</i> (Xba1)	X	78/216	72±4,3	135/206	65,5±3,3
	x	30/216	28±4,3	71/206	34,5±3,3
<i>ERα</i> (PvuII)	P	63/216	58±4,8	102/206	49,5±3,5
	p	45/216	42±4,8	104/206	50,5±3,5
<i>PGR</i>	T1	84/216	81±3,8	174/206	84,5±2,5
	T2	20/216	19±3,8	32/206	15,5±2,5

Сравнительный анализ частот полиморфизмов Xba1 и PvuII гена *ERα* и *PGR* в группе женщин с миомой матки и в группе популяционного контроля не выявил статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ).

Было выполнено распределение частот генотипов по полиморфизмам Xba1 и PvuII гена *ERα* (таблица 86).

Таблица 86

Распределение генотипов в группе женщин с миомой матки и в группе популяционного контроля по генам *ERα*

Ген	Генотип	Женщины с миомой матки		Группа популяционного контроля	
		n	h±S <sub>h</sub> (%)	n	h±S <sub>h</sub> (%)
<i>ERα</i> (Xba1)	xx	3/54	5,4±3,2	10/103	10±3,0
	XX	27/54	50,0±6,8	42/103	41±4,9
	Xx	24/54	44,4±6,8	51/103	49±4,9
<i>ERα</i> (PvuII)	pp	10/54	18,5±5,3	27/103	26±4,3
	PP	19/54	35,2±6,5	26/103	25±4,3
	Pp	25/54	46,3±6,8	50/103	49±4,9

Сравнительный анализ распределения частот генотипов в группе женщин с миомой матки и в популяционной выборке также не выявил статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ) по исследуемым генотипам.

При анализе частот сочетанных генотипов по полиморфным сайтам рестрикции *XbaI* и *PvuII* ни в одной из групп не были идентифицированы генотипы XхPP, ххPP и ххPp (рисунок 33).

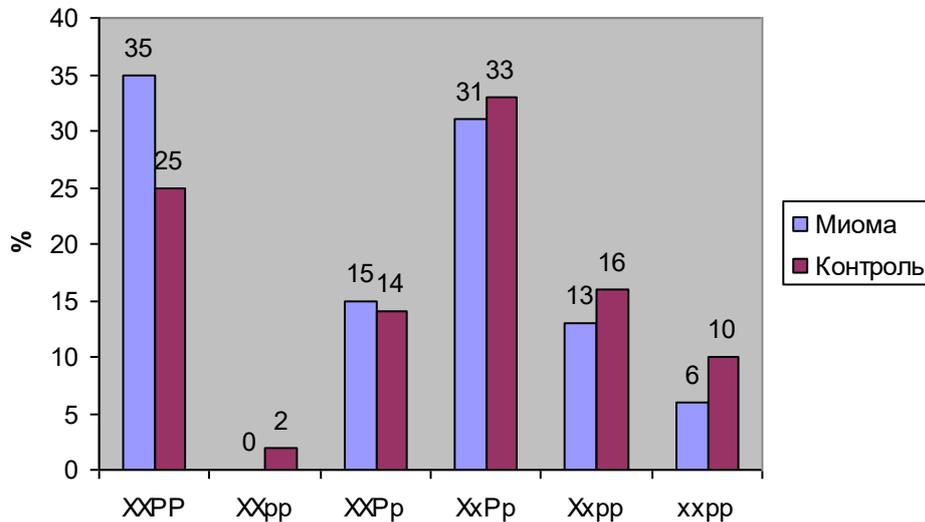


Рисунок 33

Распределение генотипов по полиморфным сайтам рестрикции *PvuII* и *XbaI* гена рецептора эстрогена у женщин с миомой матки и в группе популяционного контроля

Распределение частот генотипов достоверно не различалось в исследованных группах ( $p > 0,05$ ). Однако, наблюдается тенденция к увеличению частоты «мутантного» генотипа XXPP в группе женщин с миомой матки (35%) по сравнению с женщинами из группы популяционного контроля (25%).

Проведена оценка частоты исследованных генотипов рецепторов в зависимости от наличия рецидивов миомы матки (таблица 87)

Таблица 87

Распределение генотипов в группе женщин с рецидивом миомы матки и без рецидива.

Генотипы	XX		Xх		хх		всего
	n	%	n	%	n	%	
С рецидивом	6	54,5	11	25	5	21,7	22

Без рецидива	5	45,5	44	75	18	78,3	67
--------------	---	------	----	----	----	------	----

$p > 0,05$

При отсутствии достоверных отличий была отмечена тенденция к повышению частоты выявления генотипа хх рецепторов эстрогенов у женщин без признаков рецидива миомы матки по сравнению с женщинами у которых отмечено развитие рецидива.

Проведен анализ частоты разных вариантов полиморфизма гена прогестеронового рецептора (*PGR*) у женщин с миомой матки. Полиморфный вариант гена прогестеронового рецептора, содержащего *Alu*-инсерцию в интроне G, размером 306 п.о. получил название *Progins* (аллель T2) [46], (таблица 88).

Таблица 88

Распределение генотипов в группе женщин с миомой матки и в группе популяционного контроля по генам *PGR*

Ген	Генотип	Женщины с миомой матки		Группа популяционного контроля	
		n	$h \pm S_h$ (%)	n	$h \pm S_h$ (%)
<i>PGR</i>	T1/T1	35/54	$65 \pm 6,5$	72/103	$70 \pm 4,5$
	T1/T2	18/54	$33 \pm 6,4$	30/103	$29 \pm 4,5$
	T2/T2	1/54	$2 \pm 1,9$	1/103	$1 \pm 1,0$

( $p > 0,05$ )

Частота полиморфных аллелей гена рецептора прогестерона в двух исследуемых группах достоверно не отличалась. Сравнительный анализ не выявил статистически значимых отличий по генотипам T1/T1, T1/T2 и T2/T2 гена *PGR* в группе женщин с миомой матки и в группе популяционного контроля.

Также был проведен анализ распределения частот генотипов гена рецептора прогестерона у женщин, имеющих генотип XXPP по полиморфным

локусам *XbaI* и *PvuII* гена рецептора эстрогена – в группе с миомой матки и в группе популяционного контроля (таблица 89).

Таблица 89

Распределение генотипов по гену рецептора прогестерона в группе женщин, имеющих «мутантный» *XXPP* генотип по гену рецептора эстрогена.

	Женщины с миомой матки		Группа популяционного контроля	
	n	%	n	%
T1/T1	25	71,4	22	88
T1/T2	8	22,8	3	12
T2/T2	2	5,7	0	0
Всего	35	100	25	100

$p > 0,05$

Достоверных отличий по распределению частот генотипов по гену рецептора прогестерона не выявлено. У женщин с «мутантным» генотипом *XXPP* гена рецептора эстрогенов определяется тенденция к более высокой суммарной частоте генотипов T2/T2 и T1/T2, несущих *Alu*-инсерцию гена рецептора прогестерона в группе женщин с миомой матки (более 28%), по сравнению с группой популяционного контроля (12%).

### **Результаты определения полиморфизма гена катехол-О-метилтрансферазы (COMT)**

Трансверсия G на A в четвёртом экзоне гена *COMT* приводит к замене аминокислоты валин на метионин в 158 положении белка, определяя, таким образом, полиморфизм данного гена, являющийся функционально значимым – при наличии генотипа A/A ферментативная активность 2-метоксиэстрадиола снижена практически в 4 раза (Lotta T., 2005), тогда как при генотипе G/G катехол-О-метилтрансфераза эффективнее и быстрее преобразует 2-

гидроксиэстроген в его метилированную форму и, таким образом, снижает количество антиэстрогена, создавая более высокий уровень активных форм эстрогенов в тканях. Для определения частоты полиморфизма гена *COMT* проведен сравнительный анализ с выделением из группы обследованных 45 женщин с множественной миомой матки (с наличием 2-6 узлов различной локализации).

Проанализированы частоты аллелей полиморфного варианта A108G гена *COMT* у пациенток с миомой матки и женщин из группы популяционного контроля (таблица 90).

Таблица 90

Частоты аллелей гена *COMT* в группе женщин с миомой матки и у женщин из группы популяционного контроля

	Женщины с миомой матки n=208		Женщины с солитарным узлом n=59		Женщины с несколькими узлами n=45		Группа популяционного контроля n=59	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Аллель								
G	113	54,3	56	47,5*	57	63,3*	58	49,2
A	95	45,7	62	52,5	33	36,7	60	50,8
Генотип								
GG (Val/Val)	30	28,8	12	20,3**	18	40**	11	18,6**
GA (Val/Met)	53	51	32	54,2	21	46,7	36	61
AA (Met/Met)	21	20,2	15	25,5	6	13,3	12	20,4

\* p=0,023

\*\* p=0,028 (при сравнении групп женщин с несколькими узлами и с солитарным узлом) ; p=0,016 (при сравнении групп женщин с несколькими узлами с группой популяционного контроля)

Выявлено, что частота аллеля G в группе женщин с миомой матки и в группе контроля составила 54,3% и 49,2% соответственно (p=0,369). При этом частота аллеля G у женщин с несколькими узлами миомы составила 63,3% по

сравнению с 47,5% у женщин с одиночным узлом ( $p=0,023$ ) и по сравнению с группой популяционного контроля - 49,2% ( $p=0,042$ ).

При сравнении частоты «активного» варианта Val/Val определено, что доминирует этот вариант в группе женщин с множественными узлами миомы матки по сравнению с группой женщин с солитарным узлом и женщинами из группы популяционного контроля (40,0%, 20,3% и 18,6% соответственно;  $p=0,028$  и  $p=0,016$ ).

Проведено сравнение частот полиморфизмов гена COMT в зависимости от наличия / отсутствия рецидива миомы матки (таблица 91).

Таблица 91

Частоты аллелей гена *COMT* у женщин с рецидивом миомы матки и без рецидива заболевания

Генотипы COMT	GG		GA		AA	
	n	%	n	%	n	%
С рецидивом	16	80*	5	25*	2	14,3*
Без рецидива	4	20	15	75	12	85,7
Всего	20	100	20	100	14	100

\* $p=0,044$  (GG/GA),  $p=0,031$  (GA/AA)

У женщин с генотипом GG рецидив миомы матки встретился в 80% случаев, в то время как при вариантах генотипов GA и AA рецидив заболевания выявлен в 25% и 14,3% случаев соответственно.

### Результаты анализа частот генотипов по гену CYP19

Проведен анализ частоты генотипов по гену *CYP19*. Выявлено, что в группе женщин с миомой матки выявлена тенденция к повышению частоты генотипа del/del (11,1%) по сравнению с популяционной выборкой (3,9%). Количество пациенток с генотипом ins/ins в группе женщин с миомой матки составило 21 (38,9%), а в популяционной выборке 59 человек (58%). Генотип

del/ins встречался с частотой 50% и 38,8% в группе пациенток с миомой матки и популяционной выборке, соответственно (таблица 92).

Таблица 92

Частоты генотипов по гену *CYP19* в группе больных с миомой матки и в группе популяционного контроля.

Генотипы	Женщины с миомой матки		Группа популяционного контроля		p
	n	%	n	%	
del/del	6	11,1	4	3,9	0,06
del/ins	27	50	40	38,8	0,17
ins/ins	21	38,9	59	57,3	0,14

p=0,1334

Сравнительный анализ частот генотипов по гену *CYP19* в группе больных с миомой матки и в группе популяционного контроля не выявил статистически значимых отличий.

Таким образом, не выявлено достоверного изменения частоты полиморфизмов генов рецепторов эстрогенов (*XbaI* и *PvuII*) и рецепторов прогестерона в зависимости от наличия миомы матки; выявлена тенденция к повышению частоты носительства генотипа ХХРР рецептора эстрогенов при миоме матки по сравнению с группой популяционного контроля. Сочетание миомы матки с аденомиозом также не ассоциировано с полиморфизмами генов рецепторов прогестерона, полиморфизмами *PvuII* и *XbaI* гена рецепторов эстрогенов, гена *COMT* и гена *CYP19*. Полиморфизм G/G по гену катехол-О-метилтрансферазы (*COMT*), ассоциированный с более высокой активностью фермента достоверно чаще определяется у женщин с множественными узлами матки, определяя клиническую значимость выявления этого варианта.

Проведен анализ частоты аллелей генов *COMT* и *CYP19* в группе женщин с миомой матки в зависимости от результативности программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ).

У 34 женщин с миомой матки, которым ранее было проведено исследование полиморфизма генов *COMT* и *CYP19*, беременность наступила у 9 женщин (26,5%). При анализе частоты выявления полиморфных вариантов по генам *COMT* и *CYP19* в зависимости от исхода программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) не было выявлено достоверных отличий (таблица 93).

Таблица 93

Частоты генотипов по генам *COMT* и *CYP19* в группе больных с миомой матки в зависимости от результата программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ)

Генотипы	Беременность наступила (n=9)		Беременность не наступила (n=25)		p
	n	%	n	%	
Генотипы <i>COMT</i>					
GG	5	55,6	11	44,0	>0,05
GA	3	33,3	8	32,0	>0,05
AA	1	11,1	6	24,0	>0,05
Генотипы <i>CYP19</i>					
del/del	1	11,1	4	16,0	>0,05
del/ins	4	44,4	10	40,0	>0,05
ins/ins	4	44,4	11	44,0	>0,05

Выявленные ранее отличия в клиническом течении миомы матки при генотипе GG гена *COMT* не сопровождались изменениями результативности программ ВРТ.

#### Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Повышение эффективности программ ВРТ, определение факторов прогноза результативности – актуальные направления исследований в области восстановления репродуктивного здоровья и наиболее эффективная тактика – формирование персонализированного подхода к прекоцепционной подготовке [22]. Мнения исследователей о значимости влияния миомы матки и генитального эндометриоза на исходы программ ВРТ противоречивы. Миома матки субмукозной локализации безусловно является фактором снижения как естественной фертильности, так и эффективности программ ВРТ, тогда как узлы субсерозной локализации по данным многих исследователей не влияют на частоту наступления беременности [345]. Представление о негативной роли узлов интрамуральной локализации в естественной фертильности и при проведении программ ВРТ дискутируется. Значительное число авторов в предыдущие годы указывали, что миома матки интрамуральной локализации, не деформирующая полость матки, не оказывает негативного влияния на эффективность программ ВРТ [173, 374], в то же время в последние годы представлены данные о наличии негативного влияния миомы матки интрамуральной локализации на частоту наступления беременности в программах ЭКО (ЭКО+ИКСИ) [110, 171, 294, 355]. Относительно НГЭ также высказываются противоречивые суждения о его влиянии на эффективность программ ВРТ: Surrey E.S. с соавторами (2013 г.), de Ziegler D. с соавторами (2018 г.), не выявили негативного эффекта [331, 365] в то же время, Muteshi C.M. с соавторами (2018 г.), Zhang N. с соавторами (2022 г.), Morcel K. с соавторами (2024 г.), Alson S. с соавторами (2024 г.), сообщают о снижении частоты наступления беременности после ЭКО (ЭКО+ИКСИ) при генитальном эндометриозе [140, 305, 341, 381].

Нами показано, что эффективность программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с миомой матки составляет 35,1%, при тяжелых формах генитального эндометриоза – 31,8%, при сочетании миомы матки и генитального

эндометриоза - 30,9%, что достоверно ниже по сравнению с женщинами без пролиферативных заболеваний, сопоставимых по возрасту и анамнезу, частота наступления беременности у которых определена как 45,8% ( $p < 0,05$ ). Определено значимое снижение частоты наступления беременности в программах ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с миомой матки интрамуральной локализации (ОШ 0,53 (ДИ 0,31-0,93),  $p < 0,05$  и при аденомиозе (ОШ 0,2 (ДИ 0,04-0,91),  $p < 0,05$ ). При проведении дискриминантного анализа миома матки интрамуральной локализации и тяжелые формы генитального эндометриоза определены как факторы негативного прогноза для наступления беременности после программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ). При анализе негативного влияния сочетания факторов на исходы программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) выделены следующие сочетания (при  $p \leq 0,01$ ): множественная миома матки и аденомиоз, множественная миома матки и ретроцервикальный эндометриоз, аденомиоз и НГЭ III ст., множественная миома матки и аденомиоз.

Влияние эндометриоза на фертильность многосторонне, в то же время, причины снижения эффективности программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) при эндометриозе дискутируются. Необходимость хирургической интервенции, в том числе, сопровождающейся термическим поражением, деваскуляризацией ткани яичника при эндометриомах определяет снижение овариального резерва; есть данные о том, что наличие эндометриомы независимо от хирургического лечения сопровождается снижением показателей овариального резерва (уровень АМГ снижен, уровень ФСГ повышен); показано, что при НГЭ доля женщин со снижением АМГ достоверно больше, чем при мужском факторе бесплодия [342]. В связи со снижением овариального резерва проведение программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с наружным генитальным эндометриозом сопровождается повышением частоты отмены цикла, связанной с отсутствием адекватного ответа на овариальную стимуляцию. В то же время, роль эндометриоидных поражений яичников в ухудшении качества ооцитов и снижения эффективности программ ВРТ вследствие нарушений развития эмбрионов дискутируется.

Опубликованы исследования, в которых показано негативное влияние эндометриом на качество ооцитов и результаты оплодотворения [213, 257, 350]. С другой стороны, Raschiarotti A. и соавторы (2020 г.) [319] показали, что при закономерном уменьшении числа полученных ооцитов у женщин при эндометриозе, морфологические характеристики эмбрионов, частота имплантации и частота наступления беременности были сопоставимы в обеих группах, на основании чего авторы предположили, что у женщин с тяжелыми формами эндометриоза, несмотря на сниженный овариальный резерв, качество получаемых эмбрионов не страдает, и не снижается частота наступления беременности. Аналогичные результаты демонстрируются в ряде других клинических исследований [104, 285, 351].

В нашем исследовании показано, что у женщин, оперированных по поводу тяжелых форм наружного генитального эндометриоза снижение эффективности программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) по частоте наступления клинической беременности определяется снижением показателей овариального резерва - снижением уровня АМГ при сравнении с женщинами без пролиферативных заболеваний ( $1,3 \pm 0,24$  и  $2,64 \pm 0,2$ , соответственно) и количества антральных фолликулов ( $7,18 \pm 0,51$  и  $10,54 \pm 0,29$ , соответственно), ( $p < 0,05$ ), что подтверждается данными корреляционного анализа - выявлена положительная корреляционная связь КАФ, числа полученных ооцитов, количества двупронуклеарных зигот, количества эмбрионов удовлетворительного качества с результативностью программ ВРТ ( $p < 0,01$ ). В то же время, по нашим данным, несмотря на снижение количественных показателей стимуляции овуляции, качество полученных эмбрионов у женщин с НГЭ не страдает – выявлено, что при стимуляции овуляции в протоколах ЭКО (ЭКО+ИКСИ) количество ооцитов снижено в 1,8 раз при сравнении с женщинами без пролиферативных заболеваний (4,8 и 8,6, соответственно ( $p < 0,005$ ), в то же время, результативность оплодотворения и культивирования эмбрионов, количество эмбрионов оптимального качества на 4 сутки сопоставимо (4,4 и 5,2, соответственно ( $p > 0,05$ )). Снижение

эффективности программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ), определяемое по частоте наступления клинической беременности может быть обусловлено посттрансферным взаимодействием бластоцисты и эндометрия - при сопоставимом качестве эмбрионов в значительной мере определяется состоянием эндометрия.

