

Эндометриоз: влияние на фертильность и исходы беременности

Р.И. Габидуллина^{✉1}, Е.А. Кошельникова², Т.Н. Шигабутдинова², Е.А. Мельников², Г.Н. Калимуллина², А.И. Купцова²

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ГАУЗ «Городская клиническая больница №7», Казань, Россия

[✉]ru.gabidullina@yandex.ru

Аннотация

Цель. Изучить современное состояние проблемы бесплодия и акушерских осложнений при эндометриозе, основные аспекты тактики ведения женщин с эндометриозом при планировании беременности.

Материалы и методы. В статье представлен обзор литературы по результатам поиска исследований в электронных ресурсах MEDLINE, PubMed, EMBASE, Cochrane Library и eLibrary.

Результаты. Эндометриоз является одной из самых распространенных причин бесплодия. Целый каскад неблагоприятных реакций, вызванных эндометриозом, препятствует успешному наступлению беременности. В настоящее время доказано, что пациентки с эндометриозом имеют высокий риск ряда акушерских осложнений, таких как самопроизвольный выкидыш, преждевременные роды, преэклампсия, низкая масса тела новорожденных и гестационный сахарный диабет. Гестагены относят к 1-й линии терапии эндометриоза, а дидрогестерон является препаратом, отвечающим всем необходимым требованиям при эндометриозассоциированном бесплодии. Применение дидрогестерона способствует уменьшению негативной симптоматики эндометриоза, улучшению качества жизни и повышению фертильности. Дидрогестерон является единственным гестагеном, имеющим две эффективные схемы приема при эндометриозе, что позволяет назначить терапию как женщинам, планирующим беременность, так и тем, кто уже реализовал свои репродуктивные планы. Более того, в отношении препарата высказаны предположения о повышении шансов на наступление беременности при эндометриозе. Дидрогестерон доказал свою эффективность в поддержке лютеиновой фазы в программах вспомогательных репродуктивных технологий, лечении угрожающего и привычного выкидыша.

Заключение. Эндометриоз ассоциирован с бесплодием и высоким риском развития акушерских осложнений. Дидрогестерон обладает рядом преимуществ по сравнению с другими гестагенами.

Ключевые слова: эндометриоз, бесплодие, беременность, дидрогестерон

Для цитирования: Габидуллина Р.И., Кошельникова Е.А., Шигабутдинова Т.Н. и др. Эндометриоз: влияние на фертильность и исходы беременности. Гинекология. 2021; 23 (1): 12–17. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200477

Review

Endometriosis: impact on fertility and pregnancy outcomes

Rushania I. Gabidullina^{✉1}, Ekaterina A. Koshelnikova², Tatiana N. Shigabutdinova², Evgenii A. Melnikov²,

Gulfiria N. Kalimullina², Angelina I. Kuptsova²

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²City Clinical Hospital №7, Kazan, Russia

[✉]ru.gabidullina@yandex.ru

Abstract

Aim. To investigate the modern condition of the problem of infertility and obstetric complications in endometriosis and the main management aspects of women with endometriosis in pregnancy planning.

Materials and methods. The article presents a systematic literature review on the results of search for studies in electronic databases MEDLINE, PubMed, EMBASE, Cochrane Library and eLibrary.

Results. Endometriosis is one of the most common causes of infertility. A cascade of adverse reactions caused by endometriosis prevents a successful pregnancy. Currently, there is an evidence that patients with endometriosis have a high risk of several obstetric complications, such as spontaneous miscarriage, premature birth, preeclampsia, low birth weight and gestational diabetes. Progestogens belong to the first line of therapy of endometriosis, and dydrogesterone is a drug that meets all the necessary requirements. The use of dydrogesterone in the treatment of endometriosis helps to reduce the negative symptoms of endometriosis, improve the quality of life and increase fertility. Dydrogesterone is the only progestogen that has two effective regimens for endometriosis, which allows prescribing therapy for women who are planning pregnancy and for those who have already realized their reproductive plans. Dydrogesterone is the only progestogen that has been suggested to increase the chances of pregnancy in women with endometriosis. Dydrogesterone has been shown to be effective in supporting the luteal phase in ART programs, treating threatening and recurrent miscarriages.

Conclusion. Endometriosis is associated with infertility and a high risk of obstetric complications. Dydrogesterone has a number of advantages compared to other progestogens.

Keywords: endometriosis, infertility, pregnancy, dydrogesterone

For citation: Gabidullina R.I., Koshelnikova E.A., Shigabutdinova T.N., et al. Endometriosis: impact on fertility and pregnancy outcomes. Gynecology. 2021; 23 (1): 12–17. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200477

Эндометриозассоциированное бесплодие и сопутствующие акушерские осложнения

Эндометриоз – гинекологическое заболевание, характеризующееся развитием стромы и желез эндометрия вне полости матки, приводящее к разным типам повреждений и вызывающее хроническую воспалительную реакцию. По разным оценкам, от 6 до 10% женщин страдают эндометриозом [1, 2]. В то же время его истинная распространенность остается неизвестной [3]. Это может быть объяснено тем, что «золотым стандартом» диагностики все еще оста-

ется прямая визуализация очагов эндометриоза с помощью лапароскопии, а подтверждение диагноза достигается путем гистологического анализа. Клинически эндометриоз проявляется дисменореей, ациклическими болями в области таза, диспауренией, бесплодием или их сочетанием [2].

