



НАРУЖНЫЙ ГЕНИТАЛЬНЫЙ ЭНДОМЕТРИОЗ И БЕРЕМЕННОСТЬ: РАЗЛИЧНЫЕ ГРАНИ ПРОБЛЕМЫ

© В. М. Денисова^{1,2}, М. И. Ярмолинская^{2,3}

¹ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова;

²ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта», Санкт-Петербург;

³ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава РФ, Санкт-Петербург

■ В статье приведены данные о влиянии беременности на клиническое течение генитального эндометриоза, а также о влиянии эндометриоза на течение беременности и возникновение осложнений.

■ **Ключевые слова:** эндометриоз; беременность; осложнения беременности.

PELVIC ENDOMETRIOSIS AND PREGNANCY: DIFFERENT SIDES OF THE PROBLEM

© V. M. Denisova^{1,2}, M. I. Yarmolinskaya^{2,3}

¹First Saint Petersburg State Medical University named after I. P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia;

²D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology RAMS, Saint Petersburg, Russia;

³North-Western state medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

■ There are data about the influence of pregnancy on clinical course of genital endometriosis and about the influence of endometriosis on pregnancy and the genesis of complications in this article.

■ **Key words:** endometriosis; pregnancy; complications of pregnancy.

Актуальность

Несомненно, наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) влияет на фертильность и считается одной из основных причин бесплодия [21, 43]. Согласно литературным данным, заболевание может являться причиной невынашивания беременности, поэтому актуальными остаются вопросы влияния эндометриоза на течение беременности [21, 36]. Кроме того, влияние беременности на клинические проявления генитального эндометриоза и активность эндометриозных очагов также является неоднозначным и не до конца изученным.

Влияние беременности на течение эндометриоза

Широко распространен миф, особенно на веб-сайтах, ориентированных на пациентов, о том, что беременность уменьшает проявления или даже приводит к полному излечению от эндометриоза. Поэтому многие женщины с эндометриозом думают, что беременность является окончательным решением их проблемы, связанной с заболеванием. Несомненно, эндометриоз ассоциирован со сниженной частотой оплодотворения и многие женщины беспокоятся о возможности реализации своих репродуктивных планов. Беременность будет обладать преимущественно

положительным эффектом на общее состояние, которое, в свою очередь, может оказать влияние на восприятие симптомов заболевания. До сих пор остается дискуссионным вопрос — является ли этот эффект в большей степени психологическим, или результатом уменьшенной активности эндометриоза [21].

Опубликованные наблюдения предполагали положительное влияние беременности на эндометриоз на тканевом уровне [21]. В 1952 году Gainey сообщил о том, что у небольшого количества женщин, обследованных после родов, отмечено объективное улучшение [19]. Кроме того, субъективно у 80% женщин было отмечено уменьшение жалоб, связанных с эндометриозом. Эти данные привели к созданию метода так называемой «псевдобеременности» в качестве направления терапии эндометриоза. Первоначально был предложен в качестве комбинированный терапии режим высоких доз эстрогенов и прогестагенов длительностью до 7 месяцев [21]. Однако вскоре было обнаружено, что этот режим не является лечебным и данный метод подвергся модификации [21].

Данные о положительном влиянии беременности на течение эндометриоза не подвергались сомнению до начала 1960 годов, когда были проанализированы 24 случая течения эндометриоза

во время беременности [21]. Исследование показало, что влияние беременности на течение эндометриоза было различным. Наблюдалось несколько случаев регресса эндометриозных гетеротопий, но в большинстве случаев заболевание прогрессировало. Эти результаты основывались на описании клинических случаев, но трудность заключается в ограниченных возможностях исследований при беременности [21].

Проведенное ретроспективное исследование в 2010 году, изучавшее частоту эндометриоза яичников при беременности, обнаружило, что этот показатель увеличился почти в четыре раза за последние 12 лет, и является самой частой определяемой во время беременности опухолью яичников [47]. Согласно результатам этой работы, кисты яичников выявляются у 1,1% беременных, наиболее часто встречаются зрелые тератомы (в 41% случаев), эндометриозные кисты диагностируются с частотой 16%, причем авторы отметили возрастание частоты этой патологии за последние 6 лет наблюдения до 39% из всех выявляемых опухолей яичников при беременности. Отмечено, что размер кист увеличивается во время беременности в 20% случаев, что может быть объяснено децидуализацией или геморрагическими изменениями эктопического эндометрия. Увеличение эндометриозных кист в объеме во время беременности представляет собой фактор риска для последующего формирования абсцесса или разрыва кисты [47]. Беременность может также увеличивать риск перфорации тканей, когда эндометриозом поражен аппендикс [5], и описаны случаи массивного кишечного кровотечения во время беременности, вызванного децидуализацией эктопических очагов в терминальном отделе тощей или ободочной кишки [10].

Несомненно, для получения однозначных и достоверных результатов, необходимо проведение серии биопсий или лапароскопий, выполненных у беременных женщин, что по этическим причинам практически невозможно. Однако опубликованные данные имеют экспериментальную поддержку на моделях животных, проведенных на беременных бабуинах. Модель бабуинов успешно применялась в исследовании различных аспектов эндометриоза и репродуктивного поведения этих приматов и показало их большое сходство с человеком. Был проведен ряд лапароскопий на небеременных и беременных животных в первом и втором триместрах беременности [17]. Результаты предполагают отсутствие лечебного влияния беременности на проявления перитонеального эндометриоза. Однако предшествующие эксперименты, проведенные на обезьянах и крысах, показали регресс эндометриозных гетеро-

топий у беременных животных, хотя это влияние может быть отличительной чертой послеродового периода анэструса [4].