Достаточное кровоснабжение эндометрия в середине фазы секреции является одним из важнейших условий достижения беременности. В спонтанных овуляторных циклах у здоровых женщин в норме отмечается снижение показателей индексов сопротивления кровотоку в маточных артериях и их ветвях на протяжении цикла (от ранней фолликулярной фазы до середины фазы секреции) [17, 33], а повышение сопротивления кровотоку в артериях эндометрия наблюдается у женщин при привычном невынашивании беременности [317]. Ранее нами и другими исследователями показано, что положительный результат программы ЭКО ассоциирован со снижением показателей сопротивления кровотоку на протяжении цикла стимуляции суперовуляции [7, 61]. В то же время известно, что у женщин с миомой матки определяется перманентное снижение индексов сопротивления кровотоку в маточных артериях и их ветвях, включая спиральные артерии [31]. При этом, Ng E.H. и соавт. не выявили отличий в показателях кровоснабжения эндометрия у женщин с миомой матки и при отсутствии миомы в процессе программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) [130]. Kamel и соавт. показали, что у женщин с одиночными интрамуральными узлами выявлена повышенная васкуляризация эндометрия, тогда как в маточной артерии отличий по индексам сопротивления кровотоку (ПИ, ИР) не выявлено [120]. В качестве одного из возможных факторов повышения активности кровотока в эндометрии при миоме матки может быть представлена повышенная экспрессия гена TGF- $\beta$  у женщин с миомой матки [179]. Нами показано, что секреция ТФР- $\beta$  значительно повышена как в узлах лейомиомы, так и в миометрии [10]. Избыточная экспрессия ТФР- $\beta$ 3 сопровождается избыточной продукцией таких белков внеклеточного матрикса, как коллаген-1,

фибронектин, PAI-1, что усиливает рост лейомиомы, и сопровождается нарушением рецептивности эндометрия [59, 322, 334]. Показатели кровотока в эндометрии также ассоциированы с уровнем цитокинов в периимплантационный период и могут влиять на рецептивность эндометрия [56, 138]; известно, что цитокины вовлечены в локальный ангиогенез в процессе формирования рецептивного эндометрия [232]; нами была показана ассоциация высокой экспрессии факторов ангиогенеза и пролиферации СЭФР, ТФР-β в структурах эндометрия с вероятностью наступления беременности по сравнению с женщинами, у которых беременность не наступила ( $p < 0,01$ ) [9, 210].

При оценке индексов сосудистой резистентности в артериях эндометрия нами показано снижение всех исследованных параметров на 20-23 день менструального цикла по сравнению с ранней фолликулярной фазой в контрольной группе, что соответствует данным других исследований [17, 317]. У женщин без миомы матки наибольшая частота наступления беременности ассоциирована с достоверно более низкими показателями индексов сопротивления кровотоку в спиральных артериях в периимплантационный период. При этом большая величина снижения ПИ в спиральных артериях определяется у женщин с наступившей беременностью. У женщин с миомой матки в спонтанном цикле показатели сосудистого сопротивления кровотоку в маточных и спиральных артериях значимо ниже, чем у женщин без миомы матки (в ранней фолликулярной фазе ПИ в маточных артериях  $1,70 \pm 0,1$  и  $2,8 \pm 0,2$  соответственно,  $p < 0,05$ ; ПИ в спиральных артериях  $0,49 \pm 0,04$  и  $0,63 \pm 0,03$  соответственно,  $p < 0,05$ ), а способность к фазовой цикличности изменения показателей в овуляторных циклах снижена. Несмотря на ранее полученные данные о повышении индексов сосудистой резистентности в маточных артериях и их ветвях у женщин с аденомиозом [26], при изучении указанных показателей кровотока в бассейне маточной артерии при сочетании миомы матки и аденомиоза выявлены достоверно более низкие показатели по сравнению с контрольной группой [20].

В циклах стимуляции овуляции у женщин с миомой матки отсутствует достоверная динамика снижения показателей сосудистой резистентности как в маточных, так и в спиральных артериях (при сравнении показателей ПИ, ИР, СДО измеренных в день начала стимуляции и в день введения триггера финального созревания ооцитов), при сравнении ПИ и ИР с показателями женщин контрольной группы и у женщин с НГЭ - индексы сопротивления кровотоку у женщин с миомой матки достоверно ниже (ПИ -  $0,53 \pm 0,05$ ,  $0,70 \pm 0,02$  и  $0,68 \pm 0,02$  соответственно,  $p < 0,05$ ). Корреляционная связь между частотой наступления клинической беременности и показателями индексов сопротивления кровотоку в спиральных артериях в день введения триггера овуляции и в день переноса эмбрионов у женщин с миомой матки не определяется, тогда как у женщин без миомы матки показатели кровотока в спиральных артериях обладают достаточным предсказательным значением. При миоме матки выявлено стабильное снижение сопротивления кровотоку в маточных и спиральных артериях, что может характеризовать повышенную васкуляризацию эндометрия на протяжении цикла стимуляции в программах ЭКО (ЭКО+ИКСИ) и негативно влиять на возможность имплантации бластоцисты [20].

Воспаление при НГЭ считается ключевым механизмом, ассоциированным с болевым синдромом и с нарушением рецептивности эндометрия [222, 227]. В наших исследованиях показано, что баланс факторов роста в цикле переноса эмбрионов имеет критическое значение для наступления беременности [32, 135]. Нарушения, ассоциированные с прогестероно-резистентностью при НГЭ, касаются изменений экспрессии значительного числа маркеров рецептивности эндометрия, в том числе факторы роста и простагландины, интегрины, кадгеринины, селектины, иммуноглобулины, цитокины, ЛИФ, ИЛ6, ИЛ11, гликоделин А [208, 239, 240, 226], что в свою очередь ведет к снижению экспрессии генов NOXA10 и NOXA11, участвующих во взаимодействии с бластоцистой в период окна имплантации (в норме при адекватном уровне прогестерона экспрессия этих

факторов повышается в середине фазы секреции). На фоне дефицита действия прогестерона нарушается активность Wnt/b-catenin сигнального пути [216]. Таким образом, маркеры рецептивности эндометрия демонстрируют выраженные взаимосвязи с провоспалительными и гормональными факторами.

В нашем исследовании в анализ включены результаты определения экспрессии иммунокомпетентных клеток, ассоциированных с провоспалительным влиянием в эндометрии: CD8<sup>+</sup> - маркер цитотоксических Т-лимфоцитов, цитолитическая активность которых в физиологических условиях должна снижаться в фазе секреции, и при наступлении беременности значительно подавляться, определяя толерантность организма матери к плоду [380]; повышение экспрессии CD8<sup>+</sup> клеток в фазе секреции сопровождается состоянием хронической воспалительной реакции любой этиологии; CD20<sup>+</sup> - маркер В-лимфоцитов, играющий значительную роль в развитии хронической воспалительной реакции в эндометрии. Известно, что иммунокомпетентные клетки CD8<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup> имеют отрицательное влияние на экспрессию ER, PR в строме эндометрия. CD56<sup>+</sup> - маркер натуральных киллеров, имеющих высокий цитолитический потенциал, участвующих в регуляции ангиогенеза; при привычном невынашивании беременности их экспрессия в децидуальной оболочке значительно повышена [361]. CD138<sup>+</sup> - маркер плазмоцитов, используется в качестве диагностического маркера хронического эндометрита [54, 70, 85, 96]. Повышение экспрессии CD138<sup>+</sup> ассоциировано с повышением экспрессии ИЛ-6 и связано с нарушением процесса имплантации [258]. Нами выявлено, что у женщин с НГЭ III-IV ст. состояние эндометрия характеризуется нарушениями секреторной трансформации при снижении экспрессии рецепторов прогестерона в строме эндометрия при сравнении с женщинами без пролиферативных заболеваний (139,0 и 163,0, соответственно,  $p=0,021$ ) и повышением экспрессии провоспалительных цитокинов (CD20<sup>+</sup> - 15,0 и 8,5, соответственно,  $p=0,047$ ) и (CD138<sup>+</sup> - 1,4 и 0,7, соответственно,  $p<0,005$ ). При проведении гормональной терапии НГЭ в настоящем

исследовании показано увеличение экспрессии рецепторов прогестерона с 148,8 до 166,2. Выявленное нами состояние дефицита рецепторов прогестерона в эндометрии женщин с НГЭ определяет снижение эффективности лечения бесплодия методами ВРТ у таких женщин, тогда как после проведения гормональной терапии НГЭ определено повышение экспрессии рецепторов прогестерона и более высокая частота наступления беременности. Нарушения рецептивности эндометрия при эндометриозе во многом связаны с воспалительной природой заболевания. Прогестеронорезистентность приводит к недостаточной компенсации влияния эстрогенов, дополнительному повышению активности воспалительной реакции, неадекватной дифференцировке структур эндометрия, что в конечном итоге нарушает взаимодействие с эмбрионами. При НГЭ в эндометрии активированы сигнальные пути, связанные с пролиферацией и выживанием клеток, тогда как антипролиферативные сигнальные пути дезактивированы. Таким образом, аутопический эндометрий – важнейший барьер для имплантации у женщин с эндометриозом.

Диеногест – селективный прогестин 4 поколения, производное 19-норстероидов, высоко селективный к рецепторам прогестерона. На фоне ежедневного длительного приема диеногеста показано снижение продукции простагландина E<sub>2</sub>, провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, ароматазы СЭФР как в аутопическом эндометрии так и в имплантах [100, 101]; немногочисленные экспериментальные данные показали повышение экспрессии рецепторов прогестерона А и В, что может способствовать компенсации прогестеронорезистентности [97]. Известно, что применение диеногеста вызывает значимые с точки зрения патогенеза эндометриоза эффекты - дицидуализация и атрофия эндометриоидных очагов, противовоспалительный эффект, антиангиогенный, антипролиферативный эффекты; показано, что на фоне приема препарата повышается число инфильтрирующих железистые структуры эндометрия клеток натуральных киллеров, что обуславливает потенциальное благоприятное воздействие на

процесс имплантации эмбрионов [40, 314]. В то же время, Reiter A. и соавторы [348] по результатам проведенного метаанализа сделали вывод, что для оценки роли назначения диеногеста в повышении эффективности программ ЭКО требуются дальнейшие исследования (не выявлено значимое положительное влияние длительного назначения диеногеста на частоту наступления беременности и родов после ЭКО).

В настоящем исследовании показано, что у женщин с НГЭ III-IV ст. определяется снижение уровня экспрессии рецепторов прогестерона в строме эндометрия в сравнении с женщинами контрольной группы; результаты многофакторного дискриминантного анализа определили проведение гормональной терапии НГЭ в период не более 12 месяцев до старта программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) в качестве фактора положительного прогноза.

В нашем исследовании показано, что формирование физиологической секреторной трансформации эндометрия является важным аспектом прецидуальных изменений при формировании рецептивного эндометрия, готового не только к контакту с бластоцистой, но и соответствующей дифференцировке в ответ на имплантацию [21, 37]. После проведения прегравидарной подготовки с применением диеногеста у женщин с НГЭ нами определено, что эффективность этапа стимуляции суперовуляции не отличается, при этом показано влияние данной терапии на повышение частоты наступления клинической беременности до 43,7% по сравнению с 28,9% (у женщин, не получавших терапию) ( $p=0,041$ ), ОШ 1,9; ДИ 1,01-3,56,  $p<0,05$ ; у женщин с НГЭ при сочетании с миомой матки после проведения аналогичной терапии диеногестом частота наступления беременности достоверно не отличается при сравнении с женщинами с НГЭ без терапии диеногестом (32,5%,  $p=0,754$ ).

Исследования морфологического состояния эндометрия в приложении к исходам программ ВРТ у женщин с миомой матки интрамуральной локализации немногочисленны. В ряде исследований показано, что при субмукозной и интрамуральной локализации узлов в эндометрии

определяются признаки хронической воспалительной реакции, определяющие в том числе нарушения репродуктивной функции [25, 102]. Отмечается, что в патогенезе нарушения функционального состояния эндометрия значительная роль принадлежит проангиогенным цитокинам, определяющим кровоснабжение эндометрия. В частности, показано повышение экспрессии маркера CD34 на фоне высокой частоты регистрации хронического эндометрита и гиперплазии эндометрия [16, 86], нарушений экспрессии рецепторов прогестерона и эстрогенов [16], увеличение числа иммунокомпетентных маркеров CD8, CD20, CD138 [29]. Исследования эндометрия у женщин с миомой матки в периимплантационный период показывают как нарушения фазовой трансформации, так и изменения экспрессии различных цитокинов, влияющих на факторы, ответственные за формирование рецептивности эндометрия [195].

У женщин с миомой матки нами выявлена тенденция к повышению экспрессии CD8+, CD56+, CD138+, что может быть ассоциировано с нарушениями регуляции ангиогенеза в фазе секреции и гиперперфузией - повышением уровня кровотока в эндометрии (при выявленном снижении ПИ, ИР), и способствовать неудачам имплантации.

У женщин с НГЭ и с миомой матки определены особенности состояния эндометрия, ассоциированные с результативностью программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ). При НГЭ достоверное негативное влияние показано для снижения экспрессии рецепторов прогестерона и повышения экспрессии провоспалительных цитокинов, при миоме матки достоверное негативное влияние на результат программы ЭКО определяется при повышении эндометриального кровотока, определенного снижением индексов сосудистой резистентности (ПИ, ИР). Определенные факторы неудачи позволяют сформировать тактику прегравидарной гормональной подготовки имеющей эффективность при НГЭ.

При планировании лечения бесплодия у женщин с миомой матки для определения прогноза эффективности большое значение имеет возможность

получить объективные показатели, прогнозирующие развитие заболевания относительно эффективности протоколов ЭКО и исхода беременности для матери и плода. Особенно в случае сочетанных, оперированных и рецидивирующих форм. Известно, что данные о генетических характеристиках заболевания могут формировать прогноз клинического течения. Наличие ассоциаций между различными вариантами полиморфизма гена *ERα* и эстроген-зависимыми заболеваниями, включая аденомиоз, миому матки и т.д. было подтверждено генетическими исследованиями ранее [271]. В то же время, данные об ассоциации полиморфного локуса *PvuII* гена *ERα* с миомой матки немногочисленными и неоднозначны [27, 50, 55, 73]. Проведенный нами сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов по полиморфным сайтам *PvuII* и *XbaI* гена *ERα* и *Alu*-инсерционному полиморфизму гена *PGR* в группе женщин с миомой матки и в группе популяционного контроля не выявил статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ). При этом наблюдалась тенденция к снижению частоты гомозигот по нормальному генотипу *pp* (*PvuII*-полиморфизм) у женщин с миомой матки (19%) по сравнению с группой популяционного контроля (26%) и повышению частоты гомозигот по «мутантному» аллелю *\*P* 35% и 25%, соответственно. Такая же тенденция прослеживается и при анализе генотипов по полиморфизму *XbaI*. Частота гомозигот по нормальному аллелю *\*x* у женщин с миомой матки соответствовала 6%, в группе популяционного контроля - 10%, и частота гомозигот по «мутантному» аллелю *\*X* - 50% и 42%, соответственно. Катехол-О-метил трансфераза (COMT) участвует в катаболизме катехоламинов (адреналина, норадреналина, дофамина) и катехолэстрогенов. При наличии генотипа A/A ферментативная активность снижается [231], тогда как при генотипе G/G катехол-О-метилтрансфераза активнее и обеспечивает значимое снижение 2-гидроксиэстрогена (2ОНЕ2), проявляющего антиэстрогенную активность в тканях. Сведения о частоте ассоциаций этих генотипов с миомой матки немногочисленны и разнонаправленны - по данным Denschlag D. И соавторов, (2006 г.),

полиморфный вариант A/G не ассоциирован с миомой матки [182]; в исследовании Heidari M. и соавторов (2019 г.) показана связь генотипов AA+GG с повышенном риском развития миомы матки (в отличии от генотипа GA) [190]; показана связь G/G генотипа COMT с размерами узлов миомы матки [337, 338].

Согласно полученным нами данным, отличий по содержанию генотипов G/G и A/A по гену *COMT* между женщинами с миомой матки и группой популяционного контроля не выявлено. Однако, генотип G/G, определяющий более высокую концентрацию активных форм эстрогенов в тканях достоверно чаще встречается у женщин с несколькими узлами миомы матки – по сравнению с женщинами с солитарным узлом и группой популяционного контроля. Выявленные отличия в частоте различных вариантов генотипов в зависимости от наличия солитарного или множественных узлов миомы матки могут, по-видимому, объяснить противоречивые результаты, полученные исследователями ранее. При анализе частот генотипов *COMT* нами также выявлено, что у женщин с рецидивами миомы матки достоверно чаще определяется вариант G/G по сравнению с женщинами, у которых не отмечен рецидив миомы матки [18, 81, 82]. Анализ полиморфизма гена *COMT* можно рекомендовать в качестве прогностического теста для оценки риска развития как рецидивов миомы матки, так и формирования нескольких узлов миомы, что имеет большое значение для планирования времени реализации репродуктивной функции, так как эти клинические состояния ассоциированы с повышением частоты оперативных вмешательств и соответственно увеличением времени до достижения беременности. Выполненный ранее сравнительный анализ частот генотипов полиморфного варианта гена *CYP19* (del(TCT)) между группами женщин с аденомиозом и здоровым контролем выявил статистически значимые различия - частота носительства аллеля D у больных определена достоверно выше, чем в контрольной группе [58]. При этом предполагается, что риск развития аденомиоза повышается в 2,5 раза при носительстве del (TCT) в гене *CYP19*. В то же время, другие авторы

показывают недостоверность различия полиморфизмов гена ароматазы между здоровыми и больными миомой и эндометриозом женщинами [182]. Настоящее исследование не выявило данных о связи исследованных вариантов полиморфизма с наличием сочетания миомы матки и аденомиоза. Изучение частоты вариантов полиморфизма гена ароматазы CYP19 у женщин с миомой матки, в сравнении с группой популяционного контроля не выявило достоверных отличий. Нами выявлено, что у женщин с миомой матки генетический профиль, связанный с метаболизмом и рецепцией половых гормонов, не имеет специфических отличий: распределения частот аллелей и генотипов гена рецептора эстрогенов  $\alpha$  и гена рецептора прогестерона сопоставимы с показателями в группе популяционного контроля ( $p > 0,05$ ). При сочетании миомы матки и аденомиоза достоверные отличия по распределению частот генотипов генов рецепторов эстрогенов, прогестерона, генов COMT и CYP19 относительно группы популяционного контроля также отсутствуют ( $p > 0,05$ ) [19]. Таким образом, наличие неблагоприятного полиморфизма гена COMT является фактором риска как первичных, так и повторных оперативных вмешательств для женщин с миомой матки; в то же время, учитывая результаты нашего исследования, показавшие, что консервативная миомэктомия является фактором неблагоприятного прогноза программы ЭКО, выявление G/G генотипа ассоциировано с повышенным риском для реализации репродуктивной функции.

Таким образом, миома матки и генитальный эндометриоз являются независимыми факторами снижения эффективности программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ). Фактором снижения эффективности программ ВРТ у женщин с миомой матки определено стабильное снижение показателей сопротивления кровотоку в эндометрии при отсутствии значимых динамических колебаний на протяжении цикла ЭКО (ЭКО+ИКСИ). Несмотря на снижение показателей овариального резерва у женщин с тяжелыми формами НГЭ, вступающих в программы ВРТ, сопровождающееся снижением количественных результатов стимуляции суперовуляции, результативность оплодотворения и

культивирования эмбрионов не нарушена; снижение частоты наступления беременности обусловлено изменением состояния эутопического эндометрия.

## Выводы

1. Интрамуральная форма миомы матки и тяжелые формы наружного генитального эндометриоза (III-IV степени), а также сочетание миомы матки и генитального эндометриоза ассоциированы с достоверно более низкой частотой наступления клинически верифицированной беременности в программах ЭКО (ЭКО+ИКСИ) по сравнению с частотой наступления беременности у женщин без миомы матки и генитального эндометриоза (ОШ 0,64, ДИ 0,42-0,98, ОШ 0,55, ДИ 0,34-0,9, ОШ 0,53, ДИ 0,37-0,76, соответственно,  $p < 0,05$ ).
2. У женщин с интрамуральной формой миомы матки и с НГЭ III-IV степени в программах ЭКО (ЭКО+ИКСИ) число пунктированных фолликулов, полученных ооцитов, двупронуклеарных зигот, эмбрионов оптимального качества были достоверно ниже по сравнению с аналогичными показателями у женщин без миомы матки и генитального эндометриоза. Выявлена достоверная ( $p < 0,05$ ) положительная корреляционная связь указанных показателей с эффективностью программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ). Частота оплодотворения ооцитов и частота получения эмбрионов оптимального качества не отличались по сравнению с аналогичными показателями у женщин без миомы матки и генитального эндометриоза.
3. У женщин с миомэктомией узлов интрамуральной локализации в анамнезе клинически верифицированная беременность после проведения программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) наступала реже, чем у женщин без миомэктомии, ОШ 0,35 (0,16-0,77,  $p = 0,008$ ).
4. Допплерометрические показатели сопротивления кровотоку в спиральных артериях (ПИ, ИР, СДО) у женщин без миомы матки и генитального эндометриоза, определенные в динамике программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ), ассоциированы с частотой наступления клинической беременности - выявлена достоверная корреляционная связь указанных

показателей в день переноса эмбрионов (для ПИ  $r=-0,47$ , для ИР  $r=-0,44$ , для СДО  $r=-0,41$ ,  $p<0,03$ ). В циклах, завершившихся наступлением беременности, динамика ПИ в спиральных артериях от дня начала стимуляции до переноса эмбрионов характеризуется достоверным снижением в среднем на  $0,25\pm 0,01$ . При оценке показателей в маточных артериях ассоциация с частотой наступления беременности не выявлена.