В настоящее время установлено, что эндометриоз – одна из самых распространенных причин бесплодия [4]. У здоровых женщин репродуктивного возраста фертильность, определяемая как месячный коэффициент плодovitости (MFR), составляет примерно 15–20%. У женщин с эндомет-

риозом этот показатель может быть снижен до 2–10%. Предполагается, что MFR ниже у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой заболевания, чем у тех, кто страдает от легкой формы, тем не менее прямых сравнений найти не удалось [5]. В ретроспективном исследовании V. Akande и соавт. показано, что женщины с эндометриозом имеют более низкую кумулятивную вероятность наступления беременности по сравнению с женщинами с необъяснимым бесплодием (36% против 55%; $p < 0,05$) [6].

Распространенность эндометриоза у женщин, страдающих бесплодием, достигает 40–50%, что в 10 раз выше, чем в популяции [3, 7]. Данные о более высокой распространенности эндометриоза среди бесплодных женщин по сравнению с фертильными поддерживают причинно-следственную связь между эндометриозом и бесплодием. По объединенным результатам нескольких ретроспективных исследований, проведенных в период с 1988 по 2000 г., у фертильных женщин эндометриоз был обнаружен у 300 из 7983 (4%) против 781 случая эндометриоза у 2371 (33%) бесплодной женщины. Помимо этого выявлено, что распространенность эндометриоза в бесплодной популяции, подвергающейся лапароскопии, обычно составляет не менее 30% [8]. По данным С. Meuleman и соавт., у 47% женщин с бесплодием при отсутствии проблем с овуляцией и наличии нормоспермических партнеров при лапароскопии был обнаружен эндометриоз. В 63% случаев выявлена минимальная или легкая степень тяжести заболевания [9]. Бесплодие чаще встречается среди пациенток с перитонеальным эндометриозом по сравнению с пациентками с эндометриозом яичников [10].

Существует множество гипотез, объясняющих механизмы патогенеза эндометриозассоциированного бесплодия (ЭАБ), однако консенсус в данном вопросе не достигнут. К наиболее значимым факторам, оказывающим влияние на фертильность, относят хроническое воспаление, которое, в свою очередь, может влиять на качество яйцеклетки, процесс оплодотворения и функцию маточных труб, спаечный процесс в малом тазу, уменьшение частоты половых актов вследствие диспареунии, коморбидную патологию, ановуляцию при медикаментозной терапии, хирургическое повреждение яичников при оперативном лечении эндометриозидных кист [11, 12].

В обзорах, опубликованных в последнее время, обобщены эпидемиологические исследования, касающиеся связи эндометриоза и неблагоприятных исходов беременности. Гетерогенность исследуемых групп, ограничения в дизайне, использование разных классификаций и методов диагностики эндометриоза не позволяли сделать окончательных выводов [13–15]. Исследование здоровья медсестер II – продолжающееся до сих пор крупное проспективное когортное исследование – благодаря большому числу исследуемых женщин с хорошо изученным анамнезом, однородности групп и единому методу диагностики эндометриоза позволило подтвердить наличие связи между лапароскопически подтвержденным эндометриозом и неблагоприятными исходами беременности [16].

В Исследовании здоровья медсестер II эндометриоз был связан с более высоким риском самопроизвольного выкидыша (относительный риск – ОР 1,40, 95% доверительный интервал – ДИ 1,31–1,49), внематочной беременности (1,46 ОР, 95% ДИ 1,19–1,80), гестационного сахарного диабета (ОР 1,35, 95% ДИ 1,11–1,63), гипертонических расстройств беременности (ОР 1,30, 95% ДИ 1,16–1,45), преждевременных родов (ОР 1,16, 95% ДИ 1,05–1,28), низкой массы тела новорожденных (ОР 1,16, 95% ДИ 1,03–1,29) по сравнению с женщинами без эндометриоза. Высказано предположение о связи между эндометриозом и мертворождением (ОР 1,27, 95% ДИ 1,01–1,60, $p = 0,04$) [16].

Исследование здоровья медсестер II подтвердило полученные ранее результаты. Так, в ходе проведенного крупнейшего когортного исследования с участием 123 335 пациенток увеличение риска самопроизвольного выкидыша и риска внематочной беременности у женщин с эндометриозом составило соответственно 20 и 90% [17]. Анализ нацио-

нальных реестров Швеции ($n = 1\,442\,675$) [18] показал, что у женщин с эндометриозом риск развития преэклампсии выше на 13%, а при изучении датских национальных реестров ($n = 82\,793$) – выше на 37% [19]. Кроме того, аналогично предыдущим исследованиям установлено, что беременность у женщин с эндометриозом была связана с повышенным риском низкой массы тела новорожденных. Повышение риска преждевременных родов на 16% отличается от недавнего метаанализа, в котором при эндометриозе риск преждевременных родов увеличился на 70% [20].

На сегодняшний день выдвинуто немало гипотез о влиянии эндометриоза на неблагоприятные исходы беременности. Считается, что эндометриоз, вызывая резистентность эндометрия к прогестерону, способствует нарушению децидуализации, что в сочетании с отрицательным влиянием на качество ооцитов способствует неблагоприятному развитию и имплантации эмбрионов [21].

Доказано, что эндометриоз обуславливает высокий уровень как локального, так и системного воспаления. Воспаление, в свою очередь, является этиологическим фактором таких неблагоприятных исходов, как гестационный сахарный диабет, гипертонические расстройства беременности и преждевременные роды [22, 23]. Помимо этого, существует гипотеза о неполноценной плацентации у женщин с эндометриозом, что может оказывать отрицательное влияние на рост плода и продолжительность беременности [21].

