

Бесплодие, ассоциированное с эндометриозом: от легенды к суровой реальности

М.Р.Оразов¹, В.Е.Радзинский¹,
М.Б.Хамошина¹, Е.В.Кавтеладзе²,
В.Б.Шустова², Ю.Р.Цораева², Д.С.Новгин¹

¹Российский университет дружбы народов,
Москва

²ООО «МедИнСервис» (Центр репродукции и
генетики «NOVA CLINIC»), Москва

Эндометриоз все еще остается широко распространенным и в то же время до конца неизученным заболеванием, являясь одной из актуальных проблем современной медицины. Проблема приобретает еще большую значимость в связи с функциональными и структурными изменениями в репродуктивной системе женщин с эндометриозом, у которых частота бесплодия достигает 55–75%. До настоящего времени ни одна из предложенных стратегий лечения эндометриоза не привела к его полному излечению. В статье отражены современные представления об этиопатогенезе и тактике ведения пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием по данным отечественной и зарубежной литературы.

Ключевые слова: эндометриоз, бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, ЭКО.

Endometriosis-Associated Infertility: from Myths to Harsh Reality

M.R.Orazov¹, V.E.Radzinsky¹, M.B.Khamoshina¹,
E.V.Kavteladze², V.B.Shustova², Yu.R.Tsoraeva²,
D.S.Novginov¹

¹RUDN University, Moscow

²ООО “MedInServis” (Center for Reproductive
Medicine and Genetics “Nova Clinic”), Moscow

Endometriosis, being a widespread disease, still remains an urgent problem of modern medicine which has not been completely studied yet. The problem is even more significant due to the functional and structural changes in the reproductive system of women with endometriosis, whose infertility frequency reaches 55–75%. To date, none of the proposed strategies for the treatment of endometriosis has led to its complete cure. The article discusses the modern ideas about the etiopathogenesis and tactics of management of patients with endometriosis-associated infertility, according to the data of domestic and foreign literature.

Keywords: endometriosis, infertility, assisted reproductive technologies, IVF.

Эндометриоз – это многофакторное заболевание, при котором за пределами полости матки происходит доброкачественное разрастание ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию [1]. Несмотря на вековую историю и огромное внимание ученых все стран, эндометриоз остается широко распространенным и в то же время до конца неизученным заболеванием, являясь одной из актуальных проблем современной медицины. Эндометриоз относится к числу наиболее распространенных гинекологических заболеваний, в основном поражающий женщин репродуктивного возраста, манифестируя нарушением менструального цикла, хронической тазовой болью и бесплодием [1]. По данным литературы, эндометриоз встречается у 5–10% женщин репродуктивного возраста, 80% – это пациентки с хронической тазовой болью и 20–50% женщин – с инфертильностью [1, 2]. У женщин, страдающих эндометриозом, обращает на себя внимание низкое качество жизни, за счет хронической тазовой боли, а также сочетание таких симптомов, как дисменорея, меноррагия, диспареуния, дизурия и дисезия.

Хотя существует множество теорий относительно развития эндометриоза, истинные механизмы возникновения по-прежнему остаются загадкой. Существующие теории этиопатогенеза не раскрывают истинную суть эндометриоз-ассоциированного бесплодия. К возможным причинам субфертильности можно отнести следующие: трубно-перитонеальный фактор бесплодия, дисфункциональные нарушения яичников, изменение рецептивности эндометрия и другие [1]. Однако истинные механизмы до сих пор неизвестны. Необходимо подчеркнуть ключевые патогенетические механизмы бесплодия при эндометриозе.

Перитонеальный эндометриоз и бесплодие

Как известно, перитонеальная жидкость, представляет собой содержимое разорвавшегося фолликула в период овуляции, объем которой зависит от дня менструального цикла и степени проницаемости сосудов, увеличивающейся с концентрацией эстрогенов. Перитонеальная жидкость содержит электролиты, мочевины, стероидные гормоны яичников (эстрогены и прогестерон), клеточные компоненты, включая клетки эндометрия, макрофаги, лимфоциты и эритроциты. Эти клеточные компоненты могут вырабатывать собственные продукты, например, клетки эндометрия, секретируют гликоделины, а макрофаги могут продуцировать цитокины и факторы роста или ангиогенные факторы [2].

Инфертильность у пациентов с эндометриозом, в основном обусловлена хроническим воспалением, вызванным патологически измененным состоянием брюшины. Установлено, что объем перитонеальной жидкости значительно выше у бесплодных женщин с эндометриозом. При эндометриозе изменяются многочисленные аспекты иммунной системы. У женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием, вышеописанные изменения создают благоприятную среду для формирования эндометриозидных гетеротопий [3].

Следует предполагать, что эндометриозидные имплантаты секретируют эстрадиол, прогестерон, моноклеточный хемотаксический протеин (MCP-1), сосудистый эндотелиальный фактор роста и провоспалительные цитокины, такие как интерлейкины (IL-1, IL-6 и IL-8) и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) [4]. Секреция этих веществ способствует пролиферативной и ангиогенной активности, развитию и про-

грессированию эндометриоза. Было показано, что клетки эндометрия, подвергшиеся воздействию перитонеальной жидкости у пациентов с эндометриозом, усиливают экспрессию генов эндотелиального фактора роста и активатора плазминогена [5]. Поскольку оплодотворение происходит в маточной трубе, изменения в составе брюшной жидкости непосредственно влияют на процесс оплодотворения. Например, указанные изменения могут нарушать подвижность сперматозоидов за счет IL-1, IL-6, секретируемых макрофагами и фактором, ингибирующим миграцию макрофагов (MIF) [6]. Кроме того, TNF- α может повреждать ДНК сперматозоидов, за счет апоптоза и негативного воздействия окислительного стресса [7].