5. Динамическое доплерометрическое исследование показателей кровотока в спиральных артериях в программе ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с НГЭ показало наличие достоверной корреляционной связи ПИ ( $r=-0,36$ ) и СДО ( $r=-0,46$ ), определенных в день переноса эмбрионов, с частотой наступления клинической беременности ( $p<0,03$ ). В циклах, завершившихся наступлением беременности, ПИ достоверно снижался от дня начала стимуляции до переноса эмбрионов в среднем на  $0,20\pm 0,02$ . При оценке показателей в маточных артериях ассоциация с частотой наступления беременности не выявлена.

6. У женщин с интрамуральной формой миомы матки достоверная взаимосвязь доплерометрических показателей сопротивления кровотоку (ПИ, ИР, СДО) в маточных и спиральных артериях с частотой наступления беременности не установлена; данные о достоверной динамике показателей сопротивления кровотоку на протяжении программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) не получены. На протяжении цикла ЭКО (ЭКО+ИКСИ) все определенные показатели устойчиво и достоверно снижены ( $p<0,05$ ) относительно аналогичных показателей женщин без миомы матки и генитального эндометриоза.

7. У женщин с интрамуральной формой миомы матки на 20-23 день цикла, предшествующего программе ЭКО (ЭКО+ИКСИ), по данным иммуногистохимического исследования величина экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона в железах и строме эндометрия и экспрессия

маркеров воспалительной реакции (CD8+, CD20+, CD56+, CD138+) не имеет достоверных отличий по сравнению с аналогичными показателями у женщин без миомы матки и генитального эндометриоза. По данным многофакторного дисперсионного анализа исследованные иммуногистохимические показатели состояния эндометрия в качестве предикторов наступления клинической беременности не выделены.

8. У женщин с НГЭ III-IV степени по данным иммуногистохимического исследования эндометрия на 20-23 день цикла установлено достоверное снижение величины экспрессии рецепторов прогестерона в строме эндометрия ( $p=0,021$ ), содержание маркеров воспалительной реакции CD20+ и CD138+ повышено ( $p<0,005$ ) относительно аналогичных показателей у женщин без миомы матки и генитального эндометриоза. При НГЭ I-II степени не выявлено достоверных отличий по величине экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона и маркеров воспалительной реакции относительно аналогичных показателей у женщин без миомы матки и генитального эндометриоза.

9. У женщин с НГЭ, получавших терапию препаратами аГнРГ в анамнезе, по сравнению с женщинами, не получавшими аналогичную терапию, при гистологическом исследовании эндометрия определена достоверно более высокая частота секреторной трансформации в периимплантационный период (48,3% и 39,2%, соответственно,  $p<0,05$ ); при иммуногистохимическом исследовании выявлен достоверно более высокий уровень экспрессии рецепторов прогестерона в строме эндометрия (166,2 и 148,8, соответственно,  $p=0,047$ ).

10. По результатам множественного дискриминантного анализа данных женщин с НГЭ, вступавших в программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ), определены факторы положительного прогноза относительно частоты наступления беременности с вероятностью 89%: проведение гормональной терапии НГЭ,

завершенной в период не более 12 месяцев до начала программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) и наличие секреторной трансформации эндометрия в периимплантационный период.

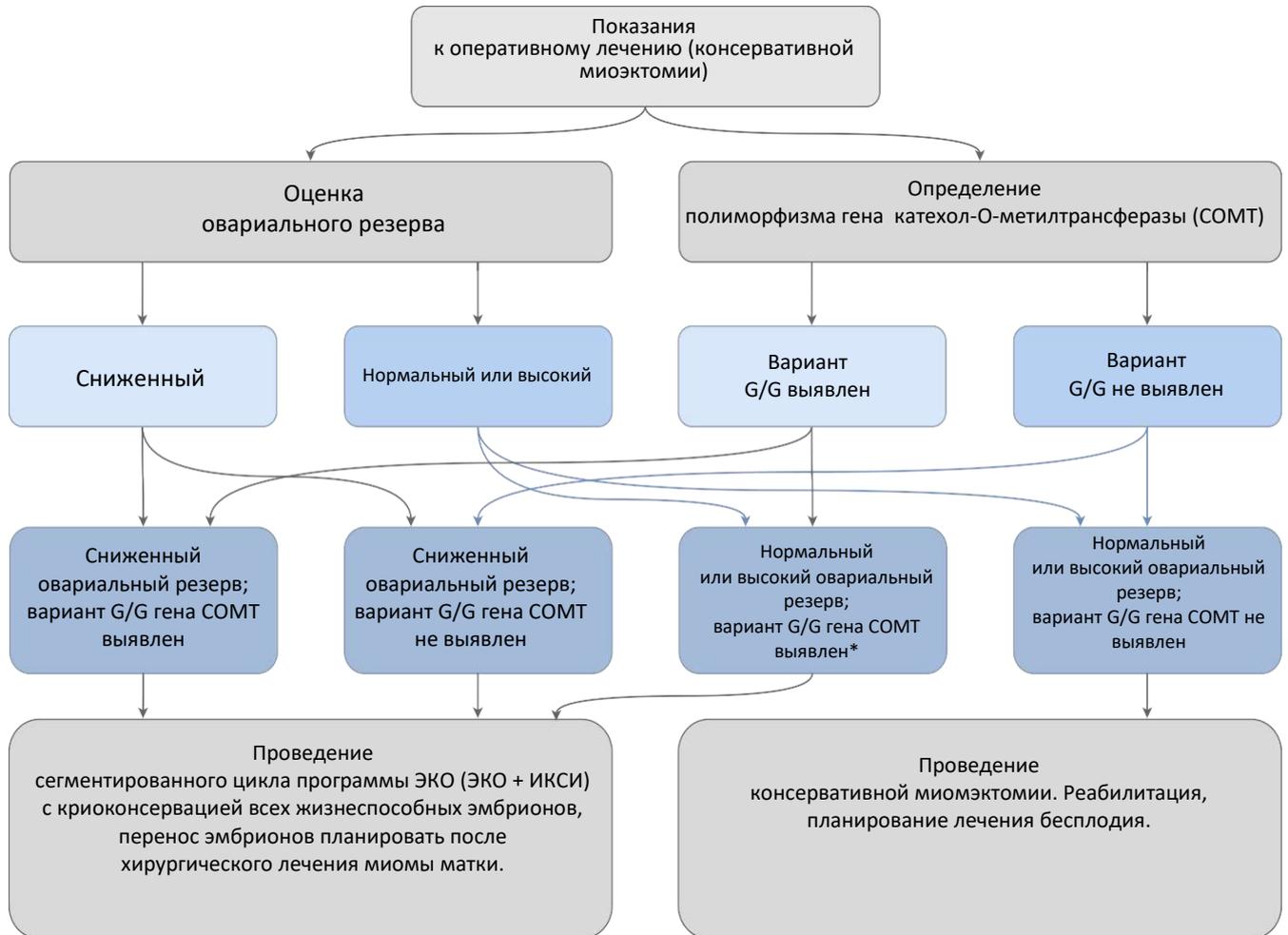
11. Проведение прекоцепционной подготовки с применением диеногеста у женщин с НГЭ определяет более высокую частоту наступления клинической беременности в программах ЭКО (ЭКО+ИКСИ) по сравнению с женщинами, не получавшими терапию диеногестом, ОШ 1,9; ДИ 1,01-3,56, ( $p < 0,05$ ).

12. У женщин с множественной миомой матки и при рецидивирующем течении заболевания определяется достоверно более высокая частота полиморфизма G/G гена катехол-о-метилтрансферазы (COMT). Результативность программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) у женщин с миомой матки не зависит от варианта полиморфизма генов COMT и CYP19.

## Практические рекомендации

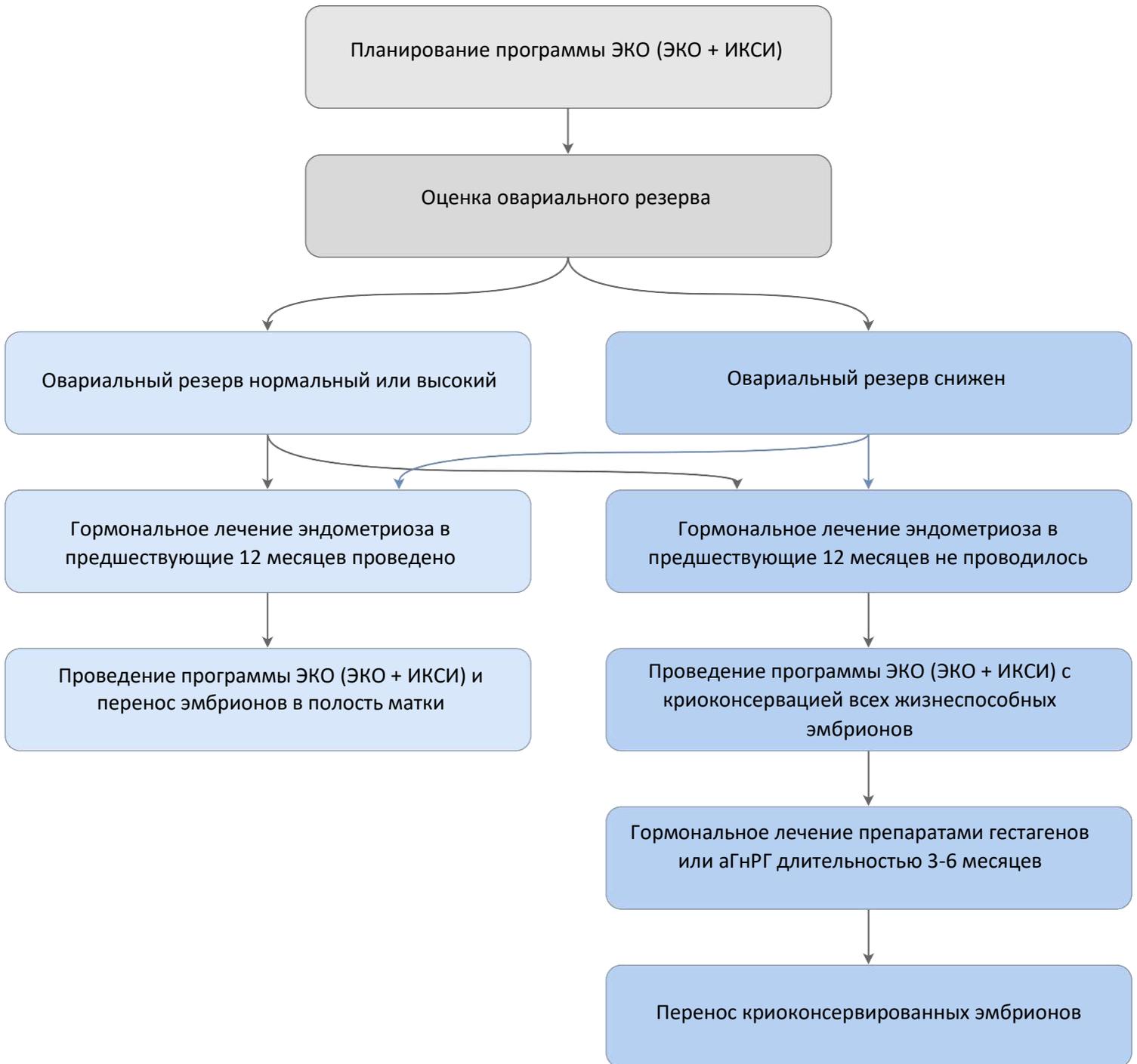
1. При наличии показаний к проведению миомэктомии у женщин старшего репродуктивного возраста и при снижении показателей овариального резерва перед выполнением миомэктомии показано проведение программы ЭКО (ЭКО+ИКСИ) с последующей криоконсервацией всех жизнеспособных эмбрионов с планированием переноса эмбрионов после реабилитации
2. Для женщин с множественной миомой матки, планирующих лечение бесплодия, показано определение полиморфизма гена катехол-О-метилтрансферазы (COMT); при выявлении варианта G/G необходимо информировать о высоком риске рецидивирующего течения заболевания после выполнения хирургического лечения с рекомендацией лечения бесплодия методами ВРТ в безрецидивный период.
3. У женщин с НГЭ в план прекоцепционной подготовки при планировании программ ЭКО (ЭКО+ИКСИ) следует включить гормональное лечение препаратами гестагенов или аГнРГ длительностью 3-6 мес., если такое лечение не было выполнено в период менее 12 месяцев до начала программы.
4. В условиях сниженного овариального резерва у женщин с НГЭ и/или старшего репродуктивного возраста показано проведение программ ВРТ с криоконсервацией всех полученных эмбрионов, после чего - проведение предложенной прекоцепционной подготовки.
5. При определении значений показателей сопротивления кровотоку в спиральных артериях у женщин без миомы матки в день переноса эмбрионов ниже пороговых (ПИ < 0,61, ИР < 0,45 и СДО < 1,9), вероятность наступления беременности снижена, показано обсуждение целесообразности выполнения переноса эмбрионов в данном цикле ВРТ.

## Алгоритм проведения предимплантационной подготовки при планировании программ ВРТ у женщин с миомой матки



\* - информировать о высоком риске рецидивирующего течения миомы матки.

## Алгоритм проведения предимплантационной подготовки к программе ВРТ у женщин с наружным генитальным эндометриозом



### Список сокращений

аГнРГ	аналоги гонадотропин-рилизинг гормона
АМГ	антимюллеров гормон
антГнРГ	антагонисты гонадотропин-рилизинг гормона
ВРТ	вспомогательные репродуктивные технологии
ГСГ	гистеросальпингография
ГЭ	генитальный эндометриоз
ИГХ	иммуногистохимическое исследование
ИКСИ	инъекция сперматозоида в цитоплазму ооцита
ИЛ	интерлейкин
ИМТ	индекс массы тела
ИР	индекс резистентности
КАФ	количество антральных фолликулов
КГК	комбинированные гормональные контрацептивы
ЛГ	лютеинизирующий гормон
ЛИФ	фактор, ингибирующий лейкемию
мРНК	матричная рибонуклеиновая кислота
МСР-1	моноцитарный хемотаксический протеин-1 (monocyte chemotactic protein)
НГЭ	наружный генитальный эндометриоз
ПГТ	преимплантационное генетическое тестирование
ПГТ-А	преимплантационное генетическое тестирование эмбрионов на анеуплоидии
ПИ	пульсационный индекс
ПЭ	перенос эмбриона(ов) в полость матки
СГЯ	синдром гиперстимуляции яичников
СПЯ	синдром поликистозных яичников
СЭФР	сосудистый эндотелиальный фактор роста
ТВП	трансвагинальная пункция яичников
ТФР-β	трансформирующий фактор роста-бета

УЗИ	ультразвуковое исследование
ФРН	фактор роста нервов
ФСГ	фолликулостимулирующий гормон
ХГ	гонадотропин хорионический
ЧАФ	число антральных фолликулов
ЧНБ	частота наступления беременности (клинической)
ЭКО	экстракорпоральное оплодотворение
ЭФР	эндотелиальный фактор роста
3D УЗИ	трехмерное объемное ультразвуковое исследование
BCL6	белок В-клеточной лимфомы 6
BMP	костные морфогенетические белки (bone morphogenetic protein)
CD	кластер дифференцировки (cluster of differentiation)
COMT	катехол-о-метилтрансфераза
ER $\alpha$	рецепторы эстрогенов альфа
ER $\beta$	рецепторы эстрогенов бета
FI	индекс потока
Kras	ген кодирующий белок сигнального каскада RAS/MAPK
НК клетки	клетки натуральные киллеры
PAI-1	ингибитор активатора плазминогена
VI	индекс васкуляризации
VFI	индекс перфузии
STAT	белок, передающий сигнал и активирующий транскрипцию (signal transducer and activator of transcription)

## Список литературы

1. Баранов, В.С. Эндометриоз и миома матки с позиции системной генетики / Баранов В.С. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. LXV, спецвыпуск. – С.5.
2. Буланов, М.Н. Ультразвуковая диагностика в гинекологии: руководство для врачей / М.Н. Буланов. – Москва: Издательский дом Видар-М, 2022. – 712 с.
3. Буянова, С.Н. Современные аспекты роста миомы матки / С.Н. Буянова, Н.В. Юдина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – Т.12, №4. – С. 42-48.
4. Вихляева, Е.М. Молекулярно-генетические детерминанты опухолевого роста и обоснования современной стратегии при лейомиоме матки / Е.М. Вихляева // Вопросы онкологии. - 2001. - №47. – С. 2-3.
5. Гинекология : национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова [и др.]. - 2-е изд. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019, 1008 с. Серия "Национальные руководства". URL: [www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970457078.html](http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970457078.html)
6. Джемлиханова, Л.Х. Миома матки и эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий / Л.Х. Джемлиханова, Д.А. Ниаури, З.К. Абдулкадырова // Журнал акушерства и женских болезней. 2016. - N 6. - С.79-87. doi: 10.17816/JOWD65679-87
7. Допплерометрические показатели сосудов матки в оценке имплантационной способности эндометрия при проведении программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) / А.М. Гзгзян, Д.А. Ниаури, И.Ю. Коган [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. - 2013. - Т.LXII, № 4. - С.25-29. doi:10.17816/JOWD62429-36.
8. Женское бесплодие. Клинические рекомендации / ООО «Российское общество акушеров-гинекологов» (РОАГ), одобрено Научно-практическим советом Минздрава. 2024. URL: [cr.minzdrav.gov.ru/schema/641\\_2](http://cr.minzdrav.gov.ru/schema/641_2)
9. Иммуногистохимическая характеристика рецептивности эндометрия в циклах ЭКО / Д.А. Ниаури, А.М. Гзгзян, И.М. Кветной [и др.]. // Акушерство и гинекология. -2014. - №9. - 44-50.
10. Иммуногистохимические особенности экспрессии сигнальных молекул в миометрии и эндометрии больных с сочетанными гиперпластическими процессами матки / М.Ю. Смирнова, Л.Х. Джемлиханова, М.А. Клещев [и др.]. // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2011. – Вып. 13/1, № 4-1 (99). – С.11-18.
11. Калинина, Н.М. Хронический эндометрит. Подходы к диагностике и терапии / Н.М. Калинина // Consilium Medicum. – 2015. – Т. 17, №6. – С. 77-80.

12. Медикаментозная терапия генитального эндометриоза: реалии и перспективы: руководство для врачей / под ред. М.И. Ярмолинской. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 384 с.
13. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. 10 пересмотр. - Женева: ВОЗ, 2003.
14. Миома матки. Клинические рекомендации / ООО «Российское общество акушеров-гинекологов» (РОАГ), одобрено Научно-практическим советом Минздрава. 2020. URL: [cr.minzdrav.gov.ru/schema/257\\_1](http://cr.minzdrav.gov.ru/schema/257_1)
15. Молекулярно-генетические основы и перспективы генной терапии миомы матки / С.В. Штыкалова, А.А. Егорова, М.А. Маретина [и др.] // Генетика. – 2021. – Т.57, №9. – С. 995-1010. doi:10.31857/S0016675821090113
16. Морфологическая характеристика эндометрия у пациенток с миомой матки и хроническим эндометритом при бесплодии / Е.Л. Казачков, Е.Е. Воропаева, Э.А. Казачкова [и др.] // Архив патологии. – 2019. – Т.81, № 6. – С. 41-48. doi: 10.17116/patol20198106141
17. Озерская, И.А. Изменения гемодинамики матки, поражённой миомой, у женщин репродуктивного и перименопаузального возраста / И.А. Озерская, А.А. Девицкий // Медицинская визуализация. – 2014. - №1. – С. 70-80.
18. Особенности полиморфизма гена катехол-о-метилтрансферазы у женщин с миомой матки / Д.А. Ниаури, Л.Х. Джемлиханова, Н.С. Осинская [и др.]. // Журнал акушерства и женских болезней.- 2012.- т.61, № 2.-С.46-51.
19. Особенности полиморфизма генов рецепторов эстрогена и прогестерона у женщин с миомой матки / Н.С. Осинская, Т.Э. Иващенко, Л.Х. Джемлиханова и [и др.]. // Журнал акушерства и женских болезней. - 2012.-т. 61, №3.-С.109-114. doi:10.17816/JOWD613109-114.
20. Оценка кровоснабжения эндометрия в программах экстракорпорального оплодотворения у женщин с миомой матки / Л.Х. Джемлиханова, И.О. Крихели, А.В. Потапов [и др.]. // Журнал акушерства и женских болезней. - 2023. - Т. 72. № 4. С. 47–57. doi:10.17816/JOWD466995.
21. Оценка эффективности протоколов ЭКО у больных с эндометриомами яичников / Д.А. Геркулов, Л.Х. Джемлиханова, И.Ю. Коган И.Ю. // Материалы VII регионального научного форума «Мать и дитя». 2014 2014, С. 200-201.
22. Персонализированная тактика ведения женщин, планирующих лечение бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий / А.М. Гзгзян, З.К. Абдулкадырова, Л.Х. Джемлиханова, Ю.Н. Шарфи // Журнал акушерства и женских болезней.- 2011.-Т. LX.- спецвып.- С.29-31
23. Петракова, С.А. Возможности миомэктомии в коррекции репродуктивного здоровья женщин с миомой матки / С.А. Петракова, С.Н. Буянова, М.В. Мгелиашвили // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2009. - Т. 9, № 1. - С. 30-35.