Таким образом, при наличии эндометриоза в анамнезе следует ожидать таких неблагоприятных исходов беременности, как самопроизвольный выкидыш, внематочная беременность, мертворождение, гестационный сахарный диабет, преэклампсия и гестационная артериальная гипертензия, преждевременные роды и задержка роста плода.

Методы терапии ЭАБ

Выбор оптимального метода лечения эндометриоза проводится с учетом возраста пациенток, интенсивности и особенности боли, наличия репродуктивных планов. В любом случае необходим длительный режим, при котором эффективность симптоматической и/или противорегидивной терапии должна быть сбалансирована хорошей переносимостью и низкой стоимостью лечения [24–27]. В настоящее время в клинической практике нашли применение нестероидные противовоспалительные препараты, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), пероральные гестагены, комбинированные оральные контрацептивы, ингибиторы ароматазы, селективные модуляторы прогестероновых рецепторов. Проводятся исследования по эффективности и безопасности новых лекарственных средств – антагонистов ГнРГ. Однако следует отметить, что указанные методы лечения, за редким исключением, ингибируют овуляцию, что не нужно для пациенток, страдающих бесплодием [28].

Ранее считалось, что ингибирование овуляции при применении комбинированных оральных контрацептивов и некоторых гестагенов является необходимым в терапии эндометриоза. Исследование, проведенное P. Santulli и соавт., показало, что олиго-ановуляция встречается с равной частотой у пациенток с эндометриозом и без него [7]. Следовательно, данные результаты отклоняют веру в то, что олиго-ановуляция может обеспечивать некоторую защиту от эндометриоза. А по мнению P. Vercellini и соавт., для лечения эндометриоза необходимы методы, которые могут эффективно лечить эндометриоз или контролировать заболевание без ингибирования овуляции, тем самым способствуя желанной беременности во время лечения [29].

Лечение ЭАБ заключается в лапароскопическом удалении эндометриозидных очагов, гормональной терапии, экстракорпоральном оплодотворении или комбинации этих методов [27].

Необходимо отметить, что если вывод по хирургическому лечению согласуется с представленными ранее доказательствами [30] и клиническими рекомендациями [31, 32], то результаты по эффективности применения агонистов ГнРГ противоречат полученным ранее данным, что,

вероятно, связано с использованием косвенных доказательств. В предыдущих исследованиях необходимость подавления овуляции в лечении бесплодия у женщин с эндометриозом подвергалась сомнению [33, 34], что было закреплено в рекомендациях ESHRE [31]. В Кокрейновском систематическом обзоре E. Georgiou и соавт. также не было представлено доказательств в пользу использования агонистов ГнРГ в подавлении овуляции у бесплодных женщин до проведения стандартного экстракорпорального оплодотворения (ЭКО)/интрацитоплазматической инъекции сперматозоида. Вероятность живорождения без предварительной терапии составила 36%, а после длительной терапии агонистами ГнРГ колебалась между 9 и 31% [35]. Таким образом, назначение агонистов ГнРГ перед ЭКО у женщин с ЭАБ не увеличивает вероятность наступления беременности и даже, возможно, снижает ее. Выявленные противоречия подчеркивают необходимость пересмотра ранее применяемых подходов к ведению ЭАБ и выбора для таких женщин препарата, не подавляющего овуляцию.

Согласно клиническим рекомендациям по ведению больных с эндометриозом, гестагены являются 1-й линией терапии эндометриоза [32]. Доступность в разных лекарственных формах позволяет выбрать наиболее удобный путь введения: пероральные, инъекционные, трансдермальные пластыри, влагалищные кольца, внутриматочные устройства, подкожные имплантаты. Гестагены различаются по своей структуре и спектру действия: уменьшают экспрессию ароматазы, уменьшают экспрессию и активность фермента 17-HSD1 (гидроксистероиддегидрогеназа), изменяют рецепторы эстрогенов, ингибируют ангиогенез [36]. Кроме того, в зависимости от структуры и вводимой дозы они напрямую ингибируют опосредованную прогестероном пролиферацию клеток и продукцию воспалительных цитокинов [37].

При подборе препарата очень важно учитывать его гестагенную активность, способность связываться с рецепторами других стероидных гормонов в качестве причины появления нежелательных эффектов, а также отсутствие ингибирующего влияния на овуляцию [27]. Наиболее часто назначаемыми гестагенами у женщин с эндометриозом являются дидрогестерон, диеногест и норэтистерон: все они имеют большое количество разных исследований и хорошо зарекомендовали себя в клинической практике. Однако стоит учитывать тот факт, что они обладают разным профилем безопасности [38]. Это особенно важно учитывать при назначении терапии женщинам, планирующим беременность.

Применение норэтистерона ассоциировано с наибольшим количеством потенциальных опасных побочных эффектов, таких как нарушение уровня липопротеинов и холестерина, что может быть чревато в будущем кардиоваскулярными нарушениями. Норэтистерон является синтетическим гестагеном, производным тестостерона. Помимо гестагенной и антигонадотропной активности он обладает дополнительными андрогенными свойствами, что приводит к развитию таких нежелательных явлений, как акне, гирсутизм, задержка жидкости в организме. Применение высоких доз данного гестагена может приводить к повышению индекса атерогенности и повлечь за собой риск развития сердечно-сосудистых осложнений [38].

