



Гутикова Л.В. ✉, Кухарчик Ю.В., Павловская М.А., Шульга А.В.
Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Медицинская профилактика невынашивания беременности у женщин с эндометриозом яичников в репродуктивном возрасте

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 30.05.2022
Принята: 13.06.2022
Контакты: klam4@mail.ru

Резюме

Под нашим наблюдением находились 63 пациентки с эндометриоидными кистами яичников и наличием репродуктивных планов, которым было проведено двухэтапное комбинированное лечение: лапароскопическая цистэктомия с последующим назначением противорецидивной терапии с учетом иммуногистохимических данных (матриксная металлопротеиназа-9, циклины B1 и D1, иммуногистохимический индекс). У пациентов, получавших агонисты гонадотропин-рилизинг гормона, частота рецидивов составила 16,67%, а 27,8% женщин забеременели, выносили и родили здоровых доношенных детей. Среди пациентов, получавших в послеоперационном периоде дидрогестерон и диеногест, частота рецидивов составила 13,6 и 17,39%, а частота наступления беременности и рождения детей – 63,6 и 73,9% соответственно. Ни у одной из забеременевших женщин не было зарегистрировано угроз прерывания беременности.

Ключевые слова: эндометриоидные кисты яичников, гормональное, противорецидивное лечение, лапароскопия, диеногест, дидрогестерон, агонисты гонадотропин-рилизинг гормона, беременность

Gutikova L. ✉, Kukharchyk Y., Pavlovskaya M., Shulga A.
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Medical Prevention of Miscarriage in Women with Ovarian Endometriosis in Reproductive Age

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 30.05.2022
Accepted: 13.06.2022
Contacts: klam4@mail.ru

Abstract

We observed 63 patients with endometrioid ovarian cysts and the presence of reproductive plans, who underwent a two-stage combined treatment: laparoscopic cystectomy followed by anti-relapse therapy taking into account immunohistochemical data (matrix metalloproteinase-9, cyclins B1 and D1, immunohistochemical index). In patients treated with gonadotropin-releasing hormone agonists, the relapse rate was 16.67% and 27.8% of women became pregnant, carried and gave birth of healthy full-term babies. Among patients treated in the postoperative period with dydrogesterone and dienogest, the recurrence rate was 13.6 and 17.39%, and the pregnancy and childbirth rates were 63.6 and 73.9%, respectively. None of the pregnant women had a threatened miscarriage.

Keywords: endometrioid ovarian cysts, hormonal, anti-relapse treatment, laparoscopy, dienogest, dydrogesterone, gonadotropin-releasing hormone agonists, pregnancy

■ ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия во многих странах мира отмечается рост гормонозависимой патологии репродуктивных органов. Эндометриоидное поражение яичников является медицинской и социальной проблемой. Эта патология не только неблагоприятно влияет на репродуктивную функцию, но и приводит к потере трудоспособности, снижает качество жизни. По данным литературы, частота эндометриоидных кист яичников у женщин, перенесших оперативное вмешательство по поводу кистозных образований яичников, колеблется в широких пределах – от 6 до 44% случаев [1–4].

Генитальный эндометриоз является одной из наиболее распространенных причин бесплодия и невынашивания беременности. Частота бесплодия при всех локализациях генитального эндометриоза примерно в 3–4 раза превышает частоту infertility в популяции, а частота самопроизвольного выкидыша (чаще в 1-м триместре) колеблется от 10 до 50% [5–7].

Основными жалобами при обращении женщин к гинекологу, как правило, являются бесплодие (40%), дисменорея (82,7–83,4%), болевой синдром (43,3–50%) [8–10].

Несмотря на большое количество публикаций, посвященных данной проблеме, на сегодняшний день не выработана единая тактика ведения пациенток репродуктивного возраста с эндометриоидными кистами яичников. Наиболее обсуждаемые в литературе вопросы касаются оценки эффективности различных методов лечения

(медикаментозный или хирургический), целесообразности назначения гормональных препаратов в качестве противорецидивной терапии, длительности их применения у данной категории пациенток [11–14].