24. Подготовительное лечение перед экстракорпоральным оплодотворением и его эффективность при диффузном аденомиозе / А.А.Аксененко, А.И. Гус, Н.Г. Мишиева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. - №7. – С. 113-120. doi: 10.18565/aig.2021.7.113-120.
25. Подзолкова, Н.М. Миома матки / Н.М. Подзолкова, В.В. Коренная, Ю.А. Колода. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 150 с.
26. Семенов, И.А. Особенности кровотока матки и яичников при диффузной форме аденомиоза / И.А. Семенов, Н.Г. Павлова, Д.А. Ниаури, Л.Х. Джемлиханова // Журнал акушерства и женских болезней. - 2004.-Т. LIII, № 4. – с.33-37. doi:10.17816/JOWD88628
27. Современные представления о молекулярно-генетических основах миомы матки / О.В. Егорова, М.А. Бермишева, Э.К. Хуснутдинова [и др.] // Медицинская генетика. - 2007. - № 9. - С. 11-16.
28. Толибова, Г.Х. Молекулярные аспекты эндометриальной дисфункции / Г.Х. Толибова, Т.Г. Траль, И.Ю. Коган // Молекулярная морфология. Методологические и прикладные аспекты нейроиммуноэндокринологии / ред. М.А. Пальцев, И.М. Кветной, В.О. Полякова [и др.]. – Москва: Шико, 2015. – С.239-252.
29. Толибова, Г.Х. Патогенетические детерминанты эндометриальной дисфункции у пациенток с миомой матки / Г.Х. Толибова // Журнал акушерства и женских болезней. — 2018. — Т. 67, № 1. — С. 65–72. doi: 10.17816/JOWD67165-72
30. Топчиева, О.И. Биопсии эндометрия / О.И. Топчиева, В.А. Прянишников, З.П. Жемкова. – Москва: Медицина, 1978. - 232 с.
31. Ультразвуковая диагностика при планировании органосберегающих операций по поводу миомы матки / С.Н. Буянова, Н.А. Щукина, М.А. Чечнева [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. - № 6. – С. 83-87. doi: 10.17116/rosakush20181806183.
32. Факторы роста как прогностические критерии наступления беременности в циклах ЭКО / Д.А. Ниаури, А.М. Гзгзян, И.Ю. Коган [и др.]. // Акушерство и гинекология. - 2014. - №10. - С. 41-47.
33. Физиологические изменения гемодинамики матки у женщин репродуктивного, пери- и постменопаузального периодов / И.А. Озерская, Е.А. Щеглова, Е.В. Сиротинкина [и др.] // SonoAce Ultrasound. - 2010. - №21. - С.40-56
34. Хмельницкий, О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки / О.К. Хмельницкий. – Санкт-Петербург: СОТИС, 1999. – 336 с.
35. Эндометрий в репродукции: оценка функции и возможности коррекции: руководство для врачей под ред. И. Ю. Когана / А.О. Агнаева, Д.О. Баженов,

- О.Н. Беспалова [и др.]. // Москва: Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2023. - 480 с. doi:10.33029/9704-6608-7-END-2022-1-480.
36. Эндометриоз. Клинические рекомендации / ООО «Российское общество акушеров-гинекологов» (РОАГ), одобрено Научно-практическим советом Минздрава. 2020. URL: [cr.minzdrav.gov.ru/schema/259\\_1](http://cr.minzdrav.gov.ru/schema/259_1)
37. Эффективность протоколов ЭКО у больных с тяжелой степенью эндометриоза после адъювантной терапии диеногестом / И.Ю. Коган, Д.А. Геркулов, Л.Х. Джемлиханова [и др.]. // Проблемы репродукции. - 2015. - Том 21. - №2. - С. 39-44. doi:10.17116/repro201521239-44.
38. A comparison of two months pretreatment with GnRH agonists with or without an aromatase inhibitor in women with ultrasound-diagnosed ovarian endometriomas undergoing IVF / A. Cantor, S. Tannus, W.Y. Son [et al.] // Reproductive Biomedicine Online. – 2019. – Vol. 38, N 4. – P. 520-527. doi: 10.1016/j.rbmo.2018.12.028.
39. A controlled clinical trial comparing potent progestins, LNG-IUS and dienogest, for the treatment of women with adenomyosis / I. Ota, F. Taniguchi, Y. Ota [et al.] // Reproductive medicine and biology. – 2021. – Vol. 20. – P. 427–434. doi: 10.1002/rmb2.12408.
40. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4mg of dienogest daily for endometriosis / G. Kohler, T.A. Faustmann, C. Gerlinger [et al.] // International journal of gynaecology and obstetrics. – 2010. – Vol. 108, N 1. – P. 21–25. doi: 10.1016/j.ijgo.2009.08.020.
41. A Systematic Review of Systematic Reviews on the Use of Aromatase Inhibitors for the Treatment of Endometriosis: The Evidence to Date / P. Peitsidis, P. Tsikouras, A.S. Laganà [et al.] // Drug design, development and therapy. – 2023. – Vol. 17. – P. 1329-1346. doi: 10.2147/DDDT.S315726.
42. A transcriptome-wide association study of uterine fibroids to identify potential genetic markers and toxic chemicals / G. Kim, G. Jang, J. Song [et al.] // PLoS One. – 2022. – Vol. 17, N 9. - e0274879. doi: 10.1371/journal.pone.0274879.
43. Aberrant activation of signal transducer and activator of transcription-3 (STAT3) signaling in endometriosis / B.G. Kim, J.Y. Yoo, T.H. Kim [et al.] // Human Reproduction. – 2015. – Vol. 30, N 5. – P. 1069-1078. doi: 10.1093/humrep/dev050.
44. Aberrant integrin expression in the endometrium of women with endometriosis / B.A. Lessey, A.J. Castelbaum, S.W. Sawin [et al.] // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. – 1994. – Vol. 79, N 2. – P. 643-639. doi: 10.1210/jcem.79.2.7519194.
45. Aberrant methylation at HOXA10 may be responsible for its aberrant expression in the endometrium of patients with endometriosis / Y. Wu, G. Halverson, Z. Basir [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2005. – Vol. 193, N 2. – P. 371-380. doi: 10.1016/j.ajog.2005.01.034.

46. Activation of the Src/p21ras/Erk pathway by progesterone receptor via cross-talk with estrogen receptor / A. Migliaccio, D. Piccolo, G. Castoria [et al.] // *The EMBO journal*. – 1998. – Vol. 17, N 7. – P. 2008–2018. doi: 10.1093/emboj/17.7.2008.
47. Adamson, G.D. Endometriosis fertility index: The new, validated endometriosis staging system / G.D. Adamson, D.J. Pasta // *Fertility and Sterility*. – 2010. – Vol. 94. – P.1609–1615. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.09.035.
48. Adenomyosis and junctional zone changes in patients with endometriosis / S.B. Larsen, E. Lundorf, A. Forman [et al.] // *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. – 2011. – vol.157. – P. 206–211. doi: 10.1016/j.ejogrb.2011.03.003.
49. Adenomyosis does not affect implantation, but is associated with miscarriage in patients undergoing oocyte donation / J.A. Martínez-Conejero, M. Morgan, M. Montesinos [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2011. – Vol. 96, N 4. – P. 943-950. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.07.1088.
50. Al-Hendy, A. Gene therapy and uterine leiomyoma: a review / A. Al-Hendy, S. Salama // *Human Reproduction Update*. – 2006. – Vol. 12, N 4. – P. 385-400. doi: 10.1093/humupd/dml015.
51. Almquist, L.O. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis / L.O. Almquist, L.C. Giudice // *Fertility and Sterility*. – 2012. Vol. 98, N 3. – P 511–519. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.06.0295
52. Altered expression of HOXA10 in endometriosis: potential role in decidualization / J.J Kim, H.S. Taylor, Z. Lu [et al.] // *Molecular Human Reproduction*. – 2007. – Vol. 13. – P. 323–332. doi: 10.1093/molehr/gam005.
53. Altered immunity in endometriosis: what came first? / M. Kralickova, L. Fiala, P. Losan [et al.] // *Immunology Investigations*. – 2018. – Vol. 47. – P. 569–582. doi: 10.1080/08820139.2018.1467926.
54. An immune clock of human pregnancy / N. Aghaepour, E.A. Ganio, D. Mcilwain [et al.] // *Science Immunology*. – 2017. -Vol. 2, N 15. – ean 2946. doi: 10.1126/sciimmunol.aan2946.
55. Analysis of estrogen receptor (ERalpha and ERbeta) and progesterone receptor (PR) polymorphisms in uterine leiomyomas / F. Massart, L. Becherini, F. Marin, [et al.] // *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. — 2003. — Vol. 9, № 1. — P. 25–30.
56. Angiogenesis during primate placentation in health and disease / C. Wulff, M. Weigand, R. Kreienberg [et al.] // *Reproduction*. – 2003. – Vol. 126. – P. 569–577. doi: 10.1530/rep.0.1260569.
57. Anomalies in the inflammatory response in endometriosis and possible consequences: a review / K. Khoufache, N. Michaud, N. Harir [et al.] // *Minerva endocrinologica*. – 2012. – Vol. 37, N 1. – P. 75-92.

58. Aromatase expression in uterine leiomyomata is regulated primarily by proximal promoters I.3/II / A.G. Imir, Z. Lin, P. Yin [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2007. – Vol. 92, N 5. – P. 1979-1982. doi: 10.1210/jc.2006-2482.
59. ART and uterine pathology: how relevant is the maternal side for implantation? / D. Galliano, J. Bellver, C. Díaz-García [et al.] // *Human Reproduction Update*. – 2015. – Vol. 21, N 1. – P. 13-38. doi: 10.1093/humupd/dmu047.
60. Assisted reproduction in endometriosis / D. de Ziegler, P. Pirtea, M. Carbonnel [et al.] // *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2019. - Vol. 33, N 1. – P. 47-59. doi: 10.1016/j.beem.2018.10.001.
61. Association Between Endometrial/Subendometrial Vasculature and Embryo Transfer Outcome: A Meta-analysis and Subgroup Analysis / J. Wang, F. Xia, Y. Zhou [et al.] // *Journal of Ultrasound in Medicine*. – 2018. – Vol. 37, N 1. – P. 149-163. doi:10.1002/jum.14319.
62. Association of bone mineral density with polymorphism of the estrogen receptor gene / S. Kobayashi, S. Inoue, T. Hosoi, [et al.] // *Journal of bone and mineral research*. — 1996. — Vol. 11. — P. 306–311. doi: 10.1002/jbmr.5650110304.
63. Association of estrogen and progesterone receptor gene polymorphisms and their respective hormones in uterine leiomyomas / M. Veronica, A. Ali, A. Venkateshwari [et al.] // *Tumour biology: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. - 2016. - Vol. 37. - P. 8067–8074. doi: 10.1007/s13277-015-4711-5.
64. Asymptomatic adenomyosis and embryo implantation in IVF cycles / L. Benaglia, L. Cardellicchio, M. Leonardi [et al.] // *Reproductive Biomedicine Online*. – 2014. – Vol. 29, N 5. – P. 606-611. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.07.021.
65. Attar, E. Aromatase and other steroidogenic genes in endometriosis: translational aspects / E. Attar, S.E. Bulun // *Human Reproduction Update*. – 2006. Vol. 12, N 1. – P. 49-56. doi: 10.1093/humupd/dmi034.
66. Bacterial contamination hypothesis: a new concept in endometriosis / K.N. Khan, A. Fujishita, K. Hiraki [et al.] // *Reproductive medicine and biology*. – 2018. – Vol. 17. – P. 125–133. doi: 10.1002/rmb2.12083.
67. Bagot, C.N. Alteration of maternal Hoxa10 expression by in vivo gene transfection affects implantation / C.N. Bagot, P.J. Troy, H.S. Taylor // *Gene Therapy*. – 2000. Vol. 7, N 16. - P. 1378-84. doi: 10.1038/sj.gt.3301245.
68. Baird, D.D. Why is parity protective for uterine fibroids? / D.D. Baird, D.B. Dunson // *Epidemiology*. – 2003. – Vol. 14, N 2. - P. 247-250. doi: 10.1097/01.EDE.0000054360.61254.27

69. Barnhart, K. Effect of endometriosis on in vitro fertilization / K. Barnhart, R. Dunsmoor-Su, C. Coutifaris // *Fertility and Sterility*. – 2002. - Vol. 77, N 6. - P. 1148-1155. doi: 10.1016/s0015-0282(02)03112-6.
70. Bayer-Garner, I.B. Routine syndecan-1 immunohistochemistry aids in the diagnosis of chronic endometritis / I.B. Bayer-Garner, J.A. Nickell, S. Korourian // *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. – 2004. - Vol. 128, N 9. - P. 1000-1003. doi: 10.5858/2004-128-1000-RSIAIT.
71. Benagiano, G. The endometrium in adenomyosis / G. Benagiano, I. Brosens // *Womens Health (London)*. – 2012. – Vol. 8, N 3. – P. 301-312. doi: 10.2217/whe.12.8.
72. Benagiano, G. The pathophysiology of uterine adenomyosis: an update / G. Benagiano, M. Habiba, I. Brosens // *Fertility and Sterility*. – 2012. - Vol. 98. - P. 572–579. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.044.
73. Biological differences between focal and diffuse adenomyosis and response to hormonal treatment / K.N. Khan, A. Fujishita, A. Koshiba [et al.] // *Reproductive biomedicine online*. – 2019. – Vol. 38, N4. – P. 634-646. doi: 10.1016/j.rbmo.2018.12.015.
74. Blastocyst implantation depends on maternal expression of leukaemia inhibitory factor / C.L. Stewart, P. Kaspar, L.J. Brunet [et al.] // *Nature*. – 1992. – Vol. 359, N 6390. – P. 76-79. doi: 10.1038/359076a0.
75. Bonavina, G. Endometriosis-associated infertility: From pathophysiology to tailored treatment / G. Bonavina, H.S. Taylor // *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. – 2022. - Vol. 13. - P. 1020827. doi: 10.3389/fendo.2022.1020827.
76. Borgfeldt, C. Transvaginal ultrasonographic findings in the uterus and the endometrium: low prevalence of leiomyoma in a random sample of women age 25-40 year / C. Borgfeldt, E. Andolf // *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. – 2000. - Vol. - 79, N 3. - P. 202-207.
77. Brosens, I. The eutopic endometrium in endometriosis: are the changes of clinical significance? / I. Brosens, J.J. Brosens, G. Benagiano // *Reproductive Biomedicine Online*. – 2012. – Vol. 24. – P. 496–502. doi: 10.1016/j.rbmo.2012.01.022.
78. Brown, J. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews / J. Brown, C. Farquhar // *Cochrane Database of Systematic Review*. – 2014. – Vol. 3. - CD009590. doi: 10.1002/14651858.CD009590.pub2.
79. Bulun, S.E. Endometriosis / S.E. Bulun // *New England Journal of Medicine*. – 2009. – Vol. 360, N 3. – P. 268-279. doi: 10.1056/NEJMra0804690.
80. Bulun, S.E. Uterine fibroids / *New England Journal of Medicine*. – 2013. – Vol. 369, N 14. – P. 1344-1355. doi: 10.1056/NEJMra1209993.
81. Catechol-o-methyltransferase polymorphism (val158met) in women with uterine leiomyoma and adenomyosis / Niauri D.A., L.Kh. Dzhemlikhanova, A.M.

- Gzgzyan [et al.]. // Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine. - 2016. N. 3, P. 103-110. doi: 10.21638/11701/spbu11.2016.310.
82. Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism is associated with increased risk of multiple uterine leiomyomas either positive or negative for MED12 exon 2 mutations / L.Kh. Dzhemlikhanova, O.A. Efimova, N.S. Osinovskaya [et al.] // Journal of clinical pathology.- 2017. – Vol. 70, N3. – P. 233-236. doi: 10.1136/jclinpath-2016-203976.
83. Catherino, W.H. Proceedings from the National Institute of Child Health and Human Development conference on the Uterine Fibroid Research Update Workshop / W.H. Catherino, E. Parrott, J. Segars // Fertility and Sterility. - 2011. - Vol. 95. - P. 9–12. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.08.049
84. Cermik, D. Regulation of HOXA-10 expression by testosterone in vitro and in the endometrium of patients with polycystic ovary syndrome / D. Cermik, B. Selam, H.S. Taylor // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2003. – Vol. 88, N 1. – P. 238-243. doi: 10.1210/jc.2002-021072.
85. Chronic endometritis and infertility / H.J. Park, Y.S. Kim, T.K. Yoon [et al.] // Clinical and experimental reproductive medicine. – 2016. – Vol. 43, N 4. – P. 185-192. doi: 10.5653/cerm.2016.43.4.185.
86. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization / E.B. Johnston-MacAnanny, J. Hartnett, L.L. Engmann [et al.] // Fertility and Sterility. – 2010. – Vol. 93, N2. – P. 437-441. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.131
87. Cicinelli, E. In women with endometriosis, effective treatment of chronic endometritis with antibiotics lowers serum CA-125 levels / E. Cicinelli, D. de Ziegler, A. Vitagliano // Fertility and Sterility. – 2024. – Vol. 121, N 6. – P. 1066-1068. doi: 10.1016/j.fertnstert.2024.02.041.
88. Commandeur, A.E. Epidemiological and genetic clues for molecular mechanisms involved in uterine leiomyoma development and growth / A.E. Commandeur, A.K. Styer, J.M. Teixeira // Human Reproduction Update. – 2015. – Vol. 21, N 5. – P. 593-615. doi: 10.1093/humupd/dmv030.
89. Controlled ovarian hyperstimulation regimens: a review of the available evidence for clinical practice. Produced on behalf of the BFS Policy and Practice Committee / L.G. Nardo, E. Bosch, C.B. Lambalk [et al.] // Human fertility. – 2013. – Vol. 16, N 3. – P. 144-150. doi: 10.3109/14647273.2013.795385.
90. CRISPLD2 is a target of progesterone receptor and its expression is decreased in women with endometriosis / J.Y. Yoo, H. Shin, T.H. Kim [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, N 6. - e100481. doi: 10.1371/journal.pone.0100481.
91. Cytokine profiling in the eutopic endometrium of adenomyosis during the implantation window after ovarian stimulation / N. Zhihong, F. Yun, Z. Pinggui [et al.] // Reproductive sciences. – 2016. – Vol. 23. – P. 124–133. doi: 10.1177/1933719115597761.

