

Эндометриоз у пациенток с отсроченной беременностью, страдающих бесплодием

¹П.Н. Веропотвелян, ²И.В. Гужевская, ¹Н.П. Веропотвелян

¹«Республиканский центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

²Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

На основании данных литературы и собственных исследований изучены возможные причины развития бесплодия у пациенток с отсроченной беременностью на фоне эндометриоза. Определяющими являются возраст женщины, овариальный резерв, длительность бесплодия, анатомо-функциональное состояние маточных труб и результаты спермограммы.

В случае невозможности естественного зачатия при неудовлетворительных результатах исследования спермы или наличия трубного фактора бесплодия необходимо сразу проведение ВРТ.

Ключевые слова: эндометриоз, бесплодие.

Эндометриоз относится к наиболее распространенным заболеваниям, частота которого увеличивается с возрастом пациенток. Частота этого заболевания в популяции составляет от 15 до 70% у пациенток репродуктивного возраста и до 50% у обследующихся по поводу бесплодия. Наружно-внутренний генитальный эндометриоз является наиболее частым заболеванием репродуктивной сферы, протекающим с хроническим тазовым болевым синдромом. Так, по данным Sanaz Memarzadeh и соавторов [41], эндометриоз диагностируют у 53% подростков с тазовой болью, достаточно сильной, чтобы стать показанием для хирургического вмешательства. Данная патология – самая частая причина госпитализации женщин в возрасте от 15 до 44 лет [41]. Эндометриоз крайне редко наблюдается у женщин в постменопаузе. Как правило, это заболевание поражает исключительно женщин репродуктивного возраста. Важным фактором, определяющим благополучие репродуктивной функции и успех лечения бесплодия, является возраст женщин.

Первые признаки угасания репродуктивной функции появляются у женщин в 27–28 лет, когда статистически достоверно начинает повышаться базальный уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), снижается частота зачатия, рассчитанная на один менструальный цикл. Более выраженный сниженный репродуктивный потенциал отмечается у пациенток в возрасте старше 35 лет, а к 45 годам репродуктивная способность приближается к нулю [1]. Это объясняется тем, что в этом возрасте истощен резерв яичников, очень низкий уровень антимюллера гормона (АМГ), высокий уровень ФСГ. Предложены и изучены многочисленные тесты, включая тесты функциональной диагностики яичников, гормональные исследования, биофизические тесты, биопсия яичников и стимуляция функции яичников в циклах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

По данным S. Gupta и соавторов [2], связь эндометриоза с бесплодием менее изучена, хотя клинически бесплодие при данном заболевании встречается очень часто. Лечение пациенток с эндометриозом как причиной бесплодия проводится как хирургическим путем, так и медикаментозно. Л.В. Адамьян и соавторы [3] считают, что хирургический метод в лечении эндометриоза является первостепенным, но не всегда достаточным: у 20–30% больных с распространенными формами эндометриоза возникает рецидив заболевания.

Несмотря на более чем столетний период с момента появления первых сообщений об эндометриозе (van Rokitansky, 1860), этиология и патогенез заболевания продолжают оставаться предметом споров и научных исследований. Одной из наиболее распространенных является имплантационная теория, впервые описанная J. Sampson, согласно которой происходит ретроградный заброс в брюшную полость клеток эндометрия [5]. Теория ретроградного тока менструальной крови была предложена в 1920-е годы. Согласно данной гипотезе, эндометриоз возникает в результате отщепления жизнеспособных участков эндометрия во время менструации и прохождения их через маточные трубы в брюшную полость. Попадая в полость таза, ткань имплантируется на серозной поверхности и разрастается в очаги эндометриоза. Эта теория раскрывает влияние эндометриодных очагов на свойства перитонеальной жидкости, окружающей органы брюшной полости.

Исследования E. Cicinelli и соавторов [6] показали, что перитонеальная жидкость содержит фолликулярную жидкость, которая попадает в нее при овуляции. При естественном зачатии оплодотворение ооцитов происходит в ампулярном отделе маточной трубы, в непосредственной близости от яичника. Как указывают О.Н. Логинова и М.М. Сонова [7], ампулярный отдел маточной трубы широко открыт в брюшную полость, тем самым он со всех сторон окружен перитонеальной жидкостью, свойства которой могут оказывать влияние на процесс оплодотворения.

