

Эффективность лечения бесплодия, обусловленного рецидивирующим наружным генитальным эндометриозом

М.Р.Оразов^{✉1}, В.Е.Радзинский¹, М.Б.Хамошина¹, Е.В.Кавтеладзе², И.Ф.Пухальская², В.Б.Шустова², Ю.С.Читанова¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;

²ООО «МедИнСервис» – Центр репродукции и генетики «Nova Clinic». 129090, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 25/20

✉omekan@mail.ru

Аннотация

Актуальность. Несмотря на многочисленные исследования, вопросы о выборе наиболее эффективного метода лечения для пациенток с рецидивирующим наружным генитальным эндометриозом (НГЭ), роли и особенностях программ вспомогательных репродуктивных технологий и способах повышения их результативности до сих пор являются не решенными.

Цель. Отразить современные представления об этиопатогенезе и тактике ведения пациенток с рецидивирующим НГЭ и бесплодием по данным отечественной и зарубежной литературы.

Материалы и методы. Для написания данного обзора был осуществлен поиск отечественных и зарубежных публикаций в российских и международных системах поиска (PubMed, eLIBRARY и пр.) за последние 1–18 лет. В обзор были включены статьи из рецензируемой литературы.

Результаты. Представлены факторы риска развития НГЭ, патогенез и клиническая картина заболевания, рассмотрены медикаментозные и оперативные методы терапии эндометриоза.

Заключение. Эндометриоз продолжает оставаться загадочным заболеванием для современной науки. Индивидуальный подход с учетом возраста, состояния овариального резерва, хирургического лечения в анамнезе (количество оперативных вмешательств по поводу НГЭ) позволит выработать персональный подход для каждой субфертильной женщины.

Ключевые слова: эндометриоз, рецидивирующий наружный генитальный эндометриоз, эндометриодные кисты яичников, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение.

Для цитирования: Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б. и др. Эффективность лечения бесплодия, обусловленного рецидивирующим наружным генитальным эндометриозом. Гинекология. 2019; 21 (1): 38–43. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190230

Review

Treatment efficacy of infertility due to recurrent external genital endometriosis

Mekan R. Orazov^{✉1}, Viktor E. Radzinskiy¹, Marina B. Khamoshina¹, Elena V. Kavteladze², Irina F. Pukhalskaya², Viktoriya B. Shustova², Yurii S. Chitanava¹

¹People's Friendship University of Russia. 6, Miklukho-Maklaya st., Moscow, 117198, Russian Federation;

²MedInServis – Center for Reproduction and Genetics “Nova Clinic”. 25/20, Shchepkina st., Moscow, 129090, Russian Federation.

✉omekan@mail.ru

Abstract

Relevance. Despite lots of studies, issues on a choice of the most effective treatment method for patients with recurrent external genital endometriosis (EGE) as well as a role and features of assisted reproductive technology programs and ways to improve their performance are still unresolved.

Aim. To provide a current understanding on etiopathogenesis and management strategy for patients with recurrent EGE and infertility according to Russian and foreign literature data.

Materials and methods. In order to write this review, domestic and foreign publications were searched in Russian and international search systems (PubMed, eLIBRARY, etc.) for the last 2–15 years. The review includes articles from peer-reviewed literature.

Results. The article provides risk factors for EGE development, disease pathogenesis and clinical manifestation as well as drug and surgical methods for a treatment of endometriosis.

Conclusion. Endometriosis remains still to be a mysterious disease for modern science. An individual approach given an age, ovarian reserve and a history of surgical treatment (numbers of surgical interventions for EGE) will allow you to elaborate a personal approach for each woman with subfertility.

Key words: endometriosis, recurrent external genital endometriosis, endometrial ovarian cysts, assisted reproductive technologies, in vitro fertilization.

For citation: Orazov M.R., Radzinskiy V.E., Khamoshina M.B. et al. Treatment efficacy of infertility due to recurrent external genital endometriosis. Gynecology. 2019; 21 (1): 38–43. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190230

Актуальность

В настоящее время эндометриоз признается одним из наиболее распространенных заболеваний, ассоциированных с бесплодием. Эндометриоз занимает 3-е место в структуре гинекологической заболеваемости после воспалительных процессов и миомы матки и составляет 10% в структуре общей заболеваемости, приводя к функциональным и структурным изменениям в репродуктивной системе женщин и снижая качество жизни [34, 35]. Еще в 1992 г. в Брюсселе на 3-м Мировом конгрессе по эндометриозу эту патологию предложили рассматривать в качестве новой болезни цивилизации. По выражению известного американского ученого M.Cohen, «эндометриоз является почти эпидемией XX в. от менархе до менопаузы». По данным отечественных и зарубежных исследователей, в мире примерно 176 млн женщин в возрасте от 15 до

49 лет страдают эндометриозом [1]. Около 5,5 млн женщин в США и около 16 млн в Европе [21]. Учитывая исследования официальной статистики (Минздрав России, 2011), показатель заболеваемости эндометриозом неуклонно растет в Российской Федерации. В период с 2009 по 2011 г. его прирост составил 13% (2009 г. – 377 случаев на 100 тыс. женского населения, 2011 г. – 425 случаев на 100 тыс. женского населения) [9].