При эндометриозе отмечается взаимодействие между иммунной и эндокринной системами. Эндометриозные гетеротопии характеризуются локальной выработкой эстрогена, аномальной экспрессией рецепторов эстрогена, повышенной продукцией циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и простагландина. Эндометриоз характеризуется усиленным гуморальным иммунным ответом с увеличением числа В-лимфоцитов и продукцией аутоантител [8]. Иммуногистохимический анализ и оценка микрочипов экспрессии генов показали, что в эндометриозных гетеротопиях бесплодных женщин содержится повышенное количество плазматических клеток и активированных макрофагов, и высокоэкспрессируемых стимуляторов цитокинов В-лимфоцитов [9]. В-лимфоциты относятся к семейству цитокинов фактора некроза опухоли, который играет основную роль в дифференцировке В-лимфоцитов, а его избыточная экспрессия связана с аутоиммунными заболеваниями [10]. Высокие уровни В-лимфоцитов приводят к продукции большого количества аутоантител, которые включают антиэндометриальные, антифосфолипидные и антиядерные антитела. По данным исследования, два из них были идентифицированы как антиэндометриальные аутоантитела к альфа-2-гликопротеину и трансферрину [11]. Известно, что трансферрин – это белок крови, функцией которого является транспорт железа, при оценке состава перитонеальной жидкости у пациенток с эндометриозом отмечен его высокий уровень [12]. Присутствие избытка железа в брюшной жидкости может вызвать окислительный стресс и повреждение тканей с последующим образованием новых очагов эндометриоза. Кроме того, аутоиммунная реакция на трансферрин влияет на созревание гранулезных клеток в яичниках [13] и приводит к снижению подвижности сперматозоидов [14].

Идентификация биомаркеров, которые могут помочь в неинвазивной диагностике и мониторинге эндометриоза, в настоящее время активно изучаются. На сегодняшний день недостаточно данных, чтобы рекомендовать какой-либо биомаркер для использования в рутинной клинической практике [15]. Более того, указанные маркеры никакого отношения к диагностике infertility, ассоциированной с эндометриозом не имеют. В поисках характерных маркеров, присущих эндометриозу, существуют многочисленные исследования перитонеальной жидкости у пациентов, страдающих данным заболеванием. H.Rakhila и соавт. [5] продемонстрировали профиль экспрессии цитокинов, способствующих пролиферации и ангиогенезу у пациентов с эндометриоз-ассоциированным бесплодием. В ходе исследования обнаружены повышенные уровни следующих компонентов: фактора роста фибробластов (FGF-2 fibroblast growth factor), интерлейкинов (IL-1 α , IL-17 α), воспалительного белка

продуцируемого макрофагами (MIP-1 β -macrophage inflammatory protein), хемотоксического белка, продуцируемого моноцитами (MCP-3-monocyte-chemotactic protein 3), белка CD40, трансформирующего (TGF- α) и тромбоцитарного (PDGF-AA, PDGF-BB) факторов роста. Несколько исследований продемонстрировали увеличение системы инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1) в перитонеальной жидкости у infertильных пациенток с эндометриозом, что также может способствовать пролиферации стромальных клеток эндометрия [16].

M.Beste и соавт. [17] показали, что у пациенток с эндометриозом отмечаются изменения в цитокиновом профиле, выявлено значительное содержание интерлейкинов (IL-1, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-16), фактора роста гепатоцитов (HGF), моноцитарного хемотоксического фактора (MCP-1), интерферона гамма (IFN- γ), гранулоцитарно-колониестимулирующего фактора (G-CSF-granulocyte-colony stimulating factor), онкогена, регулируемого рост (GRO- α -growth-regulated oncogene) и RANTES (regulated upon Activation, Normal T cell Expressed, and Secreted хемокин, выделяемый Т-клетками при активации). В ходе исследования выяснилось, что уровень цитокинов напрямую коррелирует с процессом, управляемым макрофагами, связанных с протоонкогенами (NF κ B – nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), Jun (c-Jun), Fos (c-Fos), белком-активатором 1 (AP-1-activator protein 1) и с митоген-активируемой протеинкиназой (MAPK-mitogen-activated protein kinase).

Овариальный эндометриоз и бесплодие

Учеными нередко отмечается влияние эндометриоза на морфофункциональное состояние яичника, в том числе и контралатерального, что обусловлено диффузией содержимого эндометриозной кисты в окружающие ткани [18]. Содержимое эндометриомы является богатым источником провоспалительных цитокинов, железа, активных форм кислорода, факторов роста [18]. Структурные изменения были выявлены в прилежащей к эндометриоме ткани яичника. Отмечена более низкая плотность фолликулов, увеличение фиброзной ткани и изменения стромального компонента [19]. Кроме того, биопсия коры яичников, содержащих эндометриомы, выявила атрезию преантральных фолликулов, что не наблюдалось в контралатеральном яичнике [20]. Существует множество публикаций о негативном влиянии окислительного стресса, возникающего вследствие местных воспалительных реакций, на структуру прилежащей к эндометриоме ткани яичника [20]. Как TGF- β_1 , так и активные формы кислорода (ROS) способствуют фиброзу в ткани яичника [21]. Структурные изменения, в том числе потеря стромы яичника, оказывают негативное влияние на фолликулогенез за счет нарушения кровоснабжения фолликулов и снижения факторов роста, секретируемых клетками стромы [22].

