

Репродуктивные нарушения и акушерские осложнения при гинекологических заболеваниях

А.Л.Унаниан^{✉1}, И.С.Сидорова¹, А.Д.Никонец¹, Л.Н.Аминова², В.А.Алимов², А.В.Щукина³, Ю.В.Чушков¹, Д.В.Бабури¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова»

Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

²Клиническая больница №2 МЕДСИ. 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр., д. 5;

³ГБУЗ «Городская поликлиника №68» Департамента здравоохранения г. Москвы. 119180, Россия, Москва, ул. Малая Якиманка, д. 22, стр. 1

Настоящая публикация отражает существующие риски акушерских осложнений и других репродуктивных нарушений у женщин с гинекологическими заболеваниями. В работе также рассматриваются вопросы прегравидарной подготовки женщин с гинекологическими заболеваниями с особым акцентом на применение дипиридамола ввиду его плеiotропного действия.

Ключевые слова: акушерские осложнения, прегравидарная подготовка, гинекологические заболевания, комбинированные оральные контрацептивы, антиоксидантная защита, венозная тромбоземболия, дипиридамола, Курантил.

✉9603526@mail.ru

Для цитирования: Унаниан А.Л., Сидорова И.С., Никонец А.Д. и др. Репродуктивные нарушения и акушерские осложнения при гинекологических заболеваниях. Гинекология. 2018; 20 (2): 77–81. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.2.77-81

Reproductive disorders and obstetric complications in gynecological diseases

A.L.Unanian^{✉1}, I.S.Sidorova¹, A.D.Nikonets¹, L.N.Aminova², V.A.Alimov², A.V.Shchukina³, Yu.V.Chushkov¹, D.V.Baburin¹

¹I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2;

²Clinical Hospital №2 MEDSI. 125284, Russian Federation, Moscow, 2-i Botkinskii pr., d. 5;

³City Hospital №68 of the Department of Health of Moscow. 119180, Russian Federation, Moscow, ul. Malaya Yakimanka, d. 22, str. 1

This publication examines the existing risks of obstetric complications and other reproductive disorders in women with gynecological diseases. The paper also discusses the issues of the pre-school training of women with gynecological diseases, with special emphasis on the use of dipyridamole, due to its pleiotropic action.

Key words: obstetrical complications, pregravid preparation, gynecological diseases, combined oral contraceptives, antioxidant protection, venous thromboembolism, dipyridamole, Curantyl.

✉9603526@mail.ru

For citation: Unanian A.L., Sidorova I.S., Nikonets A.D. et al. Reproductive disorders and obstetric complications in gynecological diseases. Gynecology. 2018; 20 (2): 77–81. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.2.77-81

Актуальной проблемой женского репродуктивного здоровья является определение материнских факторов, ассоциированных с риском акушерских осложнений. Для благоприятных акушерских и перинатальных исходов крайне важно на этапе прегравидарной подготовки четкое осознание сущности гинекологических проблем, представляющих угрозу репродуктивному здоровью женщины. Целый ряд гинекологических заболеваний может обуславливать серьезные репродуктивные нарушения, в частности бесплодие, невынашивание беременности, преэклампсию и другие акушерские осложнения [1]. К наиболее распространенным гинекологическим заболеваниям, способствующим повышению риска репродуктивных неудач, относятся: эндометриоз, аденомиоз, эндометриопатии, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), миома матки, цервикальные интраэпителиальные неоплазии шейки матки и др.

Эндометриозом страдают более 170 млн человек во всем мире – практически каждая 10-я женщина репродуктивного возраста. Однако актуальность проблемы эндометриоза обусловлена не только и не столько высокой частотой его встречаемости в структуре гинекологической заболеваемости, сколько тем значительным ущербом, который эндометриоз оказывает на женское репродуктивное здоровье [2]. Бесплодие при эндометриозе обусловлено множеством этиопатогенетических факторов, снижающих фертильность как в отдельности, так и в сочетании [3].