92. Daftary, G.S. Endocrine regulation of HOX genes / G.S. Daftary, H.S. Taylor *Endocrine Reviews*. – 2006. – Vol. 27. - P. 331–355. doi: 10.1210/er.2005-0018.
93. de Ziegler, D. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management / D. de Ziegler, B. Borghese, C. Chapron // *Lancet*. – 2010. - Vol. 376. – P. 730–738. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60490-4.
94. Decreased expression of NR4A nuclear receptors in adenomyosis impairs endometrial decidualization / Y. Jiang, R. Jiang, X. Cheng [et al.] // *Molecular human reproduction*. – 2016. – Vol. 22. - P. 655–668. doi: 10.1093/molehr/gaw042.
95. Decreased pregnancy rate is linked to abnormal uterine peristalsis caused by intramural fibroids / O. Yoshino, T. Hayashi, Y. Osuga [et al.] // *Human Reproduction*. – 2010. – Vol. 25, N 10. – P. 2475-2479. doi: 10.1093/humrep/deq222.
96. Diagnosis of chronic endometritis: How many CD138+ cells/HPF in endometrial stroma affect pregnancy outcome of infertile women? / Y. Li, S. Xu, S. Yu [et al.] // *American Journal of Reproductive Immunology*. – 2020. – Vol. 85, N5. - e13369. doi: 10.1111/aji.13369.
97. Dienogest increases the progesterone receptor isoform B/A ratio in patients with ovarian endometriosis / A. Hayashi, A. Tanabe, S. Kawabe [et al.] // *Journal of ovarian research*. – 2012. – Vol. 5, N 1. - P. 31. doi: 10.1186/1757-2215-5-31.
98. Dienogest reduces proliferation, NGF expression and nerve fiber density in human adenomyosis / A. Takeuchi, K. Koga, M. Miyashita [et al.] // *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. – 2016. – Vol. 207. – P. 157-161. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.10.053.
99. Dienogest regulates apoptosis, proliferation, and invasiveness of endometriotic cyst stromal cells via endoplasmic reticulum stress induction / J. Choi, M. Jo, E. Lee [et. al] // *Molecular Human Reproduction*. – 2020. – Vol. 1, N 26, pt. 1. – P. 30-39. doi: 10.1093/molehr/gaz064.
100. Dienogest, a synthetic progestin, down-regulates expression of CYP19A1 and inflammatory and neuroangiogenesis factors through progesterone receptor isoforms A and B in endometriotic cells / M. Ichioka, S. Mita, Y. Shimizu [et al.] // *Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. – 2015. - Vol. 147.- P.103-110. doi: 10.1016/j.jsbmb.2014.12.008
101. Dienogest, a synthetic progestin, inhibits prostaglandin E2 production and aromatase expression by human endometrial epithelial cells in a spheroid culture system. / Y. Shimizu, S. Mita, T. Takeuchi [et al.] // *Steroids*. – 2011. – Vol. 76, N 1-2. – P. 60-67. doi: 10.1016/j.steroids.2010.08.010.
102. Differential infiltration of macrophages and prostaglandin production by different uterine leiomyomas / S. Miura, K.N. Khan, M. Kitajima [et al.] // *Human Reproduction*. – 2006. – Vol. 21, N 10. – P. 2545-2554. doi: 10.1093/humrep/del205.

103. Do uterine fibroids affect IVF outcomes? / A. Vimercati, M. Scioscia, F. Lorusso [et al.] // *Reproductive biomedicine online*. – 2007. – Vol. 15, N 6. – P. 686–691 doi: 10.1016/s1472-6483(10)60536-6.
104. Does current ovarian endometrioma increase the time for DOR patients to reach live birth in IVF? / Y. Deng, Z. Ou, M. Yin [et al.] // *BMC Pregnancy and Childbirth*. – 2022. - Vol. 15, N 22, pt. 1. – P. 324. doi: 10.1186/s12884-022-04670-7.
105. Does presence of adenomyosis affect reproductive outcome in IVF cycles? A retrospective analysis of 973 patients / S. Sharma, S. Bathwal, N. Agarwal [et al.] // *Reproductive Biomedicine Online*. – 2019. – Vol. 38, N 1. – P. 13-21. doi: 10.1016/j.rbmo.2018.09.014.
106. Donaghay, M. Uterine receptivity: alterations associated with benign gynecological disease / M. Donaghay, B.A. Lessey // *Seminars in Reproductive Medicine*. – 2007. – Vol. 25, N 6. – P. 461-475. doi: 10.1055/s-2007-991044.
107. Donnez, J. Could IVF replace reproductive surgery? No, reproductive surgery is still very much alive / J. Donnez, M.M. Dolmans // *Reproductive Biomedicine Online*. – 2023. Vol. 46, N 5. – P. 779-782. doi: 10.1016/j.rbmo.2023.01.015.
108. Donnez, J. Uterine Adenomyosis: from disease pathogenesis to a new medical approach using GnRH antagonists / J. Donnez, C.A. Stratopoulou, M.M. Dolmans // *International journal of environmental research and public health*. – 2021. - Vol. 18. – P. 9941. doi: 10.3390/ijerph18199941
109. Donnez, J. Uterine fibroid management: from the present to the future. J. Donnez, M.M. Dolmans // *Human Reproduction Update*. – 2016. - Vol. 22, N 6. – P. 665-686. doi: 10.1093/humupd/dmw023.
110. Donnez, J. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? / J. Donnez, P. Jadoul *Human Reproduction*. – 2002. - Vol. 17, N 6. – P. 1424-1430. doi: 10.1093/humrep/17.6.1424
111. Downregulated circular RNA hsa\_circ\_0067301 regulates epithelial-mesenchymal transition in endometriosis via the miR-141/Notch signaling pathway / M. Zhang, S. Wang, L. Tang [et al.] // *Biochemical and biophysical research communications*. – 2019. – Vol. 514, N 1. – P. 71-77. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.04.109.
112. Dueholm, M. Adenomyosis and IVF/ICSI treatment: clinical considerations and recommendations / M. Dueholm, J. Aagaard // *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*. – 2018. - Vol. 13, N 4. – P. 177-179. doi: 10.1080/17446651.2018.1493923.
113. Dueholm, M. Uterine adenomyosis and infertility, review of reproductive outcome after in vitro fertilization and surgery. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. – 2017. - Vol. 96, N6. – P. 715–726. doi: 10.1111/aogs.13158.

114. Effect of endometriosis on implantation rates when compared to tubal factor in fresh non donor in vitro fertilization cycles / N. Singh, K. Lata, M. Naha [et al.] // *Journal of human reproductive sciences*. – 2014. – Vol. 7, N 2. – P. 143-147. doi: 10.4103/0974-1208.138874.
115. Effect of endometriosis on IVF/ICSI outcome: stage III/IV endometriosis worsens cumulative pregnancy and live-born rates / P. Kuivasaari, M. Hippeläinen, M. Anttila [et al.] // *Human Reproduction*. – 2005. – Vol. 20, N 11. – P. 3130-3135. doi: 10.1093/humrep/dei176.
116. Effect of fibroids not distorting the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization treatment: a retrospective cohort study / L. Yan, L. Ding, C. Li [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2014. – Vol. 101, N 3. – P. 716-721. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.11.023.
117. Effect of fibroids on fertility in patients undergoing assisted reproduction. A structured literature review / C. Benecke, T.F. Kruger, T.I. Siebert [et al.] // *Gynecologic and Obstetric Investigation*. – 2005. – Vol. 59, N 4. – P. 225–230. doi: 10.1159/000084513.
118. Effect of GnRH II and GnRH I on secretion of VEGF by eutopic and ectopic endometrial stromal cells of endometriosis patients / Huang, F., Liu, Q., Wang, H. [et al.] // *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. – 2010. - Vol. 35, N 5. – P. 409-418. doi: 10.3969/j.issn.1672-7347.2010.05.002.
119. Effect of inner myometrium fibroid on reproductive outcome after IVF / L. Gianaroli, S. Gordts, A. D'Angelo [et al.] // *Reproductive Biomedicine Online*. – 2005. - Vol. 10, N 4. – P. 473–477. doi: 10.1016/s1472-6483(10)60823-1.
120. Effect of intramural fibroid on uterine and endometrial vascularity in infertile women scheduled for in-vitro fertilization / A. Kamel, A. El-Mazny, W. Ramadan [et al.] // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. – 2018. – Vol. 297, N 2. – P. 539-545. doi: 10.1007/s00404-017-4607-2
121. Effect of intramural, subserosal, and submucosal uterine fibroids on the outcome of assisted reproductive technology treatment / T. Eldar-Geva, S. Meagher, D.L. Healy [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 1998. – Vol. 70, N4. – P. 687-691. doi: 10.1016/s0015-0282(98)00265-9.
122. Effect of myomectomy on endometrial cavity: A prospective study of 51 cases / S. Bhandari, I. Ganguly, P. Agarwal [et al.] // *Journal of Human Reproductive Science*. – 2016. – Vol. 9, N 2. P. 107-111. doi: 10.4103/0974-1208.183509.
123. Effect of myomectomy on the outcome of assisted reproductive technologies / E.S. Surrey, D.A. Minjarez, J.M. Stevens [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2005. – Vol. 83, N 5. – P. 1473-1479. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.11.045).
124. Effect of type 3 intramural fibroids on in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection outcomes: a retrospective cohort study / L. Yan, Q. Yu, Y.N. Zhang [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2018. – Vol. 109, N 5. – P. 817-822.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.007.

125. Effectiveness of Laparoscopic Adenomyomectomy on Perinatal Outcomes / Y. Ono, H. Ota, Y. Fukushi [et al.] // *Gynecology and minimally invasive therapy*. – 2023. – Vol. 12, N 4. – P. 211-217. doi: 10.4103/gmit.gmit\_45\_22.
126. Effects of myomas and myomectomy on assisted reproductive technology outcomes / C.N. Fortin, C. Hur, M. Radeva [et al.] // *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. – 2019. – Vol. 48, N 9. – P. 751-755. doi: 10.1016/j.jogoh.2019.05.001.
127. Effects of the distance between small intramural uterine fibroids and the endometrium on the pregnancy outcomes of in vitro fertilization-embryo transfer / N. Lu, Y. Wang, Y.C. Su [et al.] // *Gynecologic and Obstetric Investigation*. – 2015. – Vol. 79, N 1. – P. 62–68. doi: 10.1159/000363236.
128. Efficacy of high-intensity focused ultrasound combined with GnRH-a for Adenomyosis: a systematic review and meta-analysis / L.L. Pang, J. Mei, L.X. Fan [et al.] // *Frontiers in public health*. – 2021. – Vol. 9. – P.688264. doi: 10.3389/fpubh.2021.688264.
129. Embryo implantation / D.D. Carson, I. Bagchi, S.K. Dey [et al.] // *Developmental biology*. – 2000. – Vol. 223, N 2. – P. 217–237. doi: 10.1006/dbio.2000.9767.
130. Endometrial and subendometrial blood flow measured by three-dimensional power Doppler ultrasound in patients with small intramural uterine fibroids during IVF treatment / E.H.Y. Ng, C.C.W. Chan, O.S. Tang [et al.] // *Human Reproduction*. – 2005. – Vol. 20, N 2. – P. 501-506. doi: 10.1093/humrep/deh594.
131. Endometrial and subendometrial blood flow measured during early luteal phase by three-dimensional power Doppler ultrasound in excessive ovarian responders / E.H.Y. Ng, C.C.W. Chan, O.S.Tang [et al.] // *Hum Reprod*. – 2004. – Vol.19, N 4. \_ P. 924-931. doi: 10.1093/humrep/deh205.
132. Endometrial BCL6 testing for the prediction of in vitro fertilization outcomes: a cohort study / L.D. Almquist, C.E. Likes, B. Stone [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2017. – Vol. 108, N 6. - P. 1063-1069. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.09.017.
133. Endometrial L-selectin ligand is downregulated in the mid-secretory phase during the menstrual cycle in women with adenomyosis / T.H. Lai, F.W. Chang, J.J. Lin [et al.] // *Taiwan Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2018. – Vol. 57. – P. 507–516. doi: 10.1016/j.tjog.2018.06.005.
134. Endometrial receptivity and implantation are not affected by the presence of uterine intramural leiomyomas: a clinical and functional genomics analysis / J.A. Horcajadas, E. Goyri, M.A. Higo'n [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2008. – Vol. 93, N 9. – P. 3490-3434. doi: 10.1210/jc.2008-0565.
135. Endometrial receptivity evaluation in IVF cycles / Y. Sharfi, E.M. Shilnikova, I.D. Fedorova [et al.]. // *Gynecological Endocrinology*. -2015. - Vol. 31, N S1.- P. 74-78. doi:10.3109/09513590.2015.1086514.

136. Endometrial receptivity in women with endometriosis / A. Racca, A. Bernabeu, R. Bernabeu [et al.] // Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology. – 2024. – Vol. 92. – P.102438. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2023.102438.
137. Endometrial Th2 cytokine expression throughout the menstrual cycle and early pregnancy / J.S. Krasnow, D.J. Tollerud, G. Naus [et al.] // Human Reproduction. – 1996. – Vol. 11, N 8. – P. 1747-1754. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a019480.
138. Endometrial vascularity by three-dimensional power Doppler ultrasound and cytokines: a complementary approach to assess uterine receptivity / N. Ledee, G. Chaouat, V. Serazin [et al.] // Journal of Reproductive Immunology. – 2008. – Vol. 77. – P. 57–62. doi: 10.1016/j.jri.2007.07.006.
139. Endometrioma-related reduction in ovarian reserve (ERROR): a prospective longitudinal study / I. Kasapoglu, B. Ata, O. Uyaniklar [et al.] // Fertility and Sterility. – 2018. – Vol. 110, N1. – P. 122-127. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.03.015.
140. Endometriosis diagnosed by ultrasound is associated with lower live birth rates in women undergoing their first in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment / S. Alson, E. Henic, L. Jokubkiene [et al.] // Fertility and Sterility. – 2024. - Vol. 121, N 5. - P. 832-841. doi: 10.1016/j.fertnstert.2024.01.023.
141. Endometriosis doubles odds for miscarriage in patients undergoing IVF or ICSI / C. Pallacks, J. Hirchenhain, J.S. Krüssel [et al.] // European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. – 2017. – Vol. 213. – P. 33-38. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.04.008.
142. Endometriosis, assisted reproduction technology, and risk of adverse pregnancy outcome / O. Stephansson, H. Kieler, F. Granath [et al.] // Human Reproduction. – 2009. – Vol. 24, N 9. – P. 2341-237. doi: 10.1093/humrep/dep186.
143. Endometriosis-related infertility: assisted reproductive technology has no adverse impact on pain or quality-of-life scores / P. Santulli, M. Bourdon, M. Presse [et al.] // Fertility and Sterility. – 2016. – Vol. 105, N 4. – P. 978-987.e4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.12.006.
144. Endometritis: Potential Cause of Infertility and Obstetric and Neonatal Complications / K. Kitaya, H. Matsubayashi, K. Yamaguchi [et al.] // American journal of reproductive immunology. – 2016. – Vol. 75, N 1. – P. 13-22. doi: 10.1111/aji.12438.
145. Epidemiology of uterine myomas: a review / R. Sparic, L. Mirkovic, A. Malvasi [et al.] // International journal of fertility & sterility. 2016. – Vol. 9, N 4. – P. 424-435. doi: 10.22074/ijfs.2015.4599.
146. ESHRE guideline: Endometriosis / C.M. Becker, A. Bokor, O. Heikinheimo, [et al.] // Human Reproduction Open. – 2022. - Vol. 2. - hoac009. doi: 10.1093/hropen/hoac009.

147. Estrogen metabolite 2-methoxyestradiol induces apoptosis and inhibits cell proliferation and collagen production in rat and human leiomyoma cells: a potential medicinal treatment for uterine fibroids / S.A. Salama, A.B. Nasr, R.K. Dubey [et al.] // *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*. — 2006. — Vol. 13, № 8. — P. 542–550. doi: 10.1016/j.jsigi.2006.09.003.
148. Estrogen receptor  $\beta$  regulates endometriotic cell survival through serum and glucocorticoid-regulated kinase activation / D. Monsivais, M.T. Dyson, P. Yin [et al.] // *Fertility and Sterility*. — 2016. — Vol. 105, N 5. — P. 1266-1273. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.01.012.
149. Estrogen receptor-alpha (ER-alpha) and defects in uterine receptivity in women / B.A. Lessey, W.A. Palomino, K.B. Apparao [et al.] // *Reproductive biology and endocrinology*. — 2006. — Vol.4, suppl .1. — P.S9. doi: 10.1186/1477-7827-4-S1-S9.
150. Estrogen Receptors and Endometriosis / E. Chantalat, M.C. Valera, C. Vaysse [et. al] // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2020. — Vol 17, N 21, pt. 8. — P. 2815. doi: 10.3390/ijms21082815.
151. European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). ART in Europe, 2015: results generated from European registries by ESHRE / C. De Geyter, C. Calhaz-Jorge, M.S. Kupka [et al.] // *Human Reproduction Open*. — 2020. — Vol. 24, N1. - hoz038. doi: 10.1093/hropen/hoz038.
152. European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE / C. De Geyter, C. Calhaz-Jorge, M.S. Kupka [et al.] // *Human Reproduction*. — 2018. — Vol. 33, N 9. — P. 1586-1601. doi: 10.1093/humrep/dey242.
153. European IVF-Monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2012: results generated from European registers by ESHRE / C. Calhaz-Jorge, C. de Geyter, M.S. Kupka [et al.] // *Human Reproduction*. — 2016. - Vol. 31, N8. — P.1638-52. doi: 10.1093/humrep/dew151.
154. European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), ART in Europe, 2016: results generated from European registries by ESHRE / C. Wyns, C. Bergh, C. Calhaz-Jorge [et al.] // *Human Reproduction Open*. — 2020. — Vol. 31, N 3. - hoaa032. doi: 10.1093/hropen/hoaa032.
155. Expression of inflammatory and neurogenic mediators in adenomyosis / P. Carrarelli, C.F. Yen, L. Funghi [et al.] // *Reproductive Science*. — 2017. — Vol. 24. — P. 369–375. doi: 10.1177/1933719116657192.
156. Expression of integrin beta3 and osteopontin in the eutopic endometrium of adenomyosis during the implantation window / Y. Xiao, T. Li, E. Xia [et al.] //

European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. - 2013. - Vol.170. - P. 419-422. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.05.007.

157. Expression of L-selectin ligand MECA-79 as a predictive marker of human uterine receptivity / R.A. Foulk, T. Zdravkovic, O. Genbacev [et al.] // Journal of assisted reproduction and genetics. - 2007. - Vol. 24. - P. 316-321. doi: 10.1007/s10815-007-9151-8.

158. Expression of the gamma 2 chain of laminin-332 in eutopic and ectopic endometrium of patients with endometriosis / R. Locci, M. Nisolle, S. Angioni [et al.] // Reproductive biology and endocrinology. - 2013. - Vol. 26, N11. - P. 94. doi: 10.1186/1477-7827-11-94.

159. Expression of the hypoxically regulated angiogenic factor adrenomedullin correlates with uterine leiomyoma vascular density / S. Hague, L. Zhang, M.K. Oehler [et al.] // Clinical cancer research. - 2000. - Vol. 6, N 7. - P. 2808-2814.

160. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), hypoxia inducible factor-1a (HIF-1a), and microvessel density in endometrial tissue in women with adenomyosis / G. Goteri, G. Lucarini, N. Montik [et al.] // International journal of gynecological pathology. - 2009. - Vol. 28, N 2. - P. 157-163. doi: 10.1097/PGP.0b013e318182c2be.

161. Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility / L.C. Kao, A. Germeyer, S.Tulac [et al.] // Endocrinology. - 2003. - Vol.144, N 7. - P.2870-81. doi: 10.1210/en.2003-0043.

162. External validation of putative biomarkers in eutopic endometrium of women with endometriosis using NanoString technology / J. Vallvé-Juanico, C. López-Gil, J. Ponomarenko [et al.] // Journal of assisted reproduction and genetics. - 2020. - Vol. 37, N 12. - P. 2981-2987. doi: 10.1007/s10815-020-01965-6.

163. Factors associated with pregnancy after in vitro fertilization in infertile patients with posterior deep pelvic endometriosis: A retrospective study / C. Rubod, A. Fouquet, S. Bartolo [et al.] // Journal of gynecology obstetrics and human reproduction. - 2019. - Vol. 48, N4. - P. 235-239. doi: 10.1016/j.jogoh.2018.06.002.

164. Fadhlaoui, A. Endometriosis and infertility: how and when to treat? / A. Fadhlaoui, J. Bouquet de la Jolinière, A. Feki. // Frontiers in Surg. - 2014. - Vol. 1. - P. 24. doi: 10.3389/fsurg.2014.00024.

165. Falcone, T. Surgical management of leiomyomas or fertility or uterine preservation / T. Falcone, W.H. Parker // Obstetrics and Gynecology. - 2013. - Vol. 121, N4. - P. 856-68. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182888478.