Проблема приобретает еще большую значимость в связи с функциональными и структурными изменениями в репродуктивной системе женщин с эндометриозом. По данным разных авторов, частота бесплодия у женщин с эндометриозом может достигать 55–75% [2, 9]. Каждая 3-я пациентка, обращающаяся в центр вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) для проведения экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), имеет наружный гени-

тальный эндометриоз (НГЭ). В структуре НГЭ у женщин с бесплодием лидируют полипы эндометрия (ПЭ) – 50–80%, следующими по частоте идут эндометриозидные кисты яичников (ЭКЯ) – 20–30% и реже всего встречается ретроцервикальный эндометриоз (1–5%) [7].

Наличие у пациентки НГЭ является сложной и многогранной проблемой для практикующего врача при выборе тактики ведения, особенно при наличии бесплодия и сниженного овариального резерва. Следует отметить, что даже после тщательного удаления очагов эндометриоза в течение года частота повторного возникновения как самих очагов, так и клинических проявлений варьирует от 10 до 55% [17], и с каждым последующим годом частота увеличивается на 10% [18]. Отсутствие единой теории происхождения заболевания является причиной возникновения разных представлений о рецидивировании НГЭ.

Факторы риска бесплодия при эндометриозе

По данным многочисленных исследований, выделены основные факторы, способствующие развитию эндометриоза. К ним относятся: ухудшение экологии, иммуносупрессия, стресс, алкоголь, внутриматочные спирали, спонтанные и искусственные аборты [19, 20]. Существуют данные о том, что более 3 абортов в анамнезе повышает риск эндометриоза в 7 раз [10].

Эндометриоз чаще встречается у женщин репродуктивного возраста, хотя не исключается его наличие у женщин в постменопаузе. Наличию НГЭ более подвержены работницы интеллектуального труда, жительницы больших городов, имеющие высокий социальный статус, ведущие активный образ жизни, связанный с эмоционально напряженной работой. Также эндометриоз выявляется у женщин, страдающих острыми и хроническими воспалительными заболеваниями половых органов, дисменореей, имеющих указание в анамнезе на короткие менструальные циклы, обильные или длительные менструации, раннее наступление менархе и позднее наступление менопаузы, перенесших острые или хронические стрессовые/психотравмирующие ситуации и проживающих в неблагоприятных экологических условиях [22–25].

Следует отметить, что факторы риска и распространенность эндометриоза могут различаться в соответствии с методиками диагностики при исследовании популяций и диагностической точностью этих методов. На сегодняшний день эндометриоз остается загадкой для общества, вынуждая исследователей продолжать научные поиски [11].

Патогенез и клинические фенотипы бесплодия. Реализация инфертильности

Эндометриоз часто называют загадкой XX в. Вопрос об истинных механизмах бесплодия при эндометриозе далек от своего решения, как и вопрос о причинах его возникновения [1]. Принято считать, что ключевые патогенетические звенья эндометриоза тесно взаимосвязаны и включают чрезмерную локальную продукцию эстрогенов, резистентность к прогестерону, воспаление и неопластический процесс на начальных стадиях и объясняет инфильтративный рост, инвазию в окружающие ткани с последующей их деструкцией и распространение поражений [2]. Продолжается поиск механизмов рецидивирования НГЭ. Существует мнение, что возобновление процесса в послеоперационном периоде может происходить в результате пролиферации *in situ* остаточных фрагментов эндометриозидных гетеротопий, не полностью удаленных во время операции [36]. Рецидивирование НГЭ может происходить из-за образовавшихся очагов *de novo* в результате ретроградного заброса менструальных выделений [18]. В исследовании M.Vignali и соавт. отмечено, что во время повторного оперативного лечения вновь возникшие гетеротопии располагались в той же области, что и во время первого вмешательства [37]. В большинстве наблюдений (88,7%) рецидив возникает на месте ранее оперированного яичника, вероятно, появля-

ние рецидивирующих ЭКЯ также происходит на месте полностью не удаленных очагов [37]. По мнению P.Vercellini и соавт., кровоизлияние в желтое тело может служить причиной рецидива ЭКЯ, фолликулярная киста может выступать в качестве субстрата для внедрения эндометриозидных клеток [38]. Многочисленными авторами отмечено, что предшествующая операции медикаментозная терапия может провоцировать возобновление НГЭ [18, 40].