Для повышения шансов наступления беременности женщинам с I/II стадией эндометриоза по AFS/ASRM (Амери-

канское общество фертильности/Американское общество репродуктивной медицины) следует проводить оперативную лапароскопию (иссечение или абляция эндометриодных поражений) с сопутствующим адгезиолизисом [4, 5]. Согласно данным Кохрановского обзора, лапароскопическое лечение нетяжелых форм эндометриоза приводит к повышению частоты наступления беременности и показателей живорождения [6]. Однако хирургическое лечение эндометриомы яичников заслуживает особого внимания ввиду также возможного негативного влияния на фертильность [7]. Выявлено, что женщины с эндометриомой яичника изначально имеют сниженный овариальный резерв (сниженный уровень антимюллерова гормона) по сравнению с женщинами, не имеющими эндометриомы. Хирургическое иссечение эндометриомы еще больше снижает данный показатель, но примерно через 6 мес уровень гормона возвращается к первоначальным показателям (ниже по сравнению с нормой) [8].

Согласно недавнему метаанализу данных, исходы экстракорпорального оплодотворения/интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ЭКО/ИКСИ) не отличаются значительно у женщин с предшествующим хирургическим лечением эндометриомы яичников и без такового [9]. Повторные оперативные вмешательства по поводу эндометриоза эффективны с точки зрения подавления боли, но они могут снижать шансы наступления беременности [10]. Нет доказательств пользы медикаментозного лечения после операции для улучшения фертильности –

подавление овуляции может отсрочить беременность, а это не рекомендуется [2, 11, 12].

Внутриматочная инсеминация в сочетании с контролируемой стимуляцией яичников является эффективным методом для женщин с эндометриозом легкой стадии, но эффективность внутриматочной инсеминации без стимуляции не доказана [2]. Назначение препаратов агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона за 3–6 мес до ЭКО/ИКСИ в 4 раза повышает шансы наступления беременности у женщин с эндометриозом [11, 13].

Эндометриоз следует считать фактором акушерского риска, требующим соответствующего ведения беременности [2]. Пациентки с эндометриозом, у которых беременность наступила с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), имеют повышенный риск предлежания плаценты и послеродовых кровотечений [14], а те, кто забеременел спонтанно, имеют повышенный риск выкидышей, преждевременных родов и плацентарных осложнений [15]. Женщины, страдающие эндометриозом, во время первой беременности имеют повышенный риск задержки внутриутробного развития плода, гестационного диабета, преждевременного разрыва плодных оболочек и преждевременных родов [16]. Пациентки с яичниковой эндометриомой, достигшие беременности через ВРТ, вдвое больше склонны к преждевременным родам и задержке внутриутробного развития плода по сравнению с пациентками с другими формами эндометриоза [17, 18]. Что касается неонатальных исходов у женщин, страдающих эндометриозом, наблюдается повышение частоты мертворождения независимо от использования ВРТ [19].

В последнее время увеличилось количество беременностей, осложненных аденомиозом, однако влияние аденомиоза на акушерский исход недостаточно изучено. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что у женщин, страдающих аденомиозом, повышены риски выкидыша во II триместре беременности (12,2% против 1,2%, относительный риск – ОР 11,2, 95% доверительный интервал – ДИ 2,2–71,2), преэклампсии (18,3% против 1,2%, ОР 21,0, 95% ДИ 4,8–124,5), преждевременных родов (24,4% против 9,3%, ОР 3,1, 95% ДИ 1,2–7,2) и неправильного расположения плаценты (14,2% против 3,2%, ОР 4,9, 95% ДИ 1,4–16,3) по сравнению с контрольной группой [20]. Эффективность многих известных на сегодняшний день способов лечения аденомиоза (даназолсодержащие внутриматочные устройства, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, хирургическое лечение, эмболизация маточных артерий, фокусированный ультразвук) в улучшении шансов наступления беременности и профилактике акушерских осложнений не доказана [21]. В настоящее время единственными надежными мерами по предупреждению акушерских осложнений эндометриоза и аденомиоза являются адекватное консультирование женщин на этапе прегравидарной подготовки и осознание врачом возможных исходов беременности. Всех женщин с эндометриозом или аденомиозом следует информировать о рисках акушерских осложнений, связанных с их основным заболеванием [22]. По-видимому, одним из ключевых факторов, определяющих репродуктивные нарушения у женщин с эндометриозом/аденомиозом, является патологическое состояние эндометрия. Выявлено наличие сильной взаимосвязи между эндометриозом и хроническим эндометритом (ХЭ). ХЭ был найден у 52,94% пациенток с эндометриозом и у 27,02% – не имеющих эндометриоза [23]. ХЭ является частой причиной рецидивирующих ранних потерь беременности и/или гибели плода [24]. В одном исследовании ХЭ выявлен у 66% женщин с необъяснимыми повторными неудачными попытками ЭКО. Антибактериальная терапия позволила значительно повысить эффективность программ ЭКО у данной категории пациенток [25]. Согласно ретроспективному исследованию R.Yang соавт., у женщин с ХЭ показатели имплантации (18,6% против 4,9%) и прогрессирования беременности (29,3% против 7,4%) во время ВРТ значительно возросли после антибактериальной терапии по сравнению с показателями до начала лечения [26]. Однако важно отметить, что морфологически верифицированный ХЭ часто имеет в основе аутоиммунный генез и без доказанной персистенции причинно