В течение последних 10–15 лет практически не было публикаций о влиянии беременности на течение генитального эндометриоза, поэтому современные представления остаются недостаточно обоснованными и необходимы дальнейшие исследования [21].

Влияние эндометриоза на течение беременности

Следует отметить, что все исследования, касающиеся возможного влияния эндометриоза на течение беременности, были проведены и опубликованы в течение последних 10 лет. Это связано с наличием более эффективных эпидемиологических методов, которые являются обоснованием для исследования факторов риска. Для определения влияния некоторых факторов на состояние или заболевание (в данном случае эндометриоза на беременность), необходимо достаточно большое количество исследуемых случаев. Если исход редкий (например, мертворождение), необходимы еще большие размеры выборки. Это может быть достигнуто благодаря применению эпидемиологических методов, которые, в свою очередь, нуждаются в хорошо организованных методиках и длительных периодах наблюдения [21].

Существует небольшое количество хорошо разработанных и спланированных исследований о влиянии эндометриоза на беременность. Поиск в PubMed с использованием терминов эндометриоз, преждевременные роды, неблагоприятные исходы беременности и гестоз дает ссылки лишь на пять публикаций, среди них только четыре подходят под критерии исследований методом случай-контроль [49].

Результаты Шведского исследования четко показали, что эндометриоз ассоциирован с преждевременными родами [45]. Из-за полученных противоположных результатов связь эндометриоза с развитием гестоза не настолько очевидна, хотя крупные исследования показали достоверную корреляцию. Также существуют данные, что риск кровотечения при данном заболевании во время беременности, включая причины, связанные с отслойкой плаценты, был повышен почти на 80% и почти в два раза возрастает риск родоразрешения путем операции кесарева сечения у женщин с эндометриозом [45]. Эта взаимосвязь особенно очевидна для выполнения оперативного вмешательства до начала развития родовой деятельности и предполагает, что у женщин с эндометриозом чаще делается выбор в пользу кесарева сечения. Частота родоразрешения путем кесарева

сечения была значительно выше в группе больных при сочетании эндометриозных кист яичников с поражениями брюшины, по сравнению с частотой оперативного родоразрешения в группах женщин с наличием только эндометриозных кист яичников или только поражений брюшины. Во всех исследуемых группах основным показателем для кесарева сечения было ухудшение жизнедеятельности плода (24%), затем тазовое предлежание плода (13%) и дискоординация родовой деятельности (13%) [48].

Серия неконтролируемых исследований, показывающая увеличение частоты невынашивания беременности у женщин с эндометриозом, привела к включению этого заболевания в перечень возможных причин невынашивания беременности [10]. Последующие исследования, однако, показали противоположные результаты. Тогда как ретроспективные исследования продолжали сообщать об ассоциации между эндометриозом и невынашиванием беременности на ранних сроках и предполагали, что хирургическое лечение заболевания уменьшает частоту невынашивания беременности [10], большинство проспективных исследований не пришли к таким выводам. В одной из работ сообщалось о сходной частоте невынашивания беременности у пациенток с наличием и отсутствием эндометриоза (7,4 и 5,7%, соответственно) и не было обнаружено взаимосвязи между степенью распространенности заболевания и частотой невынашивания [37], описанные наблюдения не соответствуют данным другого более раннего исследования [3], а также результатам работы P. Vergellini, которая показала значительно более высокую частоту невынашивания беременности у женщин с эндометриозными кистами яичников [48]. Кроме того, еще одно исследование сообщило об уменьшении частоты невынашивания беременности с 63% до практически неопределяемых значений после лапароскопического лечения эндометриоза [39]. Интересно, что частота невынашивания в данном исследовании также значительно снизилась после медикаментозного лечения. В одной из работ было показано, что у женщин с эндометриозом частота преждевременных родов выше по сравнению с женщинами без данного заболевания. Описан случай тяжелого эндометриоза при беременности, явившегося причиной преждевременных родов при сроке 27 недель [45].

Таким образом, отмечен более высокий риск преждевременных родов у женщин с эндометриозом. Известно, что преждевременные роды приводят к рождению детей с низкой массой тела и связаны с увеличением заболеваемости и смертности [15].

Привычное невынашивание беременности и эндометриоз остаются противоречивой темой. Изменение рецептивности эндометрия при эндометриозе ассоциировано с более высокой частотой невынашивания беременности, так же как и низкое качество эмбриона [15].

Было проведено небольшое исследование методом случай-контроль, которое сообщило о связи между эндометриозом и неблагоприятными исходами беременности [31]. Это заключение, однако, было усложнено ретроспективным анализом акушерских и перинатальных исходов в когорте из 4387 австралийских женщин с одноплодной беременностью после ЭКО (экстракорпорального оплодотворения) [18]. Это исследование сообщило об увеличении в два раза частоты преждевременных родов и задержки развития плода у женщин с эндометриозными кистами яичников, у которых беременность наступила в результате применения ЭКО. Не было получено ассоциации с другими типами эндометриоза.