Фолликулярная жидкость при бесплодии, обусловленном эндометриозом, содержит цитокины, продуцируемые гранулезой и местными иммунными клетками, что создает определенную среду в структуре яичника. При оценке фолликулярной жидкости у пациентов, прошедших программу ЭКО, выявлены высокие уровни содержания IL-1, IL-6, IL-8 и IL-18. Показано, что присутствие внутрифолликулярных IL-1 и IL-6 может негативно влиять на фолликулярный аппарат [23], высокие уровни IL-8, IL-12 отрицательно коррелировали с количеством полученных зрелых ооцитов и качеством эмбрионов [24]. Оценка уровня IL-18 продемонстрировала высокий уровень

его содержания в перитонеальной жидкости, в то же время в фолликулярной жидкости значения достоверно не отличались [25]. Известно, что воспалительные цитокины могут влиять на фолликулогенез у пациентов с эндометриозом, регулируя экспрессию связанного с G-белком рецептора эстрогена (GPER) и состав GPER-положительных макрофагов в яичниках [26]. GPER является трансмембранным рецептором, который участвует в негеномном сигнальном пути эстрогена и активируется у пациенток с эндометриозом [26]. Передача сигналов GPER играет важную роль в созревании фолликулов, и более низкая фолликулярная экспрессия GPER может объяснить меньшее количество фолликулов у пациенток с эндометриозом [26]. При умеренной и тяжелой стадии эндометриоза фолликулярная среда характеризовалась повышенным уровнем окислительного стресса и маркером активации лейкоцитов миелопероксидазы, а также снижением качества ооцитов [27]. Стероидный статус в фолликулярной среде, по данным различных исследований, оказался различным [25].

По данным ASRM (Американское общество репродуктивной медицины), отмечено отрицательное влияние эндометриоза как на состояние овариального резерва, так и на ответ на контролирующую стимуляцию яичников [28]. В метаанализе, в котором обследовались 1039 пациенток, у инфертильных женщин с эндометриозом количество полученных ооцитов, частота оплодотворения и число полученных эмбрионов достоверно ниже, в сравнении с контрольной группой. В то же время вышеперечисленные отличия не установлены при пункции фолликулов контралатерального яичника [29]. S.Ferrero и соавт. [30] выявлено негативное влияние на контралатеральный яичник при величине эндометриоза 5 см и более. Вопрос, является ли снижение овариального резерва результатом хирургического лечения или последствием эндометриозного поражения, остается дискуссионным. При тяжелых формах эндометриоза установлены более низкие показатели овариального резерва [31].

Эндометриальный фактор инфертильности

На сегодняшний день существует вопрос, влияет ли эндометриоз на эндометриальную оболочку эндометрия и имплантацию [32]. Несколько клинических исследований показали снижение частоты имплантации у пациенток с эндометриозом в программах ЭКО [33]. Метаанализ 27 исследований продемонстрировал значительно более низкие показатели имплантации и частоты наступления беременности у пациенток с тяжелым эндометриозом [34]. Противоположные результаты были получены в большом ретроспективном когортном исследовании, в котором приняли участие 22 416 женщин с эндометриозом, вступивших в программу ЭКО, по данным которого не отмечено достоверной разницы в частоте наступления беременности, выкидышей и живорожденности [35]. Таким образом, влияние эндометриоза на имплантацию остается дискуссионным. Возможные объяснения расхождений между исследованиями включают различные методы исследований, неоднородные критерии включения и небольшое число зарегистрированных пациентов.

Влияние эндометриоза на рецептивность эндометрия связано с развитием хронического воспаления. В норме прогестерон способствует преобразованию пролиферативного эндометрия в секреторный, оказывает противовоспалительную активность, формирует воспалительный ответ. Прогестерон приводит к

снижению метаболизма простагландина и увеличению активных форм кислорода, которые активируют опосредованный воспалительный каскад, индуцирует процессы, необходимые для менструации [36]. Резистентность к прогестерону, которая нередко формируется при эндометриозе, имитирует позднюю секреторную фазу, приводя к преждевременной инициации воспаления [32]. В результате в эндометрии накапливаются провоспалительные цитокины, хемокины, АФК, ММР, ЦОГ-2 и простагландины, причем все эти медиаторы воспаления взаимодействуют друг с другом.

У пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием при имплантации эндометрий имеет ряд биохимических особенностей. Резистентность к прогестерону обычно наблюдается при эндометриозе с измененным рецепторным аппаратом к прогестерону [37]. К нарушению имплантации может привести аномально повышенная форма ER- α , которая встречается у пациенток с эндометриозом в секреторной стадии [38]. Эутопический эндометрий у женщин с эндометриозом содержит значительную активность фермента ароматазы P450, который усиливает местную активность эстрогена [39]. Стромальные клетки, полученные из эндометрия женщины с эндометриозом, имеют пониженную способность к децидуализации [40], что вероятно обусловлено резистентностью к прогестерону и воспалительными цитокинами TNF- α и IL-1 [41]. Восприимчивость эндометрия связана с экспрессией интегрин эндометрия, однако женщины с эндометриозом имеют пониженную экспрессию avb3, возможно из-за снижения NOXA10 [42]. Также затрагиваются другие, связанные с имплантацией биомаркеры, такие как гликоделин А, остеоопонтин, LIF, рецептор 3 лизофосфатидной кислоты и белок 1 (IGFBP1), связывающий инсулиноподобный фактор роста (ИФР-1). В результате исследований выявлено повышенное содержание гена EMX2 во время окна имплантации у пациенток с эндометриозом, что возможно приводит к снижению частоты имплантации [43].

Таким образом, все вышеперечисленные изменения ухудшают рецептивность эндометрия у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием. Однако ни один из этих маркеров не включен в обязательный перечень клинических обследований, что открывает перед учеными новые горизонты для дальнейших исследований.

Следует отметить, что в настоящее время единственным внедренным в практику генетическим тестом для оценки рецептивности эндометрия и окна имплантации является тест ERA. Данное исследование позволяет определять рецептивные свойства эндометрия, готовности слизистой оболочки матки к принятию и имплантации эмбриона в конкретный период. В рамках этого теста полученная после биопсии РНК эндометрия гибридизируется и проверяется на молекулярные маркеры 238 генов, отвечающих за этот процесс. После гибридизации компьютерная программа на основании специфических профилей экспрессии генов рассчитывает, какие из них связаны со способностью принятия эмбриона [44]. ERA может помочь клиницистам установить оптимальные временные рамки для переноса эмбрионов у пациенток с неудачными попытками ЭКО [45]. J.Garsio-Velasco и соавт. [46] провели исследование, в ходе которого сравнивали данные ERA между пациентами с эндометриозом и контрольной группой, по данным которых не выявлено достоверной разницы между испытуемыми. На основании чего ученые пришли к

мнению, что эндометриоз не влияет на восприимчивость эндометрия, по крайней мере, на транскриптомном уровне. Планируется расширить перечень включенных маркеров в исследования, которые смогут дать представление о состоянии эндометрия на протеомном, эпигеномном и гормональном уровнях и улучшить представление о влиянии эндометриоза на процесс имплантации.