значимого инфекта начинать лечение антимикробными препаратами не следует [27].

СПКЯ – одна из самых распространенных эндокринопатий, которая является причиной 80% случаев ановуляторного бесплодия [28]. Инсулинорезистентность является частым проявлением заболевания, что обуславливает повышенный риск развития у женщин с СПКЯ гестационного диабета и метаболического синдрома с гипертонией, а гипертония, в свою очередь, увеличивает риск развития преэклампсии и отслойки плаценты [29]. Также при беременности, сопровождающейся СПКЯ, наблюдается повышенный риск преждевременных родов и невынашивания, оперативного родоразрешения и перинатальной смерти [30]. Акушерские осложнения при СПКЯ также связывают с гиперандрогенным состоянием, в частности концентрация тестостерона в сыворотке перед зачатием прямо пропорционально коррелирует с выраженностью осложнений беременности и обратно пропорционально коррелирует с гестационным возрастом плода [31]. Более того, ожирение, которое тесно связано с СПКЯ, является независимым фактором риска акушерских осложнений (преждевременные роды, гестационный диабет, преэклампсия и гипертонивные осложнения беременности, макросомия плода) и снижения числа благоприятных исходов беременностей после применения ВРТ [32, 33]. Женщинам с ожирением, планирующим беременность, следует рассмотреть программы по снижению массы тела (до показателя индекса массы тела менее 35 кг/м²) и программы долгосрочной тактики стабилизации массы тела, а также предотвратить избыточную прибавку массы тела при беременности [34]. Исследования показывают, что женщины с высоким индексом массы тела (ожирение) в возрасте 30–35 лет, имеющие бесплодие на протяжении 2 лет и более, смогли достичь значительного повышения частоты зачатия (88% против 54%) и живорождения (71% против 37%) в результате снижения массы тела на 10% [35]. Контроль массы тела достигается программой модификации образа жизни, которая соединяет в себе диету, повышение физической активности, поведенческую терапию (психологические, поведенческие и антистресс-направленные аспекты) [36].

Данные о хирургическом снижении массы тела свидетельствуют о том, что риск развития у матери акушерских осложнений, связанных с ожирением (гестационного диабета, преэклампсии, гипертонивных расстройств и макросомии плода), после бариатрического лечения снижается [37]. Данные систематического обзора 2016 г. свидетельствуют о том, что кломифена цитрат повышает вероятность наступления беременности по сравнению с плацебо (8–50% против 5% у контрольной группы), но может снизить вероятность живорождения по сравнению с гонадотропином, однако частота таких осложнений остается невысокой [38]. Летрозол по сравнению с кломифена цитратом характеризуется более высокими показателями живорождения и наступления беременности, однако требуются исследования более высокого качества в отношении данного факта [39]. Метформин рекомендуется использовать в качестве адьювантной терапии для предупреждения синдрома гиперстимуляции яичников у женщин с СПКЯ, подвергающихся ВРТ [40]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что наличие миомы матки у беременной женщины ассоциировано с неблагоприятными акушерскими исходами, в частности наблюдается повышение риска преждевременных родов [41], в особенности при большом размере миоматозного узла (>5 см) [42]. Также миома матки связана с повышением риска неправильного положения плода, задержки внутриутробного развития плода, предлежания и отслойки плаценты [43, 44]. Подслизистые миоматозные узлы должны быть удалены для увеличения шансов зачатия и улучшения исхода беременности, тогда как удаление субсерозных узлов не рекомендуется. При наличии необъяснимого бесплодия не рекомендуется также миомэктомия интрамуральных узлов (при гистероскопически установленном интактном эндометрии) вне зависимости от их размера [45]. В последнее время возросла частота атипичной гиперплазии и инвазивного рака эндометрия у женщин репродуктивного возраста (<40 лет). В частности,