166. Falconer, H. Pregnancy outcomes in women with endometriosis / H. Falconer // Seminars in Reproductive Medicine. - 2013. - Vol. 31, N 2. - P. 178-182. doi: 10.1055/s-0032-1333484.

167. Familial aggregation of uterine myomas in Japanese women / F. Sato, M. Mori, M. Nishi [et al.] // *Journal of Epidemiology*. – 2002. – Vol. 12. – P. 249–253. doi: 10.2188/jea.12.249.
168. Fazleabas, A.T. Progesterone resistance in a baboon model of endometriosis / A.T. Fazleabas // *Seminars in Reproductive Medicine*. – 2010. – Vol. 28, N 1. – P. 75-80. doi: 10.1055/s-0029-1242997.
169. Fertility outcome of laparoscopic treatment in patients with severe endometriosis and repeated in vitro fertilization failures / D. Soriano, I. Adler, J. Bouaziz [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2016. – Vol. 106, N 5. – P. 1264-1269. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.06.003.
170. Fertility preservation for patients affected by endometriosis should ideally be carried out before surgery / P. Santulli, M. Bourdon, S. Koutchinsky [et al.] // *Reproductive Biomedicine Online*. – 2021. – Vol. 43, N 5. – P. 853-863. doi: 10.1016/j.rbmo.2021.08.023.
171. Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence / E. Somigliana, P. Vercellini, R. Daguati [et al.] // *Human Reproduction Update*. – 2007. – Vol. 13, N 5. – P. 465-476. doi: 10.1093/humupd/dmm013.
172. Fibroids and natural fertility: a systematic review and meta-analysis / E. Somigliana, M. Reschini, V. Bonanni [et al.] // *Reproductive Biomedicine Online*. – 2021. – Vol. 43, N 1. – P. 100-110. doi: 10.1016/j.rbmo.2021.03.013.
173. Fibroids not encroaching the endometrial cavity and IVF success rate: a prospective study / E. Somigliana, S. De Benedictis, P. Vercellini [et al.] // *Human Reproduction*. – 2011. – Vol. 26, N 4. – P. 834-839. doi: 10.1093/humrep/der015.
174. Fischer, C.P. HOXA10 expression is decreased in endometrium of women with adenomyosis / C.P. Fischer, U. Kayisili, H.S. Taylor // *Fertility and Sterility*. – 2011. – Vol. 95. – P. 1133–1136. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.09.060.
175. Garcia, C.R. Submucosal leiomyomas and infertility / C.R. Garcia, R.W. Tureck // *Fertility and Sterility*. – 1984. – Vol. 42, N 1. – P. 16-19. doi: 10.1016/s0015-0282(16)47951-3.
176. Gardner, D.K. Assessment of embryo viability: the ability to select a single embryo for transfer--a review / D.K. Gardner, D. Sakkas // *Placenta*. – 2003. – Vol. 24, N B. P. S5-12. doi: 10.1016/s0143-4004(03)00136-x.
177. Gargett, C.E. Endometrial stem/progenitor cells: the first 10 years / C.E. Gargett, K.E. Schwab, J.A. Deane // *Human Reproduction Update*. – 2016. – Vol. 22. – P. 137–163. doi: 10.1093/humupd/dmv051.
178. Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis / R.O. Burney, S. Talbi, A.E. Hamilton [et al.] // *Endocrinology*. – 2007. – Vol. 148. – P. 3814–3826. doi: 10.1210/en.2006-1692.

179. Gene expression studies provide clues to the pathogenesis of uterine leiomyomata: new evidence and a systematic review / A.A. Arslan, L.I. Gold, K. Mittal [et al.] // *Human Reproduction*. – 2005. – Vol. 20, N 4. – P. 852-863. doi: 10.1093/humrep/deh698.
180. Genes control the cessation of a woman's reproductive life: a twin study of hysterectomy and age at menopause / H. Snieder, A.J. MacGregor, T.D. Spector // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 1998. – Vol. 83, N 6. – P. 1875-1880. doi: 10.1210/jcem.83.6.4890.
181. Genetic predisposition to uterine leiomyoma is determined by loci for genitourinary development and genome stability / N. Välimäki, H. Kuisma, A. Pasanen [et al.] // *Elife*. – 2018. – Vol. 7. – e37110. doi: 10.7554/eLife.37110.
182. Genotype distribution of estrogen receptor-alpha, catechol-O-methyltransferase, and cytochrome P450 17 gene polymorphisms in Caucasian women with uterine leiomyomas / D. Denschlag, E.K. Bentz, L. Hefler, D. Pietrowski [et. al] // *Fertility and Sterility*. – 2006. – Vol. 85, N 2. – P. 462-467. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.07.1308.
183. Gleicher, N. Worldwide decline of IVF birth rates and its probable causes / N. Gleicher, V.A. Kushnir, D.H. Barad // *Human Reproduction Open*. – 2019. – Vol. 8, N 3. – hoz017. doi: 10.1093/hropen/hoz017.
184. Global transcriptome abnormalities of the eutopic endometrium from women with adenomyosis / C.N. Herndon, L. Aghajanova, S. Balayan [et al.] // *Reproductive Science*. – 2016. – Vol. 23. – P. 1289–1303. doi: 10.1177/1933719116650758.
185. GnRH analogue remarkably down-regulates inflammatory proteins in peritoneal fluid proteome of women with endometriosis / S. Ferrero, D.J. Gillott, V. Remorgida [et al.] // *The Journal of Reproductive Medicine*. – 2009. – Vol. 54. – P. 223–231. PMID: 19438164
186. Hair relaxer use and risk of uterine leiomyomata in African-American women / L.A. Wise, J.R. Palmer, D. Reich [et al.] // *American Journal of Epidemiology*. – 2012. – Vol. 175, N 5. – P. 432-440. doi: 10.1093/aje/kwr351.
187. Han, SJ. The dynamics of nuclear receptors and nuclear receptor coregulators in the pathogenesis of endometriosis / S.J. Han, B.W. O'Malley // *Human Reproduction Update*. – 2014. – Vol. 20, N 4. – P. 467-484. doi: 10.1093/humupd/dmu002.
188. Haydardedeoglu, B. The impact of endometriosis on fertility / B. Haydardedeoglu, H.B. Zeyneloglu // *Womens Health (London)*. – 2015. – Vol. 11, N 5. – P. 619-623. doi: 10.2217/whe.15.48.
189. Heritability and risk factors of uterine fibroids--the Finnish Twin Cohort study / R. Luoto, J. Kaprio, E.M. Rutanen [et al.] // *Maturitas*. – 2000. – Vol. 37, N 1. – P. 15-26. doi: 10.1016/s0378-5122(00)00160-2.

190. Heydari, M. The Catechol-Methyltransferase rs4680 G>A Polymorphism is Associated with Uterine Leiomyoma Susceptibility / M. Heydari, S. Ghorbian, M. Sayyah Melli // *Gene Cell Tissue*. – 2019. – Vol. 6, N 1. - e86258. doi: 10.5812/gct.86258.
191. High endometrial aromatase P450 mRNA expression is associated with poor IVF outcome / J. Brosens, H. Verhoeven, R. Campo [et al.] // *Human Reproduction*. – 2004. – Vol. 19, N 2. – P. 352-356. doi: 10.1093/humrep/deh075.
192. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners / C. Meuleman, B. Vandenabeele, S. Fieuws [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2009. – Vol. 92, N 1. – P. 68-74. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.04.056.
193. Higher prevalence of chronic endometritis in women with endometriosis: a possible etiopathogenetic link / E. Cicinelli, G. Trojano, M. Mastromauro [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2017. - Vol. 108, N 2. – P. 289-295. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.016.
194. History of endometriosis may adversely affect the outcome in menopausal recipients of sibling oocytes / Y. Prapas, M. Goudakou, I. Matalliotakis [et al.] // *Reproductive Biomedicine Online*. – 2012. – Vol. 25, N 5. – P. 543-548. doi: 10.1016/j.rbmo.2012.07.020.
195. Horne, A.W. The effect of uterine fibroids on embryo implantation / A.W. Horne, H.O. Critchley // *Seminars in reproductive medicine*. – 2007. – Vol.25, N 6. – P. 483-489. doi: 10.1055/s-2007-991046.
196. HOX gene expression is altered in the endometrium of women with endometriosis / H.S. Taylor, C. Bagot, A. Kardana [et al.] // *Human Reproduction*. – 1999. – Vol. 14, N 5. – P. 1328-1331. doi: 10.1093/humrep/14.5.1328.
197. HOXA-10 expression in the mid-secretory endometrium of infertile patients with either endometriosis, uterine fibromas or unexplained infertility / S. Matsuzaki, M. Canis, C. Darcha [et al.] // *Human Reproduction*. – 2009. – Vol. 24, N 12. – P. 3180-3187. doi: 10.1093/humrep/dep306.
198. HOXA-11 mediated dysregulation of matrix remodeling during implantation window in women with endometriosis / S.K. Jana, P. Banerjee, R. Mukherjee [et al.] // *Journal of assisted reproduction and genetics*. – 2013. – Vol. 30. – P. 1505–1512. doi: 10.1007/s10815-013-0088-9.
199. Hsieh, Y.Y. PROGINS Alu sequence insertion is associated with hyperprolactinaemia but not leiomyoma susceptibility / Y.Y. Hsieh, I.P. Chan, H.I. Wang [et al.] // *Clinical endocrinology*. — 2005. — Vol. 62, N 4. — P. 492–497. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02251.x.
200. Hsu, A.L. Endometriosis may be associated with mitochondrial dysfunction in cumulus cells from subjects undergoing in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection, as reflected by decreased adenosine triphosphate production / A.L.

- Hsu, P.M. Townsend, S. Oehninger [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2015. – Vol. 103, N 2. – P. 347-352.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.11.002.
201. Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate - A strategy for successful endovascular invasion? / Y. Zhou, S.J. Fisher, M. Janatpour [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. – 1997. – Vol. 99.- P. 2139–2151. doi: 10.1172/JCI119387.
202. Human endometrial fibroblasts derived from mesenchymal progenitors inherit progesterone resistance and acquire an inflammatory phenotype in the endometrial niche in endometriosis / F. Barragan, J.C. Irwin, S. Balayan [et al.] // *Biology of Reproduction*. – 2016. - Vol. 94. - P. 118. doi: 10.1095/biolreprod.115.136010.
203. Hysteroscopic myomectomy: long-term effects on menstrual pattern and fertility / P. Vercellini, B. Zàina, L. Yaylayan [et al.] // *Obstetrics and Gynecology*. – 1999. – Vol. 94, N 3. – P. 341-347. doi: 10.1016/s0029-7844(99)00346-4.
204. Hysteroscopic resection of submucosal myomas in patients with infertility / H. Fernandez, O. Sefrioui, C. Virelizier [et al.] // *Hum Reprod*. – 2001. - Vol. 16, N 7. – P. 1489-1492. doi: 10.1093/humrep/16.7.
205. Identification of global transcriptome abnormalities and potential biomarkers in eutopic endometria of women with endometriosis: a preliminary study / L. Zhao, C. Gu, M. Ye [et al.] // *Biomedical reports* – 2017. – Vol. 6. – P. 654–662. doi: 10.3892/br.2017.902.
206. Identifying patients who can improve fertility with myomectomy / T. Samejima, K. Koga, H. Nakae [et al.] // *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. – 2015. – Vol. 185. – P. 28-32. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.11.033.
207. IL-17A Contributes to the Pathogenesis of Endometriosis by Triggering Proinflammatory Cytokines and Angiogenic Growth Factors / S.H. Ahn, A.K. Edwards, S.S. Singh [et al.] // *Journal of Immunology*. – 2015. – Vol. 15, N195. - P. 2591-2600. doi: 10.4049/jimmunol.1501138.
208. IL-1b stimulates brain-derived neurotrophic factor production in eutopic endometriosis stromal cell cultures: a model for cytokineregulation of neuroangiogenesis / J. Yu, A.M.C. Francisco, B.G. Patel [et al.] // *American Journal of Pathology*. – 2018. – Vol. 188. – P. 2281–2292. doi: 10.1016/j.ajpath.2018.06.011.
209. Immune-inflammation gene signatures in endometriosis patients / S.H. Ahn, K. Khalaj, S.L. Young [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2016. Vol. 106, N 6. - P. 420-431. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.07.005.
210. Immunohistochemical criteria for endometrial receptivity in I/II stage endometriosis IVF-treated patients / Y. Krylova, V. Polyakova, I. Kvetnoy [et al.] // *Gynecological Endocrinology*. – 2016. – N 32, sup2. – P. 33-36. doi:10.1080/09513590.2016.1232576

211. Immunoreactivity of progesterone receptor isoform B, nuclear factor kappaB, and IkappaBalpha in adenomyosis / J. Nie, Y. Lu, X. Liu [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2009. – Vol. 92. – P. 886–889. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.01.084.
212. Impact of endometriosis on in vitro fertilization outcomes: an evaluation of the Society for Assisted Reproductive Technologies Database / S. Senapati, M.D. Sammel, C. Morse [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2016. Vol. 106, N 1. – P. 164-171.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.03.037.
213. Impact of endometriosis on the ovarian follicles / M. Casalechi, G. Di Stefano, G. Fornelli [et al.] // *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology*. – 2024. – Vol. 92. – P.102430. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2023.102430.
214. Impact of FIGO type 3 uterine fibroids on in vitro fertilization outcomes: A systematic review and meta-analysis / A. Favilli, A. Etrusco, V. Chiantera [et al.] // *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*. – 2023. – Vol. 163, N 2. – P. 528-539. doi: 10.1002/ijgo.14838.
215. Impact of subserosal and intramural uterine fibroids that do not distort the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization intracytoplasmic injection / F.G. Oliveira, V.G. Abdelmassih, M.P. Diamond [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2004. – Vol. 81, N 3. – P. 582-587. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.08.034.
216. Impaired down-regulation of E-cadherin and beta-catenin protein expression in endometrial epithelial cells in the mid-secretory endometrium of infertile patients with endometriosis / S. Matsuzaki, C. Darcha, E. Maleysson [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2010. – Vol. 95. – P. 3437–3445. doi: 10.1210/jc.2009-2713.
217. Implications of immune dysfunction on endometriosis associated infertility / J.E. Miller, S.H. Ahn, S.P. Monsanto [et al.] // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8, N 4. – P. 7138-7147. doi: 10.18632/oncotarget.12577.
218. In situ estrogen synthesized by aromatase P450 in uterine leiomyoma cells promotes cell growth probably via an autocrine/intracrine mechanism / H. Sumitani, M. Shozu, T. Segawa [et al.] // *Endocrinology*. – 2000. – Vol. 141, N 10. – P. 3852-3861. doi: 10.1210/endo.141.10.7719.
219. In utero diethylstilbestrol (DES) exposure alters Hox gene expression in the developing müllerian system / K. Block, A. Kardana, P. Igarashi [et al.] // *FASEB Journal*. – 2000. - Vol. 14, N 9. - P. 1101-1108. doi: 10.1096/fasebj.14.9.1101.
220. Individualized conservative therapeutic strategies for adenomyosis with the aim of preserving fertility / A. Pacchiarotti, L. Han, Y. Liu [et al.] // *Frontiers in medicine*. – 2023. – Vol. 10. – P.1133042. doi: 10.3389/fmed.2023.1133042.
221. Infertility and reproductive disorders: impact of hormonal and inflammatory mechanisms on pregnancy outcome / S. Vannuccini, V.L. Clifton, I.S. Fraser [et al.] // *Human Reproduction Update*. – 2016. – Vol. 22, N 1. – P. 104-115. doi: 10.1093/humupd/dmv044.

222. Inflammation in reproductive disorders / G. Weiss, L.T. Goldsmith, R.N. Taylor [et al.] // *Reproductive sciences*. – 2009. – Vol. 16, N 2. – P. 216-229. doi: 10.1177/1933719108330087.
223. Inflammation influences steroid hormone receptors targeted by progestins in endometrial stromal cells from women with endometriosis / G. Grandi, M.D. Mueller, A. Papadia [et al.] // *Journal of reproductive immunology*. – 2016. – Vol. 117. – P. 30–38. doi: 10.1016/j.jri.2016.06.004).
224. Inflammation in the human endometrium: further step in the evaluation of the “maternal side” / S. D’Ippolito, C. Tersigni, R. Marana [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2016. – Vol. 105. – P. 111–118. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.027.
225. Influence of endometriosis on assisted reproductive technology outcomes: a systematic review and meta-analysis / M. Hamdan, S.Z. Omar, G. Dunselman, [et al.] // *Obstetrics and Gynecology*. – 2015. – Vol. 125, N 1. – P. 79-88. doi: 10.1097/AOG.0000000000000592.
226. Interleukin-1b inhibits estrogen receptor- $\alpha$ , progesterone receptors A and B and biomarkers of human endometrial stromal cell differentiation: implications for endometriosis / J. Yu, S.L. Berga, W. Zou [et al.] // *Molecular Human Reproduction*. – 2019. – Vol. 25. – P. 625–637. doi: 10.1093/molehr/gaz045.
227. Is endometriosis associated with systemic subclinical inflammation? / A. Agic, H. Xu, D. Finas [et al.] // *Gynecologic and Obstetric Investigation*. – 2006. – Vol. 62, N 3. – P. 139-147. doi: 10.1159/000093121.
228. Is the oocyte quality affected by endometriosis? A review of the literature / A.M. Sanchez, V.S. Vanni, L. Bartiromo [et al.] // *Journal of ovarian research*. – 2017. – Vol. 10, N 1. – P. 43. doi: 10.1186/s13048-017-0341-4.
229. Junctional zone thickening: an endo-myometrial unit disorder / S. Gordts, G. Grimbizis, V. Tanos [et al.] // *Facts, views & vision in ObGyn*. – 2023. – Vol. 15, N 4. – P. 309-316. doi: 10.52054/FVVO.15.4.109.
230. Khaund, A. Impact of fibroids on reproductive function / A. Khaund, M.A. Lumsden // *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*. – 2008. – Vol. 22, N 4. – P. 749– 760. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2008.01.009.
231. Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol O-methyltransferase: a revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme / T. Lotta, J. Vidgren, C. Tilgmann [et al.] // *Journal of Biochemistry*. – 1995. – Vol. 34, N 13. – P. 4202-4210. doi: 10.1021/bi00013a008.
232. Kitaya, K. Central role of interleukin-15 in postovulatory recruitment of peripheral blood CD16(-) natural killer cells into human endometrium / K. Kitaya, T. Yamaguchi, H. Honjo // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2005. – Vol. 90. – P. 2932–2940. doi: 10.1210/jc.2004-2447.
233. KRAS Activation and over-expression of SIRT1/BCL6 Contributes to the Pathogenesis of Endometriosis and Progesterone Resistance / J.Y. Yoo, T.H. Kim,

- A.T. Fazleabas [et al.] // *Scientific reports*. – 2017. – Vol. 7, N 1. – P. 6765. doi: 10.1038/s41598-017-04577-w.
234. Krikun, G. Endometriosis, angiogenesis and tissue factor / G. Krikun // *Scientifica (Cairo)*. – 2012. – Vol.2012. – P.306830. doi: 10.6064/2012/306830.
235. Laparoscopic endometrioma resection increases peri-implantation endometrial HOXA-10 and HOXA-11 mRNA expression / O. Celik, C. Unlu, B. Otlu [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2015. – Vol. 104, N 2. – P. 356-365. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.04.041.
236. Laparoscopic myomectomy versus uterine artery embolization: long-term impact on markers of ovarian reserve / R. Arthur, J. Kachura, G. Liu [et al.] // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. – 2014. -Vol. 36, N 3. - P. 240-247. doi: 10.1016/S1701-2163(15)30632-0.
237. Laparoscopic myomectomy: a 6-year follow-up single-center cohort analysis of fertility and obstetric outcome measures / T.S. Bernardi, M.P. Radosa, A. Weisheit [et al.] // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. – 2014. – Vol. 290, N 1. - P. 87-91. doi: 10.1007/s00404-014-3155-2.
238. Laparoscopy should be strongly considered for women with unexplained infertility / K. Nakagawa, S. Ohgi, T. Horikawa [et al.] // *The journal of obstetrics and gynaecology research*. – 2007. – Vol. 33, N 5. – P. 665-670. doi: 10.1111/j.1447-0756.2007.00629.x.
239. Lessey, B.A. Endometrial receptivity in the eutopic endometrium of women with endometriosis: it is affected, and let me show you why / B.A. Lessey, J.J. Kim // *Fertility and Sterility*. – 2017. – Vol. 108. – P. 19–27. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.031.
240. Lessey, B.A. Eutopic endometrium in women with endometriosis: ground zero for the study of implantation defects / B.A. Lessey, D.I. Lebovic, R.N. Taylor // *Seminars in reproductive medicine*. – 2013. – Vol. 31. – P. 109–124. doi: 10.1055/s-0032-1333476.
241. Leukemia inhibitory factor (LIF) and LIF receptor expression in human endometrium suggests a potential autocrine/paracrine function in regulating embryo implantation / E.B. Cullinan, S.J. Abbondanzo, P.S. Anderson [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1996. – Vol. 93, N 7. - P. 3115-3120. doi: 10.1073/pnas.93.7.3115.
242. Li, T. Matrix metalloproteinase-2 and -9 expression correlated with angiogenesis in human adenomyosis / T. Li, Y.G. Li, D.M. Pu // *Gynecologic and obstetric investigation*. – 2009. – Vo. 62. – P. 229–235. doi: 10.1159/000094426.
243. Liu, Y. Crocin improves endometriosis by inhibiting cell proliferation and the release of inflammatory factors / Y. Liu, X. Qin, X. Lu // *Biomedicine & pharmacotherapy*. – 2018. – Vol. 106. – P. 1678–1685. doi: 10.1016/j.biopha.2018.07.108.