L. Schulke и соавторы [8] отмечают, что в перитонеальной жидкости при эндометриозе вследствие воспалительных изменений происходят следующие процессы: пролиферация, активация и фагоцитарная дисфункция макрофагов. По мнению Г.Т. Сухих и соавторов [9], повышается секреция провоспалительных факторов и факторов ангиогенеза, увеличивается количество клеток – натуральных киллеров и Т-лимфоцитов, а также происходит нарушение их функции, включающее снижение цитотоксической активности.

Исследования de D. Ziegler и соавторов [10] показали, что перитонеальная жидкость пациенток, страдающих эндометриозом, подавляет активность сперматозоидов в основном за счет активности макрофагов. Кроме того, напрямую на свойства сперматозоидов влияют интерлейкины-1 и -6 [11]. У пациенток, страдающих эндометриозом, перитонеальная жидкость препятствует взаимодействию сперматозоида с ооцитом, снижает соединительные свойства сперматозоида с прозрачной перегородкой ооцита вследствие воздействия фактора некроза опухоли (ФНО- α), интерлейкина-1L-1, ингибирующего миграцию фактора, а также RANTES цитокинов [12].

А. Погга и соавторы [13] сообщают, что окислительный стресс ингибирует акросомальную реакцию и слияние сперматозоидов с ооцитом. В зависимости от локализации различают экстрагенитальный и генитальный эндометриоз. Генитальный эндометриоз, в свою очередь, делится на наружный и внутренний (аденомиоз). Наружный эндометриоз – это расположение эндометриодных гетеротопий на брюшине малого таза, в яичниках, ретроцервикально и во влагалищ-

ной части шейки матки, во влагалище и др. Внутренний эндометриоз – врастание эндометриоидных имплантатов в толщу эндометрия.

Анатомические нарушения взаимоотношений органов малого таза являются наиболее доказанной и изученной причиной бесплодия при наружном эндометриозе [13]. Совершенно понятно, в чем причина бесплодия, когда придатки находятся в едином конгломерате, яичник полностью окутан спайками, а маточные трубы неоднократно фиксированы в области фимбриального отдела многочисленными спайками.

Естественно, бесплодие обусловлено при данном варианте непроходимыми барьерами между яйцеклеткой и сперматозоидом и нарушением функции как яичников, так и маточных труб. Как высказываются исследователи I.M. Matalliotakis и соавторы [14], даже минимальный спаечный процесс при наружном эндометриозе может вызывать развитие инфертильности за счет изменения баланса в системе цитокинов (IL-2, -6, -8, ФНО- α).

Как известно, эндометриоз вызывает местное воспаление, нарушения в фибринолитической системе, а именно: снижение тканевого активатора плазмогена (tPA), повышение ингибитора активатора плазминогена (PAI), в результате чего происходит образование плотных фибриновых нитей, являющихся ключевым фактором в развитии спаечного процесса [15].

При эндометриозе в яичниках образуются эндометриоидные кисты, или эндометриомы, которые уменьшают количество функциональной яичниковой ткани, снижая овариальный резерв пациентки [16]. Несмотря на то что до наступления времени не выработана оптимальная тактика хирургического лечения эндометриоза, многими авторами [1, 3, 10, 17] отмечается, что любое хирургическое вмешательство может повлечь за собой снижение функции яичников.

В норме физиологическое уменьшение количества фолликулов в яичниках, происходящее в течение всей жизни женщины, до 37 лет не уменьшает шанс наступления беременности. Однако, согласно исследованиям ряда авторов [10, 16], это снижение может наступить и в более раннем возрасте при наличии различных заболеваний яичников, в частности эндометриоза.

Дисфункция фолликулогенеза, характеризующаяся данными о количестве оставшихся фолликулов и о том, как это сниженное количество влияет на репродуктивную функцию, позволяет оценить овариальный резерв каждой пациентки [1]. В практике врачей используются следующие методы оценки овариального резерва: определение концентрации ФСГ на 3-й день менструального цикла и количества антральных фолликулов, подсчитанных с помощью УЗИ, а также исследование АМГ, который продуцируется преантральными фолликулами в яичнике. Причем его концентрация не зависит от дня менструального цикла и от получаемого в этот момент гормонального лечения пероральными контрацептивами. Поэтому, по мнению исследователей [1, 7], измерение концентрации АМГ можно проводить в любой день менструального цикла и независимо от длительности и типа принимаемой пациенткой гормональной терапии.

