

*На правах рукописи*

**Данилова Лариса Николаевна**

**ДООПЕРАЦИОННАЯ ДИАГНОСТИКА И КОМБИНИРОВАННОЕ  
ЛЕЧЕНИЕ ЭНДОМЕТРИОЗ-АССОЦИИРОВАННОГО БЕСПЛОДИЯ**

3.1.4 – акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Томск – 2021

Работа выполнена на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии им. профессора Г.А. Ушаковой федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Артымук  
Наталья Владимировна**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела НИИ акушерства и педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Дубровина  
Светлана Олеговна**

доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Кулешов  
Виталий Михайлович**

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2021г. в \_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 21.2.068.03 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России и на сайте <http://www.ssmu.ru/ru/>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2021г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета

Мустафина Лилия Рамильевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

В настоящее время известно, что эндометриоз поражает 5–10% женщин репродуктивного возраста и не менее одной трети женщин с бесплодием [Mettler L, 2018]. Эндометриоз является одной из ведущих причин бесплодия и, по данным литературы, 25-50% инфертильных женщин страдают эндометриозом, а 30-50% женщин с эндометриозом имеют бесплодие [Yin Mon Khine, 2016].

Несмотря на установленную связь эндометриоза с нарушением фертильности, точная причина бесплодия при эндометриозе однозначно не определена. У некоторых женщин с эндометриозом беременность наступает без проблем, однако у других требуется значительно больше времени для зачатия [Pantou A., 2018]. В настоящее время все большую популярность набирает генетическая теория развития эндометриоза [Vargas E., 2020]. В настоящее время выявлено более 100 генов кандидатов в развитии эндометриоза: гены цитокиновой системы и воспалительного ответа: детоксикации, апоптоза и ангиогенеза [Barbosa AM., 2016, Vargas E., 2020]. Большую перспективу представляет изучение генов, метаболизма ферментов эстрогенов, прежде всего цитохрома P450, катализирующего образование гидроксипроизводных стероидных гормонов, в частности эстрогенов [Artymuk N., 2019. Кублинский К.С., 2019]. Доказана взаимосвязь некоторых из них с развитием эндометриоза [Barbosa A M, 2016; Blakemore J, 2016]. Однако роль данных полиморфизмов в патогенезе эндометриоз-ассоциированного бесплодия остается малоизученной и в настоящее время до конца не ясна.

Общепризнанно, что «золотым стандартом» в диагностике эндометриоз-ассоциированного бесплодия (ЭАБ) является лапароскопия [NICE, 2017]. Кроме того, хирургическое лечение заболевания (абляция и эксцизия очагов эндометриоза) является доказанной эффективной опцией улучшения показателей спонтанной беременности при эндометриозе, однако данные исследований касаются, в большей степени легких и умеренных форм заболевания [Mettler L., 2018]. Опираясь на результаты проведенных мета-анализов, профессиональные сообщества в настоящее время не рекомендуют рутинное проведение лапароскопии асимптомным женщинам с необъяснимым бесплодием [NICE, 2017; ESHRE, 2014; ASRM, 2012]. С этих позиций крайне важно разработать программу дооперационной диагностики эндометриоза, позволяющую выявлять наличие заболевания для определения показаний у пациентки к хирургическому лечению.

Общепризнанно, что назначение послеоперационной гормональной терапии не улучшает репродуктивный прогноз у женщин с эндометриозом [NICE, 2017; ESHRE, 2014]. Однако комбинированный подход к лечению, включающий

хирургическое лечение (абляцию и/или иссечение очагов эндометриоза) и медикаментозную терапию может назначаться пациенткам с выраженным болевым синдромом, при этом оптимальная продолжительность и характер данной терапии до настоящего времени не определены [Samy A., 2020].

### **Степень разработанности темы**

В настоящее время одной из ведущих теорий развития эндометриоза считается генетическая теория. Изучены более 127 генов-кандидатов, проводится активное изучение полиморфизма генов метаболизма эстрогенов [Vargas E, 2020]. Доказана роль некоторых полиморфизмов генов цитохрома P450 в патогенезе формирования различных форм эндометриоза [Artymuk N., 2019]. Продемонстрирована взаимосвязь между полиморфизмом *CYP17* and *CYP19A* и риском бесплодия при эндометриозе [Szczepańska M, 2013]. Установлена ключевая роль лапароскопии в диагностике ЭАБ Основным методом лечения бесплодия при наружном генитальном эндометриозе (НГЭ) любой локализации, улучшающим фертильность, признано хирургическое лечение, однако рутинное проведение оперативного лечения не рекомендовано всем пациенткам с необъяснимым бесплодием [NICE, 2017]. При проведении лапароскопии не только диагностируется заболевание, но и существует возможность одновременного лечения эндометриоидных гетеротопий [Nezhat S., 2019]. Однако лапароскопия - это инвазивная процедура, она может быть связана, даже при малых формах эндометриоза с редкими, но значительными потенциальными рисками [Nezhat S., 2019, Restaino S, 2020, Chantalat E., 2020]. Доказано, что медикаментозная терапия эндометриоза не улучшает фертильность, рутинное предоперационное и послеоперационное назначение гормональной терапии также не повышает показатели спонтанной беременности [Tanbo T, 2017].