Известно, что ЭКО увеличивает риск кровотечения во время беременности в случае беременности двойней и в случае аномалий прикрепления плаценты [42, 44]. В большом многоцентровом исследовании матерей с одноплодными беременностями после проведения процедуры ЭКО Nealy и соавторы сообщили о том, что эндометриоз также увеличивает риск плотного прикрепления плаценты и кровотечения в послеродовом периоде [24]. Не было выявлено статистически значимых отличий в частоте возникновения эктопических беременностей, гестационной гипертензии/гестоза и отслойки плаценты в исследуемых группах (у больных с ректовагинальным эндометриозом, эндометриозом яичников и брюшины, поражением яичников и поражением брюшины). Достоверная обратная корреляция с преждевременными родами была обнаружена в группе с эндометриозными кистами яичников с частотой 1,4%, по сравнению с 14,7% у всех остальных женщин [48]. Высокая частота плотного прикрепления плаценты ассоциировалась с наличием ректовагинальных эндометриозных гетеротопий, составляя 7,6% в этой группе, по сравнению с 2,1% в группе с поражением яичников и брюшины и 2,4% в группе только с поражениями брюшины. Не наблюдалось таких случаев в группе больных только с эндометриозными кистами. Пациентки с ректовагинальным эндометриозом имели риск развития аномалий плаценты в 6 раз выше по сравнению с женщинами с эндометриозными кистами яичников и поражениями брюшины [48].

Исследование L. Benaglia и соавторов [7] оценивало вероятность негативного влияния эндометриозных кист яичников на течение беремен-

ности у женщин после ЭКО. Авторами не было получено значимых отличий в частоте преждевременных родов и рождении детей с низкой для гестационного срока массой тела в группе женщин с эндометриозом, у которых беременность наступила после ЭКО, и у беременных после процедуры ЭКО без эндометриоза. Частота тяжелых акушерских осложнений также в этих группах не отличалась. Тяжелые акушерские осложнения включали: гестоз (4 случая в исследуемой группе и 4 случая в контрольной группе), отслойку плаценты (3 случая в контрольной группе), задержку роста (3 случая среди контрольной группы) и плотное прикрепление плаценты (3 случая в исследуемой группе и 2 в контрольной) [8]. Однако другое исследование S. Fernando и соавторов (2009) показало, что аномальный эндометрий, его децидуализированная строма и нарушенная плацентация приводят к преждевременным родам, задержке внутриутробного развития плода и рождению детей с малым для гестационного срока весом. Таким образом, авторы исследования предполагают, что частота преждевременных родов у пациенток с эндометриодными кистами яичников после ЭКО должна быть повышена [18].

В настоящее время данные о риске гестоза у женщин с эндометриозом носят противоречивый характер [11, 23, 45].

Существует предположение, что развитие гестоза у больных с эндометриозом связано с эндотелиальной дисфункцией, дефектами ремоделирования соединительной зоны спиральных артерий в плацентарной площадке [13], также одним из объяснений может служить ассоциация между эндометриозом и дисрегуляцией соединительной зоны [33]. Также показано, что причиной развития гестоза при эндометриозе может быть рецептор VEGF (фактора роста эндотелия сосудов) 1-го типа или растворимая fms-подобная форма тирозин-киназы-1 (sFlt-1), которые оказывают влияние на ингибирование проангиогенного фактора и VEGF [16, 34]. Однако существуют два исследования, которые не подтвердили повышенного риска развития гестоза у беременных с эндометриозом [13, 31]. Однако эти исследования содержат ряд методологических недостатков, прежде всего, малый размер изучаемой выборки.

Наиболее часто изучаемое осложнение течения беременности — это преждевременные роды. Возможно, это связано с возрастающим числом преждевременных родов, что приводит к большим экономическим затратам в современном здравоохранении. Кроме того, на необходимость исследования неблагоприятных исходов беременности оказывает большое влияние связь преждевременных родов с неонатальной смертностью и заболе-

ваемостью [22]. Интересные данные были получены [18] при сравнении исходов беременности после циклов ЭКО у женщин с эндометриозом. В этом исследовании 95 одноплодных беременностей у женщин с эндометриодными кистами яичников и 535 детей, рожденных женщинами с эндометриозом другой локализации, сравнивались с контролем. Определено, что женщины с эндометриодными кистами яичников имеют повышенный риск развития преждевременных родов и рождения детей с недостаточной для гестационного срока массой. Интересно, что не наблюдалось такой ассоциации у женщин с эндометриозом, локализованным не на яичниках [18].

Согласно результатам Ярмолинской М. И., 2009 г., привычное невынашивание беременности отмечено у 23,6% женщин с НГЭ. При эндоскопическом обследовании женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе, НГЭ был основной причиной в 79,2% случаях, причем у 83,4% I–II степени распространенности. Отмечено, что прерывание в первом триместре беременности характерно для 97,2% женщин с НГЭ с привычным невынашиванием [2].

Существует несколько хорошо известных факторов риска преждевременных родов, включая применение ЭКО [25]. Несомненно, это значимый модификатор влияния и в ряде исследований отмечено, что женщины с эндометриозом прибегают к процедуре вспомогательных репродуктивных технологий в 10 раз чаще, чем пациентки в контрольной группе [38].

Также методом случай-контроль [28] изучалось потенциальное влияние аденомиоза на исходы беременности и отмечен повышенный риск преждевременных родов и преждевременного излития околоплодных вод. Однако на полученные результаты могла повлиять сама постановка диагноза «аденомиоз», который диагностировался на основании результатов МРТ или ультразвукового исследования, и ни один из этих методов не обладал чувствительностью 80% [6]. Проведенное в 2011 году исследование показало, что аденомиоз не оказывает негативного влияния на имплантацию, но тем не менее приводит к повышению частоты невынашивания беременности [35].