Существующие теории этиопатогенеза не раскрывают истинную суть эндометриоза, ассоциированного с бесплодием. К возможным причинам субфертильности при НГЭ можно отнести следующие: снижение рецептивности эндометрия, овulatoryные нарушения, «эмбриональный фактор» бесплодия, трубный и перитонеальный факторы.

Снижение рецептивности эндометрия («эндо- и миометриальный фактор»). Ведущая роль в возникновении бесплодия при эндометриозе определяется неполноценностью эндометрия. Решающую роль в имплантации играет рецептивность эндометрия. Так, у пациенток с бесплодием, сочетающимся с НГЭ, в эндометрии отмечается снижение количества пиноподий, фактора, ингибирующего лейкемию, уровня белков НОХА10, гликоделина А, интегрина $\alpha\beta 3$ и повышение ароматазы, а также изменение экспрессии большого числа цитокинов и биологически активных веществ, регулирующих эндометриальный гемостаз, в том числе дисгормональные нарушения в рецепторном аппарате эндометрия [12]. Отмечается экспрессия рецепторов прогестерона в эндометрии, что сопровождается резистентностью к прогестерону [50].

К снижению эндометриальной рецептивной могут приводить и иммунные причины, вызывающие угнетение процесса имплантации бластоцисты. Аномальная активация местного иммунитета (в частности цитотоксические субстанции иммунного происхождения) может привести к инактивации и фагоцитозу сперматозоидов. Успешной имплантации может препятствовать сократительная активность матки, возникающая вследствие дисбаланса гормонального фона, повышенного уровня простагландинов и повышенного содержания продуктов окислительного стресса.

Овуляторные нарушения («ооцитарный фактор»). В настоящее время существуют данные о негативном воздействии эндометриоза на яичники, особенно при наличии ЭКЯ. Повышенная концентрация интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-8, ИЛ-10 и фактора некроза опухоли α , содержащихся в фолликулярной жидкости, отрицательное воздействие механизмов окислительного стресса приводят к дегенеративно-деструктивным изменениям ооцитов, что неизбежно ведет к ухудшению качества эмбрионов и снижает имплантационный потенциал [28]. У части инфертильных женщин при НГЭ отмечаются хроническая ановуляция, недостаточность лютеиновой фазы, синдром лютеинизации неовулировавшего фолликула, гиперпролактинемия, что обусловлено гипоталамо-гипофизарной недостаточностью. Немаловажную роль в снижении репродуктивного потенциала женщин с НГЭ играет редукция овариального резерва после оперативного вмешательства по поводу ЭКЯ, особенно с двухсторонней локализацией. Получение «бедного» ответа может быть обусловлено повышенной чувствительностью к фолликулостимулирующему гормону (ФСГ) и в том числе генетически детерминировано у некоторых инфертильных женщин с эндометриозом.

По данным E.Nauzman и соавт. 2013 г., доказано, что у пациенток с эндометриозом – доноров ооцитов – частота наступления беременности (ЧНБ) достоверно ниже [51]. Это подтверждает теорию снижения качества ооцитов у инфертильных женщин при НГЭ. Повышенный уровень антиэндометриальных антител у женщин с эндометриозом в том числе может приводить к нарушению имплантации [52].

«Эмбриональный фактор» бесплодия. Существует множество данных литературы о том, что бесплодие при эндометриозе может быть связано со снижением качества эмбрионов. По данным К.В.Краснопольской, эндометриоз

провоцирует дисфункцию митохондрий клеток гранулезы растущих фолликулов, что проявляется в виде снижения образования аденозинтрифосфорной кислоты. В результате возникает энергетический дефицит, что также приводит к ухудшению качества эмбрионов и снижению имплантации [7].

Трубный и перитонеальный фактор («перитонеальный фактор»). Трубное бесплодие при эндометриозе возникает вследствие нарушения анатомии маточных труб. Данный фактор типичен для перитонеальной формы эндометриоза и напрямую связан с тяжестью процесса. Прорастание гетеротопий в просвет маточных труб приводит к их облитерации (анатомическая форма) [13], тем самым возникает непреодолимое препятствие для прохождения половых клеток и процесса оплодотворения. Выделяют также функциональное нарушение проходимости маточных труб, когда перистальтика маточных труб может быть нарушена. Наблюдается дискоординированная сократительная деятельность за счет дистанционного воздействия простагландинов и других биологически активных веществ, усиленно образующихся в гетеротопиях НГЭ, а также за счет абсолютной или относительной гиперэстрогении в сочетании с прогестероновой недостаточностью II фазы менструального цикла [1, 5, 7]. Периодические менструально-подобные кровоизлияния в эндометриодных гетеротопиях и накопление серозно-геморрагического экссудата способствуют отложению большого количества фибрина. Нарушение микроциркуляции приводит к гипоксии тканей, усиливает формирование спаечного процесса. При перитонеальном бесплодии также наблюдается локальное воспаление в области эндометриодных гетеротопий [5]. Хроническое воспаление при НГЭ происходит вследствие активации Т-клеточного иммунитета, в брюшной полости выявляется повышенное присутствие медиаторов воспаления [49].