Помимо снижения минеральной плотности кости на фоне приема диеногеста отмечаются неблагоприятные эффекты, включающие в себя метроррагии, головную боль, запоры, тошноту, горячие приливы, прибавку массы тела, дискомфорт в молочных железах, раздражительность, усталость. Диеногест вызывает эффект гипострогении. Аменорея, прибавка массы тела, выпадение волос, акне и боли в спине характерны для пациенток, использующих диеногест более 52 нед. Такие симптомы, как прибавка массы тела, потеря волос и акне, в основном связаны с андрогенным эффектом. Все перечисленные нежелательные явления могут приводить к прекращению приема диеногеста с переходом на другую терапию [38].

Дидрогестерон – ретропрогестерон, внедренный в клиническую практику для восполнения абсолютного или относительного дефицита эндогенного прогестерона, в том числе

и при эндометриозе. Для этого гестагена характерны высокая биодоступность и хорошая переносимость. Дидрогестерон является метаболически нейтральным гестагеном и характеризуется благоприятным профилем безопасности за счет отсутствия влияния на эстрогенный, андрогенный, анаболический и глюкокортикоидный профиль. Еще одним преимуществом дидрогестерона является отсутствие антигонадотропного влияния и подавления овуляции в терапевтических дозах. Кроме того, дидрогестерон не действует на систему гемостаза. После печеночной биотрансформации дидрогестерона образуется биологически активный метаболит – дигидродидрогестерон. Как показали исследования *in vitro*, дидрогестерон на 50% активнее связывается с рецепторами прогестерона, чем сам эндогенный гормон [27, 39].

По данным P. Trivedi и соавт., использование дидрогестерона способствует купированию болевого синдрома и приводит к регрессу очагов эндометриоза [40]. Подавляющий эффект на рецепторы прогестерона и клеточную пролиферацию, а также активация механизмов апоптоза рассматриваются как основные компоненты терапевтического действия дидрогестерона [41, 42]. В исследовании 2018 г. В. Liang и соавт. была проведена сравнительная оценка влияния селективного модулятора прогестероновых рецепторов улипристала ацетата и гестагенов (диеногест и дидрогестерон) на эндометриоидные очаги. Дидрогестерон в сравнении с улипристала ацетатом и диеногестом имел схожую эффективность в ограничении роста и развития эндометриоидных очагов. Синтез PCNA (внутриядерный антиген пролиферации клеток) заметно уменьшался во всех группах, но только дидрогестерон значительно снижал пролиферацию как эпителиальных, так и стромальных клеток, значительно увеличивал количество апоптотических клеток и экспрессию гена апоптоза клеток MAPK1 в очагах эндометриоза. Таким образом, антипролиферативный эффект и индукция апоптоза при применении дидрогестерона были более выражены в сравнении с диеногестом [43].

В России завершено крупное многоцентровое открытое наблюдательное исследование эффективности дидрогестерона при эндометриозе ОРХИДЕЯ [44]. В зависимости от текущих потребностей пациентам назначался дидрогестерон по 20–30 мг в день в двух возможных режимах терапии в течение 6 мес: непрерывном и пролонгированном циклическом с 5 по 25-й день менструального цикла. В исследовании выявлена высокая эффективность двух схем терапии дидрогестероном в отношении уменьшения хронической тазовой боли, уменьшения выраженности дисменореи, улучшения качества жизни и сексуального благополучия, уменьшения числа дней приема обезболивающих препаратов и отсутствия влияния на длительность циклов [45]. Результаты исследования позволяют врачам персонализировать терапию эндометриоза с учетом текущих потребностей пациентки, ведь дидрогестерон является единственным гестагеном, имеющим две эффективные схемы для лечения эндометриоза, что позволяет назначить терапию как женщинам, не планирующим беременность, так и тем, кто еще не реализовал свои репродуктивные планы и планирует беременность во время лечения [38, 44].

Дидрогестерон можно рассматривать как препарат выбора при терапии эндометриоза у женщин, планирующих беременность. Эффективная доза, обеспечивающая секреторную трансформацию эндометрия, ниже дозы, необходимой для блокады овуляции (30 мг/сут). Данное преимущество позволяет применять препарат у женщин с эндометриозом, которые планируют беременность, без опасения подавить спонтанный преовуляторный пик лютеинизирующего гормона и фолликулогенез соответственно [46]. В прегравидарной подготовке у женщин с эндометриозом препарат эффективен в дозе 10 мг 3 раза в день с 5 по 25-й дни менструального цикла до наступления беременности с последующим продолжением у беременных по 20 мг в день до 20-й недели беременности и постепенной отменой [38].

Изучены эффекты дидрогестерона на имплантацию, цитокиновый баланс, активность естественных клеток-килле-

ров, высвобождение арахидоновой кислоты и сократимость миометрия [47]. Доказано, что дидрогестерон модулирует иммунный ответ в сторону активации Th2-типа, противовоспалительного, что, в свою очередь, благоприятствует росту эндометрия и имплантации [48]. Имеются данные, что под влиянием дидрогестерона иммунокомпетентные клетки синтезируют прогестерониндуцированный блокирующий фактор (PIBF). Этот фактор увеличивает продукцию регуляторных цитокинов и блокирует продукцию провоспалительных цитокинов, что чрезвычайно важно при лечении ЭАБ [49].