Ведущие причины наблюдаемых рисков при эндометриозе во время беременности в большинстве неизвестны. Существуют предположения, что нарушенный метаболизм простагландинов обуславливает взаимосвязь преждевременных родов, преждевременного излития околоплодных вод и аденомиоза. Существует несколько работ, свидетельствующих об изменении уровня простагландинов в перитонеальной жидкости и менструальной крови у женщин с эндометрио-

зом [9, 29]. Также известно, что предшествующие изменения эндометрия могут нарушать плацентацию. Это подтверждается некоторыми данными об аномальной экспрессии интегринов и генов *HOX*, которые могут оказывать влияние на рецептивность эндометрия и последующую плацентацию [32, 46]. Однако следует заметить, что не существует эпидемиологических исследований, способных подтвердить или опровергнуть эти предположения.

Эндометриоз — это комплексная проблема с множественными патофизиологическими механизмами. Хотя большинство исследований указывает на роль эндометриоза в неудачных исходах беременности на ранних сроках, в литературе имеются данные об осложнениях беременности при распространенном эндометриозе, а именно внутрибрюшных кровотечениях в третьем триместре беременности или во время послеродового периода [12, 30, 41]. В 1950 годах был проведен обзор 75 случаев, которые в 49% привели к материнской смертности [10]. Хотя материнская смертность, ассоциированная со спонтанным гемоперитонеумом во время беременности, значительно снизилась во второй половине прошлого века, отмечено, что смертность плодов остается на уровне 31% [12, 20]. Эндометриоз на данный момент считается главным фактором риска спонтанного гемоперитонеума во время беременности. При этом следует отметить, что около 50% случаев эндометриоза не были диагностированы до наступления беременности. Кроме того, НГЭ может маскироваться во время беременности процессом децидуализации [40]. Brosens с группой соавторов отвергли концепцию инвазивного эндометриоза как причины кровотечения, поскольку не было корреляции со степенью распространенности эндометриоза [12]. Известно, что прогестерон необходим для поддержания децидуализированной ткани, подобной эндометриоидным гетеротопиям. Vigney и соавторы продемонстрировали в 2007 году резистентность прогестероновых рецепторов у женщин с эндометриозом, которая приводит к снижению эффективности воздействия прогестерона [14]. Аналогичные результаты также были получены в нашем исследовании [1]. Таким образом, предполагается, что отторжение высокоvascularизированной эндометриоидной ткани, индуцируемое низким уровнем прогестерона, может вызывать развитие спонтанного гемоперитонеума [12].

Плацентарные аномалии, такие как отслойка плаценты и плотное прикрепление плаценты, также достаточно часто встречаются при эндометриозе. Эти аномалии являются важными причинами кровотечения в послеродовом периоде,

увеличивая, таким образом, риски у пациенток с эндометриозом [10, 24]. С другой стороны, интраабдоминальное кровотечение во время беременности может происходить из-за разрыва маточно-яичниковых сосудов и эндометриоз является серьезным фактором риска возникновения этих случаев [15]. Inoue и соавторы в 1992 году предположили, что эта связь — следствие хронического системного воспаления, характерного для генитального эндометриоза, которое приводит к большей хрупкости сосудистой стенки. Кроме того, авторы этого исследования высказали предположение, что спайки, вызванные эндометриозом гетеротопиями, также могут нарушать физиологическое увеличение маточных сосудов при беременности. Благодаря этим механизмам эндометриоз может предрасполагать к разрыву маточных сосудов [26]. Беременность часто связывают с ослаблением симптомов эндометриоза, так как уменьшается размер гетеротопий. Ismail и соавторы в 1999 году отметили, что это не всегда согласуется с клинической практикой, поскольку сообщалось о спонтанном гемоперитонеуме при беременности, причиной которого явился эндометриоз. Авторы также предположили, что эндометриоидные гетеротопии уменьшаются в размере при поздних сроках беременности вследствие некроза и отслойки децидуализированной ткани [27]. Эти результаты согласуются с серией клинических исследований, описывающих случаи кровотечения при сроке беременности 26–32 недели.

Таким образом, необходимо помнить о возможности возникновения внутрибрюшного кровотечения у женщин с эндометриозом во время беременности. Этот диагноз труден, поскольку в большинстве случаев источник кровотечения трудно определить при ультразвуковом исследовании и необходимо оперативное вмешательство [15]. Также это может приводить к высокой смертности и заболеваемости среди матерей и плодов.

Заключение

Эндометриоз представляет собой серьезный фактор риска возникновения осложнений во время беременности, причем не только при ранних сроках, но также и во втором и третьем триместрах беременности и даже в послеродовом периоде. Тем не менее влияние беременности на течение заболевания остается не до конца изученным и требует дальнейших исследований.

Статья представлена Э. К. Айламазяном,
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта»,
Санкт-Петербург