У пациенток с НГЭ отмечается тенденция к повышению частоты выкидышей на ранних сроках, неразвивающейся беременности и привычного невынашивания беременности. Вероятно, это может быть связано с воздействием цитокинов и ростковых факторов, образующихся в эндометриодных очагах, нарушается васкуляризация и микроциркуляция в тканях матки, активируется сократительная функция миометрия, продуцируемых в очагах эндометриодных гетеротопий.

Диагностический алгоритм пациента

При подозрении на НГЭ у пациенток с бесплодием показано проведение комплексного обследования. В процессе диагностики в обязательном порядке следует уточнить состояние овариального резерва для составления индивидуального плана лечения преодоления бесплодия. Оценка состояния овариального резерва включает: определение концентрации ФСГ, антимюллерова гормона, концентрации эстрадиола в сыворотке крови, а также ультразвуковое исследование (УЗИ) яичников с учетом количества антральных фолликулов, выполняется трансвагинальное УЗИ на 2–3-й день менструального цикла [1, 4].

Необходимо учитывать данные анамнеза, гинекологического обследования и результаты инструментальных методов, включающих УЗИ, лапароскопию и гистероскопию. В качестве дополнительного обследования могут быть использованы методы аппаратной визуализации, такие как доплерометрия, компьютерная и магнитно-резонансная томография. При подозрении на глубокую инвазивную форму заболевания (поражение кишечника или мочевого пузыря) могут потребоваться вспомогательные обследования, такие как колоноскопия, цистоскопия, ректальная ультрасонография [5].

«Золотым стандартом» диагностики эндометриоза в клинической практике является лапароскопическая визуализация очагов с последующим гистологическим исследованием. Положительный результат гистологического исследования подтверждает наличие эндометриоза, однако отрицательный ответ не исключает этого диагноза. Частота выявля-

ния эндометриоза при лапароскопии, проводимой в целях уточнения причины бесплодия, – от 20 до 50% [1, 4, 30, 29].

В последнее время проводилось много исследований, посвященных сывороточным биомаркерам, включая раковый антиген-125 (CA125), лептин, протеин хемотаксиса моноцитов-1, активные молекулы (хемокины), экспрессируемые и секретируемые активированными Т-клетками, фактор торможения миграции макрофагов. Данные маркеры не являются точными диагностическими предикторами из-за слабой чувствительности и специфичности, в том числе не позволяют выявить причины бесплодия у пациенток с НГЭ [31].

Методы лечения бесплодия

Вопрос о выборе наиболее эффективного метода лечения, целесообразности его комбинирования при ведении пациенток с рецидивирующим НГЭ, роли и особенностях программ ВРТ, способах повышения их результативности до сих пор является предметом обширных дискуссий.

При выработке тактики ведения пациенток с бесплодием, ассоциированным с эндометриозом, следует учитывать состояние овариального резерва, возраст женщины, продолжительность бесплодия, наличие болевого синдрома и стадию заболевания [30].

При подозрении на ПЭ у пациенток с бесплодием следует выполнить диагностическую лапароскопию с уточнением стадии распространения эндометриодного процесса в области малого таза и в последующем удаление или деструкцию эндометриодных очагов с использованием различных видов энергий.

В случае установленной I–II стадии эндометриоза, согласно Клиническим рекомендациям по ведению пациенток с бесплодием от 2019 г. и ESHRE-2014, возможно проведение выжидательной тактики от 6 до 12 мес после оперативного вмешательства [7, 30]. Эффективность хирургических методов лечения в качестве единственного средства восстановления фертильности при НГЭ I–II стадии распространения составляет 20–40% [30, 33].

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

При отсутствии наступления беременности в течение 6 мес целесообразно выполнить ВМИ на фоне индукции овуляции гонадотропинами [7, 30]. По данным многочисленных исследований, ВМИ в сочетании с контролируемой овариальной стимуляцией (КОС) является наиболее эффективным методом преодоления бесплодия у женщин с эндометриозом минимальной или легкой стадии [1, 4, 30]. По данным I.Timmon и соавт., совокупный коэффициент рождаемости в 5 раз был больше после КОС с ВМИ в сравнении с выжидательной тактикой [41, 42]. По данным литературы, на фоне индукции овуляции клостилбегитом частота наступления беременности (ЧНБ) при проведении ВМИ ниже в сравнении со стимуляцией гонадотропинами [43]. Совокупная ЧНБ у субфертильных женщин с НГЭ I–II стадии, по данным E.Kemmann и соавт., составила 7,3% на фоне КОС с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) и ВМИ, при проведении КОС с клостилбегитом и ВМИ – 6,6% и самые низкие значения были установлены в группе пациенток с выжидательной тактикой ведения – 2,8% соответственно [43].