Методы преодоления бесплодия

При выработке тактики ведения пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием следует учитывать состояние овариального резерва, возраст женщины, продолжительность бесплодия, наличие болевого синдрома и стадию заболевания [44].

В нашей стране лапароскопия является «золотым стандартом» диагностики и лечения эндометриоза. Более того, хирургическое лечение улучшает репродуктивные прогнозы у бесплодных женщин с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) I–II стадии (B). Следует помнить о том, что у бесплодных женщин с эндометриозом оперативные вмешательства, в том числе повторные, следует свести к минимуму во избежание уменьшения овариального резерва.

Влияние на фертильность хирургического лечения глубокого инфильтративного эндометриоза весьма контрарно [47].

При установленной I–II стадии эндометриоза, согласно Клиническим рекомендациям по ведению пациенток с бесплодием от 2019 г. и ESHRE 2014, возможна выжидательная тактика от 6 до 12 мес после оперативного вмешательства [47]. Эффективность хирургических методов лечения в качестве единственного средства восстановления фертильности при НГЭ I–II стадии распространения составляет 20–40% [47].

В то же время отказ от выжидательной тактики и начало внутриматочной инсеминации (ВМИ) спермой мужа или донора значительно увеличивают частоту наступления беременности и родов, особенно при использовании гонадотропинов для стимуляции овуляции.

Поэтому и постулируется, что при отсутствии наступления беременности в течение 6 мес целесообразно выполнить ВМИ на фоне индукции овуляции гонадотропинами [47]. По данным многочисленных исследований, ВМИ в сочетании с контролируемой стимуляцией яичников (КОС) является наиболее эффективным методом преодоления бесплодия у женщин с эндометриозом минимальной или легкой стадии [1, 47]. По данным I. Timmon и соавт., совокупный коэффициент рождаемости в пять раз превышал после КОС–ВМИ в сравнении с выжидательной тактикой [48]. По данным литературы, на фоне индукции овуляции клостилбегитом (КЦ) частота наступления беременности (ЧНБ) при ВМИ ниже, в сравнении со стимуляцией гонадотропинами [49]. Совокупная ЧНБ у субфертильных женщин с НГЭ I–II стадии, по данным E. Kemmann и соавт. [49], составила 7,3% на фоне КОС с гонадотропинами и ВМИ, при проведении КОС с КЦ и ВМИ – 6,6%, и самые низкие значения были установлены в группе пациенток с выжидательной тактикой ведения – 2,8% соответственно.

При отсутствии наступления беременности в течение 1 года рекомендовано ЭКО [1, 44]. В том числе ЭКО следует рассматривать терапией первой линии у пациенток с низкими показателями овариального резерва, старшего репродуктивного возраста и длительностью бесплодия более 2 лет [50].

На этапе подготовки к ЭКО у пациенток с ПЭ назначение аГнРГ в течение 2–3 мес и при распространенном инфильтративном эндометриозе в течение 3–6 мес с высоким уровнем доказательности повышает положительные исходы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и увеличивает частоту наступления клинической беременности более чем в 4 раза [47, 50]. В работе [50] обращают внимание на то, что назначение аГнРГ предотвращает преждевременный выброс ЛГ, предотвращая смещение «окна» имплантации, что увеличивает частоту имплантации и улучшает показатели ЧНБ.

Достоверного различия в эффективности протоколов аГнРГ и антГнРГ в программе ЭКО при эндометриозе не установлено [47].

Некоторым преимуществом может обладать «супердлинный» протокол с аГнРГ при инфильтративном, распространенном эндометриозе [51]. «Супердлинный» протокол по сути является гормональной супрессивной терапией (ГСТ), на фоне которой формируется длительное и глубокое гипострогенное состояние, по завершении которой в качестве индукции суперовуляции назначаются гонадотропины.

Однако следует помнить о том, что длительное подавление функции яичников может привести к снижению или отсутствию ответа от проводимой стимуляции яичников, особенно при сниженном овариальном резерве и у пациенток старшего репродуктивного возраста. ЭКО обеспечивает наступление беременности на начатый стимулированный цикл при НГЭ I–II стадии распространения в 35–45% [52].

При рецидивировании ПЭ, которое расценивают по критерию возврата и выраженности болевого синдрома в период ожидания повторных попыток ЭКО, также рекомендуется использование ГСТ, только с целью лечения болевого синдрома [47, 52]. Выбор препарата (аГнРГ, прогестаген) зависит от продолжительности периода между попытками ЭКО, возраста и состояния овариального резерва. В настоящее время прогестагены рассматриваются как терапия первой линии при эндометриоз-ассоциированном бесплодии.

Дидрогестерон (Дюфастон) – прогестин III поколения, ретропрогестерон – был внедрен в клиническую практику для восполнения абсолютного или относительного дефицита эндогенного гормона, в том числе при лечении эндометриоза.

Для этого гестагена характерна высокая биодоступность и хорошая переносимость; он не влияет на эстрогенный, андрогенный, анаболический и глюкокортикоидный профиль. После печеночной биотрансформации дидрогестерона образуется биологически активный метаболит – дигидродидрогестерон. Как показали исследования *in vitro*, дидрогестерон на 50% активнее связывается с рецепторами прогестерона, чем сам эндогенный гормон.