Таким образом, в настоящее время является актуальным изучение полиморфизма генов метаболизма эстрогенов в патогенезе формирования ЭАБ, разработка подходов, как к дооперационной диагностике эндометриоза для отбора пациенток на оперативное лечение, так и к комбинированной терапии эндометриоз-ассоциированного бесплодия у женщин с синдромом тазовых болей.

**Цель исследования** – оптимизировать дооперационную диагностику и комбинированный подход к лечению эндометриоз-ассоциированного бесплодия.

### **Задачи исследования:**

1. Определить частоту эндометриоза и провести анализ клинико-анамнестических особенностей пациенток, страдающих эндометриоз-ассоциированным бесплодием в сравнении с женщинами, страдающими трубно-перитонеальным бесплодием.

2. Оценить частоты аллелей вариантов генов, кодирующих ферменты метаболизма эстрогенов: *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP19*, *SULT1A1* у бесплодных женщин с эндометриозом.
3. Установить факторы риска эндометриоз-ассоциированного бесплодия и разработать компьютерную программу дооперационной диагностики эндометриоза у пациенток с бесплодием.
4. Провести сравнительную оценку эффективности и безопасности комбинированного подхода к лечению у женщин с наружным генитальным эндометриозом и бесплодием с применением гестагена (диеногеста) и агонистов гонадотропного рилизинг-гормона.

### **Научная новизна**

Расширены представления о патогенезе эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Впервые проведена оценка частоты встречаемости аллельных вариантов генов, кодирующих ферменты метаболизма эстрогенов: *CYP1A1* ( $T \rightarrow 264 C$ ), *CYP19* ( $C \rightarrow 10 T$ ), *SULT1A1* ( $G 638 \rightarrow A$ ) у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием и доказано отсутствие их различий у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием и пациентками с трубно-перитонеальным бесплодием.

Впервые проведена комплексная оценка с применением бинарной логистической регрессии факторов риска эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Установлено, что факторами его риска, помимо общеизвестных клинических проявлений, являются возраст женщины, наличие сопутствующих гинекологических заболеваний ( $\chi^2=11,185$ ,  $p=0,001$ ), проживание в городе ( $\chi^2=6,788$ ,  $p=0,009$ ), возраст полового дебюта ( $\chi^2=4,271$ ,  $p=0,039$ ).

Впервые в рандомизированном клиническом исследовании установлена сходная высокая эффективность комбинированного лечения эндометриоз-ассоциированного бесплодия при индексе фертильности 6,1 и 6,2 с применением гестагена (диеногеста) и агонистов гонадотропного рилизинг-гормона в отношении устранения клинических симптомов эндометриоза и частоты наступления беременности в спонтанном цикле в течение года – 53,3% и 54,7%. Впервые показано, что при комбинированном лечении с использованием агонистов гонадотропного рилизинг-гормона относительно диеногеста, регистрируется тенденция к более высокой частоте неразвивающейся беременности (17,3%) и снижению частоты живорождения.

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

Теоретическое значение работы состоит в том, что установлено отсутствие взаимосвязи полиморфизмов генов метаболизма цитохрома P450 в патогенезе

эндометриоз-ассоциированного бесплодия, а также в выявлении дополнительных клинико-anamnestических факторов риска этого заболевания.

В результате проведенного исследования разработана компьютерная программа дооперационной диагностики эндометриоза «Клинико-anamnestический прогноз НГЭ у пациенток с бесплодием», которая обладает чувствительностью – 81,5%, специфичностью – 71,4%. Впервые в рандомизированном клиническом испытании проведена сравнительная оценка эффективности комбинированного лечения эндометриоза с применением гестагена (диеногеста) и агонистов гонадотропного рилизинг-гормона. Показана сходная эффективность обоих подходов в отношении вероятности наступления спонтанной беременности в течение года (около 50%) при статистически значимо меньшей частоте побочных эффектов при назначении диеногеста.

#### **Методология и методы исследования**

Для достижения поставленной цели проведено четырехэтапное исследование. На первом этапе проведено одномоментное поперечное исследование для оценки доли ЭАБ в структуре гинекологических больных, подвергшихся лапароскопии по поводу бесплодия. На втором этапе проведено ретроспективное исследование случай-контроль для определения клинико-anamnestических и молекулярно-генетических особенностей пациенток с ЭАБ. На третьем этапе проведена оценка факторов риска и разработка компьютерной программы диагностики ЭАБ у женщин с помощью метода бинарной логистической регрессии, на основе полученных данных была разработана компьютерная программа «Дооперационная диагностика эндометриоза у инфертильных пациенток». На четвертом этапе проведено открытое рандомизированное моноцентровое исследование для оценки эффективности и безопасности комбинированного лечения инфертильных женщин с наружным генитальным эндометриозом с применением гестагена (диеногеста) и агонистов гонадотропного рилизинг-гормона.