При отсутствии наступления беременности в течение 1 года рекомендовано применение ЭКО [1, 7, 30]. В том числе ЭКО следует рассматривать терапией I-й линии у пациенток с низкими показателями овариального резерва, старшего репродуктивного возраста и длительностью бесплодия более 2 лет [7, 45].

На этапе подготовки к ЭКО у пациенток с ПЭ назначение аГнРГ в течение 2–3 мес и при распространенном инфилтративном эндометриозе в течение 3–6 мес с высоким уровнем доказательности повышает положительные исходы ВРТ и увеличивает частоту наступления клинической

беременности более чем в 4 раза [4, 30, 45]. H.Sallam и соавт. в своей работе обращают внимание на то, что назначение аГнРГ предотвращает преждевременный выброс лютеинизирующего гормона, предотвращая смещение окна имплантации, что увеличивает частоту имплантации и улучшает показатели ЧНБ [44].

Достоверного различия в эффективности протоколов аГнРГ и антагонистов ГнРГ в программе ЭКО при эндометриозе не установлено [4, 30, 7].

Некоторым преимуществом может обладать «супердлинный» протокол с аГнРГ при инфилтративном, распространенном эндометриозе [31]. «Супердлинный» протокол по сути является гормональной супрессивной терапией (ГСТ), на фоне которой формируется длительное и глубокое гипопострогенное состояние; по завершении ГСТ в качестве индукции суперовуляции назначаются гонадотропины.

Однако следует отметить, 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. Применение ЭКО обеспечивает наступление беременности на начатый стимулированный цикл при НГЭ I–II стадии распространения в 35–45% [7].

В случае рецидивирования ПЭ, которое расценивают по критерию возврата и выраженности болевого синдрома в период ожидания повторных попыток ЭКО, также рекомендуется применение ГСТ только с целью лечения болевого синдрома, так как, по данным большинства исследований, ГСТ у женщин с НГЭ I–II стадии не увеличивает показатели фертильности [4, 7, 30]. Выбор препарата (аГнРГ, комбинированные оральные контрацептивы, прогестаген) зависит от продолжительности периода между попытками ЭКО, возраста и состояния овариального резерва. Следует отметить, что при сниженном овариальном резерве и у пациенток старшего репродуктивного возраста в качестве медикаментозной терапии 1-й линии выступают комбинированные оральные контрацептивы и прогестины, в частности диеногест. По современным данным, установлена сопоставимая эффективность купирования болевого синдрома на фоне лечения диеногестом и аГнРГ, в то же время отмечается преимущество терапии диеногестом в связи с возможностью длительной терапии и меньшими проявлениями побочных эффектов [7, 16]. Назначение ГСТ может обеспечить купирование болевого синдрома, поддерживая антиовуляционный эффект от 50 до 90% [16].

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 Минздравом России в 2013 г. клиническим рекомендациям по эндометриозу, хирургическое лечение лапароскопическим доступом является преимуществом для диагностики и лечения впервые выявленных ЭКЯ с целью верификации диагноза [1, 4].

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; с целью исключения злокачественного процесса – при любых размерах образования [1, 2, 4, 7].

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. Применение ЭКО 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 эндометриодных образований яичников и доказанного негативного влияния оперативного лечения на состояние овариального резерва большинство авторов выступают в пользу проведения программ ЭКО в качестве терапии 1-й линии для преодоления бесплодия, ассоциированного с эндометриозом.

По данным P.Vercellini и соавт. (2009 г.), частота наступления беременности почти в 2 раза ниже после повторных оперативных вмешательств по поводу рецидивирования эндометриодных образований яичников [38].

Согласно рекомендациям ESHRE (2014 г.), проведение повторных операций, направленных на восстановление естественной фертильности, при отсутствии абсолютных показаний нецелесообразно и неоправданно затягивает применение ЭКО [4, 30] с рецидивом ЭКЯ.

По данным W.Xing и соавт. (2016 г.), не установлено достоверной разницы в частоте наступления беременности в программах ЭКО среди исследуемых, ранее оперированных по поводу ЭКЯ и с рецидивом образований [46]. 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 проведения предварительной трансвагинальной аспирации содержимого ЭКЯ при рецидиве до проведения программ ЭКО в литературе нет единого мнения. W.Xing и соавт. (2016 г.) не выявили положительного эффекта трансвагинальной аспирации содержимого ЭКЯ перед программой ЭКО на результативность программы и ЧНБ [46]. А.Афлатунский и соавт. (2013 г.), напротив, отмечают положительный эффект предварительной этаноловой склеротерапии для лечения рецидивирующих ЭКЯ, в частности перед проведением программы ЭКО [14].