Ряд авторов [1, 10] показывают, что в некоторых исследованиях в случае эндометриоза у женщин с бесплодием концентрация АМГ чаще всего снижена. Вопрос о возможном влиянии эндометриоза яичников на качество ооцитов, несмотря на постоянные исследования в этой области, продолжает оставаться предметом дискуссии. А. Fanconier и соавторы [18, 10] выявили снижение фертильности у пациенток с эндометриомами. А. L. Streuli и соавторы [19], наоборот, считают, что качество ооцитов при эндометриозе не снижается, так как количество наступивших беременностей у

пациенток с эндометриозом, даже при сниженном ответе на контролируемую яичниковую стимуляцию, такое же, как у остальных.

При воспалительных изменениях эндометрия и нарушении васкуляризации слизистой оболочки матки [20] ухудшается состояние рецепторов стероидных гормонов [21]. Как отмечает В.П. Баскаков [22], до 15% женщин с наружным эндометриозом страдают полипозом и гиперплазией эндометрия.

В проведенных исследованиях R. Као и соавторов [24] показано, что это в свою очередь приводит к нарушению таких процессов, как адгезия зародыша, имплантация, апоптотический ответ, прогестероновая рецепция, неангиогенез, эмбриотоксичность, ароматазная активность РНК.

Из работы С. Tomassetti и соавторов [25] явствует, что нарушение процессов имплантации, эмбриогенеза и плацентации при наружном эндометриозе расценивается также, как следствие повышенной выработки иммуноглобулинов класса G к Laminin-I – многофункциональному гликопротеину базальной мембраны эндометрия. По мнению K. Barnhart и соавторов [26], эти изменения объясняют неудачу при репродуктивных технологиях. Эти авторы показали, что даже при экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО) шанс наступления беременности (оплодотворения и зачатия) значительно ниже у пациенток с эндометриозом, и чем тяжелее стадия процесса, тем ниже шанс забеременеть.

Несмотря на то что мы упоминаем о роли цитокинов при эндометриозе, в этом плане представляют интерес исследования L.V. Martinez и соавторов [27], которые рассматривают одну из основных причин бесплодия при эндометриозе как нарушение цитокиновых систем эндометрия. Это объясняется тем, что у пациенток с наружным эндометриозом отмечается сниженная плотность рецепторов пролактина в эндометрии и гетеротопиях и диссонанс в системе интегринов, который проявляется снижением содержания β -3-интегрина и значительным повышением уровня ICAM-белка [23]. Однако, по исследованиям K. Thomas и других [28], это неспецифично для эндометриоза, так как наблюдается и при трубном факторе, и при бесплодии неясного генеза.

В публикации R. Druckmann и соавторов [29] сообщается о том, что при эндометриозе изменен уровень инсулиноподобного фактора роста (IGF). Его содержание повышено в сыворотке крови и снижено в эндометрии, что также может быть причиной бесплодия, так как молекула IGF запускает процессы инвазии тканей эмбриона в подлежащий децидуальный эндометрий. Нарушения секреции IGF заканчиваются осложнениями течения беременности: самопроизвольными выкидышами, развитием гестоза, а также возникновением дефектов зародыша [28].

Из проведенного нами обзора литературы видно, что эндометрий при наружном эндометриозе обладает неадекватной реакцией, имеет эмбриотоксические свойства, подвергается аутоиммунной агрессии [30, 31], что приводит к нарушениям имплантации, нидации, плацентации и эмбриогенеза. Однако не все авторы согласны с этим мнением; как указывают S.N. Norenstedi и соавторы [32, 40], у пациенток с наружным эндометриозом и у фертильных женщин нет никаких различий в процессах имплантации и течения самой беременности.

Как указывают ряд исследователей [32, 33], немаловажную роль имеют генетические и хромосомные нарушения в ооцитах при эндометриозе, приводящие к снижению качества гамет и нарушению имплантации зародыша. При наличии эндометриоидных кист наблюдается снижение числа примордиальных фолликулов [34].