молодые женщины с СПКЯ и ассоциированным с ним ожирением подвержены повышенному риску развития атипичной гиперплазии эндометрия [46]. Для молодых женщин с атипичной гиперплазией и инвазивным раком эндометрия может быть предпочтительным лечение с сохранением фертильности [47].

Что касается исходов беременности после терапии прогестинами, систематический обзор, включающий 45 исследований, сообщает, что 41% женщин с атипичной гиперплазией и 35% — с раком эндометрия I стадии достигли беременности (в общей сложности — 117 живорожденных) [48]. Известно, что женщины, которым проводилось хирургическое лечение цервикальной интраэпителиальной неоплазии (конизация), имеют укороченную шейку матки при беременности (в отличие от тех, кому лечение не проводилось) [49]. Это значительно увеличивает риск преждевременных родов на сроке более 37 нед, риск перинатальной заболеваемости и смертности [50, 51]. Уменьшить риск преждевременных родов можно с помощью целенаправленного цервикального серкляжа [52].

Таким образом, исходя из понимания ключевых аспектов этиопатогенеза указанных гинекологических заболеваний и, соответственно, обусловливаемых ими репродуктивных нарушений, чрезвычайно важным компонентом их комплексной терапии и профилактики на этапе прегравидарной подготовки является лечебная направленность на общие ключевые звенья патологической цепи, характеризующиеся нарушением микроциркуляции и снижением антиоксидантной защиты. В указанных аспектах терапии и профилактики репродуктивных нарушений особое место занимает дипиридамола, прежде всего потому, что плейотропное противовоспалительное, антиоксидантное и эндотелиопротективное действия дипиридамола в дополнение к классическому антитромботическому и сосудорасширяющему эффектам могут напрямую или опосредованно повышать эффективность лечения заболеваний, в генезе которых задействовано нарушение указанных механизмов [53]. В нашей стране дипиридамола известен в качестве лекарственного средства Курантил® («Берлин-Хеми/А. Менарини», Италия), обладающего высоким качеством. Гарантией качества препарата является фармацевтическое объединение «Группа Менарини» (Menarini Group), имеющее безупречную репутацию производителя и разработчика лекарственных препаратов с использованием новых технологий в соответствии со строжайшими стандартами GMP (надлежащая производственная практика). При ряде заболеваний (СПКЯ, эндометриоз, аденомиоз), обуславливающих репродуктивные нарушения, имеют место убедительные доказательства

лечебной эффективности применения комбинированных оральных контрацептивов (КОК) с учетом их положительных неконтрацептивных свойств. Вместе с тем существует определенный риск развития венозного тромбоза, связанный с использованием КОК, особенно высокий в первые месяцы применения [54]. Частота развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у женщин с СПКЯ выше, чем в общей популяции [55]. Также у женщин с СПКЯ чаще выявляются атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания. Интенсивное лечение ВТЭ или атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний на ранних стадиях может уменьшить риски развития других тромботических состояний у женщин с СПКЯ [56]. Риск развития ВТЭ у женщин с ожирением, принимающих КОК, более чем в 2 раза выше, чем у женщин с нормальной массой тела (+КОК) [57]. Жен-

щины с аденомиозом (объем матки 100 см³ и более) могут быть подвержены риску тромботических заболеваний и иметь потенциальный риск тромбоза, вместе с тем у части пациенток с активированной коагуляцией во время менструации активируется фибринолиз, который обуславливает меноррагию [58]. С учетом доказанного риска возникновения тромбозов на фоне приема КОК, особенно у женщин в первые 3–12 мес применения, с избыточной массой тела или ожирением, старше 35 лет, табакокурением, наличием других факторов сердечно-сосудистого риска, целесообразно сочетанное применение КОК с препаратом, обладающим антиагрегантным и антитромботическим эффектом.