В обзорной статье Polat и соавт. (2015 г.) подчеркивают, что эндометриоз сам по себе не оказывает негативного влияния на исход программы ЭКО [47]. 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 [48].

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 [4, 5, 30]. Пациентки с рецидивом ЭКЯ требуют персонализированного подхода при выборе тактики ведения с целью достижения желанной беременности. ЭКО представляет собой наиболее эффективный метод преодоления бесплодия, ассоциированного с эндометриозом, у пациенток с НГЭ среднетяжелой и тяжелой форм, особенно при рецидивирующем течении ЭКЯ.

Заключение

Все данные, имеющиеся в современной литературе, предназначенные для поиска различных возможностей преодоления бесплодия, как в отечественной, так и зарубежной литературе указывают на отсутствие единого мне-

ния. Эндометриоз продолжает оставаться загадочным заболеванием для современной науки. Индивидуальный подход с учетом возраста, состояния овариального резерва, хирургического лечения в анамнезе (количество оперативных вмешательств по поводу НГЭ) позволит выработать персональный подход для каждой субфертильной женщины с целью достижения желанной беременности.

Литература/References

1. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации по ведению больных. Под ред. Л.В.Адамян. М., 2016.
[Endometrioz: diagnostika, lechenie i rehabilitatsiia. Klinicheskie rekomendatsii po vedeniiu bol'nykh. Pod red. L.V.Adamian. Moscow, 2016 (in Russian).]
2. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы. Руководство для врачей М.: Медицина, 2006.
[Adamian L.V., Kulakov V.I., Andreeva E.N. Endometriozy. Rukovodstvo dlia vrachei. Moscow: Meditsina, 2006 (in Russian).]
3. Эндометриоз. Национальные клинические рекомендации. Под ред. Л.В.Адамян. М., 2009.
[Endometrioz. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii. Pod red. L.V.Adamian. Moscow, 2009 (in Russian).]
4. Бесплодие. Клинические рекомендации. М., 2019.
[Besplodie. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow, 2019 (in Russian).]
5. Кулаков В.И., Савельева Г.М., Манухин И.Б. Национальное руководство. Гинекология. 2009; с. 338–40.
[Kulakov V.I., Savel'eva G.M., Manukhin I.B. Natsional'noe rukovodstvo. Ginekologiya. 2009; p. 338–40 (in Russian).]
6. Адамян Л.В., Калинина Е.А., Колотовкина А.В., Коган Е.А. Клинико-эмбриологические аспекты эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Проблемы репродукции. 2010; 5: 47–51.
[Adamian L.V., Kalinina E.A., Kolotovkina A.V., Kogan E.A. Kliniko-embriologicheskie aspekty endometrioz-assoitsirovannogo besplodiia. Problemy reproduksii. 2010; 5: 47–51 (in Russian).]
7. Краснопольская К.В. Лечение бесплодия при эндометриозе: Взгляд репродуктолога. М., 2019; с. 28–80.
[Krasnopol'skaia K.V. Lechenie besplodiia pri endometrioze: Vzgliad reproduktologa. Moscow, 2019; p. 28–80 (in Russian).]
8. Калинина Е.А., Смольникова В.Ю. Эндометриоз и бесплодие. Проблемы репродукции. 2012; 3: 341–3.
[Kalinina E.A., Smol'nikova V.Yu. Endometrioz i besplodie. Problemy reproduksii. 2012; 3: 341–3 (in Russian).]
9. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2011 и 2012 гг. Департамент анализа, прогноза, развития здравоохранения и медицинской науки Минздрава России. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения». М., 2013.
[Obshchaya zabolevaemost' vzroslogo naseleniia Rossii v 2011 i 2012 gg. Departament analiza, prognoza, razvitiia zdravookhraneniia i meditsinskoj nauki Minzdrava Rossii. FGBU "Tsentral'nyi nauchno-issledovatel'skii institut organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniia". Moscow, 2013 (in Russian).]
10. Хамошина М.Б., Леваков С.А. Эндометриоз: мировой прорыв в медикаментозном лечении. М.: Status Praesens, 2012.
[Khamoshina M.B., Levakov S.A. Endometrioz: mirovoi proryv v medikamentoznom lechenii. Moscow: Status Praesens, 2012 (in Russian).]
11. Оразов М.Р. и др. Факторы риска наружного генитального эндометриоза у женщин в мегаполисе на примере г. Москвы. В сб.: Национальный конгресс «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению». 19–21 мая 2016 г. М., 2016.
[Orazov M.R. et al. Faktory riska naruzhnogo genital'nogo endometrioz a zhenshchin v megapolise na primere g. Moskvy. V sb.: Natsional'nyi kongress "Onkologiya reproduktivnykh organov: ot profilaktiki i rannego vyivleniia k effektivnomu lecheniiu". 19–21 maia 2016 g. Moscow, 2016 (in Russian).]