В эндометрии пациенток с эндометриозом отмечается генетическая дисфункция, которая выражается в различиях по экспрессии более чем 90 генов и приводит к нарушению

синтеза такого регуляторного белка, как гликоделин, и других эндометриальных белков, интегринов, трансфераз, интерлейкинов при видимой нормальной гистологической картине [23, 24].

Как одна из основных причин бесплодия при эндометриозе рассматриваются гормональные нарушения. D. De Ziegler и соавторы [10, 35], основываясь на 25-летнем опыте работы в области ВРТ, показали, как чувствительность эндометрия, зависящая от гормонов, влияет на имплантацию. Так, у пациенток с удаленными по различным причинам яичниками или при отсутствии их функциональной активности, в частности, у реципиентов донорских яйцеклеток при ЭКО, экзогенного эстрадиола и прогестерона достаточно для достижения первичной чувствительности эндометрия.

Известно, что эндометрий при эндометриозе (эктопический эндометрий полости матки) поврежден, изменен [3,17], соответственно возникает вопрос о нормальной или измененной чувствительности эндометрия при данном заболевании. Данные литературы демонстрируют, что изменения эндометрия у пациенток с эндометриозом не зависят от уровня циркулирующих в крови гормонов, от концентрации эстрадиола и прогестерона (концентрация которых в большинстве случаев является нормальной).

В самом эндометрии, наоборот, происходят обратные изменения этих гормонов: связанная с воспалительными изменениями локальная (*in situ*) продукция эстрадиола и явная устойчивость к воздействию прогестерона [10, 16].

Немаловажную роль в развитии болевого синдрома играет увеличение выработки простагландинов в эндометриодных гетеротопиях, в связи с чем возникает местный сосудистый спазм и гипоксия тканей, нарушается двигательная активность маточных труб и матки, усиливаются ее сокращения. Тазовая боль у 15–20% пациенток бывает не связана с менструальным циклом, принимает постоянный характер. Это обусловлено сопутствующим воспалительным процессом, развивающимся в пораженных эндометриозом органах и тканях.

Простагландины (Пг) E_2 и $F_{2\alpha}$, как известно, продуцируются в матке во время менструаций. При эндометриозе отмечается нарушенная продукция Пг в эктопическом эндометрии. Исследования M. Verbcic свидетельствуют, что активация циклоксигеназы-2 (ЦОГ-2) и Пг E_2 проходит под воздействием интерлейкина-1 и других цитокинов, продуцируемых макрофагами [36]. Основным моментом у пациенток с эндометриозом является активация фактора I стероидогенеза. Фактор транскрипции увеличивает активность Пг E_2 , стимулирующего выработку CYP19A1 (кодирующий ароматозу, трансформирующий тестостерон в эстрадиол) посредством повышения активности промотора (с англ. Promoter – активатор) 2A типа CYP19A1 [10, 36].

По мнению H. Dassen и соавторов [37], этот процесс способствует локальной продукции эстрадиола, что, возможно, нарушает перистальтическую активность миометрия. G. Leyendecker и другие [38] отмечают, что локальная продукция эстрадиола может служить причиной локальной резистентности к прогестерону. При эндометриозе в эктопическом эндометрии резко повышено количество макрофагов и дендритных клеток. Как разъясняет L. Schulke и соавторы [8], эти клетки являются первичным источником цитокинов – IL-6, -8, -10, трансформирующего фактора роста и ФНО- α , что инициирует активацию ЦОГ-2 и продукцию нейротрофических факторов – фактора роста нервов и нейротрофического фактора головного мозга.

У пациенток с эндометриозом нейротрофический фактор головного мозга является причиной развития чувствительности α -адренергических и холинергических волокон в функциональных очагах эндометрия. Такой же процесс происходит в брюшине и в глубоких инфильтративных очагах [10]. Подавление функции яичников агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) или применяемого в этот момент гормонального лечения корректирует эти изменения в эндометрии [1, 16]. Т.А. Назаренко [1] считает, что этот эффект может быть использован для повышения эффективности применяемых методов ВРТ после яичниковой супрессии α -ГнРГ.

Длительность терапии, необходимой для нормализации эндометрия при эндометриозе, до конца не определена [7]. В течение менструального цикла рецепторы к прогестерону развиваются в фолликулярную фазу под действием эстрадиола. Этот процесс необходим для антипролиферативного и стимулирующего дифференцировку воздействия прогестерона на эндометриодные железы и строму в течение фазы желтого тела [10]. Ситуация у пациенток с эндометриозом выходит за рамки этого процесса. У таких пациенток вырабатывается резистентность ко всем биохимическим эффектам прогестерона, что, возможно, является результатом изменений в изоформах рецепторов к прогестерону [10].