Литература

1. Денисова В.М., Ярмолинская М.И., Полякова В.О., Рулев В.В., Дурнова А.О. Особенности экспрессии рецепторов половых стероидных гормонов при наружном генитальном эндометриозе. Молекулярная медицина. 2014; 5: 29–32.
2. Ярмолинская М.И. Генитальный эндометриоз: влияние гормональных, иммунологических и генетических факторов на развитие, особенности течения и выбор терапии. Автореф. дис... д-ра мед. наук. СПб., 2009.
3. Balasch J., Creus M., Vanrell J.A. Lack of endometriosis in patients with repeated abortion. Hum Reprod. 1988; 3: 263–4.
4. Barragan J.C., Brotons J., Ruiz J.A., Acien P. Experimentally induced endometriosis in rats: effect on fertility and the effects of pregnancy and lactation on the ectopic endometrial tissue. Fertil Steril. 1992; 58: 1215.
5. Basaran A. Can pregnancy impose a higher risk of perforation in patients with appendiceal endometriosis? Colorectal Dis. 2008; 10: 738.
6. Bazot M., Cortez A., Darai E et al. Ultrasonography compared with magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: correlation with histopathology. Hum Reprod. 2001; 16: 2427–33.
7. Benaglia L., Bermejo A., Somigliana E., Scarduelli C., Ragni G., Fedele L., Garcia-Velasco J.A. Pregnancy outcome in women with endometriomas achieving pregnancy through IVF. Human Reproduction. 2012; 27(6): 1663–7.
8. Benaglia L., Somigliana E., Santi G., Scarduelli C., Ragni G., Fedele L. IVF and endometriosis-related symptom progression: insights from a prospective study. Hum Reprod. 2011; 26 (9): 2368–72.
9. Bieglmayer C., Hofer G., Kainz C., Reinthaller A., Kopp B., JAnisch H. Concentrations of various arachidonic acid metabolites in menstrual fluid are associated with menstrual pain and are influenced by hormonal contraceptives. Gynecol Endocrinol. 1995; 9: 307–12.
10. Brosens I., Brosens J.J., Fusi L., Al-Sabbagh M., Kuroda K., Benagiano G. Risks of adverse pregnancy outcome in endometriosis Fertil Steril. 2012; 98: 30–5.
11. Brosens I.A., De Sutter P., Hamerlynck T., Imeraj L., Yao Z., Cloke B., Brosens J.J., Dhont M. Endometriosis is associated with a decreased risk of pre-eclampsia. Hum Reprod. 2007; 22: 1725–9.
12. Brosens I.A., Fusi L., Brosens J.J. Endometriosis is a risk factor for spontaneous hemoperitoneum during pregnancy. Fertil Steril. 2009; 92: 1243–5.
13. Brosens I.A., Robertson W.B., Dixon H.G. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. Obstet Gynecol Annu 1972; 1: 177–91.
14. Burney R.O., Talbi S., Hamilton A.E., Vo K.C., Nyegaard M., Nezhat C.R., Lessey B.A., Giudice L.C. Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis. Endocrinology. 2007; 148: 3814–26.
15. Carvalho L.F.P., Rossener R., Azeem A., Malvezzi H., Simxes M., Agarwal A.A. From conception to birth: how endometriosis affects the development of each stage of reproductive life MINERVA GINECOL. 2013; 65: 181–98.
16. Cho S.H., Oh Y.J., Nam A. et al. Evaluation of serum and urinary angiogenic factors in patients with endometriosis. Am J Reprod Immunol. 2007; 58: 497–504.
17. D'Hooghe T.M., BAmra C.S., de Jonge I., Lauweryns J.M., Raeymaekers B.M., Koninckx P.R. The effect of pregnancy on endometriosis in baboons (*Papio anubis*, *Papio cynocephalus*). Arch Gynecol Obstet. 1997; 261: 15–9.
18. Fernando S., Breheny S., Jaques A.M., Halliday J.L., Baker G., Healy D. Preterm birth, ovarian endometriomata, and assisted reproduction technologies. Fertil Steril. 2009; 91: 325–30.
19. Gainey H.L., Keeler J.E., Nicolay K.S. Endometriosis in pregnancy, clinical observations. Am J Obstet Gynecol. 1952; 63: 511–23.
20. Ginsburg K.A., Valdes C., Schnider G. Spontaneous utero-ovarian vessel rupture during pregnancy: three case reports and a review of the literature. Obstet Gynecol. 1987; 69: 474–6.
21. Giudice L.C., Evers J.L.H., Healy D.L. Endometriosis: Science and Practice. Wiley-Blackwell, A John Wiley & Sons, Ltd., Publication; 2012.
22. Goldenberg R.L., Culhane J.F., Iams J.D., Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet. 2008; 371: 75–84.
23. Hadfield R.M., Lain S.J., Raynes-Greenow C.H., Morris J.M., Roberts C.L. Is there an association between endometriosis and the risk of pre-eclampsia? A population based study. Hum Reprod. 2009; 24: 2348–52.
24. Healy D.L., Breheny S., Halliday J., Jaques A., Rushford D., Garrett C., Talbot J.M., Baker H.W. Prevalence and risk factors for obstetric haemorrhage in 6730 singleton births after assisted reproductive technology in Victoria Australia. Hum Reprod. 2010; 25: 265–74.
25. Helmerhorst F.M., Perquin D.A., Donker D., Keirse M.J. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. BMJ. 2004; 328: 261.
26. Inoue T., Moriwaki T., Niki I. Endometriosis and spontaneous rupture of utero-ovarian vessels during pregnancy. Lancet. 1992; 340: 240–1.
27. Ismail K.M., Shervington J. Hemoperitoneum secondary to pelvic endometriosis in pregnancy. Int J Gynaecol Obstet. 1999; 67: 107–8.
28. Juang C.M., Chou P., Yen M.S., Twu N.F., Horng H.C., Hsu W.L. Adenomyosis and risk of preterm delivery. Br J Obstet Gynaecol. 2007; 114: 165–9.
29. Karck U., Reiser F., Schafer W., Zahradnik H.P., Breckwoldt M. PGE2 and PGF2 alpha release by human peritoneal macrophages in endometriosis. Prostaglandins. 1996; 51: 49–60.
30. Katorza E., Soriano D., Stockheim D., Mashiach R., Zolti M., Seidman D.S., Schiff E., Goldenberg M. Severe intraabdominal bleeding caused by endometriotic lesions during the third trimester of pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2007; 197(5): 501.e1–4.