12. Колотовкина А.В., Калинина Е.А., Коган Е.А. Морфофункциональные особенности эндометрия у больных эндометриоз-ассоциированным бесплодием (обзор литературы). Гинекология. 2012; 14 (4): 74–9.
[Kolotovkina A.V., Kalinina E.A., Kogan E.A. Morfo-functional features of endometrium in patients with endometriosis-associated infertility (literary review). Gynecology. 2012; 14 (4): 74–9 (in Russian).]
13. Баскаков В.П. Клиника и лечение эндометриоза. Л.: Медицина, 1990; с. 230–6.
[Baskakov V.P. Klinika i lechenie endometrioz a. Leningrad: Meditsina, 1990; p. 230–6 (in Russian).]
14. Консенсус по ведению эндометриоза. Клинические рекомендации. Human Reproduction. 2013; 4: 1–17.
[Konsensus po vedeniiu endometrioz a. Klinicheskie rekomendatsii. Human Reproduction. 2013; 4: 1–17 (in Russian).]
15. Логинова О.Н., Сонова М.М. Эндометриоз и бесплодие: патофизиология и тактика ведения. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2011; 6: 47–53.
[Loginova O.N., Sonova M.M. Endometrioz i besplodie: patofiziologiya i taktika vedeniia. Ros. vestn. akushera-ginekologa. 2011; 6: 47–53 (in Russian).]
16. Aflatoonian A, Rahmani E, Rahsepar M. Assessing the efficacy of aspiration and ethanol injection in recurrent endometrioma before IVF cycle: A randomized clinical trial. Iran J Reprod Med 2013; 11 (3): 179–84.
17. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P et al. The effect of second-line surgery on reproductive performance of women with recurrent endometriosis: a systematic review. Acta Obstet Gynecol Scand 2009; 88: 1074–82.
18. Guo SW Recurrence of endometriosis and its control. Hum Reprod Update 2009; 15: 441–61.
19. Santos-Ribeiro S, Tournaye H, Polyzos NP. Trends in ectopic pregnancy rates following assisted reproductive technologies in the UK: a 12-year nationwide analysis including 160 000 pregnancies. Hum Reprod 2016; 31 (2): 393–402.
20. Cheng LY, Lin PY, Huang FJ et al. Ectopic pregnancy following in vitro fertilization with embryo transfer: A single-center experience during 15 years. Taiwanese J Obstet Gynecol 2015; 54 (5): 541–5.
21. Taylor MM. Endometriosis – a missed malady. AORN J 2003; 77: 298–313.
22. Hummelshoj L et al. Update on endometriosis. Women's Health 2006; 2: 53–6.
23. Child TJ, Tan SL. Endometriosis: aetiology, pathogenesis and treatment. Drugs 2001; 61: 1735–50.
24. Cramer DW, Missmer SA. The epidemiology of endometriosis. Ann NY Acad Sci 2002; 955: 11–22.
25. Bischoff F, Simpson JL. Genetic basis of endometriosis. Ann NY Acad Sci 2004; 1034: 284–99.
26. Lessey DA. Assessment of endometrial receptivity. Fertil Steril 2011; 96: 522–9.
27. Koninckx PR, Ussia A, Donnez J et al. The title is misleading: An opinion paper is not a consensus paper. Hum Reprod 2013; 28 (11): 3161.
28. Van Langendonck A, Casanas-Roux F, Donnez J. Oxidative stress and peritoneal endometriosis. Fertil Steril 2002; 77 (7): 861–70.
29. Rombauts L, McMaster R, Motteram C, Fernando S. Risk of ectopic pregnancy is linked to endometrial thickness in a retrospective cohort study of 8120 assisted reproduction technology cycles. Hum Reprod 2015; 30 (12): 2846–52.
30. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Hum Reprod 2014; 29 (3): 400–12.
31. May KE, Conduit-Hulbert SA, Villar J et al. Peripheral biomarkers of endometriosis: a systematic review. Hum Reprod Update 2010; 16: 651–74.
32. Clinical Practice Guideline SOGC. The materials of 2nd Asian Conference of Endometriosis 2012, Istanbul; The materials of 2nd European Conference of Endometriosis 2012, Italy. J Obstet Gynecol Canada 2010; 6.
33. Danselman GA, Vermeulen N, Becker S et al. European Society Human Reproduction and Embryology. Gul Repro 2014; 29 (3): 400–12.
34. Wimberger P, Grübling N, Riehn A et al. Endometriosis A Chameleon Patients' Perception of Clinical Symptoms, Treatment Strategies and Their Impact on Symptoms. Geburdschilfe Frauenheilkd 2014; 74 (10): 940–6.
35. Nasu K, Yuge A, Tsuno A et al. Involvement of resistance to apoptosis in the pathogenesis of endometriosis. Histopathol 2009; 24: 1181–92.
36. Exacoustos C, Zupi E, Amadio A et al. Recurrence of endometriomas after laparoscopic removal: sonographic and clinical follow-up and indication for second surgery. J Minim Invasive Gynecol 2006; 13: 281–8.
37. Vignali M, Bianchi S, Candiani M et al. Surgical treatment of deep endometriosis and risk of recurrence. J Minim Invasive Gynecol 2005; 12: 508–13.