Показания по применению дидрогестерона при эндометриозе и бесплодии, обусловленном недостаточностью лютеиновой фазы, закреплены в инструкции к препарату. Отсутствие блокирования овуляции и положительное влияние на эндометрий, способствующее повышению вероятности наступления беременности, лежат в основе применения дидрогестерона при лечении ЭАБ. Так, при использовании дидрогестерона беременность удалось добиться у 50% пациенток в сопоставлении с 26% женщин, не получавших терапию. При этом 20% беременностей наступили в период проведения лечения дидрогестероном, а 30% – непосредственно после прекращения терапии [50]. В исследовании С. Overton и соавт. дидрогестерон назначался 12 дней в дозах 40 и 60 мг в течение 6 мес при лапароскопической диагностированном эндометриозе от минимальной до легкой стадии. Более высокая частота наступления беременности наблюдалась у женщин в группе дидрогестерона (10 из 43, 23%) в сравнении с группой плацебо (3 из 19, 16%), без статистической значимости. Отсутствие статистической значимости, возможно, было связано с недостаточной мощностью выборки исследуемых женщин [51].

В недавнем проспективном исследовании, в котором приняли участие 69 пациенток, М.Р. Оразов и соавт. оценили эффективность комбинированного лечения ЭАБ при сочетании хирургического лечения с последующей гормональной терапией. После хирургического лечения пациентки принимали дидрогестерон по 10 мг/сут с 14 по 25-й день менструального цикла в течение 6 мес. Результаты исследования показали высокую эффективность комбинированного лечения ЭАБ в сравнении с одноэтапным хирургическим лечением. Частота наступления беременности через 6 мес после операции у женщин, получавших дидрогестерон, составила 37,1%, в группе хирургического лечения – 23,5%. Через 12 мес наблюдения в группе комбинированной терапии частота наступления беременности была в 1,5 раза выше по сравнению с группой одноэтапного хирургического лечения ($p=0,004$) [52].

Стоит отметить тот факт, что дидрогестерон – единственный гестаген, в отношении которого высказаны предположения о повышении шансов на наступление беременности при эндометриозе. Если женщина после операции при эндометриозе планирует вскоре зачать ребенка, то дидрогестерон не подавляет овуляцию, при этом вероятность наступления беременности у женщин с ЭАБ повышается [27]. В этой связи прием дидрогестерона целесообразен во время беременности при наличии показаний у женщин с эндометриозом, так как при эндометриозе риск самопроизвольной потери повышен на 40% [16]. Дидрогестерон снижает риск спорадического и привычного невынашивания беременности. Препарат может использоваться на всех этапах, включая поддержку лютеиновой фазы до беременности, угрожающий выкидыш, привычный выкидыш [53]. Поэтому в России прием дидрогестерона при угрожающем выкидыше одобрен клиническими рекомендациями [54]. В настоящее время инициировано многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование SINPRO по изучению применения дидрогестерона для предотвращения преждевременных родов [55].

Исследования последних лет показали, что у большинства бесплодных пациенток с рефрактерным или тяжелым эндометриозом успешная беременность наступает в ходе использования вспомогательных репродуктивных техно-

логий (ВРТ). В настоящее время доказано, что пероральный дидрогестерон эффективен в поддержке лютеиновой фазы в программах ВРТ. В двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании III фазы Lotus I, в котором приняла участие 1031 пациентка, сравнили применение перорального дидрогестерона [30 мг (10 мг 3 раза в сутки)] с микронизированным вагинальным прогестероном (МВП) в форме капсул [600 мг (200 мг 3 раза в сутки)] для поддержки лютеиновой фазы в цикле ЭКО с переносом свежих эмбрионов. Данное исследование подтвердило, что пероральный дидрогестерон может успешно заменить микронизированный прогестерон в качестве стандартной терапии для поддержки лютеиновой фазы в рамках ВРТ, принимая во внимание удобную таблетированную форму выпуска. При этом частота беременности к 12-й неделе беременности в выборке полного анализа составила 37,6 и 33,1% в группах перорального дидрогестерона и микронизированного вагинального прогестерона в форме капсул соответственно [48].

Изучение перорального дидрогестерона для поддержки лютеиновой фазы при ЭКО было продолжено в исследовании Lotus II – рандомизированном открытом многоцентровом исследовании III фазы, проведенном в 37 центрах ЭКО в 10 странах мира с августа 2015 по май 2017 г. с включением 1034 женщин в репродуктивном возрасте (от 18 до 42 лет). Частота беременности в 12 нед составила 38,7% (191/494), частота живорождений – 34,4% (170/494). Данное исследование показало, что пероральный дидрогестерон может являться альтернативой гелю микронизированного прогестерона за счет его благоприятного профиля эффективности и безопасности. А благодаря удобному для пациенток пероральному способу применения дидрогестерон может заменить МВП в качестве стандартного метода поддержки лютеиновой фазы в циклах ЭКО со свежими эмбрионами [56].

На основании этих двух крупных рандомизированных исследований III фазы (Lotus I и Lotus II), включивших в общей сложности 1957 пациенток в выборке полного анализа, был проведен объединенный анализ. Результаты анализа показали, что применение дидрогестерона в сравнении с применением МВП связано с увеличением вероятности беременности на 12-й неделе гестации (отношение шансов 1,3, 95% ДИ 1,1–1,6; $p<0,05$, продолжающихся беременностей/1000 женщин: 381 для дидрогестерона и 341 для МВП), а также увеличением вероятности живорождения у матерей (отношение шансов 1,3, 95% ДИ 1,0–1,6; $p<0,05$, живорождений/1000 женщин: 344 для дидрогестерона и 312 для МВП). Данные объединенного анализа указывают на достоверно более высокую частоту наступления беременности и вероятность успешных родов при выборе дидрогестерона в качестве препарата для поддержки лютеиновой фазы при ЭКО [57, 58].