31. Kortelahti M, Antilla M.A., Hippelainen M.I., Heinonen S.T. Obstetric outcome in women with endometriosis — a matched case-control study. *Gynecol Obstet Invest.* 2003; 56: 207–12.
32. Lessey B.A., Castelbaum A.J. Integrins in the endometrium of women with endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995; 102: 347–8.
33. Leyendecker G, Kunz G., Herbertz M. et al. Uterine peristaltic activity and the development of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2004; 1034: 338–55.
34. Lockwood C.J., Krikun G., Caze R., Rahman M., Buchwalder L.F., Schatz F. Decidual cell-expressed tissue factor in human pregnancy and its involvement in hemostasis and preeclampsia-related angiogenesis. *Ann N Y Acad Sci.* 2008; 1127: 67–72.
35. Martínez-Conejero J.A., Morgan M., Montesinos M., Fortuño S., Meseguer M., Simón C., Horcajadas J.A., Pellicer A. Adenomyosis does not affect implantation, but is associated with miscarriage in patients undergoing oocyte donation. *Fertil Steril.* 2011; 96 (4): 943–50.
36. Matalliotakis I., Cakmak H., Dermizaki D., Zervoudis S., Goumenou A., Fragouli Y. Increased rate of endometriosis and spontaneous abortion in an in vitro fertilization program: no correlation with epidemiological factors. *Gynecol. Endocrinol.* 2008; 24 (4): 194–8.
37. Matorras R., Rodriguez F., Gutierrez de Teran G., Pijoan J.I., Ramon O., Rodriguez-Escudero F.J. Endometriosis and spontaneous abortion rate: a cohort study in infertile women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998; 77: 101–5.
38. Melin A., Sparen P., Persson I., Bergqvist A. Endometriosis and the risk of cancer with special emphasis on ovarian cancer. *Hum Reprod.* 2006; 21: 1237–42.
39. Metzger D.A., Olive D.L., Stohs G.F., Franklin R.R. Association of endometriosis and spontaneous abortion: effect of control group selection. *Fertil Steril.* 1986; 45: 18–22.
40. Moen M.H., Muus K.M. Endometriosis in pregnant and non-pregnant women at tubal sterilization. *Hum Reprod.* 1991; 6: 699–702.
41. O'Leary S.M. Ectopic decidualization causing massive postpartum intraperitoneal hemorrhage. *Obstet Gynecol.* 2006; 108: 776–9.
42. Romundstad L.B., Romundstad P.R., Sunde A., von Düring V., Skjaerven R., Vatten L.J. Increased risk of placenta previa in pregnancies following IVF/ICSI; a comparison of ART and non-ART pregnancies in the same mother. *Hum Reprod.* 2006; 21: 2353–8.
43. Santos T.M.V., Pereira A.M.G., Lopes R.G.C. Depes Dde B. Lag time between onset of symptoms and diagnosis of endometriosis. *Einstein.* 2012; 10 (1): 39–43.
44. Smithers P.R., Halliday J., Hale L., Talbot J.M., Breheny S., Healy D. High frequency of cesarean section, antepartum hemorrhage, placenta previa, and preterm delivery in in-vitro fertilization twin pregnancies. *Fertil Steril.* 2003; 80: 666–8.
45. Stephansson O., Kieler H., Granath F., Falconer H. Endometriosis, Assisted Reproduction Technology, and Risk of Adverse Pregnancy Outcome. *Human Reproduction.* 2009; 24 (9): 2341–7.
46. Taylor H.S., Bagot C., Kardana A., Olive D., Arici A. HOX gene expression is altered in the endometrium of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 1999; 14: 1328–31.
47. Ueda Y., Enomoto T., Miyatake T, Fujita M., Yamamoto R., Kanagawa T., Shimizu H., Kimura T. A retrospective analysis of ovarian endometriosis during pregnancy. *Fertil Steril.* 2010; 94: 78–84.
48. Vercellini P., Parazzini F., Pietropaolo G., Cipriani S., Frat-taruolo M.P., Fedele L. Pregnancy outcome in women with peritoneal, ovarian and rectovaginal endometriosis: a retrospective cohort study. *BJOG.* 2012; DOI: 10.1111/j.1471-0528.2012.03466.x.
49. Zondervan K.T., Cardon L.R., Kennedy S.H. What makes a good case-control study? Design issues for complex traits such as endometriosis. *Hum Reprod.* 2002; 17: 1415–23.

References

1. Denisova V.M., Yarmolinskaya M.I., Polyakova V.O., Rul'ev V.V., Durnova A.O. Osobennosti ekspressii retseptorov polovykh steroidnykh gormonov pri naruzhnom genital'nom endometrioze [Features of the expression of sex steroid hormones with external genital endometriosis]. *Molekulyarnaya meditsina.* 2014; 5: 29–32. (in Russian).
2. Yarmolinskaya M.I. Genital'nyy endometrioz: vliyaniye gormonal'nykh, immunologicheskikh i geneticheskikh faktorov na razvitiye, osobennosti techeniya i vybor terapii [Endometriosis: the influence of hormonal, immunological and genetic factors on the development, course and treatment options]. *Avtoref. dis... d-ra med. nauk. SPb., 2009.* (in Russian).
3. Balasch J., Creus M., Vanrell J.A. Lack of endometriosis in patients with repeated abortion. *Hum Reprod.* 1988; 3: 263–4.
4. Barragan J.C., Brotans J., Ruiz J.A., Acien P. Experimentally induced endometriosis in rats: effect on fertility and the effects of pregnancy and lactation on the ectopic endometrial tissue. *Fertil Steril.* 1992; 58: 1215.
5. Basaran A. Can pregnancy impose a higher risk of perforation in patients with appendiceal endometriosis? *Colorectal Dis.* 2008; 10: 738.
6. Bazot M., Cortez A., Darai E et al. Ultrasonography compared with magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: correlation with histopathology. *Hum Reprod.* 2001; 16: 2427–33.
7. Benaglia L., Bermejo A., Somigliana E., Scarduelli C., Ragni G., Fedele L., Garcia-Velasco J.A. Pregnancy outcome in women with endometriomas achieving pregnancy through IVF. *Human Reproduction.* 2012; 27(6): 1663–7.
8. Benaglia L., Somigliana E., Santi G., Scarduelli C., Ragni G., Fedele L. IVF and endometriosis-related symptom progression: insights from a prospective study. *Hum Reprod.* 2011; 26 (9): 2368–72.
9. Bieglmayer C., Hofer G., KAinz C., Reinthaller A., Kopp B., JANisch H. Concentrations of various arachidonic acid metabolites in menstrual fluid are associated with menstrual pain and are influenced by hormonal contraceptives. *Gynecol Endocrinol.* 1995; 9: 307–12.