В указанном контексте обосновано сочетанное с КОК применение дипиридамола ввиду его доказанной антитромботической способности, которая реализуется за счет активации эн-

догенных антитромботических систем и модуляции или подавления протромботических процессов [59]. Для уменьшения агрегации тромбоцитов на фоне приема КОК рекомендуется принимать препарат Курантил® №75 в суточной дозе 75–225 мг (1–3 таблетки). Сочетанное применение КОК и Курантила – необходимый союз эффективного лекарственного взаимодействия, позволяющий не только нивелировать риски приема КОК, но и потенцировать неконтрацептивные терапевтические преимущества КОК. Сочетанное применение препаратов направлено на сохранение женского репродуктивного здоровья.

Существуют убедительные данные, свидетельствующие о том, что применение антиоксидантов у женщин с эндометриозом снижает хроническую тазовую боль, а также уровень перитонеальных воспалительных маркеров. В частности, N.Santanam и соавт. удалось обнаружить значительное снижение уровней маркеров воспаления RANTES ($p < 0,002$), интерлейкина-6 ($p < 0,05$) и MCP-1 ($p < 0,01$) после 8 нед антиоксидантной терапии женщин с эндометриозом ($n=46$) [60]. Дипиридамол обладает доказанной мощной антиоксидантной активностью, в связи с чем его применение обосновано там, где патофизиологические пути зависят от оксидативного стресса: атеросклероз, тромбоз, патология центрального нервной системы, опухолевый процесс и др. [61]. Результаты проведенного нами ранее исследования свидетельствуют об эффективности применения препарата Курантил® в комплексной медикаментозной терапии миомы матки в сочетании с аденомиозом с целью улучшения микроциркуляции, профилактики гипоксии, тромботических осложнений и улучшения реологических свойств крови, а также иммуномодулирующего действия у данного контингента больных [62]. Результаты другого ранее проведенного нами исследования свидетельствуют об улучшении микроциркуляции и восстановления морфофункционального потенциала эндометрия и в целом – повышении эффективности комплексной консервативной терапии ХЭ с использованием препарата Курантил®, что является основанием рекомендовать этот препарат для лечения больных ХЭ [63].

Существуют данные, подтверждающие вклад дипиридамола в восстановление нормальной структуры и функции плаценты у беременных с плацентарной недостаточностью [64]. Спонтанные преждевременные роды являются важной причиной неонатальной смертности и заболеваемости. Имеются данные, свидетельствующие о том, что маточно-плацентарная ишемия играет важную роль в этиологии спонтанных преждевременных родов [65, 66]. В исследовании, которое сравнивало влияние антиагрегантного лечения (ацетилсалициловая кислота + дипиридамол) на риск спонтанных преждевременных родов, было отмечено снижение данного риска на сроке менее 37 нед (ОР 0,93, 95% ДИ 0,86–0,996) и менее 34 нед гестации (ОР 0,86, 95% ДИ 0,76–0,99) [66]. Считается, что такие осложнения беременности, как преэклампсия, задержка внутриутробного развития плода и преждевременная отслойка плаценты, имеют общее происхождение и связаны с нарушением функции плаценты. По данным крупного систематического обзора (более 32 тыс. женщин), риск развития преэклампсии снижается на 15% при применении антиагрегантов (низких доз ацетилсалициловой кислоты или дипиридамола) в качестве профилактических мер (ОР 0,85, 95% ДИ 0,78–0,92). Было отмечено также снижение на 8% риска преждевременных родов до 37-й недели (ОР 0,92, 95% ДИ 0,88–0,97) и на 14% – риска младенческой смертности (ОР 0,86, 95% ДИ 0,75–0,98) [67].