Таким образом, эндометриоз ассоциирован с бесплодием и высоким риском развития акушерских осложнений, таких как самопроизвольный выкидыш, преждевременные роды, преэклампсия, низкая масса тела новорожденных и гестационный сахарный диабет. При выборе терапии очень важно выбрать препарат, соответствующий всем требованиям, предъявляемым к препарату для лечения ЭАБ. И таким препаратом является дидрогестерон, ведь его применение при лечении эндометриоза способствует уменьшению негативной симптоматики, связанной с эндометриозом, улучшению качества жизни, фертильности и сексуального благополучия пациенток, что так важно для женщин, планирующих беременность. Стоит отметить, что дидрогестерон является единственным гестагеном для лечения эндометриоза, имеющим две эффективные схемы приема, что позволяет назначить терапию как женщинам, планирующим беременность, так и тем, кто уже реализовал свои репродуктивные планы. Кроме того, препарат, по-видимому, способствует повышению шансов на наступление беременности при эндометриозе, доказанно снижает риск угрожающего и привычного выкидыша при беременности, а также эффективен для поддержки лютеиновой фазы в программах ЭКО.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

- Hodgson RM, Lee HL, Wang R, et al. Interventions for endometriosis-related infertility: a systematic review and network meta-analysis. *Fertil Steril* 2020; 113: 374–82.
- Fuldeore MJ, Soliman AM. Prevalence and symptomatic burden of diagnosed endometriosis in the United States: national estimates from a cross-sectional survey of 59,411 women. *Gynecol Obstet Invest* 2016. DOI: 10.1159/000452660
- Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017; 96 (6): 659–67. DOI: 10.1111/aogs.13082
- Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 2389–98.
- Tomassetti C, D'Hooghe T. Endometriosis and infertility: Insights into the causal link and management strategies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.06.002
- Akande VA, Hunt LP, Cahill DJ, Jenkins JM. Differences in time to natural conception between women with unexplained infertility and infertile women with minor endometriosis. *Hum Reprod* 2004; 19 (1): 96–103.
- Santulli P, Tran C, Gayet V, et al. Oligo-anovulation is not a rarer feature in women with documented endometriosis. *Fertil Steril* 2018; 110 (5): 941–8.
- D'Hooghe TM, Debrock S, Hill JA, Meuleman C. Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved? *Semin Reprod Med* 2003; 21 (2): 243–54.
- Meuleman C, Vandenaabee B, Fieuws S, et al. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. *Fertil Steril* 2009; 92 (1): 68–74.
- Aliani F, Ashrafi M, Arabipoor A, et al. Comparison of the symptoms and localisation of endometriosis involvement according to fertility status of endometriosis patients. *J Obstet Gynaecol* 2018; 38 (4): 536–42. DOI: 10.1080/01443615.2017.1374933
- Hosseini E, Nikmard F, Aflatoonian B, et al. Controlled ovarian stimulation in endometriosis patients can be individualized by anti-mullerian hormone levels. *Acta Endocrinol (Buchar)* 2017; 13 (2): 195–202.
- Matasariu RD, Mihaila A, Jacob M, et al. Psycho-social aspects of quality of life in women with endometriosis. *Acta Endocrinol (Buchar)* 2017; 13 (3):334–9.
- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371: 75–84.
- Wolf M, Sauk J, Shah A, et al. Inflammation and glucose intolerance: a prospective study of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27: 21–7.
- Bodnar LM, Ness RB, Harger GF, Roberts JM. Inflammation and triglycerides partially mediate the effect of prepregnancy body mass index on the risk of preeclampsia. *Am J Epidemiol* 2005; 162: 1198–206.
- Farland LV, Prescott J, Sasamoto N, et al. Endometriosis and Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. *Obstet Gynecol* 2019; 134 (3): 527–36. DOI: 10.1097/aog.0000000000003410
- Hjort Hansen MV, Dalsgaard T, Hartwell D, et al. Reproductive prognosis in endometriosis. A national cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014; 93: 483–9.
- Stephansson O, Kieler H, Granath F, Falconer H. Endometriosis, assisted reproduction technology, and risk of adverse pregnancy outcome. *Hum Reprod* 2009; 24: 2341–7.
- Glavind MT, Forman A, Arendt LH, et al. Endometriosis and pregnancy complications: a Danish cohort study. *Fertil Steril* 2017; 107: 160–6.
- Lalani S, Choudhry AJ, Firth B, et al. Endometriosis and adverse maternal, fetal and neonatal outcomes, a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2018; 33: 1854–65.
- Leone Roberti Maggiore U, Ferrero S, Mangili G, et al. A systematic review on endometriosis during pregnancy: diagnosis, misdiagnosis, complications and outcomes. *Human Reprod Update* 2015; 22 (1): 70–103. DOI: 10.1093/humupd/dmv045
- As-Sanie S, Black R, Giudice LC, et al. Assessing Research Gaps and Unmet Needs in Endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2019. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.02.033