10. Brosens I., Brosens J.J., Fusi L., Al-Sabbagh M., Kuroda K., Benagiano G. Risks of adverse pregnancy outcome in endometriosis *Fertil Steril.* 2012; 98: 30–5.
11. Brosens I.A., De Sutter P., Hamerlynck T., Imeraj L., Yao Z., Cloke B., Brosens J.J., Dhont M. Endometriosis is associated with a decreased risk of pre-eclampsia. *Hum Reprod.* 2007; 22: 1725–9.
12. Brosens I.A., Fusi L., Brosens J.J. Endometriosis is a risk factor for spontaneous hemoperitoneum during pregnancy. *Fertil Steril.* 2009; 92: 1243–5.
13. Brosens I.A., Robertson W.B., Dixon H.G. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Annu* 1972; 1: 177–91.
14. Burney R.O., Talbi S., Hamilton A.E., Vo K.C., Nyegaard M., Nezhat C.R., Lessey B.A., Giudice L.C. Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis. *Endocrinology.* 2007; 148: 3814–26.
15. Carvalho L.F.P., Rossener R., Azeem A., Malvezzi H., Simxes M., Agarwal A.A. From conception to birth: how endometriosis affects the development of each stage of reproductive life *MINERVA GINECOL.* 2013; 65: 181–98.
16. Cho S.H., Oh Y.J., Nam A. et al. Evaluation of serum and urinary angiogenic factors in patients with endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 2007; 58: 497–504.
17. D'Hooghe T.M., BAmra C.S., de Jonge I., Lauweryns J.M., Raeymaekers B.M., Koninckx P.R. The effect of pregnancy on endometriosis in baboons (*Papio anubis*, *Papio cynocephalus*). *Arch Gynecol Obstet.* 1997; 261: 15–9.
18. Fernando S., Breheny S., Jaques A.M., Halliday J.L., Baker G., Healy D. Preterm birth, ovarian endometriomata, and assisted reproduction technologies. *Fertil Steril.* 2009; 91: 325–30.
19. Gainey H.L., Keeler J.E., Nicolay K.S. Endometriosis in pregnancy, clinical observations. *Am J Obstet Gynecol.* 1952; 63: 511–23.
20. Ginsburg K.A., Valdes C., Schnider G. Spontaneous utero-ovarian vessel rupture during pregnancy: three case reports and a review of the literature. *Obstet Gynecol.* 1987; 69: 474–6.
21. Giudice L.C., Evers J.L.H., Healy D.L. *Endometriosis: Science and Practice.* Wiley-Blackwell, A John Wley & Sons, Ltd., Publication; 2012.
22. Goldenberg R.L., Culhane J.F., Iams J.D., Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008; 371: 75–84.
23. Hadfield R.M., Lain S.J., Raynes-Greenow C.H., Morris J.M., Roberts C.L. Is there an association between endometriosis and the risk of pre-eclampsia? A population based study. *Hum Reprod.* 2009; 24: 2348–52.
24. Healy D.L., Breheny S., Halliday J., Jaques A., Rushford D., Garrett C., Talbot J.M., Baker H.W. Prevalence and risk factors for obstetric haemorrhage in 6730 singleton births after assisted reproductive technology in Victoria Australia. *Hum Reprod.* 2010; 25: 265–74.
25. Helmerhorst F.M., Perquin D.A., Donker D., Keirse M.J. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ.* 2004; 328: 261.
26. Inoue T., Moriwaki T., Niki I. Endometriosis and spontaneous rupture of utero-ovarian vessels during pregnancy. *Lancet.* 1992; 340: 240–1.
27. Ismail K.M., Shervington J. Hemoperitoneum secondary to pelvic endometriosis in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 1999; 67: 107–8.
28. Juang C.M., Chou P., Yen M.S., Twu N.F., Horng H.C., Hsu W.L. Adenomyosis and risk of preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol.* 2007; 114: 165–9.
29. Karck U., Reiser F., Schafer W., Zahradnik H.P., Breckwoldt M. PGE2 and PGF2 alpha release by human peritoneal macrophages in endometriosis. *Prostaglandins.* 1996; 51: 49–60.
30. Katorza E., Soriano D., Stockheim D., Mashiach R., Zolti M., Seidman D.S., Schiff E., Goldenberg M. Severe intraabdominal bleeding caused by endometriotic lesions during the third trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 197(5): 501.e1–4.
31. Kortelahti M., Antilla M.A., Hippelainen M.I., Heinonen S.T. Obstetric outcome in women with endometriosis — a matched case-control study. *Gynecol Obstet Invest.* 2003; 56: 207–12.
32. Lessey B.A., Castelbaum A.J. Integrins in the endometrium of women with endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995; 102: 347–8.
33. Leyendecker G., Kunz G., Herbertz M. et al. Uterine peristaltic activity and the development of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2004; 1034: 338–55.
34. Lockwood C.J., Krikun G., Caze R., Rahman M., Buchwaldeer L.F., Schatz F. Decidual cell-expressed tissue factor in human pregnancy and its involvement in hemostasis and preeclampsia-related angiogenesis. *Ann N Y Acad Sci.* 2008; 1127: 67–72.
35. Martínez-Conejero J.A., Morgan M., Montesinos M., Fortuño S., Meseguer M., Simón C., Horcajadas J.A., Pellicer A. Adenomyosis does not affect implantation, but is associated with miscarriage in patients undergoing oocyte donation. *Fertil Steril.* 2011; 96 (4): 943–50.
36. Matalliotakis I., Cakmak H., Dermizaki D., Zervoudis S., Goumenou A., Fragouli Y. Increased rate of endometriosis and spontaneous abortion in an in vitro fertilization program: no correlation with epidemiological factors. *Gyn. Endocrin.* 2008; 24 (4): 194–8.
37. Matorras R., Rodriguez F., Gutierrez de Teran G., Pijoan J.I., Ramon O., Rodriguez-Escudero F.J. Endometriosis and spontaneous abortion rate: a cohort study in infertile women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998; 77: 101–5.
38. Melin A., Sparen P., Persson I., Bergqvist A. Endometriosis and the risk of cancer with special emphasis on ovarian cancer. *Hum Reprod.* 2006; 21: 1237–42.
39. Metzger D.A., Olive D.L., Stohs G.F., Franklin R.R. Association of endometriosis and spontaneous abortion: effect of control group selection. *Fertil Steril.* 1986; 45: 18–22.
40. Moen M.H., Muus K.M. Endometriosis in pregnant and non-pregnant women at tubal sterilization. *Hum Reprod.* 1991; 6: 699–702.