Дидрогестерон – единственный гестаген, в отношении которого высказаны предположения о повышении шансов на наступление беременности при эндометриозе. Если женщина после операции при эндометриозе планирует вскоре зачать ребенка, то дидрогестерон не подавляет овуляцию, при этом вероятность наступления беременности у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием повышается. Дидрогестерон доказано снижает риск спорадического и привычного невынашивания беременности при недостаточности лютеиновой фазы. Его прием целесообразен во время беременности, так как при эндометриозе риск самопроизвольной потери повышен в 1,7–3 раза (прочие одобренные для лечения эндометриоза гестагены противопоказаны при

беременности) [53]. Дидрогестерон не подавляет овуляцию, поэтому может назначаться женщинам, планирующим беременность. Он также может повышать вероятность успешной беременности [51]. По данным D.Triverdi и соавт. [55], использование дидрогестерона облегчает связанную с эндометриозом тазовую боль и приводит к регрессу очагов эндометриоза.

Следует отметить, что для лечения эндометриоза применяются и другие прогестины, в частности диногест [1, 54, 56]. Так же, как и для других гестагенов, установлена высокая эффективность в лечении болевого синдрома. В то же время их использование при эндометриоз-ассоциированном бесплодии нецелесообразно в связи с ненужным для этих женщин подавлением овуляции и чрезмерным угнетением эндометрия [52, 54].

До настоящего времени предметом оживленной дискуссии является роль хирургических методов, ГСТ, ЭКО в отношении тактики ведения пациенток с ЭКЯ, особенно при их рецидивировании.

По утвержденным в 2013 г. Министерством здравоохранения клиническим рекомендациями по эндометриозу, хирургическое лечение лапароскопическим доступом является преимущественным для диагностики и лечения впервые выявленных эндометриозных кист яичников (ЭКЯ) с целью верификации диагноза [1, 56].

Лапароскопическая кистэктомия у пациенток с бесплодием и ЭКЯ при установленном диагнозе на основании патоморфологического заключения рекомендована при размере кист более 3 см с целью уточнения диагноза, улучшения доступа к созревающим фолликулам при ЭКО, исключения отрицательного воздействия содержимого кисты на процесс овуляции и оплодотворения, что очень важно, с целью исключения злокачественного процесса – при любых размерах образования [1, 52, 56]. Однако следует помнить о том, что нет никаких доказательств того, что кистэктомия у бесплодных женщин с эндометриозной размерами более 3 см, выполненная до ВРТ, увеличивает шансы наступления беременности.

Оперативное лечение у пациенток с бесплодием и НГЭ среднетяжелой и тяжелой форм исходно не ставит цель достижения спонтанной беременности, а служит лишь подготовительной процедурой, направленной на повышение терапевтической эффективности ЭКО.

Согласно существующим международным рекомендациям, после хирургического лечения пациенток с НГЭ III–IV стадии вне зависимости от состояния маточных труб, состояния овариального резерва, возраста наблюдаемых ЭКО является безальтернативным методом преодоления бесплодия. Это объясняется крайне низкой вероятностью восстановления естественной фертильности в послеоперационном периоде. Использование методов ВРТ при НГЭ III–IV стадии обеспечивает наступление беременности на начатый стимулированный цикл от 8,3 до 14,9% [1].

В связи с высокой частотой рецидивирования эндометриозных образований яичников и доказанного негативного влияния оперативного лечения на состояние овариального резерва, большинство авторов выступают в пользу программ ЭКО/ИКСИ в качестве терапии первой линии для преодоления эндометриоз-ассоциированного бесплодия.

По данным [58], частота наступления беременности почти в два раза ниже после повторных оперативных вмешательств по поводу рецидивирования эндометриоза.

Согласно рекомендациям ESHRE 2014 г., повторное проведение операции, направленной на восстановление естественной фертильности, при отсутствии абсолютных показаний нецелесообразно и неоправданно затягивает процедуру ЭКО [44, 53] с рецидивом ЭКЯ.

По данным [57], не установлено достоверной разницы в частоте наступления беременности в программах ЭКО среди исследуемых, ранее оперированных по поводу ЭКЯ и с рецидивирующими эндометриозами. В то же время авторы подчеркивают, что пациенткам с ЭКЯ требуется повышенная стартовая доза гонадотропинов, и сама стимуляция у них более продолжительная в сравнении с группой исследуемых с НГЭ I–II стадии. В отношении целесообразности предварительной трансвагинальной аспирации содержимого ЭКЯ при рецидиве до программы ЭКО/ИКСИ в литературе нет единого мнения. Авторы [57] не выявили положительного эффекта трансвагинальной аспирации содержимого ЭКЯ перед программой ЭКО на результативность программы и ЧНБ. А.Афлатунский и соавт. [57], напротив, отмечают положительный эффект предварительной этаноловой склеротерапии для лечения рецидивирующих ЭКЯ, в частности перед программой ЭКО. Мы не придерживаемся такого мнения, и считаем, что энуклеация капсулы эндометриоза более эффективна в сравнении с этаноловой склеротерапией и дренированием.

В обзорной статье Polat и соавт. 2015 г. подчеркивают, что эндометриоз сам по себе не оказывает негативного влияния на исход программы ЭКО [59]. Аналогичного мнения придерживаются и ряд других ученых, по данным которых эндометриоз не снижает частоту живорожденности, однако обращает на себя внимание меньшее количество полученных ооцитов за один стимулированный цикл [60]. Кроме того, дополнительно позволяет повысить результативность программ ЭКО использование дидрогестерона для поддержки лютеиновой фазы, так как в дозе 30 мг/сут он продемонстрировал высокую эффективность в сравнении с другими прогестагенами [61–63]. Это дает уникальную возможность поддержать лютеиновую фазу в стимулированных циклах, где индуцируется НФЛ (недостаточность лютеиновой фазы) синдром.