Все выше приведенные факторы стали обоснованием для проведения собственных исследований, ставивших целью решение вопроса эффективности проводимой терапии у пациенток с отсроченной беременностью, страдающих эндометриозом. В исследование были включены 37 пациенток с бесплодием на фоне наружного эндометриоза. Возраст пациенток колебался от 29 до 38 лет.

Для исключения искажающего влияния других факторов на полученные результаты мы исходно не включали в исследование пациенток, у которых с наружным эндометриозом сочетались: перенесенные в прошлом операции на яичниках; деформирующие полость матки миоматозные узлы, локализующиеся интерстициально (при их размерах более 2 см) или в подслизистом слое; с синдромом поликистозных яичников; с гормонально подтвержденной гиперпролактинемией; признаками некомпенсированного гипо- или гипертиреоза; с наличием фактора мужского бесплодия, обусловленного патологией спермы у супруга.

При отборе пациенток использовали общепринятые клинико-диагностические методы: стандартный опрос, объективное гинекологическое и терапевтическое обследование, УЗ-исследование яичников и матки, определение гормонов – регуляторов репродуктивной системы: базальные уровни, ФСГ, ЛГ, АМГ, эстрадиола, прогестерона и тестостерона.

Всем 37 пациенткам, по их настойчивой просьбе, проводилась инсеминация спермой мужа. Предварительно обязательно оценивали овариальный резерв. Изучалась эффективность проведения ФСГ-стимуляции. После проведения внутриматочной инсеминации проводилась стимуляция овуляции с помощью ФСГ (гонал-Ф, менопаузальный гонадотропин).

Положительный эффект лечения ассоциированного с эндометриозом бесплодия был у 2 (5,4%) пациенток в возрасте 29 лет и 31 года. Следовательно, эффективность этих процедур у наших пациенток оказалась низкой.

Как известно, лечебно-диагностическая лапароскопия является обязательным методом диагностики и первым этапом лечения наружного генитального эндометриоза у женщин с бесплодием. 17 (45,9%) пациенткам лечение проводили с применением лапароскопии, у 9 (24,3%) диагностирована I–II стадия эндометриоза с отсутствием спаечного процесса в органах малого таза. Этим женщинам назначались эстроген-гестагенные препараты.

Уже с первых месяцев лечения препаратом Линдинетом-20 (гестаген, обладающий высокой селективностью в отношении рецепторов эндометрия и максимальной биологической активностью в сочетании с выраженным прогестагенным эффектом, оказывает антиминералокортикоидное и антиандрогенное действие) отмечено исчезновение симптомов дисменореи в основном за счет подавления овуляции и снижения уровня эндогенных эстрогенов и простагландинов.

После лапароскопии Линденет-20 назначался по стандартной схеме: с 1-го дня менструального цикла по 1 таблетке после еды в течение 21 дня. После 7-дневного перерыва проводились повторные курсы. Такая терапия рекомендуется в течение 6–9 мес непрерывно и зависит от стадии эндометриоза и его вида (наружный или внутренний). Последующий перерыв для наступления беременности составляет 5–10 мес.

У 8 (21,6%) пациенток при применении оперативной лапароскопии обнаружены кисты небольших размеров, им проводили резекцию яичников в пределах здоровых тканей с вылушиванием капсулы кисты и дополнительной обработкой ее ложа с помощью биполярного коагулятора. Одновременно у 3 из 8 пациенток удаляли очаги эндометриоза, обнаруженные у 2 – на брюшине и у 1 – на крестцово-маточных связках. И еще у 4 из 8 женщин выполняли разъединение спаек и сращений в области придатков матки.

В послеоперационный период отслеживали частоту спонтанной беременности, при этом применяли заместительную гормональную терапию. В итоге беременность наступила у 2 из 9 женщин, у которых диагностирован эндометриоз I–II стадии, через 5 мес у пациентки 31 года и через 8 мес у женщины в возрасте 30 лет.