41. O'Leary S.M. Ectopic decidualization causing massive postpartum intraperitoneal hemorrhage. *Obstet Gynecol.* 2006; 108: 776–9.
42. Romundstad L.B., Romundstad P.R., Sunde A., von Durin V., Skjaerven R., Vatten L.J. Increased risk of placenta previa in pregnancies following IVF/ICSI; a comparison of ART and non-ART pregnancies in the same mother. *Hum Reprod.* 2006; 21: 2353–8.
43. Santos T.M.V., Pereira A.M.G., Lopes R.G.C. Depes Dde B. Lag time between onset of symptoms and diagnosis of endometriosis. *Einstein.* 2012; 10 (1): 39–43.
44. Smithers P.R., Halliday J., Hale L., Talbot J.M., Breheny S., Healy D. High frequency of cesarean section, antepartum hemorrhage, placenta previa, and preterm delivery in in-vitro fertilization twin pregnancies. *Fertil Steril.* 2003; 80: 666–8.
45. Stephansson O., Kieler H., Granath F., Falconer H. Endometriosis, Assisted Reproduction Technology, and Risk of Adverse Pregnancy Outcome. *Human Reproduction.* 2009; 24 (9): 2341–7.
46. Taylor H.S., Bagot C., Kardana A., Olive D., Arici A. HOX gene expression is altered in the endometrium of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 1999; 14: 1328–31.
47. Ueda Y., Enomoto T., Miyatake T, Fujita M., Yamamoto R., Kanagawa T., Shimizu H., Kimura T. A retrospective analysis of ovarian endometriosis during pregnancy. *Fertil Steril.* 2010; 94: 78–84.
48. Vercellini P., Parazzini F., Pietropaolo G., Cipriani S., Fratantuolo M.P., Fedele L. Pregnancy outcome in women with peritoneal, ovarian and rectovaginal endometriosis: a retrospective cohort study. *BJOG.* 2012; DOI: 10.1111/j.1471-0528.2012.03466.x.
49. Zondervan K.T., Cardon L.R., Kennedy S.H. What makes a good case-control study? Design issues for complex traits such as endometriosis. *Hum Reprod.* 2002; 17: 1415–23.

■ Адреса авторов для переписки

Денисова Валентина Михайловна — к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом УЗИ с клиникой. ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова; врач акушер-гинеколог научно-консультативного отделения ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта». 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8.

E-mail: valyik@mail.ru.

Ярмолинская Мария Игоревна — д. м. н., ведущий научный сотрудник отдела эндокринологии репродукции. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта», руководитель Центра «Диагностики и лечения эндометриоза»; профессор кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава РФ. 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

E-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com.

Denisova Valentina Mikhailovna — PhD, assistant of department of Obstetrics and Gynecology First Saint-Petersburg State Medical University; obstetrician-gynecologist of outpatient department of FSBSI “Ott’s Scientific Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproduction”. 197022, St Petersburg, L’va Tolstogo, 6/8, Russia.

E-mail: valyik@mail.ru.

Yarmolinskaya Marya Igorevna — leading research assistant of department of endocrinology of reproduction, Doctor of medical sciences, head of center “Diagnostics and treatment of endometriosis” FSBSI “Ott’s Scientific Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproduction”; prof. Department of obstetrics and gynecology North-Western state medical University named after I. I. Mechnikov. 199034, St Petersburg, Mendeleevskaya line, 3, Russia. **E-mail:** m.yarmolinskaya@gmail.com.