Определенно, разногласия связаны с недостатком априорной информации, ведущей к тому, что принятие решений врачом на всех этапах лечения осуществляется в условиях некоторых неопределенностей, так как характеристики каждого пациента являются индивидуальными в соответствии с выраженностью патогенетических проявлений.

Следует отметить, что в настоящее время качественным образом изменился взгляд на патогенез неопластических заболеваний органов репродуктивной системы. Доминирование «дисгормональной» (или «эстрогеновой») теории уступает место пониманию того, что наряду с абсолютной или относительной гиперэстрогенией важнейшую патогенетическую роль в возникновении эндометриоза играют процессы гормоннезависимой клеточной пролиферации, апоптоза и неоангиогенеза. Показано, что приобретенная или исходно существующая нечувствительность клеток-мишеней к гормональной терапии при эндометриозе во многих случаях обусловлена переключением клеточной регуляции именно на гормоннезависимые и рецепторные механизмы [9, 15–18].

По данным ряда авторов, трудности в диагностике и прогнозе эндометриоза определяются именно несоответствием между экспрессией ряда ключевых молекулярных маркеров и морфологической картиной, а также выраженностью клинических симптомов [19–22].

С развитием новых технологий (изучением аддуктов – комплексов ДНК с соответствующим соединением, в том числе гормональной природы) появились сведения о том, что классические эстрогены могут превращаться в катехолэстрогены, которые вовлекаются в реакции обменно-восстановительного цикла с образованием хинонов и свободнорадикальных метаболитов, способных повреждать ДНК, формировать ее аддукты, приводить к мутациям, а значит, инициировать трансформацию клеток [15, 17, 18].

Вместе с тем способы управления регуляцией клеточного цикла невозможно рассматривать без циклинов, которые играют ключевую роль в процессе деления клеток [17]. Однако в литературе отсутствуют сведения, характеризующие роль циклинов B1 и D1 в развитии эндометриоза, хотя известно, что их экспрессия определяет дисрегуляцию клеточного цикла и является фундаментальным биологическим феноменом, лежащим в основе неопластического процесса.

Кроме того, современные представления о молекулярно-биологических механизмах развития пролиферативных процессов предполагают наличие еще одного важного фактора регуляции тканевой перестройки – экстрацеллюлярного матрикса, находящегося под воздействием специфических протеолитических ферментов – матриксных металлопротеиназ (ММП), которые экспрессируются во всех тканях на всех этапах онтогенеза. Так как главным итогом пролиферативных сигнальных каскадов является усиление клеточной пролиферации, предположительно, определение экспрессии ММП-9 позволит охарактеризовать интенсивность тканевой перестройки при эндометриозе [17].

Мы полагаем, что затруднения в выборе терапии эндометриоза объясняются не только разнообразием взглядов относительно отдельных звеньев патогенеза этой

патологии, но и неясностью механизмов неэффективности традиционного гормонального лечения отдельных пациентов, что в конечном итоге приводит к возникновению рецидивов заболевания [1–4, 8–11]. Поэтому необходим поиск новых подходов к терапии этой патологии, основанных на использовании средств, способных устранять локальные и системные метаболические нарушения в организме и опосредованно регулировать пролиферативную активность.

В связи с этим исследование маркеров апоптоза, пролиферации и рецепторного статуса в очагах эндометриоза позволит усовершенствовать тактику ведения пациентов, будет способствовать предотвращению рецидивов патологии, реализации репродуктивного потенциала женщин, вынашиванию беременности и увеличению рождаемости.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность разработанного метода медицинской профилактики невынашивания беременности у женщин с эндометриозом яичников в репродуктивном возрасте.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для выполнения поставленных задач было обследовано 63 женщины с диагностированным эндометриозом яичников, наблюдавшихся и прооперированных в гинекологическом отделении УЗ «Городская клиническая больница № 4 г. Гродно» за период 2019–2020 гг. Когортное исследование носило ретроспективно-проспективный характер.

Критериями включения в исследование были кисты яичников эндометриоидной природы, наличие репродуктивных планов. Критериями исключения были аденомиоз, миома матки и злокачественные процессы репродуктивных органов. Весь операционный материал был исследован макро- и микроскопически.