Таким образом, на вероятность наступления беременности у пациенток с отсроченной беременностью после хирургического лечения эндометриозидных кист яичников неблагоприятное влияние оказывает спаечный процесс и как необходимость – выполнение двусторонних вмешательств на яичниках. Учитывая невозможность естественного зачатия, 13 пациенткам предложено ЭКО, при этом у 7 наступила беременность, правда, 3 пациенткам в возрасте 37–38 лет произведен перенос эмбриона, полученного в результате оплодотворения донорской яйцеклетки спермой мужа.

Эффективность лечения у 7 из 13 пациенток с отсроченной беременностью после ЭКО была значительно выше, чем у пациенток, которым проводилась внутриматочная инсеминация и хирургические методы лечения – лапароскопически.

Сегодня не вызывает сомнений перспективность направления медицины, основанной на использовании ВРТ – ЭКО. Но перед принятием такого решения необходимо оценить овариальный резерв: если он снижен или женщина старше 38 лет, или бесплодие длительное, необходимо сразу, без хирургического лечения, использовать методы ВРТ.

Согласно данным проведенного обзора, результатам собственных исследований и множества других [7, 10, 16, 35], в случае невозможности естественного зачатия при неудовлетворительных результатах исследования спермы или наличии трубного фактора бесплодия, необходимо сразу использовать ВРТ. Приведенный обзор причинных факторов эндометриоза показывает, что изменения, происходящие в эктопическом эндометрии у пациенток с эндометриозом, изменяют свойства нормальных эндометриозидных кист.

Эндометриоз развивается не только вследствие ретроградной менструации. Как указывают G. Balletti и соавторы [39], возможно, основным в его происхождении являются свойства эндометриозидных клеток распространяться по брюшной полости, имплантироваться и пролиферировать. Вот такая новая идея автора опровергает длительно существовавшую лидирующую теорию происхождения эндометри-

оза – теорию J. Sampson (1920). Последующие исследования подтвердили, что у женщин с нормальной проходимостью маточных труб ретроградный ток крови во время менструации наблюдается в норме, и, несмотря на то что большинство пациенток менструируют, только у некоторых из них развивается эндометриоз [7].

Endometriosis in patients with a deferred pregnancy who suffer from sterility P.N. Veropotvelyan, I.V. Guzhevskaya, N.P. Veropotvelyan

On the basis of the literature data and own investigations possible causes of sterility development in patients with a deferred pregnancy on the background of endometriosis are underlined. The determinant factor is the woman's age, ovarian reserve, the duration of sterility, anatomo-functional state of the Fallopian tubes and the results of spermatogram.

In case of impossibility of the natural conception with unsatisfactory results of the sperm investigation or the presence of the tube factor an immediate performance of VPT is recommended.

Key words: endometriosis, sterility.