При повторном оперативном вмешательстве на яичниках следует помнить, что возрастает риск выраженного снижения овариального резерва, что представляет определенную трудность в решении репродуктивных проблем. При принятии решения в пользу оперативного лечения рецидивирующего НГЭ возможно следует принять решение в пользу создания банка собственных ооцитов или эмбрионов перед хирургическим лечением.

Согласно утверждению экспертов Американского общества по репродуктивной медицине (ASRM), эндометриоз, сопровождающийся бесплодием, следует рассматривать как заболевание, при котором необходимо разрабатывать план долгосрочного ведения пациентки с использованием медикаментозного лечения (по показаниям) для исключения повторных оперативных вмешательств [47, 56]. Пациентки с рецидивом ЭКЯ требуют персонализированного подхода при выборе тактики ведения, с целью достижения желанной беременности.

ВРТ представляет собой наиболее эффективный метод преодоления эндометриоз-ассоциированного бесплодия у пациенток с НГЭ среднетяжелой и тяжелой форм, особенно при рецидивирующем течении болезни.

Заключение

Эндометриоз часто называют загадкой XX века, неизлечимым заболеванием. Вопрос об истинных механизмах бесплодия при эндометриозе так же далек от окончательного решения, как и причины его возникновения. До настоящего времени ни одна из предложенных стратегий лечения эндометриоза не привела к его полному излечению, не позволила избежать рецидивов. Для преодоления бесплодия у пациенток с эндометриозом необходимо индивидуально определять лечебную стратегию. Выбор тактики ведения зависит от многих факторов, но персонифицированная оценка каждого из них позволяет клиницисту добиться главного результата – преодоления бесплодия.

Литература

- Адамян Л.В. Клинические рекомендации по ведению больных. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. 2016 г. / Adamyan L.V. Klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh. Endometrioz: diagnostika, lechenie i reabilitatsiya. 2016. [in Russian]
- Koninckx P.R., Kennedy S.H., Barlow D.H. Endometriotic disease: The role of peritoneal fluid. *Hum. Reprod. Update.* 1998; 4: 741–751.
- Králíčková, M.; Větvicka, V. Immunological aspects of endometriosis: A review. *Ann. Transl. Med.* 2015; 3: 153.
- Giudice L.C. Endometriosis. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 2389–2398.
- Rakhila H., Al-Akoum M., Bergeron M.E., Leboeuf M., Lemyre M., Akoum A., Pouliot M. Promotion of angiogenesis and proliferation cytokines patterns in peritoneal fluid from women with endometriosis. *J. Reprod. Immunol.* 2016; 116: 1–6.
- Yoshida S., Harada T., Iwabe T., Taniguchi F., Mitsunari M., Yamachi N., Deura I., Horie S., Terakawa N. A combination of interleukin-6 and its soluble receptor impairs sperm motility: Implications in infertility associated with endometriosis. *Hum. Reprod.* 2004; 19: 1821–1825.
- Mansour G., Aziz N., Sharma R., Falcone T., Goldberg J., Agarwal A. The impact of peritoneal fluid from healthy women and from women with endometriosis on sperm DNA and its relationship to the sperm deformity index. *Fertil. Steril.* 2009; 92: 61–67.
- Riccio L.G.C., Baracat E.C., Chapron C., Batteux F., Abrão M.S. The role of the B lymphocytes in endometriosis: A systematic review. *J. Reprod. Immunol.* 2017; 123: 29–34.
- Hever A., Roth R.B., Hevezi P., Marin M.E., Acosta J.A., Acosta H., Rojas J., Herrera R., Grigoriadis D., White E., et al. Human endometriosis is associated with plasma cells and overexpression of B lymphocyte stimulator. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007; 104: 12451–12456.
- Cancro M.P., D'Cruz D.P., Khamashta M.A. The role of B lymphocyte stimulator (BLyS) in systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Investig.* 2009; 119: 1066–1073.
- Mathur S.P. Autoimmunity in endometriosis: Relevance to infertility. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2000; 44: 89–80.
- Mathur S.P. Autoimmunity in endometriosis: Relevance to infertility. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2000; 44: 81–95.
- Arumugam K., Chee Yip Y. De novo formation of adhesions in endometriosis: The role of iron and free radical reactions. *Fertil. Steril.* 1995; 64: 62–64.
- Pillai S., Rust P.F., Howard L. Effects of antibodies to transferrin and alpha 2 HS glycoprotein on in vitro sperm motion: Implications in infertility associated with endometriosis. *Am. J. Reprod. Immunol.* 1998; 39: 235–242.
- Nisenblatt V., Prentice L., Bossuyt P.M., Farquhar C., Hull M.L., Johnson N. Combination of the noninvasive tests for the diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 7: CD012281.