Всем пациентам в комплексе клинико-лабораторного обследования при поступлении проводили абдоминальное и трансвагинальное ультразвуковое исследование, а также им было проведено оперативное лечение эндометриоза яичников с гистологическим подтверждением диагноза. Были проанализированы отдаленные результаты лечения у всех пациентов через 3 года после хирургического этапа лечения.

В удаленных очагах эндометриоза изучали экспрессию рецепторов прогестерона и эстрогенов для определения иммуногистохимического индекса (ИГИ) по методу гистологического счета «quickscore» [Detre, 1995]. Интерпретация результатов ИГИ: низкий (1–5 баллов), средний (6–10 баллов), высокий (11–15) индекс метки с правильным распределением или дефектами распределения.

Проведена иммуногистохимическая оценка матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9), циклинов B1 и D1 в баллах (от 1 до 6) полуколичественным методом по проценту окрашенных клеток: 0 баллов – отсутствие окрашенных клеток, 1 балл – 5–10%, 2 балла – 10–20%, 4 балла – 20–40%, 6 баллов – более 40% положительных клеток.

В соответствии с обнаруженными иммуногистохимическими изменениями все пациентки были разделены на 3 группы: в 1-ю группу вошли 22 женщины с высоким ИГИ (правильное распределение, ММП-9 <3,4 балла, циклин B1 <2,8 балла, циклин D1 <2,6), у которых прогнозировался низкий риск невынашивания беременности. Этим женщинам назначался дидрогестерон по 10 мг 2 раза в сутки с 5-го по 25-й

день менструального цикла в течение 3 месяцев. Одновременно проводилась прегравидарная подготовка женщин (фолиевая кислота – 400 мкг/сут, йодид калия – 200 мкг/сут).

Во 2-ю группу вошли 23 женщины со средним ИГИ (правильное распределение, результаты ММП-9 от 3,4 до 3,8 балла, циклин В1 от 2,8 до 3,2 балла, циклин D1 от 2,6 до 2,8 балла), у которых прогнозировался умеренный риск невынашивания беременности. Этой группе женщин назначался диеногест по 2 мг/сут, 3 месяца. Одновременно проводилась прегравидарная подготовка (фолиевая кислота – 400 мкг/сут, йодид калия – 200 мкг/сут).

В 3-ю группу вошли 18 женщин с низким ИГИ (дефекты распределения и данных ММП-9 >3,8 балла, циклин В1 >3,2 балла, циклин D1 >2,8 балла), у которых прогнозировался высокий риск невынашивания беременности. Этим женщинам проводилась терапия одним из агонистов гонадотропин-рилизинг гормонов – 1 инъекция в месяц в течение 3 месяцев. Одновременно проводилась прегравидарная подготовка женщин (фолиевая кислота – 400 мкг/сут, йодид калия – 200 мкг/сут).

Всем группам женщин дополнительно к гормональной терапии назначалась биологически активная добавка отечественного производства, содержащая янтарную и аскорбиновую кислоты (по 1 капсуле в сутки 3 месяца).

Первой конечной точкой исследования явился рецидив заболевания, второй – наступление беременности, третьей – течение беременности и исходы родов.

Результаты исследования обработаны на персональном компьютере с использованием стандартных компьютерных программ Statistica 10.0, Microsoft Excel с предварительной проверкой соответствия оцениваемых показателей на нормальность распределения с помощью гистограммы распределения и критериев Колмогорова – Смирнова и Лиллиефорса. Статистические взаимосвязи изучали при помощи непараметрического корреляционного анализа, выполняя расчет коэффициентов корреляции рангов по Спирмену. Для более глубокой интерпретации данных использован метод дискриминантного анализа.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе исходных характеристик обследованных женщин было показано, что в обеих группах с одинаково высокой частотой встречались хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, а также эндокринная патология ($p>0,05$). Отмечена одинаково высокая частота гинекологических заболеваний у пациентов 3-й группы в сравнении с 1-й и 2-й. Мы зарегистрировали очень высокую частоту сочетания эндометриоза яичников с воспалительными заболеваниями органов малого таза ($p<0,05$). По нашим данным, у большинства женщин в анамнезе были сальпингоофориты.