#### **Внедрение результатов в практику**

На основании проведенного исследования разработана компьютерная программа «Клинико-anamnestический прогноз НГЭ у пациенток с бесплодием». Результаты исследования внедрены в работу женских консультаций Кемеровской области и в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии им. профессора Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.

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

1. У женщин, подвергшихся лапароскопии по поводу бесплодия, частота морфологически верифицированного эндометриоза составляет 60,8%, с преобладанием легких форм (I-IIст), локализацией в области крестцово-маточных

связок (80%), тазовой брюшины (60,0%), яичников (40,7%). Более половины пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием не имеют других проявлений эндометриоза, при этом минимальная сохраненная функция составляет  $12,8 \pm 5,6$  баллов, а индекс фертильности -  $6,7 \pm 2,6$  баллов.

2. В дооперационной диагностике эндометриоза у пациенток с бесплодием определяющую роль играют клиничко-анамнестические факторы. Пациентки, страдающие эндометриоз-ассоциированным и трубно-перитонеальным бесплодием, имеют сходную частоту полиморфизмов генов ферментов метаболизма эстрогенов: *CYP11A1* (*T* → 264 *C*), *CYP11A2* (*C* → 734*A*), *CYP19* (*C* → 10 *T*), *SULT1A1* (*G* → 638 *A*), что указывает на отсутствие значимой роли гиперэстрогении в патогенезе эндометриоз-ассоциированного бесплодия.

3. Комбинированное лечение эндометриоз-ассоциированного бесплодия у пациенток с индексом фертильности  $6,1 \pm 3,6$  баллов и  $6,2 \pm 2,4$  баллов с использованием хирургического подхода (коагуляция и иссечение очагов эндометриоза) с последующей медикаментозной терапией с применением диеногеста или агонистов гонадотропного релизинг-гормона приводит к сходной частоте наступления беременности в течение года в обеих группах - 53,3% и 54,7% ( $p=0,870$ ).

#### **Степень достоверности и апробация результатов**

Основные положения работы были доложены на 17<sup>th</sup> World Congress of the Academy of Human Reproduction (Рим, Италия, 2017), IX межрегиональной конференции Российского общества акушеров-гинекологов «Женское здоровье» (Пенза, 2018), 26<sup>th</sup> World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility (COGI) (Лондон, Великобритания, 2018), Virtual Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology (2020), Всероссийской научно-практической конференции «Оттовские чтения» (Санкт-Петербург, 2020), VI Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контрарверсии. Весенние чтения» (Москва, 2021).

Апробация диссертационной работы проведена на кафедральном совещании кафедры акушерства и гинекологии им. профессора Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО КеМГМУ Минздрава России (Кемерово, 2021).

#### **Публикации по теме диссертации**

По материалам выполненных исследований, проведенных на тему диссертации, опубликовано 20 печатных работах, из них 13 – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации, 3 работы в журналах, индексируемых в Scopus, 1 публикация в зарубежном журнале, входящем в базу Web of Science. Зарегистрирована 1 программа диагностики для ЭВМ.

### **Объем и структура диссертации.**

Диссертация изложена на 128 листах машинописного текста и состоит из 4 глав, заключения, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 14 рисунками и 18 таблицами. Библиографический список состоит из 227 источников (31 отечественных и 196 зарубежных).

### **Личный вклад автора**

Автором самостоятельно проведен анализ литературы, подбор пациентов для включения в исследование, выполнено комплексное клиническое обследование: сбор анамнеза, объективный осмотр, анализ лабораторных данных и их результатов. Во всех случаях было проведено хирургическое лечение лично автором или с его участием. Статистическая обработка и анализ полученных данных, оформление диссертации, подготовка публикаций по материалам диссертации в печать выполнены автором самостоятельно.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Объекты и дизайн исследования**

Исследование проводилось на базе гинекологического отделения Государственного автономного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Областной клинический перинатальный центр им. Л.А. Решетовой» (директор – д.м.н. Ликстанов М.И.) с 2015 по 2018 годы и одобрено Этическим Комитетом ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России. Исследование проведено в 4 этапа (рисунок 1).

Основные этапы исследования представлены на рисунке 1.

На I этапе проведена оценка доли ЭАБ в структуре гинекологических больных, подвергшихся лапароскопии по поводу бесплодия за период 2015-2016гг. гинекологического отделения Государственного автономного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Областной клинический перинатальный центр им. Л.А.Решетовой». В исследование включено 605 пациенток, поступивших в гинекологическое отделения для проведения лечебно-диагностической лапароскопии по поводу бесплодия.

На II этапе проведено определение клинико-анамнестических и молекулярно-генетических особенностей пациенток с ЭАБ, которые составили I группу (n=150) относительно пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием (ТПБ), которые составили II группу (n=150). Дизайн исследования: ретроспективное, случай-контроль. Критерии включения в I группу: репродуктивный возраст, бесплодие, гистологически подтвержденный диагноз эндометриоза, желание пациентки участвовать в исследовании и соблюдать



протокол лечения. Критерии невключения в I группу: возраст моложе 18 и старше 45 лет, мужской фактор бесплодия, хроническая ановуляция, непроходимость маточных труб, тяжелые экстрагенитальные заболевания.