- Kim J.G., Suh C.S., Kim S.H., Choi Y.M., Moon S.Y., Lee J.Y. Insulin-like growth factors (IGFs), IGF-binding proteins (IGFBPs), and IGFBP-3 protease activity in the peritoneal fluid of patients with and without endometriosis. *Fertil. Steril.* 2000; 73: 996–1000.
- Beste M.T., Pfaffle-Doyle N., Prentice E.A., Morris S.N., Lauffenburger D.A., Isaacson K.B., Griffith L.G. Molecular network analysis of endometriosis reveals a role for c-Jun-regulated macrophage activation. *Sci. Transl. Med.* 2014; 6: 222ra216.
- Sanchez A.M., Vigano P., Somigliana E., Panina-Bordignon P., Vercellini P., Candiani M. The distinguishing cellular and molecular features of the endometriotic ovarian cyst: From pathophysiology to the potential endometrioma-mediated damage to the ovary. *Hum. Reprod. Update.* 2014; 20: 217–230.
- Kitajima M., Defrère S., Dolmans M.-M., Colette S., Squifflet J., Van Langendonck A., Donnez J. Endometriomas as a possible cause of reduced ovarian reserve in women with endometriosis. *Fertil. Steril.* 2011; 96: 685–691.
- Kitajima M., Dolmans M.-M., Donnez O., Masuzaki H., Soares M., Donnez J. Enhanced follicular recruitment and atresia in cortex derived from ovaries with endometriomas. *Fertil. Steril.* 2014; 101: 1031–1037.
- Liu R.M., Desai, L.P. Reciprocal regulation of TGF-beta and reactive oxygen species: A perverse cycle for fibrosis. *Redox Biol.* 2015; 6: 565–577.
- Hsueh A.J., Kawamura K., Cheng Y., Fauser B.C. Intraovarian control of early folliculogenesis. *Endocr. Rev.* 2015; 36: 1–24.
- Altun T., Jindal S., Greenesid K., Shu J., Pal L. Low follicular fluid IL-6 levels in IVF patients are associated with increased likelihood of clinical pregnancy. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2011; 28: 245–251.
- Singh A.K., Dutta M., Chattopadhyay R., Chakravarty B., Chaudhury K. Intrafollicular interleukin-8, interleukin-12, and adrenomedullin are the promising prognostic markers of oocyte and embryo quality in women with endometriosis. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2016; 33: 1363–1372.
- Wu G., Bersinger N.A., Mueller M.D., von Wolff M. Intrafollicular inflammatory cytokines but not steroid hormone concentrations are increased in naturally matured follicles of women with proven endometriosis. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2017; 34: 357–364.
- Heublein S., Vrekoussis T., Kuhn C., Friese K., Makrigiannakis A., Mayr D., Lenhard M., Jeschke U. Inducers of G-protein coupled estrogen receptor (GPER) in endometriosis: Potential implications for macrophages and follicle maturation. *J. Reprod. Immunol.* 2013; 97: 95–103.
- Santanam N., Zoneraich N., Parthasarathy S. Myeloperoxidase as a potential target in women with endometriosis undergoing IVF. *Reprod. Sci.* 2017; 24: 619–626.
- Niewegłowska D., Hajdyla-Banas I., Pitynski K., Banas T., Grabowska O., Juszczyk G., Ludwin A., Jach R. Age-related trends in anti-mullerian hormone serum level in women with unilateral and bilateral ovarian endometriomas prior to surgery. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2015; 13: 128.
- Yang C., Geng Y., Li Y., Chen C., Gao Y. Impact of ovarian endometrioma on ovarian responsiveness and IVF: A systematic review and meta-analysis. *Reprod. Biomed. Online.* 2015, 31, 9–19. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19: 22–32.
- Ferrero S., Scala C., Tafi E., Racca A., Venturini P.L., Leone Roberti Maggiore U. Impact of large ovarian endometriomas on the response to superovulation for in vitro fertilization: A retrospective study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2017; 213: 17–21.
- Papaleo E., Ottolina J., Vigano P., Brigante C., Marsiglio E., de Michele F., Candiani M. Deep pelvic endometriosis negatively affects ovarian reserve and the number of oocytes retrieved for in vitro fertilization. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2011; 90: 878–884.
- Lessey, B.A.; Kim, J.J. Endometrial receptivity in the eutopic endometrium of women with endometriosis: It is affected, and let me show you why. *Fertil. Steril.* 2017; 108: 19–27.
- Senapati, S.; Sammel, M.D.; Morse, C.; Barnhart, K.T. Impact of endometriosis on IVF outcomes: An evaluation of the society for assisted reproductive technologies database. *Fertil. Steril.* 2016; 106: 164–171.
- Harb H.M., Gallos I.D., Chu J., Harb M., Coomarasamy A. The effect of endometriosis on in vitro fertilisation outcome: A systematic review and meta analysis. *BJOG.* 2013; 120: 1308–1320.
- González-Comadran M., Schwarze J.E., Zegers-Hochschild F., Souza M.D., Carreras R., Checa M.A. The impact of endometriosis on