У 12 женщин 1-й группы (54,5%), 14 женщин 2-й группы (60,9%), 9 женщин 3-й группы (50%) в анамнезе были беременности, а у 7 (31,8%), 8 (34,8%) и 5 (27,8%) в 1, 2 и 3-й группах соответственно – роды, причем с момента этих родов до момента включения в исследование прошло в среднем $4,6\pm 4,2$, $6,9\pm 6,4$ и $7,2\pm 4,1$ года соответственно. Частота преждевременных родов у обследованных пациенток была очень высокой: 13,6% в 1-й группе, 17,4% во 2-й и 22,2% в 3-й группе. У 22,7% женщин 1-й группы, 26,1% пациенток 2-й и у 16,7% женщин 3-й группы беременность закончилась самопроизвольным прерыванием в ранние сроки.



В среднем продолжительность заболевания на момент включения в исследование оказалась значительно больше в 3-й группе ($6,2 \pm 1,1$ года) по сравнению со 2-й и 1-й группами – $3,4 \pm 1,2$ года и $4,5 \pm 1,6$ года соответственно ($p < 0,05$). Симптомы и жалобы пациенток с эндометриозом, как это отмечается многими учеными, очень неспецифичны и чаще всего были представлены болями, бесплодием и нарушениями менструального цикла [6, 9, 12]. У большинства пациенток обследованных нами групп имела место дисменорея. С очень высокой частотой встречались такие жалобы, как выделения по типу мази до и после менструации, а также межменструальные кровянистые выделения.

Помимо нарушений менструального цикла, у женщин наиболее часто встречались боли в нижних отделах живота, не связанные с менструацией, а также боли при половом акте.

С целью выявления прогностических критериев невынашивания беременности у женщин с эндометриодными кистами проведена оценка и анализ анамнестических и клинико-лабораторных данных с использованием анкет, разработанных нами в соответствии с задачами исследования.

Используя пакет прикладных программ Statistica 10.0, первым этапом анализа данных проводили определение значения Wilks' Lambda, которое составило 0,0519, что свидетельствовало о хорошей дискриминации изучаемых признаков. Следует подчеркнуть, что значения этого показателя принадлежат интервалу от 0 до 1. Результат Wilks' Lambda для нашей выборки расположен ближе к нулю, что свидетельствует о хорошей дискриминации.

Для получения дальнейших результатов о природе дискриминации на следующем этапе нами проведен канонический анализ с последующим вычислением дискриминантной (канонической) функции (табл. 1).

Нами вычислены коэффициенты линейной дискриминантной функции (ЛДФ) для каждого из значений зависимого признака (табл. 2) с последующей оценкой коэффициента математической модели – ЛДФ.

Следовательно, исходя из данных табл. 2, ЛДФ для группы женщин с низким риском невынашивания беременности выглядит следующим образом:

Низкий риск невынашивания беременности = $5,54 \times \text{ММП} - 9 + 0,53 \times \text{Циклин D1} + 0,45 \times \text{Циклин B1} + 0,08 \times \text{Высокий ИГИ} + 0,15 \times \text{норм. распред.} + 0,31 \times \text{ДГЭА} - 0,18 \times \text{прогестерон} - 0,43 \times \text{ФСГ} + 0,89 \times \text{ЛГ} + 9,23 \times \text{эстрадиол} + 3,24 \times \text{тестостерон} - 0,78 \times \text{пролактин} + 0,45 \times \text{Ki 67} - 56,84$.

Средний риск невынашивания беременности = $1,91 \times \text{ММП} - 9 + 0,71 \times \text{Циклин D1} + 0,45 \times \text{Циклин B1} + 0,15 \times \text{Средний ИГИ} + 0,41 \times \text{норм. распред.} + 0,39 \times \text{ДГЭА} - 0,14 \times$

Таблица 1
Результаты с пошаговым критерием для канонических корней – дискриминантных функций
Table 1
Results with stepwise criterion for canonical roots – discriminant functions

	Критерий χ^2 с удаленными последовательными корнями					
	Собственное значение	Канонический R	Лямбда Уилкса	χ^2	Число степеней свободы	p-значение
0	8,048336	0,943769	0,053599	358,4622	64	0,000000
1	0,539231	0,593548	0,490386	87,2889	45	0,000160