ЛИТЕРАТУРА

1. Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г. Бесплодие и возраст. Пути решения проблемы. – М., 2010.
2. Gupta S., Goldberg J.M., Aziz N. et al. Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility// Fertil Steril. 2008; 90:247–257.
3. Адамьян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы. – М.: Медицина, 2006.
4. Koninckx P.R., Kennedy S.H., Barlow D.H. Pathogenesis of endometriosis: the role of peritoneal fluid// Gynecol Obstet Invest. – 1999. – V. 47:1. – P. 23–33.
5. Sampson J.A. Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation// Am J Pathol. 1927. – Vol. 3. – № 2. – P. 93–110.43.
6. Cicinelli E., Einer-Jensen N. Hunter et al. Peritoneal fluid concentrations of progesterone in women are higher close to the corpus luteum compared with elsewhere in the abdominal cavity// Fertility and Sterility. – V. 92. – P. 306–310.
7. Логинова О.Н., Сонова М.М. Эндометриоз и бесплодие: патофизиология и тактика ведения // Рос. Вест. акуш.-гинеколог. – 2011. – № 6. – С. 47–53.
8. Schulke L., Berbic M., Manconi F et al. Dendritic cell populations in the eutopic and ectopic endometrium of women with endometriosis// Hum Reprod. – 2009. – V. 24. – P. 1695–1703.
9. Сухих Г.Г., Сотникова Н.Ю., Анцеферова Ю.С. и др. Продукция цитокинов иммунокомпетентными клетками перитонеальной жидкости у женщин с наружным эндометриозом // Бюл. экпер. биол. и мед. – 2004. – № 137. – С. 568–571.
10. de Ziegler D., Borghese B., Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management// Lancet. – 2010. – V. 376. – P. 730–738.
11. Yoshida S., Harada T., Iwabe T. et al. A combination of interleukin-6 and its soluble receptor impairs sperm motility: implications in infertility associated with endometriosis// Hum Reprod. – 2004. – V. 19. – P. 1821–1825.
12. Barbonetti A., Vassallo M.R., Antonangelo C. et al. RANTES and human sperm fertilizing ability: effect on acrosome reaction and sperm/oocyte fusion// Mol Hum Reprod. – 2008. – V. 14. – P. 387–391.
13. Fujishita A., Khan K.N., Masuzaki H., Ishimaru T. Influence of pelvic endometriosis and ovarian endometrioma on fertility// Gynecol Obstet Invest. – 2002. – V. 53 Suppl 1. – P. 40–45.
14. Metalliotakis I.M., Athanassakis I., Goumenou A.G. The possible anti-inflammatory role of circulating human leukocyte antigen levels in women with endometriosis after treatment with danazol and leuprorelin acetate depot// Mediators Inflamm. – 2001. – V. 10(2). – P. 75–80.
15. Aaron S.C.B., Cohen P.A., Gower A. et al. Statins (HMG-CoA reductase inhibitors) decrease postoperative adhesions by increasing peritoneal fibrinolytic activity // Ann Surg. – 2007. – Vol. 245, № 2. – P. 185–186.
16. Taylor R.N., Lebovic D.I. Endometriosis. In: Strauss J.F., Barbieri R., eds. Ven and Jaffe's reproductive endocrinology: physiology and clinical management// New York Elsevier. – 2009. – P. 577–595.
17. Akoum A., Akoum A.I., Lemay A. et