Рисунок 1 – Основные этапы исследования

Критерии включения во II группу: репродуктивный возраст, бесплодие, непроходимость маточных труб с обеих сторон подтвержденная при лапароскопии, желание пациентки участвовать в исследовании и соблюдать протокол лечения. Критерии невключения во II группу: возраст моложе 18 и старше 45 лет, мужской фактор бесплодия, хроническая ановуляция, гистологически подтвержденный диагноз эндометриоза, тяжелые экстрагенитальные заболевания.

На III этапе проведена оценка факторов риска и разработка компьютерной программы прогнозирования наружного генитального эндометриоза (НГЭ). I группа (n=150) и женщин с ТПБ: II группа (n=150) с применением бинарной логистической регрессии.

На IV этапе проведена оценка эффективности и безопасности комбинированного лечения инфертильных женщин с эндометриозом с

применением гестагена (диеногеста) и агонистов гонадотропного рилизинг-гормона. Дизайн исследования: открытое рандомизированное исследование. Рандомизация проводилась методом «конвертов» после проведения лапароскопии.

В исследование включено 150 пациенток с гистологически подтвержденным диагнозом ЭАБ. Критерии включения в исследование: бесплодие, гистологически подтвержденный диагноз эндометриоза, наличие тазовых болей, желание пациентки участвовать в исследовании и соблюдать протокол лечения. Критерии невключения в исследование: возраст моложе 18 и старше 45 лет, мужской фактор бесплодия, хроническая ановуляция, непроходимость маточных труб, тяжелые экстрагенитальные заболевания.

III группу составили 75 женщин, которым после проведения хирургического лечения эндометриоза (абляция и/или эксцизия) назначались аГнРГ бусерелин или диферелин в дозе 3,75 мг 1 раз в 28 дней в течение 3 месяцев внутримышечно (подкожно). В IV группу включены 75 женщин, которым после хирургического лечения назначали гестаген (диеногест) в дозе 2 мг в сутки в течение 6-ти месяцев непрерывно.

После проведения лечения проводилась оценка первичных и вторичных исходов. Первичные исходы - частота наступления беременности частота наступления беременности, частота регистрации сердцебиений плода в 12 недель, частота неразвивающейся беременности и живорождений оценивались через год после завершения лечения. Вторичные исходы: частота клинических проявлений эндометриоза (абдоминальный болевой синдром, дисменорея, диспареуния, кровотечения), а также частота побочных эффектов оценивались ежемесячно в течение 6 месяцев после оперативного лечения.

### **Методы исследования**

Проведено общеклиническое и специальное гинекологическое обследование (n=605). Для оценки интенсивности болевого синдрома на всем протяжении менструального цикла, использовалась визуально-аналоговая шкала (ВАШ). Для оценки тяжести НГЭ и распространённости спаечного процесса была использована пересмотренная классификация американского общества фертильности R-AFS (1996). Полученные данные заносились в единую компьютерную базу.

#### **Эндоскопические методы**

Лапароскопия и гистероскопия (n=605) проводились с применением эндоскопического оборудования компании «Karl Storz» (Германия). Оперативное лечение выполняли под эндотрахеальным наркозом. Обследование органов малого таза при лапароскопии проводили по методике Mohamed A. Bedaiwy (2013).

#### **Морфологические методы**

Морфологическое исследование проводилось по стандартной методике на базе ГБУЗ «Кемеровское областное патологоанатомическое бюро» (руководитель – к. м. н. А.Ю. Бураго) (n=605).

#### **Генетические исследования**

Генетические исследования (n=200) проведены на базе лаборатории иммуногенетики ФИЦУУХ СО РАН «Институт экологии человека» (зав. лаб.-канд.биол.наук Гордеева Л.А.). Для анализа аллельных вариантов генов ферментов, участвующих в метаболизме эстрогенов: *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP19* (I фаза) и *SULT1A1* (II фаза) произведен забор буккального эпителия у пациенток обеих групп. Геномную ДНК из буккального эпителия выделяли методом высокосолевого осаждения белков. Амплификацию специфических участков исследуемых генов проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (Real-Time PCR) с использованием конкурирующих TaqMan зондов, комплементарных полиморфной последовательности ДНК. Генотипирование проводили методом ПДРФ (полиморфизм длины рестриционных фрагментов) – анализа. Использованы коммерческие тест-системы ООО «СибДНК» (г. Новосибирск).

#### **Статистическая обработка данных**

Статистическую обработку полученных результатов производили с помощью пакета прикладных программ StatSoft Statistica 6.1 (лицензионное соглашение ВХХR006D092218FAN11). Для представления качественных признаков использовались абсолютные и относительные показатели (доли %). Для групп, представленных параметрическими величинами, применялся t-теста Student. Для сравнения дихотомических и категориальных показателей использован критерий  $\chi^2$  Пирсона. Для оценки ассоциации вариантов аллелей изучаемых генов и риска возникновения эндометриоза применяли величину отношения шансов (ОШ).