Таблица 2
Коэффициенты линейной дискриминантной функции
Table 2
Coefficients of a linear discriminant function

Группы	Контрольная (n=19)	1-я (n=22)	2-я (n=23)	3-я (n=18)
ММП-9	-0,1293	5,5428	1,9097	5,9796
Циклин D1	0,1114	0,5250	0,7139	0,9771
Циклин B1	0,5165	0,4549	0,4533	0,7719
Высокий ИГИ	0,0916	0,0787	0,0812	0,0864
Средний ИГИ	0,1809	0,4742	0,1535	0,1293
Низкий ИГИ	0,4490	0,5705	0,6044	0,4935
Нормальное распределение	0,5365	0,1535	0,4137	0,3131
Дефекты распределения	0,7420	0,6222	0,5935	0,8694
ДГЭА	0,8450	0,3140	0,3882	0,3404
Прогестерон	-0,1269	-0,1754	-0,1394	-0,2116
ФСГ	-0,1429	-0,4289	-0,4389	-0,3287
ЛГ	0,6677	0,8894	0,5648	0,2348
Эстрадиол	10,5092	9,2348	9,8733	12,5675
Тестостерон	3,7115	3,2435	2,9331	3,8723
Пролактин	0,1450	-0,7715	0,5125	0,1121
Ki 67	0,1450	0,4537	0,6080	0,8115
Константа	-43,0819	-56,8364	-63,9215	-97,7995

прогестерон – $0,44 \times \text{ФСГ} + 0,56 \times \text{ЛГ} + 9,87 \times \text{эстрадиол} + 2,93 \times \text{тестостерон} + 0,51 \times \text{пролактин} + 0,61 \times \text{Ki 67} - 63,92$.

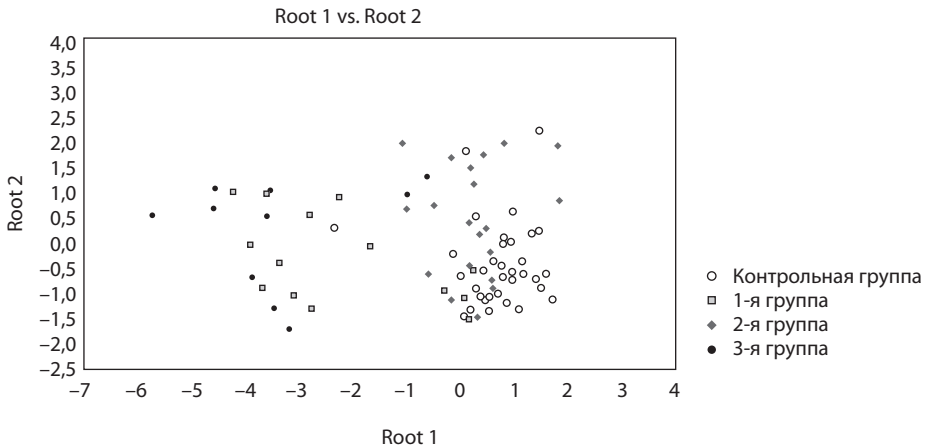
Высокий риск невынашивания беременности = $5,98 \times \text{ММП} - 9 + 0,98 \times \text{Циклин D1} + 0,77 \times \text{Циклин B1} + 0,49 \times \text{Низкий ИГИ} + 0,87 \times \text{деф. распределения} + 0,34 \times \text{ДГЭА} - 0,21 \times \text{прогестерон} - 0,33 \times \text{ФСГ} + 0,24 \times \text{ЛГ} + 12,57 \times \text{эстрадиол} + 3,87 \times \text{тестостерон} - 0,11 \times \text{пролактин} + 0,81 \times \text{Ki 67} - 97,8$.

Следует отметить, что значения r для каждого из включенных в модель независимых признаков составили $<0,01$ ($p < 0,01$).

С помощью применения метода дискриминантного анализа нами подтверждено наличие связи изменения ИГИ, нормальности распределения, дефектов распределения, экспрессией циклина D1 и B1, ММП-9 у пациенток с прогнозируемым риском невынашивания беременности.