- Koninckx PR, Zupi E, Martin DC. Endometriosis and pregnancy outcome. *Fertil Steril* 2018; 110 (3): 406–7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.06.029
- Barra F, Scala C, Mais V, et al. Investigational drugs for the treatment of endometriosis, an update on recent developments. *Exp Opin Investig Drugs* 2018; 27 (5): 445–58. DOI: 10.1080/13543784.2018.1471135
- Ferrero S, Barra F, Leone Roberti Maggiore U. Current and Emerging Therapeutics for the Management of Endometriosis. *Drugs* 2018; 78 (10): 995–1012. DOI: 10.1007/s40265-018-0928-0
- Gheorghisan-Galateanu AA, Gheorghiu ML. Hormonal Therapy in Women of Reproductive Age with Endometriosis: an Update. *Acta Endo (Buc)* 2019; 15 (2): 276–81. DOI: 10.4183/aeb.2019.276
- Оразов М.П., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б. и др. Бесплодие, ассоциированное с эндометриозом: от легенды к суровой реальности. *Трудный пациент*. 2019; 17 (1–2): 6–12 [Orazov M.P., Radzinskij V.E., Hamoshina M.B., et al. Besplodie, associirovannoe s endometriozom: ot legendy k surovoj real'nosti. *Trudnyj pacient*. 2019; 17 (1–2): 6–12 (in Russian)].
- Barra F, Laganà AS, Casarin J, et al. Molecular targets for endometriosis therapy: where we are and where we are going? *Int J Fertil Steril* 2019; 13 (2): 89–92. DOI: 10.22074/ijfs.2019.5736
- Vercellini P, Buggio L, Berlanda N, et al. Estrogen-progestins and progestins for the management of endometriosis. *Fertil Steril* 2016; 106 (7): 15520–71.
- Duffy JM, Arambage K, Correa FJ, et al. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014.
- Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014; 29: 400–12.
- Адамян Л.В. Клинические рекомендации по ведению больных. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. 2016 [Adamyan L.V. Clinical guidelines for the management of patients. Endometriosis: diagnosis, treatment and rehabilitation. 2016 (in Russian)].
- Brown J, Farquhar C. Endometriosis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD009590.
- Hughes E, Brown J, Collins JJ, et al. Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD000155.
- Georgiou EX, Melo P, Baker PE, et al. Long-term GnRH agonist therapy before in vitro fertilisation (IVF) for improving fertility outcomes in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 2019 (11).
- Abdul Karim AK, Shafiee MN, Abd Aziz NH, et al. Reviewing the role of progesterone therapy in endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 2019; 35 (1): 10–6.
- Regidor PA. The clinical relevance of progestogens in hormonal contraception: Present status and future developments. *Oncotarget* 2018; 9 (77): 34628–38.
- Дубровина С.О., Берлим Ю.Д. Медикаментозное лечение боли, связанной с эндометриозом. *Акушерство и гинекология*. 2019; 2: 34–40 [Dubrovina S.O., Berlin Yu.D. Drug treatment for endometriosis-related pain. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019; 2: 34–40 (in Russian)].
- Schindler AE. Progestational effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium. *Maturitas* 2009; 65: S3–S11.
- Trivedi P, Selvaraj K, Mahapatra PD, et al. Effective post-laparoscopic treatment of endometriosis with dydrogesterone. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23 (1): 73–6.
- Koridze LT, Dzhangidze MA. Combined usage of duphaston and reaferson for infertility treatment in patients with endometriosis. *Georgian Med News* 2005; 128: 21.
- Cornillie FJ, Puttemans P, Brosens IA. Histology and ultrastructure of human endometriotic tissues treated with dydrogesterone (Duphaston). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1987; 26: 39–55.
- Liang B, Wu L, Xu H, et al. Efficacy, safety and recurrence of new progestins and selective progesterone receptor modulator for the treatment of endometriosis: a comparison study in mice. *Reprod Biol Endocrinol* 2018; 16. DOI: 10.1186/s12958-018-0347-9
- Коллектив авторов. Резолюция совещания экспертов на тему «Возможности персонализации гормональной терапии эндометриоза с использованием препарата дидрогестерон. Утверждение протокола многоцентрового открытого наблюдательного исследования по применению дидрогестерона для лечения эндометриоза в России (исследование «ОРХИДЕЯ»)». *Проблемы репродукции*. 2018; 5: 41–4 [Kollektiv avtorov. Rezolyuciya soveshchaniya ekspertov na temu "Vozmozhnosti personalizacii gormonal'noj terapii endometriozs s ispol'zovaniem preparata didrogesteron. Uverzhdenie protokola mnogocentrovogo otkrytogo nablyudatel'nogo issledovaniya po primeneniyu didrogesterona dlya lecheniya endometriozs v Rossii (issledovanie «ORXIDEYA»)». *Problemy reprodukcii*. 2018; 5: 41–4 (Kollektiv avtorov. Rezolyuciya soveshchaniya ekspertov na temu "Vozmozhnosti personalizacii gormonal'noj terapii endometriozs s ispol'zovaniem preparata didrogesteron. Uverzhdenie protokola mnogocentrovogo otkrytogo nablyudatel'nogo is-