Средние тенденции количественных данных представлены медианой и интерквартильным размахом (25-й и 75-й квартили), качественные данные представлены абсолютными значениями и долями. Для обработки данных были использованы непараметрический метод Краскела-Уоллиса для сравнения трех независимых групп по количественным признакам, критерия  $\chi^2$  для сравнения трех независимых групп по качественным признакам, сравнение частот бинарного признака в двух связанных группах производилось с помощью критерия Мак-Немара.

В случае, когда одно из ожидаемых значений составляет от 5 до 9, критерий  $\chi^2$  рассчитывался с поправкой Йейтса. При частотах меньше 5 применялся точный метод Фишера. При критическом уровне значимости  $p < 0,05$ , различия считались статистически значимыми. При использовании точного метода Фишера значение,

полученное в ходе расчета критерия, соответствует точному значению уровня значимости  $p$ .

Для оценки вероятности наступления события в зависимости от сочетания ряда факторов применялся метод бинарной логистической регрессии. Качество созданной модели оценивали при помощи ROC-анализа на основании величины площади под ROC-кривой (AUC, area under curve).

При формировании модели с помощью статистики Вальда осуществлялось ранжирование значимости предикторов. В процессе создания прогностической модели использовалось уравнение регрессии:

$$y = a + b_1 * x_1 + b_2 * x_2 + \dots + b_i * x_i,$$

где  $y$  – зависимая переменная, принимающая два значения: 0 – нет эндометриоза, 1 – есть эндометриоз;  $a$  – константа;  $b_i$  – коэффициенты регрессии;  $X_i$  – независимые переменные.

Расчёт вероятности диагностики эндометриоза проводился по формуле:

$$p = \frac{1}{(1+e^{-y})},$$

где  $P$  – прогностическая вероятность,  $e$  – экспонента, приближенное значение которой равно 2,72.

Для изучения ценности прогностической модели проводился расчёт следующих операционных характеристик: чувствительности (Sensitivity, Se), специфичности (Specificity, Sp).

На основе полученной информационной базы была разработана компьютерная программа с использованием метода бинарной логистической регрессии для вероятности наличия эндометриоза у инфертильных пациенток. Вероятность наступления события (наличия эндометриоза) позволил прогнозировать метод логистической регрессии в зависимости от значений имеющихся факторов.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

В результате проведения лапароскопии трубно-перитонеальное бесплодие диагностировано у 150 (27,1%) женщин; бесплодие, связанное с отсутствием овуляции (СПКЯ) – у 51 (9,2%), другие формы бесплодия диагностированы у 16 (2,9%) женщин. Морфологическое подтверждение эндометриоза у пациенток, подвергшихся лапароскопии по поводу бесплодия, зарегистрировано у 337 (55,7%) женщин. При этом не имели других клинических проявлений эндометриоза 58,7% женщин. Тазовая боль со средней степенью выраженности 7,0 баллов по ВАШ зарегистрирована у 41,3% женщин с ЭАБ. Дисменореей страдали 29,3%, диспареунией - 31,3%, аномальными маточными кровотечениями (АМК) - 12,7% женщин. Основными локализациями эндометриоза были крестцово-маточные связки (80%), тазовая брюшина (60%), яичники (40,7%).

Более половины пациенток с бесплодием имели I-II стадию эндометриоза. III-IV стадия заболевания выявлена у 44% женщин.

Результаты проведенного исследования показали, что исследуемые группы не имели статистически значимых различий в вариантах аллелей генов *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP19* и *SULT1A1*. Однако следует отметить, что тенденция к различиям прослеживалась по *CYP19*. У пациенток I группы реже регистрировался аллель С/С 28% vs 41% и, напротив чаще аллель С/Т – 54% vs 45% и Т/Т ( $p=0,152$ ), однако различие не было статистически значимым.

Частоты аллельных вариантов генов *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP19* и *SULT1A1* в обеих группах представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Частоты аллельных вариантов генов *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP19* и *SULT1A1*

Полиморфизм	I группа,%	II группа, %	P	ОШ [95% ДИ]
<i>CYP1A1</i>				
T/T	91	90	0,541	1,1 [0,4 – 2,9]
C/T	8	10		0,8 [0,3 – 2,1]
C/C	1	0		-
Всего исследований	100	100		
<i>CYP1A2</i>				
C/C	15	8	0,300	3,2 [1,1 – 9,3]
C/A	38	41		0,9 [0,5 – 1,6]
A/A	47	51		0,9 [0,5 – 1,5]
Всего исследований	100	100		
<i>CYP19</i>				
C/C	28	41	0,152	1,8 [1,0 – 3,2]
C/T	54	45		1,4 [0,8 – 2,5]
T/T	18	14		1,3 [0,6 – 2,9]
Всего исследований	100	100		
<i>SULT1A1</i>				
G/G	39	30	0,313	1,5 [0,8 – 2,7]
A/G	47	50		0,9 [0,5 – 1,5]
A/A	14	20		0,7 [0,3 – 1,4]
Всего исследований	100	100		

Примечание: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал

В результате анализа 77 клинико-anamнестических факторов риска с помощью метода бинарной логистической регрессии были определены 9 статистически значимых: возраст, место жительства, наличие болевого синдрома, диспареунии, АМК, возраст коитархе, наличие других гинекологических заболеваний, сальпингэктомия в анамнезе. Результаты бинарной логистической регрессии в рамках дооперационной диагностики эндометриоза представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Основные результаты бинарной логистической регрессии, прогнозирующей наличие эндометриоза у инфертильной пациентки.