В ходе проведения дискриминантного анализа шаговым способом установлено, что наибольшее значение в прогнозировании высокого риска невынашивания беременности принадлежит низкому ИГИ, дефектам распределения, циклину D1 и B1, ММП-9 (значение кумулятивной доли объясненной дисперсии составило 91,7%). Полученные данные позволили представить на плоскости различия между группами обследованных пациентов (см. рисунок).

На основании результатов дискриминантного анализа и оценки диаграммы рассеяния выявлено, что обследованные пациенты с высоким риском невынашивания беременности имеют отличия от женщин с низким и средним риском. Наибольший вклад в эти отличия вносят экспрессия циклина D1 и B1, ММП-9, изменения ИГИ, нормальность или дефекты распределения.



Расположение на плоскости при линейном дискриминантном анализе уровней ДК и активности каталазы в плазме крови у обследованных пациентов
Plane location in linear discriminant analysis of DC levels and plasma catalase activity in the examined patients

Всем пациенткам, включенным в наше исследование, было проведено оперативное лечение с иссечением очагов эндометриоза. Лапароскопия позволяет существенно уменьшить продолжительность операции, периоперационный анестезиологический риск, снизить кровопотерю, облегчить течение восстановительного периода. В отличие от женщин после лапаротомии, женщины после лапароскопических операций рано становились активными (в течение 1–2 суток). Нормализация температуры тела при лапароскопии происходила в 1,2 раза быстрее, чем после чревосечения: продолжительность температурной реакции в среднем составила $2,9 \pm 0,4$, $3,4 \pm 0,4$ и $4,1 \pm 0,5$ дня в 1, 2 и 3-й группах соответственно ($p < 0,05$).

В связи с этим наши исследования свидетельствуют о том, что лапароскопия является оптимальным доступом при оперативном лечении пациентов с эндометриоидными кистами. Что касается объема хирургического вмешательства, то, по нашему мнению, крайне важна необходимость сохранения генеративной функции.

При иммуногистохимическом исследовании гистологического материала было показано, что имеет место четкая тенденция к снижению экспрессии обоих типов рецепторов у пациенток с эндометриозом в 3 группах. По всей видимости, по мере прогрессирования процесса разрастание гетеротопической ткани становится в меньшей степени стероидзависимым.

Отдаленные результаты органосохраняющего лечения обследованных женщин всех трех групп прослежены на протяжении трех лет. У пациенток 3-й группы, получавших агНРГ, частота рецидивов составила 16,67% случаев, а 27,8% женщин удалось успешно забеременеть, выносить и родить здоровых детей в срок беременности 37–40 недель. Среди пациенток, получавших в послеоперационном периоде прогестины, частота рецидивов составила в 1-й и 2-й группах 13,6 и 17,39% у женщин, получавших дидрогестерон и диеногест соответственно. Что касается беременностей,