- sledovaniya po primeneniyu didrogesterona dlya lecheniya endometriozia v Rossii (issledovanie "ORHIDEYA"). *Problemy reprodukcii*. 2018; 5: 41–4 (in Russian)].
45. Сухих Г.Т., Адамян Л.В., Козаченко А.В. и др. Дидрогестерон для лечения подтвержденного эндометриоза: ключевые результаты наблюдательного открытого многоцентрового исследования в условиях реальной клинической практики (исследование ОРХИДЕЯ). *Акушерство и гинекология*. 2020; 8 (4): 79–81 [Sukhikh G.T., Adamyan L.V., Kozachenko A.V., et al. *Didrogesteron dlia lecheniia podverzhdennogo endometriozia: kluchevye rezul'taty nabludatel'nogo otkrytogo mnogotsentrovogo issledovaniia v usloviakh real'noi klinicheskoi praktiki (issledovanie ORKhIDEIa)*. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2020; 8 (4): 79–81 (in Russian)]. DOI: 10.24411/2303-9698-2020-14006
 46. Schweppe KW. *The Current Place of Progestins in the Treatment of Endometriosis*. *Exp Rev Obstet Gynecol* 2012; 7 (2): 141–8.
 47. Carp HJA. *Progestogens and pregnancy loss*. *Climacteric* 2018; 21 (4): 380–4. DOI: 10.1080/13697137.2018.1436166
 48. Tournaye H, Sukhikh GT, Kahler E, Griesinger G. *A Phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in in vitro fertilization*. *Hum Reprod* 2017; 32: 1019–27. DOI: 10.1093/humrep/dex023
 49. Оразов М.Р., Хамошина М.Б., Волкова С.В. и др. Молекулярно-генетические особенности состояния эндометрия при эндометриоз-ассоциированном бесплодии. *Трудный пациент*. 2020; 18 (1): 6–15 [Orazov M.R., Hamoshina M.B., Volkova S.V., et al. *Molekulyarno-geneticheskiye osobennosti sostoyaniya endometriya pri endometrioz-assotsirovannom besplodii*. *Trudnyj pacient*. 2020; 1 (18): 6–15 (in Russian)].
 50. Makhmudova GM, Nazhmutdinova DK, Gafarova DKh, Lukmanova IuD. *Efficacy of duphaston treatment in women with endometriosis after reconstructive surgery*. *Akush Ginekol (Sofiya)* 2003; 42 (4): 42–6.
 51. Overton CE, Lindsay PC, Johal B, et al. *A randomized, double-blind, placebo-controlled study of luteal phase dydrogesterone (Duphaston) in women with minimal to mild endometriosis*. *Fertil Steril* 1994; 62: 701–7.
 52. Orazov MR, Radzinsky VY, Khamoshina MB, et al. *The efficacy of combined management of endometriosis-associated infertility*. *Int J Pharm Res* 2019; 11 (3): 1001–6.
 53. Mirza FG, Patki A, Pexman-Fieth C. *Dydrogesterone use in early pregnancy*. *Gynecol Endocrinol* 2016; 32 (2): 97–106. DOI: 10.3109/09513590.2015.1121982
 54. Адамян Л.В. *Клинические рекомендации (протокол лечения) «Выкидыши в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения»*. 2016 [Adamyan L.V. *Clinical guidelines (treatment protocol) "Miscarriage in early pregnancy: diagnosis and management tactics"*. 2016 (in Russian)].
 55. Cheung KW, Seto MTY, Ng EHY. *Early universal use of oral progesterone for prevention of preterm births in singleton pregnancy (SINPRO study): protocol of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *Trials* 2020; 21 (1). DOI: 10.1186/s13063-020-4067-z
 56. Griesinger G, Blockeel C, Sukhikh GT, et al. *Oral dydrogesterone versus intravaginal micronized progesterone gel for luteal phase support in IVF: a randomized clinical trial*. *Hum Reprod* 2018. DOI: 10.1093/humrep/dey306
 57. Griesinger G, et al. *Use of oral dydrogesterone for luteal phase support in fresh IVF cycles is associated with an increase in live birth rate: an integrated individual patient data analysis of the lotus phase III trial program*. *Fertil Steril* 2018; 110 (4): e90.
 58. Griesinger G, Blockeel C, Kahler E, et al. *Dydrogesterone as an oral alternative to vaginal progesterone for IVF luteal phase support: A systematic review and individual participant data meta-analysis*. *PLoS ONE* 2020; 15 (11): e0241044. DOI: 10.1371/journal.pone.0241044

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Габидуллина Рушанья Исмагиловна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии им. проф. В.С. Груздева ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». E-mail: ru.gabidullina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7567-6043

Кошельникова Екатерина Артуровна – врач акушер-гинеколог гинекологического отделения ГАУЗ ГКБ №7. E-mail: kiryakovatelemed@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3635-8963

Шигабутдинова Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, зам. глав. врача по акушерству и гинекологии ГАУЗ ГКБ №7. E-mail: shigabutdinova.tatyana@mail.ru

Мельников Евгений Анатольевич – канд. мед. наук, зам. глав. врача по медицинской части ГАУЗ ГКБ №7. E-mail: emelnik72@mail.ru

Калимуллина Гульфия Нурсайдовна – врач акушер-гинеколог, зав. гинекологическим отделением ГАУЗ ГКБ №7. E-mail: goolfira@mail.ru

Купцова Ангелина Игоревна – врач акушер-гинеколог гинекологического отделения ГАУЗ ГКБ №7. E-mail: venerakuptsova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4914-5206

Rushania I. Gabidullina – D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University. E-mail: ru.gabidullina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7567-6043

Ekaterina A. Koshelnikova – obstetrician-gynecologist, City Clinical Hospital №7. E-mail: kiryakovatelemed@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3635-8963

Tatiana N. Shigabutdinova – Cand. Sci. (Med.), City Clinical Hospital №7. E-mail: shigabutdinova.tatyana@mail.ru

Evgenii A. Melnikov – Cand. Sci. (Med.), City Clinical Hospital №7. E-mail: emelnik72@mail.ru

Gulfiria N. Kalimullina – obstetrician-gynecologist, City Clinical Hospital №7. E-mail: goolfira@mail.ru

Angelina I. Kuptsova – obstetrician-gynecologist, City Clinical Hospital №7. E-mail: venerakuptsova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4914-5206

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.02.2021