244. Live birth rate comparison of three controlled ovarian stimulation protocols for in vitro fertilization-embryo transfer in patients with diminished ovarian reserve after endometrioma cystectomy: a retrospective study / F. Zhao, Y. Lan, T. Chen [et al.] // *Journal of ovarian research*. – 2020. – Vol. 13, N 1. – P. 23. doi: 10.1186/s13048-020-00622-x.
245. Live birth rate in fresh and frozen embryo transfer cycles in women with endometriosis / A.M. Mohamed, S. Chouliaras, C.J. Jones [et al.] // *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. – 2011. – Vol. 156, N 2. – P. 177-180. doi: 10.1016/j.ejogrb.2011.01.020.
246. Local and systemic factors and implantation: what is the evidence? / C. Fox, S. Morin, J.W. Jeong [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2016. – Vol. 105, N 4. – P. 873-884. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.02.018.
247. Lockhat, F.B. Serum and peritoneal fluid levels of levonorgestrel in women with endometriosis who were treated with an intrauterine contraceptive device containing levonorgestrel // F.B. Lockhat, J.E. Emembolu, J.C. Konje // *Fertility and Sterility*. – 2005. – Vol. 83. – P. 398–404. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.07.961.
248. Long-term GnRH agonist therapy before in vitro fertilisation (IVF) for improving fertility outcomes in women with endometriosis / E.X. Georgiou, P. Melo, P.E. Baker [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2019. – Vol. 20, N 11. – CD013240. doi: 10.1002/14651858. – CD013240.pub2.
249. Long-term pituitary downregulation before frozen embryo transfer could improve pregnancy outcomes in women with adenomyosis / Z. Niu, Q. Chen, Y. Sun [et al.] // *Gynecological Endocrinology*. – 2013. – Vol. 29, N 12. – P. 1026-1030. doi: 10.3109/09513590.2013.824960,
250. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis / H.N. Sallam, J.A. Garcia-Velasco, S. Dias [et al.] // *Cochrane Database Systematic Reviews*. – 2006. – Vol. 25, N 1. – CD004635. doi: 10.1002/14651858.CD004635.
251. Long-term vitamin D treatment decreases human uterine leiomyoma size in a xenograft animal model / A. Corachán, H. Ferrero, J. Escrig [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2020. Vol. 113, N 1. – P. 205-216. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.09.018.
252. L-selectin ligands in human endometrium: comparison of fertile and infertile subjects / L. Margarit, D. Gonzalez, P.D. Lewis [et al.] // *Human Reproduction*. – 2009. – Vol. 24, N 11. – P. 2767-2677. doi: 10.1093/humrep/dep247.
253. Macrophage expression in endometrium of women with and without endometriosis / M. Berbic, L. Schulke, R. Markham [et al.] // *Human Reproduction*. – 2009. – Vol. 24. – P. 325–332. doi: 10.1093/humrep/den393.
254. Makker, A. Endometrial receptivity: Clinical assessment in relation to fertility, infertility and infertility / A. Makker, M.M. Singh // *Medicinal research reviews*. – 2006. – Vol. 26, N 6. – P. 699-746. doi: 10.1002/med.20061.

255. Makker, A. Uterine leiomyomas: effects on architectural, cellular, and molecular determinants of endometrial receptivity / A. Makker, M.M. Goel // *Reproductive Science*. – 2013. – Vol. 20, N 6. – P. 631-638. doi: 10.1177/1933719112459221.
256. Manyonda, I. Controversies and challenges in the modern management of uterine fibroids / I. Manyonda, E. Sinthamoney, A.M. Belli // *BJOG*. – 2004. – Vol. 111, N 2. – P. 95-102. doi: 10.1046/j.1471-0528.2003.00002.x.
257. Markers of oxidative stress in follicular fluid of women with endometriosis and tubal infertility undergoing IVF / A.K. Singh, R. Chattopadhyay, B. Chakravarty [et al.] // *Reproduction Toxicology*. – 2013. – Vol. 42. – P. 116-124. doi: 10.1016/j.reprotox.2013.08.005.
258. McCarron, M.J. CD138 mediates selection of mature plasma cells by regulating their survival / M.J. McCarron, P.W. Park, D.R. Fooksman // *Blood*. – 2017. – Vol. 129, N 20. – P. 2749-2759. doi: 10.1182/blood-2017-01-761643.
259. Medical or surgical treatment before embryo transfer improves outcomes in women with abnormal endometrial BCL6 expression / C.E. Likes, L.J. Cooper, J. Efird [et al.] // *Journal of assisted reproduction and genetics*. – 2019. – Vol. 36, N 3. – P. 483-490. doi: 10.1007/s10815-018-1388-x.
260. Meta-analysis identifies five novel loci associated with endometriosis highlighting key genes involved in hormone metabolism / Y. Sapkota, V. Steinthorsdottir, A.P. Morris [et al.] // *Nature communications*. – 2017. – Vol. 8. – P. 15539. doi: 10.1038/ncomms15539.
261. Metwally, M. Surgical treatment of fibroids for subfertility / M. Metwally, Y.C. Cheong, A.W. Horne // *Cochrane Database Systematic Reviews*. – 2012. – Vol. 11:CD003857. doi: 10.1002/14651858.CD003857.pub3.
262. MicroRNAs in the development and pathobiology of uterine leiomyomata: does evidence support future strategies for clinical intervention? / A.E. Karmon, E.R. Cardozo, B.R. Rueda [et al.] // *Human Reproduction Update*. – 2014. – Vol. 20, N 5. – P. 670-687. doi: 10.1093/humupd/dmu017.
263. Miller, P.B. Endometrial receptivity defects during IVF cycles with and without letrozole / P.B. Miller, B.A. Parnell, G. Bushneil // *Human Reproduction*. – 2012. – Vol. 27, N 3. – P. 881–888. doi: 10.1093/humrep/der452.
264. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*. - 2nd edn. / ed. by J. Sambrook, E.R. Fritsch, T. Maniatis. – New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989. - 1546 p.
265. Morton, C.C. Many tumors and many genes: Genetics of uterine leiomyomata. / C.C. Morton // *American Journal of Pathology*. - 1998. - Vol.153, N 4. - P.1015-1020. doi: 10.1016/s0002-9440(10)65645-3.
266. Munro, M.G. Uterine leiomyomas, /current concepts: pathogenesis, impact on reproductive health, and medical, procedural, and surgical management / M.G.

- Munro // *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. – 2011. – Vol. 38, N 4. – P. 703-731. doi: 10.1016/j.ogc.2011.09.006.
267. Myomas, pregnancy outcome, and in vitro fertilization / C. Bulletti, D. DE Ziegler, P. Levi Setti [et al.] // *Annals of the New York Academy of Science*. – 2004. – Vol. 1034. – P. 84-92. doi: 10.1196/annals.1335.010.
268. Nardo, L.G. Progesterone supplementation to prevent recurrent miscarriage and to reduce implantation failure in assisted reproduction cycles / L.G. Nardo, H.N. Sallam // *Reproductive Biomedicine Online*. – 2006. – Vol. 13, N 1. – P. 47-57. doi: 10.1016/s1472-6483(10)62015-9.
269. Novel therapies targeting endometriosis / H.S. Taylor, K.G. Osteen, K.L. Bruner-Tran [et al.] // *Reproductive sciences*. – 2011. – Vol. 18, N 9. – P. 814-823. doi: 10.1177/1933719111410713.
270. Obstetric outcomes in Chinese women with endometriosis: a retrospective cohort study / H. Lin, J.H. Leng, J.T. Liu [et al.] // *Chinese medical journal*. – 2015. – Vol. 128, N 4. – P. 455-458. doi: 10.4103/0366-6999.151077.
271. Oestrogen receptor-alfa gene polymorphism is associated with endometriosis, adenomyosis and leiomyomata / J. Kitawaki, H. Obayashi, H. Ishihara [et al.] // *Human Reproduction*. — 2001. — Vol. 16. — P. 51–55. doi: 10.1093/humrep/16.1.51.
272. Oocyte vitrification for fertility preservation for both medical and nonmedical reasons / A. Cobo, J.A. García-Velasco, J. Remohí [et al.] // *Fertility and Sterility*. - 2021. - Vol. 115, N 5. – P. 1091-1101. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.02.006.
273. Osada, H. Uterine adenomyosis and adenomyoma: the surgical approach / H. Osada // *Fertility and Sterility*. – 2018. – Vol. 109. N 3. – P. 406-417. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.032.
274. Outcome of hysteroscopic resection of submucous myomas for infertility / M. Goldenberg, E. Sivan, Z. Sharabi [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 1995. - Vol. 64, N 4. - P.714-716. doi: 10.1016/s0015-0282(16)57844-3.
275. Ovarian endometriomas and oocyte quality: insights from in vitro fertilization cycles / F. Filippi, L. Benaglia, A. Paffoni [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2014. – Vol. 101, N 4. – P. 988-993.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.01.008
276. Ovarian endometriosis and infertility: in vitro fertilization (IVF) or surgery as the first approach? / B.A. Lessey, S. Gordts, O. Donnez [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2018. – Vol. 110, N 7. – P. 1218-1226. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.10.003.
277. Ovarian steroids, stem cells and uterine leiomyoma: therapeutic implications / M.B. Moravek, P. Yin, M. Ono [et al.] // *Human Reproduction Update*. – 2015. Vol. 21, N 1. – P. 1-12. doi: 10.1093/humupd/dmu048.
278. Ovarian stimulation in in vitro fertilization with or without the “long” gonadotropin-releasing hormone agonist protocol: effect on cycle duration and

- outcome / R. Beloosesky, S. Kol, A. Lightman [et al.] // *Fertility and Sterility*. - 2000. - Vol. 74. - P.166–168. doi: 10.1016/s0015-0282(00)00574-4.
279. Ovulation suppression for endometriosis / E. Hughes, J. Brown, J.J. Collins, [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2007. Vol. 18, N 3. - CD000155. doi: 10.1002/14651858.CD000155.pub2.
280. Pabuccu, R. GnRH agonist and antagonist protocols for stage I-II endometriosis and endometrioma in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles / R. Pabuccu, G. Onalan, C. Kaya // *Fertility and Sterility*. – 2007. – Vol. 88, N 4. – P. 832-839. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.12.046.
281. Paradoxical role of phosphorylated STAT3 in normal fertility and the pathogenesis of adenomyosis and endometriosis / Y. Xu, Yichi Xu F. Wu, C. Qin [et al.] // *Biology of Reproduction*. – 2024. – Vol. 110, N 1, P. 5–13. doi:10.1093/biolre/ioad148.
282. Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory / P. R. Koninckx, A. Ussia, L. Adamyan [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2019. – Vol. 111. – P. 327–340. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.10.013.
283. Pathophysiology of fibroid disease: angiogenesis and regulation of smooth muscle proliferation / R.Fleischer, G.C. Weston, B.J. Vollenhoven [et al.] // *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology*. – 2008. – Vol. 22. - P. 603–614. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2008.01.005
284. Pathways to hysterectomy: insights from longitudinal twin research / S.A. Treloar, N.G. Martin, L. Dennerstein [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 1992. – Vol. 167, N1. – P. 82–88. doi: 10.1016/s0002-9378(11)91632-9.
285. Patients with endometriosis have aneuploidy rates to their age-matched peers in the in vitro fertilization population / C. Juneau, E. Kraus, M. Werner [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2017. – Vol. 108. – P. 284–288. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.038
286. Peritoneal fluid cytokines related to endometriosis in patients evaluated for infertility / H. Jørgensen, A.S. Hill, M.T. Beste [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2017. – Vol. 107, N 5. – P. 1191-1199.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.03.013.
287. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility: A committee opinion // *Fertility and Sterility*. – 2012. – Vol. 98. – P. 591–598. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.05.031.
288. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Myomas and reproductive function // *Fertility and Sterility*. – 2006. – Vol. 86, N 5, suppl. 1. P.S194-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.08.026.
289. Pregnancy outcome in women with endometriosis achieving pregnancy with IVF / L. Benaglia, G. Candotti, E. Papaleo [et al.] // *Human Reproduction*. – 2016. – Vol. 31, N 12. – P. 2730-2736. doi: 10.1093/humrep/dew210.

290. Pregnancy rate in women with adenomyosis undergoing fresh or frozen embryo transfer cycles following gonadotropin-releasing hormone agonist treatment / C.W. Park, M.H. Choi, K.M. Yang [et al.] // *Clinical and experimental reproductive medicine*. - 2016. – Vol. 43, N 3. – P. 169-173. doi: 10.5653/cerm.2016.43.3.169.
291. Pre-IVF treatment with a GnRH antagonist in women with endometriosis (PREGNANT): study protocol for a prospective, double-blind, placebo-controlled trial / H. Taylor, H.J. Li, S. Carson [et al.] // *BMJ Open*. – 2022. – Vol. 12, N 6. - e052043. doi: 10.1136/bmjopen-2021-052043.
292. Pretreatment with dienogest in women with endometriosis undergoing IVF after a previous failed cycle / F. Barra, A.S. Laganà, C. Scala [et al.] // *Reproductive Biomedicine Online*. – 2020. - Vol. 41, N 5. - P. 859-868. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.07.022.
293. Prior colorectal surgery for endometriosis-associated infertility improves ICSI-IVF outcomes: results from two expert centres / C. Likes, H. Roman, E. Mathieu [et al.] // *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. – 2017. – Vol. 209. – P. 95-99. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.02.020.
294. Pritts, E.A. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence / E.A. Pritts, W.H. Parker, D.L. Olive // *Fertility and Sterility*. – 2009. – Vol. 91, N 4. – P. 1215-1223. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.01.051.
295. Progesterone receptor isoform A but not B is expressed in endometriosis / G.R. Attia, K. Zeitoun, D. Edwards [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2000. - Vol. 85. – P. 2897–2902. doi: 10.1210/jcem.85.8.6739.
296. Progesterone receptor ligands for the treatment of endometriosis: the mechanisms behind therapeutic success and failure / F.M. Reis, L.M. Coutinho, S. Vannuccini [et al.] // *Human Reproduction Update*. – 2020. – Vol. 26, N 4. – P. 565-585. doi: 10.1093/humupd/dmaa009.
297. Progesterone resistance in endometriosis: link to failure to metabolize estradiol / S.E. Bulun, Y.H. Cheng, P. Yin [et al.] // *Molecular and Cellular Endocrinology*. – 2006. - Vol. 248. – P. 94–103. doi: 10.1016/j.mce.2005.11.041.
298. Prospective assessment of midsecretory endometrial leukemia inhibitor factor expression versus  $\alpha\text{v}\beta\text{3}$  testing in women with unexplained infertility / J.M. Franasiak, K.J. Holoch, L. Yuan [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2014. - Vol. 101, N 6. – P. 1724-1731. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.027.
299. Rackow, B.W. Submucosal uterine leiomyomas have a global effect on molecular determinants of endometrial receptivity / B.W. Rackow, H.S. Taylor // *Fertility and Sterility*. – 2010. – Vol. 93, N 6. – P. 2027-2034. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.03.029.
300. Rate of hospitalization for gynecologic disorders among reproductive-age women in the United States / P. Velebil, P.A. Wingo, Z. Xia [et al.] // *Obstetrics and Gynecology*. – 1995. – Vol. 86, N 5. – P. 764–769. doi: 10.1016/0029-7844(95)00252-M.

301. Reddy, V.V. Synthesis of catechol estrogens by human uterus and leiomyoma / V.V. Reddy, P. Hanjani, R. Rajan // *Steroids*. – 1981. – Vol. 37. – P. 195–203. doi: 10.1016/s0039-128x(81)80017-7.
302. Reduced expression of progesterone receptor-B in the endometrium of women with endometriosis and in cocultures of endometrial cells exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin / T.M. Igarashi, K.L. Bruner-Tran, G.R. Yeaman [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2005. – Vol. 84, N 1. – P. 67-74. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.
303. Regulation of HOXA-10 and its expression in normal and abnormal endometrium / Y. Gui, J. Zhang, L. Yuan [et al.] // *Molecular human reproduction*. – 1999. – Vol. 5, N 9. – P. 866-873. doi: 10.1093/molehr/5.9.866.
304. Regulation of Inflammation Pathways and Inflammasome by Sex Steroid Hormones in Endometriosis / E. García-Gómez, E.R. Vázquez-Martínez, C. Reyes-Mayoral [et al.] // *Frontiers in endocrinology (Lausanne)*. – 2020. – Vol. 29, N 10. – P. 935. doi: 10.3389/fendo.2019.00935.
305. Reproductive and postsurgical outcomes of infertile women with deep infiltrating endometriosis / N. Zhang, S. Sun, Y. Zheng [et al.] // *BMC Women's Health*. – 2022. – Vol. 22, N 1. – P. 83. doi: 10.1186/s12905-022-01666-5.
306. Reproductive characteristics and risk of uterine leiomyomata / K.L. Terry, I. De Vivo, S.E. Hankinson [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2010. – Vol. 94, N 7. – P. 2703-2707. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.04.065.
307. Rhein ameliorates adenomyosis by inhibiting NF-kappaB and beta-Catenin signaling pathway / T. Feng, S. Wei, Y. Wang [et al.] // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2017. – Vol. 94. – P. 231-237. doi: 10.1016/j.biopha.2017.07.089.
308. Risk of miscarriage in women with endometriosis undergoing IVF fresh cycles: a retrospective cohort study / P. Yang, Y. Wang, Z. Wu [et al.] // *Reproductive Biology and Endocrinology*. – 2019. – Vol. 17, N 1. – P. 21. doi: 10.1186/s12958-019-0463-1.
309. Role of laparoscopic treatment of endometriosis in patients with failed in vitro fertilization cycles / E. Littman, L. Giudice, R. Lathi [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2005. – Vol. 84, N 6. – P. 1574-1578. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.02.059.
310. Role of medical therapy in the management of uterine adenomyosis / S. Vannuccini, S. Luisi, C. Tosti [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2018. – Vol. 109, N 3. – P. 398-405. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.013.
311. Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology / B. Patel, S. Elguero, S. Thakore [et al.] // *Human Reproduction Update*. – 2015. – Vol. 21. – P. 155–173. doi: 10.1093/humupd/dmu056.
312. Sarıdoğan, E. Management of fibroids prior to in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: A pragmatic approach / E. Sarıdoğan,

- E. Sarıdoğan // Journal of the Turkish German Gynecological Association. – 2019. – Vol. 20, N 1. – P. 55-59. doi:10.4274/jtgga.galenos.2018.2018.0148.
313. Sbracia M. A controlled trial on uterine adenomyosis treatment comparing aromatase inhibitor plus GNRH analogue versus dienogest in women undergoing IVF / M. Sbracia, F. Scarpellini // Fertility and sterility. - 2018. – Vol. 110, N 4. - P. e83 - e84 <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.07.252>
314. Schindler, A.E. Dienogest in long-term treatment of endometriosis / A.E. Schindler // International journal of women's health. – 2011. – Vol. 3. – P. 175-184. doi: 10.2147/IJWH.S5633.
315. Selective genetic analysis of myoma pseudocapsule and potential biological impact on uterine fibroid medical therapy / S. Di Tommaso, S. Massari, A. Malvasi [et al.] // Expert Opinion on Therapeutic Targets. – 2015. - Vol. 19, N 1. – P. 7-12. doi: 10.1517/14728222.2014.975793.
316. Sensitivity of myoma imaging using laparoscopic ultrasound compared with magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasound / D.J. Levine, J.M. Berman, M. Harris [et al.] // Journal of minimally invasive gynecology. – 2013. – Vol. 20, N 6. – P. 770–774. doi: 10.1016/j.jmig.2013.04.015
317. Serial Evaluation of Endometrial Blood Flow for Prediction of Pregnancy Outcomes in Patients Who Underwent Controlled Ovarian Hyperstimulation and In Vitro Fertilization and Embryo Transfer / H.S. Koo, C.W. Park, S.H. Cha [et al.] // Journal of ultrasound in medicine: official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine. – 2018. – Vol. 37. – P. 851–857. doi: 10.1002/jum.14418.
318. Serial laparoscopies over 30 months show that endometriosis in captive baboons (*Papio anubis*, *Papio cynocephalus*) is a progressive disease / T.M. D'Hooghe, C.S. Bambra, B.M. Raeymaekers [et al.] // Fertility and Sterility. – 1996. - Vol. 65, N 3. - P. 645-649.
319. Severe endometriosis: low value of AMH did not affect oocyte quality and pregnancy outcome in IVF patients / A. Pacchiarotti, P. Iaconianni, S. Caporali [et al.] // European review for medical and pharmacological sciences. – 2020. – Vol. 24, N 22. – P. 11488-11495. doi: 10.26355/eurrev\_202011\_23790.
320. Seyhan, A. The Impact of Endometriosis and Its Treatment on Ovarian Reserve / A. Seyhan, B. Ata, G. Uncu // Seminars in reproductive medicine. – 2015. - Vol. 33, N 6. – P. 422-428. doi: 10.1055/s-0035-1567820.
321. Shokrzadeh, N. Semi-quantitative analysis of endometrial receptivity marker mRNA expression in the midsecretory endometrium of patients with uterine fibromas / N. Shokrzadeh, Z. Alizadeh // African Journal of Biotechnology. – 2012. – Vol.11, N 23. – P. 6220-6225. doi: 10.5897/AJB11.4072
322. Sinclair, D.C. Leiomyoma simultaneously impair endometrial BMP-2-mediated decidualization and anticoagulant expression through secretion of TGF- $\beta$ 3 / D.C. Sinclair, A. Mastroyannis, H.S. Taylor // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2011. – Vol. 96, N 2. – P. 412-421. doi:10.1210/jc.2010-1450.