то 14 (63,6%) женщин 1-й группы и 17 (73,9%) женщин 2-й группы забеременели и родили здоровых доношенных детей. Ни у одной из забеременевших женщин не было зарегистрировано угроз прерывания беременности.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метод медицинской профилактики невынашивания беременности у женщин с эндометриозом яичников в репродуктивном возрасте, включающий в себя реконструктивные операции и гормонально-метаболическую терапию, приводит к восстановлению репродуктивной функции, снижению болевого синдрома, повышает частоту наступления и вынашивания беременности.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Adamjan L.V., Andreeva E.Ja., Jarockaja E.L. Diagnostic and operative laparoscopy for acute diseases in gynecological patients. *Vestnik Rossijskoj asociacii akusherov-ginekologov*. 1999(3):109.
2. Kulakov V.I., Adamyan L.V. (1996) *Diskussionnye voprosy sovremennoj ginekologii* [Controversial issues of modern gynecology]. *Endometrioz. Materialy mezhdunarodnogo kongressa po endometriozu* [Endometriosis. Proceedings of the International Congress on Endometriosis]. Moskva, pp. 17–30. (in Russian)
3. Kulakov V.I., Adamyan L.V. (1996) *Endometrioz. Materialy mezhdunarodnogo kongressa po endometriozu* [Endometriosis. Proceedings of the International Congress on Endometriosis]. Moscow, 12 p. (in Russian)
4. Prilepskaya V.N., Ivanova E.V., Tagieva A.V. et al. (2012) Endometriosis: from diagnostic difficulties to new therapy possibilities. *Gynecology*. 4:48. (in Russian)
5. Levakov S.A., Khamoshina M.B. (2012) *Endometriosis: a global breakthrough in medical treatment*. Moscow: Status Praesents, 16 p. (in Russian)
6. Shirin A.V. (2012) *Clinical and pathogenetic features of ovarian endometriosis formation in patients of reproductive age*. Rostov n/D, 23 p. (in Russian)
7. (2008) Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril*. 90 (5 Suppl.): S260–269. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.057.
8. Shchukina N.A., Buyanova S.N. (2014) Modern view on the diagnosis and treatment of endometriosis. *RMZh*, 4:1002. (in Russian)
9. Unanjan A.L., Sidorova I.S., Sosnova E.A., et al. Dysmenorrhea, adenomyosis, endometriosis, tumor process: causation. *Medical council*. 2017;(11):186–188. doi: 10.21518/2079-701X-2017-11-186-188. (in Russian)
10. Linde V.A., Tatarova N.A. *Endometrioz. Patogenez, klinicheskaya kartina, diagnostika i lechenie* [Endometriosis. Pathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment]. Moscow: GeOTAR-Media, 2010. 192 p. (in Russian)
11. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine Treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril*. 2008;90(5 Suppl.):S260–S269.
12. Adamjan L.V., Andreeva E.N. *Genital'nyi endometrioz: etiopatogenez, klinika, diagnostika, lechenie* [Genital endometriosis: etiopathogenesis, clinic, diagnosis, treatment]. Moscow: Medicina; 2001. 35 p. (in Russian)
13. Adamjan L.V., Kulakov V.I., Andreeva E.N. *Endometrioz. Rukovodstvo dlya vrachei* [Endometriosis. Guide for doctors]. Moscow: Medicina; 2006. 416 p. (in Russian)
14. Baskakov V.P., Cvelev Ju.V., Kira E.F. *Endometrioidnaya bolezn'* [Endometrioid disease]. Sankt-Peterburg: Izd-vo N-L; 2002. 452 p. (in Russian)
15. Tret'yakova T.V. (2013) *Endometrioid ovarian cysts: the content of regulatory transport proteins, immune complexes and cytokines*. Moscow, 22 p. (in Russian)
16. Dizerega G.S., Barber D.L., Hodgen G.D. Endometriosis: role of ovarian steroids in initiation, maintenance, and suppression. *Fertil Steril*. 1980;33(6):649–53. doi: 10.1016/s0015-0282(16)44780-1.
17. Kiselev V.I., Ljashenko A.A. *Molekulyarnye mekhanizmy regulatsii giperplasticheskikh protsessov*. Moscow: Dimitrejd Grafik Grupp, 2005; 348 p. (in Russian)
18. Dizerega G.S., Barber D.L., Hodgen G.D. Endometriosis: role of ovarian steroids in initiation, maintenance, and suppression. *Fertil Steril*. 1980;33(6):649–53. doi: 10.1016/s0015-0282(16)44780-1.
19. Sinail N, Cleary SD, Younes N., et al. Treatment utilization for endometriosis symptoms: a cross-sectional survey study of lifetime experience. *Fertil Steril*. 2007;87(6):1277–86. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.11.051.
20. Lapina I.A., Ozoliņa L.A., Patrushev L.I., et al. Features of the hemostasis system in patients with endometrioid ovarian cysts. *Gynecology*. 2015(3):9–12. (in Russian)
21. Ozerskaya I.A. *Echography in gynecology*. Moscow: Vidar-M, 2013; 564 p. (in Russian)
22. Zeitoun K., Takayama K., Sasano H., et al. Deficient 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in endometriosis: failure to metabolize 17beta-estradiol. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(12):4474–80. doi: 10.1210/jcem.83.12.5301.