- the outcome of assisted reproductive technology. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2017; 15: 8.
36. González-Ramos R., Defrère S., Devoto L. Nuclear factor-kappa B: A main regulator of inflammation and cell survival in endometriosis pathophysiology. *Fertil. Steril.* 2012; 98: 520–528.
 37. Wu Y., Strawn E., Basir Z., Halverson G., Guo S.-W. Promoter hypermethylation of progesterone receptor isoform B (PR-B) in endometriosis. *Epigenetics* 2006; 1: 106–111.
 38. Lessey B.A., Palomino W.A., Apparao K.B., Young S.L., Llinger R.A. Estrogen receptor-alpha (ERalpha) and defects in uterine receptivity in women. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2006, 4 (Suppl. 1), S9. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19: 23–32.
 39. Bulun S.E., Utsunomiya H., Lin Z., Yin P., Cheng Y.-H., Pavone M.E., Tokunaga H., Trukhacheva E., Attar E., Gurates B., et al. Steroidogenic factor-1 and endometriosis. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2009; 300: 104–108.
 40. Klemmt P.A., Carver J.G., Kennedy S.H., Koninckx P.R., Mardon H.J. Stromal cells from endometriotic lesions and endometrium from women with endometriosis have reduced decidualization capacity. *Fertil. Steril.* 2006; 85: 564–572.
 41. Inoue T., Kanzaki H., Iwai M., Imai K., Narukawa S., Higuchi T., Katsuragawa H., Mori, T. Tumour necrosis factor alpha inhibits in-vitro decidualization of human endometrial stromal cells. *Hum. Reprod.* 1994; 9: 2411–2417.
 42. Du H., Taylor H.S. The role of Hox genes in female reproductive tract development, adult function, and fertility. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2016; 6: a023002.
 43. Troy P.J., Daftary G.S., Bagot C.N., Taylor H.S. Transcriptional repression of peri-implantation EMX2 expression in mammalian reproduction by HOXA10. *Mol. Cell. Biol.* 2003; 23: 1–13.
 44. Miravet-Valenciano J.A., Rincon-Bertolin A., Vilella F., Simon C. Understanding and improving endometrial receptivity. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2015; 27: 187–192.
 45. Hashimoto T., Koizumi M., Doshida M., Toya M., Sagara E., Oka N., Nakajo Y., Aono N., Igarashi H., Kyono K. Efficacy of the endometrial receptivity array for repeated implantation failure in Japan: A retrospective, two-centers study. *Reprod. Med. Biol.* 2017; 16: 290–296.
 46. Garcia-Velasco J.A., Fassbender A., Ruiz-Alonso M., Blesa D., D'Hooghe T., Simon C. Is endometrial receptivity transcriptomics affected in women with endometriosis? A pilot study. *Reprod. Biomed. Online* 2015; 31: 647–654.
 47. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Human Reproduction.* 2014; 29: 3: 400–412.
 48. Tummon I., Asher L., Martin J., Tulandi T. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril.* 1997; 68: 8–12.
 49. Kemmann E., Ghazi D., Corsan G., Bohrer M.K. Does ovulation stimulation improve fertility in women with minimal/mild endometriosis after laser laparoscopy? *Int J Fertil Menopausal Stud.* 1993 Jan-Feb; 38 (1):16–21.
 50. Bedaiwy M.A., Allaire C., Alfara S. Long-term medical management of endometriosis with dienogest and with a gonadotropin-releasing hormone agonist and add-back hormone therapy *Fertil Steril.* 2017 Mar; 107 (3): 537–548. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.12.024. Epub 2017 Jan 27.
 51. May K.E., Conduit-Hulbert S.A., Villar J., Kirtley S., Kennedy S.H., Becker C.M. Peripheral biomarkers of endometriosis: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2010; 16: 651–674.
 52. Краснополяская К.В. Лечение бесплодия при эндометриозе: Взгляд репродуктолога. 2019; С. 28–80. / *Krasnopol'skaya K.V. Lechenie besplodiya pri endometrioze: Vzglyad reproduktologa.* 2019; 28–80. [in Russian]
 53. Itsekson A.M., Seidman D.S., Zolti M., Lazarov A., Carp H.J.A. Recurrent Pregnancy Loss and Inappropriate Local Immune Response to Sex Hormones, 2007.
 54. Национальные клинические рекомендации. Эндометриоз. Под редакцией Л.В.Адамян, 2009 г. / *Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii. Endometrioze. Pod redaktsiyey Adamyan L.V.* 2009. [in Russian]
 55. Trivedi P. et al. *Gynecol Endocrinol.* 2007; 23: Suppl 1: 73–76.
 56. Клинические рекомендации. Бесплодие. 2019 г. / *Klinicheskie rekomendatsii. Besplodie.* 2019. [in Russian]
 57. Aflatunskiy A., Rakhmani E., Rahsepar M. *Iran J. Reprod Med.* 2013 March; 11 (3): 179–84.
 58. Bullett C., DeZiegler D., Stefanetti M., et al: Endometriosis: absence of recurrence in patients after endometrial ablation. *Hum Reprod.* 2001;16: 2676–2679.
 59. Barnhart K., Dunsmoor-Su R., Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2002; 77: 1148–1155.
 60. Taylor R.N., Yu J., Torres P.B., Schickedanz A.C., Park J.K., Mueller M.D., Sidell N. Mechanistic and therapeutic implications of angiogenesis in endometriosis. *Reprod Sci.* 2009 Feb;16 (2): 140–6.
 61. Tournaye H., Sukhikh G.T., Kahler E., Griesinger G. A Phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in in vitro fertilization. *Hum Reprod.* 2017 May 1; 32 (5): 1019–1027.
 62. Сухих Г.Т., Баранов И.И., Мельниченко Г.А., Башмакова Н.В., Блоккил К., Гризингер Г., Ломакина А.А., Пексман-Фейз К. Lotus I: Рандомизированное III фазы контролируемое исследование сравнения пероральной формы дидрогестерона и вагинальной формы микронизированного прогестерона для поддержки лютеиновой фазы в циклах экстракорпорального оплодотворения, фокус на субанализ российской популяции. *Акушерство и гинекология.* 2017; 7: 75–95. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.7.75-95> / Sukhikh G.T., Baranov I.I., Mel'nichenko G.A., Bashmakova N.V., Blokill K., Grizinger G., Lomakina A.A., Peksman-Feysz K. Lotus I: Ranzdomizirovannoe III fazy kontroliruемое issledovanie sravneniya peroral'noy formy didrogesterona i vaginal'noy formy mikronizirovannogo progesterona dlya podderzhki lyuteinovoy fazy v tsiklakh ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya, fokus na subanaliz rossiyskoy populyatsii. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2017; 7: 75–95. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.7.75-95>. [in Russian]
 63. ASRM 2018. Scientific Abstracts to be presented at the 74th Scientific Congress of the American Society for Reproductive Medicine, October 6-10, 2018, Denver, Colorado. e90.

Сведения об авторах:

- Оразов Мекан Рахимбердыевич** – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, Москва
- Радзинский Виктор Евсеевич** – д.м.н, профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, отрасль специализации – акушерство и гинекология, Москва
- Хамошина Марина Борисовна** – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, Москва
- Кавтеладзе Елена Варламовна** – к.м.н., врач акушер-гинеколог, репродуктолог ООО «МедИнСервис» (Центр репродукции и генетики «NOVA CLINIC»), Москва
- Шустова Виктория Борисовна** – врач акушер-гинеколог, репродуктолог ООО «МедИнСервис» (Центр репродукции и генетики «NOVA CLINIC»), Москва
- Цораева Юлия Руслановна** – врач акушер-гинеколог, репродуктолог ООО «МедИнСервис» (Центр репродукции и генетики «NOVA CLINIC»), Москва
- Новгинов Дмитрий Сергеевич** – ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, Москва