В заключение следует отметить, что дипиридамол имеет все основания для того, чтобы быть препаратом выбора на этапе прегравидарной подготовки у женщин с гинекологическими заболеваниями, обуславливающими высокий риск акушерских осложнений.

Литература/References

1. Vannuccini S, Clifton VL, Fraser IS et al. Infertility and reproductive disorders: impact of hormonal and inflammatory mechanisms on pregnancy outcome. *Hum Reprod Update* 2016; 22 (1): 104–15.
2. Johnson NP, Hummelsboj L. World Endometriosis Society Montpellier Consortium. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod* 2013; 28 (6): 1552–68.

3. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016. DOI: 10.1111/aogs.13082
4. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014; 29 (3): 400–12.
5. Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D et al. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD001398.
6. Duffy JM, Arambage K, Correa FJ et al. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD011031.
7. Singh SS, Suen MW. Surgery for endometriosis: beyond medical therapies. *Fertil Steril* 2017; 107 (3): 549–4.
8. Goodman LR, Goldberg JM, Flyckt RL et al. Effect of surgery on ovarian reserve in women with endometriomas, endometriosis and controls. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215 (589): e1–6.
9. Hamdan M, Dunselman G, Li TC, Cbeong Y. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2015; 21: 809–25.
10. Vercellini P, Somigliana E, Vigano P et al. The effect of second-line surgery on reproductive performance of women with recurrent endometriosis: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88: 1074–82.
11. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014; 29 (3): 400–12.
12. Hughes E, Brown J, Collins JJ et al. Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD000155.
13. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD004635.
14. Takemura Y, Osuga Y, Fujimoto A et al. Increased risk of placenta previa is associated with endometriosis and tubal factor infertility in assisted reproductive technology pregnancy. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29: 113–5.
15. Vercellini P, Parazzini F, Pietropaolo G et al. Pregnancy outcome in women with peritoneal, ovarian and rectovaginal endometriosis: a retrospective cohort study. *BJOG* 2012; 119: 1538–43.
16. Conti N, Cevenini G, Vannuccini S et al. Women with endometriosis at first pregnancy have an increased risk of adverse obstetric outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; 9: 1–4.
17. Fernando S, Brebeny S, Jaques AM et al. Preterm birth, ovarian endometrioma, and assisted reproduction technologies. *Fertil Steril* 2009; 91: 325–30.
18. Leone Roberti Maggiore U, Ferrero S, Mangili G et al. A systematic review on endometriosis during pregnancy: diagnosis, misdiagnosis, complications and outcomes. *Hum Reprod Update* 2016; 22 (1): 70–103.
19. Aris A. A 12-year cohort study on adverse pregnancy outcomes in Eastern Townships of Canada: impact of endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 2014; 30: 34–7.
20. Hasbimoto A, Iriyama T, Sayama S et al. Adenomyosis and adverse perinatal outcomes: increased risk of second trimester miscarriage, pre-eclampsia, and placental malposition. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017 Feb 9; p. 1–6.
21. Mabeshwari A, Gurunath S, Fatima F, Bbattacharya S. Adenomyosis and subfertility: a systematic review of prevalence, diagnosis, treatment and fertility outcomes. *Hum Reprod Update* 2012; 18 (4): 374–92.
22. Vigano P, Corti L, Berlanda N. Beyond infertility: obstetrical and postpartum complications associated with endometriosis and adenomyosis. *Fertil Steril* 2015; 104 (4): 802–12.
23. Takebayashi A, Kimura F, Kisbi Y. The association between endometriosis and chronic endometritis. *PLoS One* 2014; 9 (2): e88354.
24. McQueen DB, Bernardi LA, Stephenson MD. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. *Fertil Steril* 2014; 101 (4): 1026–30.
25. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod* 2015; 30 (2): 323–30.
26. Yang R, Du X, Wang Y et al. The hysteroscopy and histological diagnosis and treatment value of chronic endometritis in recurrent implantation failure patients. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 289: 1363–9.
27. Радзинский ВЕ., Киселев ВИ., Музичек ЕЛ. и др. Хронический эндометрит и фертильность: новые ответы. Терапевтические возможности преодоления хронического воспаления в эндометрии и улучшения фертильности: информационный бюллетень. М.: StatusPraesens, 2016. / Radzinskiy VE., Kiselev VI., Muizhnek EL. i dr. Khronicheskiy endometrit i fertil'nost': novye otvety. Terapevticheskie vozmozhnosti preodoleniya khronicheskogo vospaleniya v endometrii i uluchsheniya fertil'nosti: informatsionnyi biulleten'. M.: StatusPraesens, 2016. [Russian]
28. Balen AH, Morley LC, Misso M et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Hum Reprod Update* 2016; 22 (6): 687–708.