323. Single nucleotide polymorphisms in the progesterone receptor gene and association with uterine leiomyoma tumor characteristics and disease risk / S.P. Renner, R. Strick, P.A. Fasching [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2008. – Vol. 199, N6. – P. 648.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2008.06.015.
324. Spontaneous conception following GnRHa and progestogen therapy in adenomyosis / R.A. Dasrilsyah, L.P. Shan, N.B. Kwang [et al.] // *Hormone molecular biology and clinical investigation*. – 2016. – Vol. 27. – P.77–9. doi: 10.1515/hmbci-2015-0061
325. Subendometrial blood flow detected by Doppler ultrasound associates with pregnancy outcomes of frozen embryo transfer in patients with thin endometrium / Z. Zang, J. Lyu, Y. Yan [et al.] // *Journal of assisted reproduction and genetics*. – 2024. doi: 10.1007/s10815-024-03245-z. Epub ahead of print. PMID: 39276274.
326. Submucous Fibroids, Fertility, and Possible Correlation to Pseudocapsule Thickness in Reproductive Surgery / A. Tinelli, I. Kosmas, O.A. Mynbaev // *BioMed research international*. – 2018. - 2804830. doi: 10.1155/2018/2804830.
327. Şükür, Y.E. Multiple myomectomy to aid fertility treatment - surgical and fertility outcomes: a retrospective cohort study / Y.E. Şükür, E. Saridogan // *Facts, views & vision in ObGyn*. – 2021. – Vol. 12, N 4.- P. 283–289.
328. Sunkara, S.K. Adenomyosis and female fertility: a critical review of the evidence / S.K. Sunkara, K.S. Khan // *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. - 2012. – Vol. 32. – P. 113–116. doi: 10.3109/01443615.2011.624208.
329. Surgical removal of endometriotic lesions alters local and systemic proinflammatory cytokines in endometriosis patients / S.P. Monsanto, A.K. Edwards, J. Zhou [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2016. – Vol. 105, N 4. – P. 968-977.e5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.11.047.
330. Surrey, E.S. Impact of intramural leiomyomata in patients with a normal endometrial cavity on in vitro fertilization-embryo transfer cycle outcome / E.S. Surrey, A.K. Lietz, W.B. Schoolcraft // *Fertility and Sterility*. – 2001. – Vol. 75, N 2. – P. 405-410. doi: 10.1016/s0015-0282(00)01714-3.
331. Surrey, ES. Endometriosis and assisted reproductive technologies: maximizing outcomes / E.S.Surrey // *Seminars in reproductive medicine*. – 2013. – Vol. 31, N 2. – P. 154-163. doi: 10.1055/s-0032-1333481.
332. Systems genetics view of endometriosis: a common complex disorder / V.S. Baranov, T.E. Ivaschenko, T. Liehr // *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproduction Biology*. – 2015. - Vol. 185. - P. 59–65. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.11.036.
333. Tanbo, T. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options / T. Tanbo, P. Fedorcsak // *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. – 2017. – Vol. 96, N 6. – p. 659-667. doi: 10.1111/aogs.13082.

334. Taylor, H.S. Fibroids: when should they be removed to improve in vitro fertilization success? / H.S. Taylor // *Fertility and Sterility*. – 2018. – Vol. 109. – P. 784–785. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.03.003.
335. Taylor, H.S. Endometrial HOXA10 expression after controlled ovarian hyperstimulation with recombinant follicle-stimulating hormone / H.S. Taylor, G.S. Daftary, B. Selam // *Fertility and Sterility*. – 2003. – Vol. 80, suppl. 2. – P. 839-843. doi: 10.1016/s0015-0282(03)00985-3.
336. Taylor, H.S. The role of HOX genes in human implantation / H.S. Taylor // *Human Reproduction Update*. – 2000. – Vol. 6, N 1. – P. 75-79. doi: 10.1093/humupd/6.1.75.
337. The associations between the Val158Met in the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene and the risk of uterine leiomyoma (ULM) / Y. Feng, X. Zhao, C. Zhou [et al.] // *Gene*. – 2013. – Vol. 25, N 529, pt. 2. – P. 296-299. doi: 10.1016/j.gene.2013.07.019.
338. The catechol-O-methyltransferase (COMT) gene polymorphism and prevalence of uterine fibroids / E. de Oliveira, R. de Aquino Castro, M.T. Gomes [et al.] // *Maturitas*. – 2008. - Vol. 60, N 3-4. – P. 235-238. doi: 10.1016/j.maturitas.2008.07.001.
339. The effect of  $\leq 6$  cm sized noncavity-distorting intramural fibroids on in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis / M. Erden, E. Uyanik, M. Polat [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2023. - Vol. 119, N 6. – P. 996-1007. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.02.018.
340. The effect of endometriosis on in vitro fertilisation outcome: a systematic review and meta-analysis / H.M. Harb, I.D. Gallos, J. Chu [et al.] // *BJOG*. – 2013. - Vol. 120, N 11. – P. 1308-1320. doi: 10.1111/1471-0528.12366.
341. The effect of endometriosis on live birth rate and other reproductive outcomes in ART cycles: a cohort study / C.M. Muteshi, E.O. Ohuma, T. Child [et al.] // *Human Reproduction Open*. – 2018. – Vol. 4. - hoy016. doi: 10.1093/hropen/hoy016.
342. The effect of endometriosis on the antimüllerian hormone level in the infertile population / P.A. Romanski, P.C. Brady, L.V. Farland [et al.] // *Journal of assisted reproduction and genetics*. – 2019. – Vol. 36, N 6. – P. 1179-1184. doi: 10.1007/s10815-019-01450-9.
343. The effect of fibroids without cavity involvement on ART outcomes independent of ovarian age / P.C. Klatsky, D.E. Lane, I.P. Ryan [et al.] // *Human Reproduction*. – 2007. – Vol. 22, N2. – P. 521-526. doi: 10.1093/humrep/del370.
344. The effect of GnRH-a on the angiogenesis of endometriosis / F. Lockhat, E. Papakonstantinou, M. Keramida [et al.] // *Hormones (Athens)*. - 2024. doi: 10.1007/s42000-024-00559-6. Online ahead of print

345. The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis / S.K. Sunkara, M. Khairy, T. El-Toukhy [et al.] // *Human Reproduction*. – 2010. - Vol. 25, N 2. – p. 418-429. doi: 10.1093/humrep/dep396.
346. The effectiveness of different down-regulating protocols on in vitro fertilization-embryo transfer in endometriosis: a meta-analysis / X. Cao, H.Y. Chang, J.Y. Xu [et al.] // *Reproductive Biology and Endocrinology*. – 2020. – Vol. 18, N 1. – P. 16. doi: 10.1186/s12958-020-00571-6.
347. The effects of Dienogest on macrophage and natural killer cells in Adenomyosis: a randomized controlled study / S. Prathoomthong, Y. Tingthanatikul, S. Lertvikool [et al.] // *International journal of fertility & sterility*. – 2018. – Vol. 11. – P. 279–286. doi: 10.22074/ijfs.2018.5137
348. The Effects of Long-Term Dienogest Therapy on In Vitro Fertilization Outcomes in Women with Endometriosis: A Systematic Review and Meta-Analysis: / A. Reiter, J. Balayla, E.M. Dahdouh, [et al.] // *Journal of obstetrics and gynaecology Canada*. 2024. – Vol. 46,N4:102339. doi: 10.1016/j.jogc.2023.102339.
349. The estrogen-regulated lncRNA H19/miR-216a-5p axis alters stromal cell invasion and migration via ACTA2 in endometriosis / Z. Xu, L. Zhang, Q. Yu [et al.] // *Molecular human reproduction*. – 2019. – Vol. 25, N 9. – P. 550-561. doi: 10.1093/molehr/gaz040.
350. The expression and role of oxidative stress markers in the serum and follicular fluid of patients with endometriosis / F. Liu, L. He, Y. Liu [et al.] // *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*. – 2013. – Vol. 40, N 3. – P. 372-376.
351. The impact of endometrioma on in vitro fertilisation/intra-cytoplasmic injection IVF/ICSI reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis / S.M. Alshehre, B.F. Narice, M.A. Fenwick [et al.] // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. – 2021. -Vol. 303, N 1. - P. 3-16. doi: 10.1007/s00404-020-05796-9.
352. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis / M. Hamdan, G. Dunselman, T.C. Li [et al.] // *Human Reproduction Update*. – 2015. – Vol. 21, N 6. – P. 809-825. doi: 10.1093/humupd/dmv035.
353. The impact of endometriosis on early embryo morphokinetics: a case-control study / F.K. Boynukalin, M. Serdarogullari, M. Gultomruk [et al.] // *Systems Biology in Reproductive Medicine*. – 2019. – Vol. 65, N 3. – P. 250-257. doi: 10.1080/19396368.2019.1573275.
354. The impact of FIGO type 3 fibroids on in-vitro fertilization outcomes: A nested retrospective case-control study / X. Bai, Y. Lin, Y. Chen [et al.] // *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproduction Biology*. – 2020. -Vol. 247. - P. 176-180. doi:10.1016/j.ejogrb.2019.12.018:
355. The Impact of Noncavity-Distorting Intramural Fibroids on Live Birth Rate in In Vitro Fertilization Cycles: A Systematic Review and Meta-Analysis / K.

- Rikhraj, J. Tan, O. Taskin [et al.] // *Journal of Womens Health*. – 2020. – Vol. 29, N 2. – P. 210-219. doi:10.1089/jwh.2019.7813.
356. The Impact of Noncavity-Distorting Intramural Fibroids on the Efficacy of In Vitro Fertilization-Embryo Transfer: An Updated Meta-Analysis / X. Wang, L. Chen, H. Wang [et al.] // *BioMed research international*. – 2018. – Vol.2018. - 8924703 doi: 10.1155/2018/8924703.
357. The impact of small and asymptomatic intramural and subserosal fibroids on female fertility: a case-control study / V. Bonanni, M. Reschini, I. La Vecchia, [et al.] // *Human Reproduction Open*. – 2023. - Vol. 1. - hoac056. doi: 10.1093/hropen/hoac056.
358. The management of uterine fibroids in women with otherwise unexplained infertility / B. Carranza-Mamane, J. Havelock, R. Hemmings; Reproductive Endocrinology and Infertility Committee // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. – 2015. – Vol. 37, N.3. – P. 277-288. doi: 10.1016/S1701-2163(15)30318-2.
359. The potential value of magnetic resonance imaging in infertility / N.M. de Souza, J.J Brosens, J.E. Schwieso [et al.] // *Clinical radiology*. – 1995. – Vol. 50. – P. 75–79. doi: 10.1016/s0009-9260(05)82983-6
360. The protein kinase A pathway–regulated transcriptome of endometrial stromal fibroblasts reveals compromised differentiation and persistent proliferative potential in endometriosis / L. Aghajanova, J.A. Horcajadas, J.L. Weeks [et al.] // *Endocrinology*. – 2010. – Vol. 151. – P.1341– 55. doi: 10.1210/en.2009-0923.
361. The structure of immunocompetent decidual cells in recurrent missed abortions / D. Radović Janošević, J. Popović, M. Krstić [et al.] // *Vojnosanitetski preglod*. – 2016. – Vol. 73, N 4. – P. 306-311. doi: 10.2298/VSP141226018R.
362. Therapeutic approaches of resveratrol on endometriosis via anti-inflammatory and anti-angiogenic pathways / A.M. Dull, M.A. Moga, O.G. Dimienescu [et al.] // *Molecules* – 2019. – Vol. 24. – P. 667. doi: 10.3390/molecules24040667.
363. Thompson, M.J. Intramural myomas: to treat or not to treat / M.J. Thompson, B.R. Carr // *International Journal of Women's Health*. – 2016. – Vol. 8. – P. 145–149. doi: 10.2147/IJWH.S105955.
364. Tian, Y.C. Pregnancy outcomes following different surgical approaches of myomectomy / Y.C. Tian, T.F. Long, Y.M. Dai // *The journal of obstetrics and gynaecology research*. – 2015. – Vol. 41, N 3. – P. 350-357. doi: 10.1111/jog.12532.
365. Toxic pelvic cavity in endometriosis, a new frontier for medical therapies / D. de Ziegler, P. Pirtea, M. Poulain [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2018. - Vol. 110, N 4. – P. 644-645. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.018.
366. Tremellen, K.P. The distribution of immune cells and macrophages in the endometrium of women with recurrent reproductive failure. II: adenomyosis and

- macrophages / K.P. Tremellen, P. Russell // *Journal of Reproductive Immunology*. – 2012. – Vol. 93. – P. 58–63. doi: 10.1016/j.jri.2011.12.001.
367. Use of dienogest in endometriosis: a narrative literature review and expert commentary / A. Murji, K. Biberoglu, J. Leng [et al.] // *Current medical research and opinion*. – 2020. – Vol. 36. – P. 895–907. doi: 10.1080/03007995.2020.1744120.
368. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis / P. Vercellini, D. Consonni, D. Dridi [et al.] // *Human Reproduction*. – 2014. – Vol. 29, N 5. – P. 964–977. doi: 10.1093/humrep/deu041.
369. Uterine adenomyosis is an oligoclonal disorder associated with KRAS mutations / S. Inoue, Y. Hirota, T. Ueno [et al.] // *Nature communications*. – 2019. – Vol. 10, N 1. – P. 5785. doi: 10.1038/s41467-019-13708-y
370. Uterine artery embolization for severe symptomatic fibroids: effects on fertility and symptoms / A. Torre, B. Paillusson, V. Fain [et al.] // *Human Reproduction*. – 2014. – Vol. 29, N 3. – P. 490-501. doi: 10.1093/humrep/det459.
371. Uterine fibroids / E.A. Stewart, S.K. Laughlin-Tommaso, W.H. Catherino [et al.] // *Nature reviews. Disease primers*. – 2016. – Vol. 2. – P. 16043. doi: 10.1038/nrdp.2016.43.
372. Uterine Leiomyomas Express Myometrial Contractile-Associated Proteins Involved in Pregnancy-Related Hormone Signaling / K. Cesen-Cummings, K.D. Houston, J.A. Copland [et al.] // *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*. – 2003. - Vol.10, N1. - P.11-20. PMID: 12517588
373. Uterine leiomyomas. Racial differences in severity, symptoms and age at diagnosis / K.H. Kjerulff, P. Langenberg, J.D. Seidman // *The Journal of reproductive medicine*. – 1996. – Vol. 41, N 7. – P. 483-490.
374. Uterine myomata and outcome of assisted reproduction / A.M. Ramzy, M. Sattar, Y. Amin [et al.] // *Human Reproduction*. – 1998. – Vol. 13, N 1. – P. 198-202. doi: 10.1093/humrep/13.1.198.
375. Vannuccini, S. Recent advances in understanding and managing adenomyosis / S. Vannuccini, F. Petraglia // *F1000Research*. – 2019. – Vol. 8. - F1000 Faculty Rev-283. doi: 10.12688/f1000research.17242.1.
376. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race / L.M. Marshall, D. Spiegelman, R.L. Barbieri [et al.] // *Obstetrics and Gynecology*. – 1997. – Vol. 90, N 6. – P. 967-973. doi: 10.1016/s0029-7844(97)00534-6.
377. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms are associated with the risk of developing adenomyosis / S. Kang, J. Zhao, Q. Liu [et al.] // *Environmental and molecular mutagenesis*. – 2009. – Vol. 50. – P. 361–366. doi: 10.1002/em.20455

378. Vernon, M.W. Experimental endometriosis in laboratory animals as a research model / M.W. Vernon // *Progress in clinical and biological research*. – 1990. – Vol. 323. – P. 49-60. PMID: 2406756.
379. Wallach, E.E. Uterine myomas: an overview of development, clinical features, and management / E.E. Wallach, N.F. Vlahos // *Obstetrics and Gynecology*. – 2004. – Vol. 104, N2. – P. 393-406. doi: 10.1097/01.AOG.0000136079.62513.39.
380. Wang, Y. The Origin and Pathogenesis of Endometriosis / Y. Wang, K. Nicholes, I.M. Shih // *Annual review of pathology*. – 2020. – Vol. 15. – P. 71-95. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032654.
381. What is the impact of endometriosis and the AFS stage on cumulative pregnancy rates in IVF programs? / K. Morcel, P. Merviel, S. Bouée [et al.] // *Reproductive Health*. – 2024. – Vol. 21, N 1. – P. 13. doi: 10.1186/s12978-024-01747-8.
382. Wise, L.A. Epidemiology of Uterine Fibroids: From Menarche to Menopause / L.A. Wise, S.K. Laughlin-Tommaso // *Clinical obstetrics and gynecology*. – 2016. – Vol. 59, N 1. – P. 2-24. doi: 10.1097/GRF.0000000000000164.
383. Wu, M.H. Endometriosis and possible inflammation markers / M.H. Wu, K.-Y. Hsiao, S.-J. Tsai // *Gynecology and Minimally Invasive Therapy*. – 2015. – Vol. 4, N 3. – P. 61-67. doi: 10.1016/j.gmit.2015.05.001.
384. Younes, G. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis / G. Younes, T. Tulandi // *Fertility and Sterility*. – 2017. – 108, N 3. – P. 483-490.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.025.
385. Young, S.L. Progesterone function in human endometrium: clinical perspectives / S.L. Young, B.A. Lessey // *Seminars in reproductive medicine*. – 2010. – Vol. 28, N 1. – P. 5-16. doi: 10.1055/s-0029-1242988.
386. Zepiridis, L.I. Infertility and uterine fibroids / L.I. Zepiridis, G.F. Grimbizis, B.C. Tarlatzis // *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*. – 2016. – Vol. 34. – P. 66-73. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.12.001.