Признаки	х	В	Станд. ошибк а	Вальд.	р	Exp (В)
Возраст	X1	- 0,129	0,034	14,172	<0,001	0,879
Житель: 0 - город; 1- село	X2	-1,354	0,520	6,788	0,009	3,873
Синдром хронической тазовой боли: 0 - нет; 1 - да	X3	2,899	0,623	21,677	<0,001	0,055
Диспареуния: 0 - нет; 1 - да	X4	1,888	0,716	6,954	0,008	0,151
АМК: 1 - да; 0 - нет	X5	- 1,260	0,642	3,848	0,050	0,284
Половой дебют: (лет)	X6	- 0,178	0,086	4,271	0,039	0,837
Гинекологические заболевания: 0 - нет; 1- да	X7	- 1,439	0,430	11,185	0,001	0,237
Сальпингэктомия: 0 - нет; 1- да	X8	3,261	1,126	8,390	0,004	26,085
Гинекологические операции в анамнезе: 0- нет; 1- да	X9	0,925	0,435	4,532	0,033	2,523
Константа		7,425	1,992	13,895	<0,001	1677,5 70

Наиболее значимыми факторами в дооперационной диагностике эндометриоза у инфертильных пациенток является наличие синдрома хронических тазовых болей, возраст и наличие сопутствующих гинекологических заболеваний. Кроме того, статистически значимыми факторами в дооперационной диагностике эндометриоза были проживание в городе, наличие диспареунии, АМК, а также возраст полового дебюта, сальпингэктомия в анамнезе.

На основании полученных данных с применением логистической регрессии разработана компьютерная программа «Клинико-анамнестический прогноз НГЭ у пациенток с бесплодием», обладающая чувствительностью – 81,5% и специфичностью – 71,4%. Прогностическая вероятность программы составила 0,912 или 91,2%.

Комбинированное лечение ЭАБ с применением хирургического метода (коагуляции и иссечения очагов эндометриоза) с последующим назначением а-ГнРГ или диеногеста являлось высокоэффективным в уменьшении клинических проявлений эндометриоза (тазовых болей, дисменореи, диспареунии, кровотечений). Частота наступления спонтанной беременности в течение года в обеих группах существенно не различалась и составила соответственно 53,3% и 54,7%, OR 0,948 [0,49-1,80] ( $p=0,870$ ). Частота регистрации сердцебиения плода в 12 недель и живорождения статистически значимо между группами не различались, однако у пациенток, получавших аГнРГ, имелась тенденция к увеличению частоты неразвивающейся беременности – в 17,3% и 9,3% случаев, OR 2,04 [0,76-5,43], при более низкой частоте живорождения ( $p=0,489$ ). Вторичные исходы лечения пациенток с ЭАБ с применением а-ГнРГ и диеногеста не имели статистически значимых различий. У пациенток, получавших а-ГнРГ, зарегистрирована значительно более высокая частота побочных эффектов, которая влияла на качество жизни (92%), среди которых наиболее часто регистрировались приливы (82,7%), снижение либидо (74,2%), потливость (60,0%), изменение настроение (44,0%), сердцебиения (42,7%). У женщин, получавших диеногест, побочные эффекты регистрировались в 16% случаев ( $p<0,001$ ), наиболее часто - снижение либидо (30,0%).

## ВЫВОДЫ

1. Доля морфологически верифицированного эндометриоза у пациенток, подвергшихся лапароскопии по поводу бесплодия, составляет 60,8%. Другие клинические проявления эндометриоза отсутствуют у 58,7% женщин при минимальной сохраненной функции –  $12,8 \pm 5,6$  баллов и индексе фертильности –  $6,7 \pm 2,6$  баллов. Основными локализациями эндометриоза у женщин с бесплодием являются крестцово-маточные связки (80%), тазовая брюшина