- al. Imbalance in the peritoneal levels of interleukin 1 and its decoy inhibitory receptor type II in endometriosis women with infertility and pelvic pain// Fertil Steril. – 2008. – V. 89. – P. 1618–1624.
18. Fanconier A., Chaphon C. Endometriosis and pelvic pain: Epidemiological evidence of the relationship and implications// Hum Reprod Update. – 2005. – V. 11. – P. 595–606.
19. Streuli L., Fraise T., Pillet C. et al. Serum anti-mullerian hormone levels remain stable throughout the menstrual cycle and after oral or vaginal administration of synthetic sex steroids// Fertil Steril. – 2008. – V. 90. – P. 395–400.
20. Dokras A., Habana A., Giraldo J., Jones E. Secretion of inhibin B during ovarian stimulation is decreased in infertile women with endometriosis// Fertil Steril. – 2000. – V. 74:1. – P. 35–40.
21. Pellicer A., Navarra J., Bosch E. et al. Endometrial quality in infertile women with endometriosis// Ann N.Y. Acad. Sci. – 2001. – V. 943. – P. 122–130.
22. Баскаков В.П. Клиника и лечение эндометриоза. – Л: Медицина, 1990. – 238 с.
23. Герасимов А.М. Причины бесплодия при наружном эндометриозе //Рос.вест.акуш.-гинек. – 2008. –№1. – С 24–28.
24. Kao L.C., Germeyer A., Tulac S. et al. Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility// Endocrinology. – 2003. – V. 144:7. – P. 2870–2881.
25. Tomassetti C., Meuleman C., Pexsters A. et al. Endometrial and recurrent miscarriage and implantation failure: is there an immunological link?// Reprod Biomed Online. – 2006. – V. 13:1. – P. 58–64.
26. Barnhart K., Dunsmoor-Su R., Coutifaris O. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. Fertil Steril. 2002; 77:1148–1155.
27. Martinez L.B., Leyva M.Z., Romero I.C. Prolactin receptor in human endometrial tissues. Acta Obstet Gynecol Scand 2002;81:1:5–10.
28. Thomas K., Thomson A.J., Wood S.J. et al. Endometrial integrin expression in women undergoing IVF and ICSI: a comparison of the two groups and fertile controls// Hum Reprod. – 2003. – V. 18:2. – P. 364–369.
29. Druckmann R., Rohr U.D. IGF-1 in gynaecology and obstetrics: update 2002// Maturitas. – 2002. – V. 41; Suppl 1. – P. 65–83.
30. Brosens I., Campa R., Gordts S. Reproductive disorders affecting fertility in endometriosis// Reprod Biomed Online. – 2002. – V. 4: Suppl. – P. 359–363.
31. Inagaki J. Sugiura-Ogasawara M, Nomizu M. et al. An association of IgG anti-laminin-1 autoantibodies with endometriosis in infertile patients// Hum Reprod. – 2003. – V. 18(3). – P. 544–549.
32. Norenstedi S.N., Linderth-Nagy C., Bergendal A. et al. Reduced developmental potential in oocytes from women with endometriosis// J Assist Reprod Genet. – 2001. – V. 18: 12. – P. 644–649.
33. Вдовиченко Ю.П., Веропотвелян П.Н., Веропотвелян Н.П., Панащенко А.Н. Некоторые наследственные и гормональные аспекты эндометриоза //Репрод.здор.жен. – 2005. – №3. – С. 72–76.
34. Ulcova-Gallova Z., Bouse V., Svabek L. et al. Endometriosis in reproductive immunology// Am J Reprod Immunol. – 2002. – V. 47:5. – P. 269–274.
35. de Ziegler D., Romoscanu I., Ventura P. et al. The uterus and in vitro fertilization// Clin Obstet Gynecol. – 2006. – V. 49. – P. 93–116.
36. Berbic M., Schulke I., Markham R. et al. Macrophage expression in endometrium of women with and without endometriosis// Hum Reprod. – 2009. – V. 24. – P. 325–332.
37. Dassen H., Punyadeera C., Kamps R. Estrogen metabolizing enzymes in endometrium and endometriosis// Hum Reprod. – 2007. – V. 22:31. – P. 48–3158.
38. Leyendecker G., Wildt L., Mall G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair// Arch Gynecol Obstet. – 2009. – V. 280. – P. 529–538.
39. Bulletti G., de Ziegler D., Setti P.L. et al. The patterns of uterine contractility in normal menstruating women: from physiology to pathology// Ann N.Y. Acad. Sci. – 2004. – V. 1034. – P. 64–83.
40. Navarro J., Garrido N., Remohi J., Pellicer A. How does endometriosis affect infertility?// Obstet Gynecol Clin North Am. – 2003. – V. 30:1. – P. 181–192.
41. Sanaz Memarzaden, MD; Kenneth N. Muse, Jr., MD; Michael D.F ox, MD. Эндометриоз //Акушерство и гинекология. Том II. Гинекология.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

НОВЫЙ АЛГОРИТМ ПРЕДСКАЗЫВАЕТ ПАЦИЕНТАМ БУДУЩИЕ БОЛЕЗНИ

Американские ученые под руководством Тайлера Мак Кормика (Tyler Mc Cormick) из Вашингтонского университета разработали алгоритм, позволяющий предсказать, чем заболит пациент в будущем, сообщает EurekAlert! Результаты этой работы опубликованы в журнале Annals of Applied Statistics.

Для разработки статистической модели исследователи изучили данные нескольких тысяч пациентов в возрасте от 40 лет, участвовавших в клинических испытаниях различных препаратов. В каждой истории болезни присутствовали данные обо всех заболеваниях пациента и препаратах, которые он принимал, а

также его демографические данные, такие как пол и расовая принадлежность.

Алгоритм под названием HARM (Hierarchical Association Rule Model) работает на основе одной из основных теорем теории вероятности - теоремы Байеса. Программа "смотрит", чем ранее болел пациент, и сравнивает его данные с историями болезни, в которых содержатся аналогичные симптомы. После этого алгоритм предсказывает, чем заболит пациент в будущем.

Отличия HARM от подобных ей статистических систем заключается в том, что она может предсказать заболевания при весьма скудной информации о пациенте. Кроме того,

алгоритм способен просчитать примерное время возникновения предсказанного заболевания.

В базе данных HARM собрано 1800 заболеваний, 1400 из которых статистически реже обнаруживаются у пациентов. "Алгоритм также может на основе симптомов, возникших у одного пациента, предсказать последовательность развития симптомов у другого больного. Например, если у пациента уже есть диспепсия (нарушение пищеварения) и боли в эпигастральной области, следующим симптомом может быть изжога", - цитирует слова МакКормика

Источник: zemladom.org