38. Vercellini P, Barbara G, Abbiati A et al. Repetitive surgery for recurrent symptomatic endometriosis: what to do? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 146: 15–21.
39. Bulletti C, DeZiegler D, Stefanetti M et al. Endometriosis: absence of recurrence in patients after endometrial ablation. *Hum Reprod* 2001; 16: 2676–9.
40. Blumenfeld Z. Hormonal suppressive therapy for endometriosis may not improve patient health. *Fertil Steril* 2004; 81 (3): 487–92.
41. 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.
42. Costello MF Systematic review of the treatment of ovulatory infertility with clomiphene citrate and intrauterine insemination. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004; 44: 93–102.
43. Kemmann E, Ghazi D, Corsan G, Bohrer MK. Does ovulation stimulation improve fertility in women with minimal/mild endometriosis after laser laparoscopy? *Int J Fertil Menopausal Stud* 1993; 38 (1): 16–21.
44. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: D004635.
45. Bedaiwy MA, Allaire C, Alfaraj S. Long-term medical management of endometriosis with dienogest and with a gonadotropin-releasing hormone agonist and add-back hormone therapy. *Fertil Steril* 2017; 107 (3): 537–48. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.12.024
46. Xing W, Lin H, Wu Z et al. Effect of pelvic endometriosis, endometriomas and recurrent endometriomas on ivf-eti/icsi outcomes. *Mater Socio-med* 2016; 28 (2): 91–4.
47. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002; 77: 1148–55.
48. Taylor RN, Yu J, Torres PB et al. Mechanistic and therapeutic implications of angiogenesis in endometriosis. *Reprod Sci* 2009; 16 (2): 140–6.
49. Borrelli GM, Carvalho KI, Kallas EG et al. Chemokines in the pathogenesis of endometriosis and infertility. *J Reprod Immunol*. 2013; 98: 1–9.
50. Bulun SE, Cheng YH, Yin P et al. Progesterone resistance in endometriosis: link to failure to metabolize estradiol. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 248: 94–103.
51. Hauzman EE, Garcia-Velasco JA, Pellicer A. Oocyte donation and endometriosis: what are the lessons? *Semin Reprod Med* 2013; 31: 173–7.
52. Sarapik A, Haller-Kikkatalo K, Utt M et al. Serum anti-endometrial antibodies in infertile women – potential risk factor for implantation failure. *Am J Reprod Immunol* 2010; 63: 349–57.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru

Радзинский Виктор Евсеевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН, засл. деят. науки РФ. E-mail: radzinsky@mail.ru

Хамошина Марина Борисовна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: mbax999@yandex.ru

Кавтеладзе Елена Варламовна – канд. мед. наук, акушер-гинеколог, репродуктолог ООО «МедИнСервис» – Центр репродукции и генетики «Nova Clinic»

Пухальская Ирина Францевна – акушер-гинеколог, глав. врач ООО «МедИнСервис» – Центр репродукции и генетики «Nova Clinic»

Шустова Виктория Борисовна – акушер-гинеколог, репродуктолог ООО «МедИнСервис» – Центр репродукции и генетики «Nova Clinic». E-mail: shustova.vik@yandex.ru

Читанова Юрий Сергеевич – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: 4itanava@gmail.com

Mekan R. Orazov – PhD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Perinatology, People's Friendship University of Russia. E-mail: omekan@mail.ru

Victor E. Radzinsky – Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Perinatology, People's Friendship University of Russia, Honored science worker of the Russian Federation. E-mail: radzinsky@mail.ru

Marina B. Khamoshina – PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Perinatology, People's Friendship University of Russia. E-mail: mbax999@yandex.ru

Elena V. Kavteladze – PhD, obstetrician-gynecologist, reproductologist of MedInServis – Center of reproductive medicine and genetics “Nova Clinic”

Irina E. Puhalskaya – obstetrician-gynecologist, head physician of MedInServis – Center of reproductive medicine and genetics “Nova Clinic”

Viktoriya B. Shustova – obstetrician-gynecologist, reproductologist of MedInServis – Center of reproductive medicine and genetics “Nova Clinic”. E-mail: shustova.vik@yandex.ru

Yurii S. Chitanava – Postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology with Course of Perinatology, People's Friendship University of Russia. E-mail: 4itanava@gmail.com

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.01.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.03.2019