- (60%), яичники (40,7%). Более половины пациенток с бесплодием имеют I-II стадию эндометриоза.
2. Пациентки, страдающие эндометриоз-ассоциированным бесплодием в сравнении с женщинами с трубно-перитонеальным бесплодием, характеризуются более старшим возрастом 31 [28-34] и 29 [26-32] ( $p=0,002$ ), наличием высшего образования – 75,3% и 62,0 ( $p=0,027$ ), проживанием в городе – 92,7% и 79,3% ( $p=0,001$ ), более высокой частотой нарушения ритма менструаций – 11,3% и 3,4% ( $p=0,017$ ), более низкой частотой спонтанных выкидышей – 37,3% и 50,0% ( $p=0,027$ ) и внематочных беременностей – 3,3% и 12,6% ( $p=0,016$ ).
  3. Частоты аллелей вариантов генов, кодирующих ферменты метаболизма эстрогенов: *CYP1A1* ( $T \rightarrow 264 C$ ), *CYP1A2* ( $C \rightarrow 734A$ ), *CYP19* ( $C \rightarrow 10 T$ ), *SULT1A1* ( $G \rightarrow 638 A$ ), у бесплодных женщин с эндометриозом статистически значимо не отличаются от пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием.
  4. Основными факторами риска эндометриоз-ассоциированного бесплодия являются клиничко-анамнестические факторы: наличие синдрома хронических тазовых болей ( $\chi^2=21,677$ ,  $p<0,001$ ), возраст ( $\chi^2=14,172$ ,  $p<0,001$ ), наличие сопутствующих гинекологических заболеваний ( $\chi^2=11,185$ ,  $p=0,001$ ), проживание в городе ( $\chi^2=6,788$ ,  $p=0,009$ ), наличие диспареунии ( $\chi^2=6,954$ ,  $p=0,008$ ), АМК ( $\chi^2=3,848$ ,  $p=0,050$ ), возраст полового дебюта ( $\chi^2=4,271$ ,  $p=0,039$ ), наличие сальпингэктомии в анамнезе ( $\chi^2=1,126$ ,  $p=0,04$ ).
  5. Компьютерная программа «Клиничко-анамнестический прогноз НГЭ у пациенток с бесплодием», разработанная с применением бинарной логистической регрессии, включающая девять клиничко-анамнестических факторов, обладает чувствительностью – 81,5%, специфичностью – 71,4% и прогностической вероятностью – 91,2% в дооперационной диагностике эндометриоза.
  6. Комбинированный подход к лечению бесплодия у женщин с эндометриозом с применением гестагена (диеногеста) и агонистов гонадотропного релизинг-гормона является высокоэффективным в отношении основных симптомов заболевания не зависимо от типа медикаментозной терапии. Спонтанная беременность в течение года наступает у пациенток с индексом фертильности  $6,1 \pm 3,6$  баллов и  $6,2 \pm 2,4$  баллов соответственно в 53,3% и 54,7% ( $p=0,870$ ). У пациенток, получавших агонисты гонадотропного релизинг-гормона, зарегистрирована значительно более высокая частота побочных эффектов (92%), тенденция к большей частоте неразвивающейся беременности (17,3%) и меньшей частоте живорождений (82,7%), относительно пациенток, получавших диеногест.



## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациенткам с бесплодием следует применять компьютерную программу дооперационной диагностики эндометриоза «Клинико-anamнестический прогноз НГЭ у пациенток с бесплодием».
2. При выявлении высокого риска эндометриоза у пациентки с бесплодием при отсутствии показаний к применению вспомогательных репродуктивных технологий следует рекомендовать оперативное лечение.
3. У пациенток с бесплодием и гистологически подтвержденным диагнозом эндометриоза целесообразно применять комбинированный подход: после коагуляции и иссечения очагов эндометриоза назначать диеногест в непрерывном режиме в дозе 2 мг в сутки в течение 6 месяцев.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах:

1. Артымук, Н.В. Современные возможности медикаментозного контроля эндометриоза/ Н.В. Артымук, О.А. Тачкова, Л.Н. Данилова // Доктор Ру.- 2015. Т. 112, № 11. - С. 39-44
2. Артымук, Н.В. Комбинированное лечение пациенток с эндометриозом и бесплодием с применением агонистов гонадотропин-рилизинг гормона и диеногеста/ Н.В. Артымук, Л.Н. Данилова, В.О. Червов и др. // Проблемы репродукция. -2016. -№6. -С.93-97.
3. Артымук, Н.В. Эффективность комбинированного лечения бесплодия, ассоциированного с эндометриозом/ Н.В. Артымук, Л.Н. Данилова, В.О. Червов и др. // Фарматека. -2017. -№12. -С.56-61.
4. Артымук, Н.В. Сравнительная оценка комбинированного лечения пациенток, страдающих эндометриозом и бесплодием, с применением агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона и диеногеста/ Н.В. Артымук, Л.Н. Данилова, В.О. Червов и др. // Проблемы репродукция. -2017. -№2. -С.61-65.
5. Данилова, Л.Н. Полиморфизм генов *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP19*, *SULT1A1* у инфертильных женщин с наружным генитальным эндометриозом / Л.Н. Данилова, В.О. Червов, Н.В. Артымук// Фундаментальная и клиническая медицина. -2018; -Т3, №3. - С.88-92.
6. Червов, В.О. Факторы риска наружного генитального эндометриоза / В.О. Червов, Н.В. Артымук, Л.Н. Данилова // Acta biomedica scientifica. -2018. -Т.3, №3. -С. 54-58.
7. Червов, В.О. Гормонально подобные ксенобиотики и гинекологические проблемы. Обзор литературы / В.О. Червов, Н.В. Артымук, Л.Н. Данилова // Мать и Дитя в Кузбассе. -2018. -Т.73, № 2. -С.20-26.
8. Червов, В.О. Антитела к бензо [а]пирену, эстрадиолу и прогестерону у женщин с наружным генитальным эндометриозом / В.О. Червов, Н.В. Артымук, Л.Н. Данилова // Мать и Дитя в Кузбассе. -2018. -Т.19, № 4. -С.31-36.