29. Goodman NF et al. American association of clinical endocrinologists, American college of endocrinology, and androgen excess and PCOS society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome – PART 2. *Endocr Pract* 2015; 21 (12): 1415–26.
30. Yu HF, Chen HS, Rao DP, Gong J. Association between polycystic ovary syndrome and the risk of pregnancy complications: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95 (51): e4863.
31. Klevedal C, Turkmen S. Fetal-maternal outcomes and complications in pregnant women with polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol* 2017; 69 (2): 141–9.
32. Li YY, Ye SQ, Zhong ZH et al. Associations between maternal BMI as well as glucose tolerance and adverse pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2017; 33 (4): 328–31.
33. Klenov VE, Jungheim ES. Obesity and reproductive function: a review of the evidence. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014; 26: 455–60.
34. Moran L. Weight management to improve outcomes in infertility. *Transforming reproductive medicine worldwide. Birmingham: American Society for Reproductive Medicine*, 2013; p. 66–73.
35. Kort JD, Winget C, Kim SH, Latbi RB. A retrospective cohort study to evaluate the impact of meaningful weight loss on fertility outcomes in an overweight population with infertility. *Fertil Steril* 2014; 101 (5): 1400–3.
36. Garvey WT, Mechanick JL, Brett EM et al. Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines. *American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for medical care of patients with obesity*. *Endocr Pract* 2016; Suppl 3: 1–203.
37. Cornthwaite K, Jefferys A, Lenguerrand E et al. Pregnancy after weight loss surgery: a commentary. *BJOG* 2016; 123: 165–70.
38. Brown J, Farquhar C. Clomiphene and other antioestrogens for ovulation induction in polycystic ovarian syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 12: CD002249.
39. Franik S, Kremer JA, Nelen WL. Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2: CD010287.
40. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 (12): 4565–92.
41. Conti N, Tosti C, Pinzauti S et al. Uterine fibroids affect pregnancy outcome in women over 30 years old: role of other risk factors. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26: 584–7.
42. Shavell VI, Thakur M, Sawant A et al. Adverse obstetric outcomes associated with sonographically identified large uterine fibroids. *Fertil Steril* 2012; 97: 107–10.
43. Lam SJ, Best S, Kumar S. The impact of fibroid characteristics on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211: 395.
44. Deveer M, Deveer R, Engin-Ustun Y et al. Comparison of pregnancy outcomes in different localizations of uterine fibroids. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2012; 39: 516–8.
45. Cheung A, Sierra S, Carranza-Mamane B et al. The management of uterine fibroids in women with otherwise unexplained infertility. *J Obstet Gynaecol Can* 2015; 37 (3): 277–85.
46. Palmer JE, Perunovic B, Tidy JA. Endometrial hyperplasia. *Obstet Gynaecologist* 2008; 10: 211–6.
47. Owens GL, Kitchener HC. Premalignant disease in the genital tract in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2016; 33: 33–43.
48. Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade I adenocarcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2012; 125: 477–82.
49. Poon LC, Savvas M, Zamblera D et al. Large loop excision of transformation zone and cervical length in the prediction of spontaneous preterm delivery. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology* 2012; 119 (6): 692–8.
50. Kyrgiou M, Mitra A, Arbyn M et al. Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014; 349: g6192.
51. Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevaidi M et al. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016; 354: i3633.
52. Kindinger LM, Kyrgiou M, MacIntyre DA. Preterm Birth Prevention Post-Conization: A Model of Cervical Length Screening with Targeted Cercelage. *PLoS One* 2016; 11 (11): e0163793.