9. Червов, В.О. Клинико-анамнестические факторы риска и иммунологические маркеры наружного генитального эндометриоза/ В.О. Червов, Н.В. Артымук, Л.Н. Данилова, Е.Г. Поленок. //Доктор РУ. Гинекология. – 2019.-Т. 159, № 4. - С. 28-30
10. Артымук, Н.В. Пороговые значения антител к эстрогену, прогестерону и бензо[а]пирену как фактор риска развития наружного генитального эндометриоза/ Н.В. Артымук, В.О. Червов, Л.Н. Данилова, Е.Г. Поленок// Мать и дитя в Кузбассе. - 2019. Т.76, № 1. - С. 26-30.
11. Артымук, Н.В. Эффективность комбинированного лечения эндометриом яичников/ Н.В. Артымук, О.А. Зотова, Е.А. Шакирова, С.В. Рыбников, Л.Н. Данилова //Эндоскопическая хирургия. – 2019. Т.2, №25. С. 35-39
12. Артымук, Н.В. Возможности комбинированного подхода к лечению эндометриоз-ассоциированного бесплодия/ Артымук Н.В., Данилова Л.Н., Тачкова О.А.// Акушерство и гинекология. - 2019. - № 10. - С. 148-156 ИФ 0,8
13. Данилова, Л.Н. Факторы риска эндометриоз-ассоциированного бесплодия и компьютерная программа дооперационной диагностики эндометриоза при инфертильности/ Л.Н. Данилова, Н.В. Артымук// Мать и дитя в Кузбассе. -2020; Т82, №3 (82). - С.61-66
14. Artymuk, NV. Threshold values of antibodies to estrogen, progesteron and benzo [a] pyrene as a risk factor for the development of endometriosis/ NV Artymuk, VO Chervov, LN Danilova, EG Polenok, OA Zotova// Horm Mol Biol Clin Investig|.- 2021 Mar 9. doi: 10.1515/hmbci-2020-0056. Epub ahead of print. PMID: 33684279.

Тезисы:

15. Artymuk, N., Danilova, L., Chervov, V // Surgical and hormonal treatment with gonadotropin-releasing hormone agonist and dienogest of infertile women with endometriosis: 17th-World Congress of the Academy of Human Reproduction (Rome, Italy, 2017).
16. Chervov, V., Artymuk, N. Clinical and anamnestic features in women with endometriosis associated infertility / V. Chervov, N. Artymuk // Проблемы медицины и биологии: материалы межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием (г.Кемерово, 12-13 апреля 2018 г.). - Кемерово, 2018. -С.329.
17. Червов, В.О., Артымук, Н.В., Данилова, Л.Н. Полиморфизм генов CYP1A1, CYP1A2, CYP19, SULT1A1 у инфертильных женщин с наружным генитальным эндометриозом/ В.О. Червов, Н.В. Артымук, Л.Н. Данилова // Фундаментальные и прикладные аспекты репродуктологии: материалы VII международная научно-практическая конференция. Электронный постер (г. Иркутск, 29-30 июня 2018г.). - Иркутск, 2018.
18. Червов, В.О. Антитела к эндо- и ксенобиотикам у женщин с наружным генитальным эндометриозом/ В.О. Червов, Н.В. Артымук, Л.Н. Данилова, Е.Г. Поленок // Актуальные проблемы акушерства и гинекологии: материалы IX межрегиональной конференции Российского общества акушеров-гинекологов «Женское здоровье». -Пенза, 2018.-С.3-5.

19. Artymuk, N., Chervov, V., Danilova, L // The role of antibodies to steroid hormones and chemical carcinogen benzo[a]pyrene in women with endometriosis: The 26<sup>th</sup> World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility (COGI) (London. United Kingdom, 2018).
20. N. Artymuk, L. Danilova, O. Zotova. Combined approach to treating endometriosis-associated Infertility. Human reproduction. Volume 35, Suppl July 2020 Abstracts 36th Virtual Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology 5 to 8 July 2020. <https://academic.oup.com/humrep>

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМК – аномальное маточное кровотечение  
ВАШ – визуально-аналоговой шкалы боли  
ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза  
ВМК – внутриматочный контрацептив  
ВМС – внутриматочная маточная система  
ГнРГа – агонисты гонадотропин-рилизинг-гормонов  
ИМТ – индекс массы тела  
ИППП – инфекции передающиеся половым путем  
ИФА – иммуноферментный анализ  
КОК – комбинированные оральные контрацептивы  
МВА – мануальная вакуум аспирация  
МВС – мочевыделительная система  
МЦ – менструальный цикл  
НГЭ – наружный генитальный эндометриоз  
НПВП – нестероидными противовоспалительными препаратами  
ОМТ – органы малого таза  
ПГ (Р) – прогестерон  
ССС – сердечно - сосудистая система  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ЭВМ – Электронно-вычислительная машина  
ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение  
ЭС (Е2) – эстрадиол  
ЭШМ – эрозия шейки матки  
ER – рецептор эстрогена  
EFI – endometriosis index fertility (индекс фертильности при эндометриозе)  
LF – Least function score (минимальная сохраненная функция)  
PGE2 – простагландин Е2  
PR – рецептор прогестерона