53. Balakumar P, Nyo YH, Renusbia R, Raagney D. Classical and pleiotropic actions of dipyridamole: Not enough light to illuminate the dark tunnel? *Pharmacol Res* 2014; 87: 144–50.
54. Van Hylckama Vlieg A, Helmerborst FM, Vandenbroucke JP et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009; 339: b2921.
55. Okorob EM, Hooper WC, Atrash HK et al. Is polycystic ovary syndrome another risk factor for venous thromboembolism? United States, 2003–2008. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207 (5): 377: e1–8.
56. Okorob EM, Boulet SL, George MG et al. Assessing the intersection of cardiovascular disease, venous thromboembolism, and polycystic ovary syndrome. *Thromb Res* 2015; 136 (6): 1165–8.
57. Sugiyama K, Kobayashi T, Ojima T. Risks of thromboembolism associated with hormonal contraceptives related to body mass index and aging in Japanese women. *Thromb Res* 2016; 137: 11–6.
58. Yamanaka A, Kimura F, Yoshida T et al. Dysfunctional coagulation and fibrinolysis systems due to adenomyosis is a possible cause of thrombosis and menorrhagia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 204: 99–103. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.07.499
59. Eisert WG. Dipyridamole in antithrombotic treatment. *Adv Cardiol* 2012; 47: 78–86.
60. Santanam N, Kavtaradze N, Murphy A et al. Antioxidant supplementation reduces endometriosis-related pelvic pain in humans. *Transl Res* 2013; 161 (3): 189–95. DOI: 10.1016/j.trsl.2012.05.001
61. Ciacciarrelli M, Zerbiniati C, Viola F, Iuliano L. Dipyridamole: a drug with unrecognized antioxidant activity. *Curr Top Med Chem* 2015; 15 (9): 822–9.
62. Сидорова И.С., Леваков С.А., Унянян А.Л. Комплексная консервативная терапия миомы матки в сочетании с аденомиозом: применение препарата «Курантил». *Consilium Medicum*. 2007; 9 (6): 21–4. / Sidorova IS, Levakov SA, Unianian AL. Kompleksnaja konservativnaja terapija miomy матки v sochetanii s adenomiozom: primenenie preparata «Kurantil». *Consilium Medicum*. 2007; 9 (6): 21–4. [in Russian]
63. Сидорова И.С., Унянян А.Л., Власов П.С. Роль антиагрегантной терапии в лечении хронического эндометрита. *Гинекология*. 2009; 11 (4): 33–6. / Sidorova IS, Unianian AL, Vlasov PS. Rol' antiagregantnoi terapii v lechenii khronicheskogo endometrita. *Gynecology*. 2009; 11 (4): 33–6. [in Russian]
64. Унянян А.Л., Араkelов С.Э., Полонская Л.С. и др. Плацентарная недостаточность: особенности этиопатогенеза, терапии и профилактики. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (6): 37–40. / Unianian AL, Arakelov SE, Polonskaia LS. i dr. Placentarnaja nedostatochnost': osobennosti etiopatogeneza, terapii i profilaktiki. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (6): 37–40. [in Russian]
65. Kelly R, Holzman C, Senagore P et al. Placental vascular pathology findings and pathways of preterm delivery. *Am J Epidemiol* 2009; 170: 148–58.
66. Van Vliet EO, Askie LA, Mol BW, Oudijk MA. Antiplatelet Agents and the Prevention of Spontaneous Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2017; 129 (2): 327–36.
67. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 2: CD004659.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Унянян Ара Леонидович – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: 9603526@mail.ru

Сидорова Ираида Степановна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Никонцев Анастасия Дмитриевна – студентка, Центр инновационных образовательных программ «Медицина будущего» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Аминова Лиана Назимовна – канд. мед. наук, гл. спец. КБ №2 МЕДСИ по гинекологии, зав. отд.-нием гинекологии

Алимов Владимир Александрович – акушер-гинеколог отд.-ния гинекологии КБ №2 МЕДСИ

Щукина Анастасия Викторовна – зав. женской консультацией ГБУЗ ГП №68

Чушков Юрий Васильевич – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Бабурин Дмитрий Валерьевич – ассистент каф. акушерства и гинекологии №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»