

Бесплодие, ассоциированное с эндометриозом яичников: современный взгляд на проблему

М.Р. Оразов¹, М.Б. Хамошина¹, М.З. Абитова^{✉1}, Л.М. Михалева², С.В. Волкова¹, Д.Г. Арютин^{1,3}, В.Б. Шустова⁴

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

²ГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва, Россия;

³ГБУЗ «Государственная клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана», Москва, Россия;

⁴ООО «МедИнСервис» – Центр репродукции и генетики «Nova Clinic» («МедИнСервис»), Москва, Россия

✉ abitovamarianna@yandex.ru

Аннотация

В настоящем обзоре обобщены современные представления о патогенезе одной из самых распространенных форм наружного генитального эндометриоза – эндометриозных кист яичников (ЭКЯ). Ввиду их частой встречаемости у молодых женщин репродуктивного возраста и крайне негативного влияния на морфологическое состояние яичников данное заболевание вносит весомый вклад в структуру эндометриозассоциированного бесплодия. Основным детерминантой негативного влияния ЭКЯ на репродуктивную функцию является снижение овариального резерва, которое может происходить как из-за непосредственного гонадотоксического действия самой эндометриодной кисты, так и за счет непреднамеренного удаления здоровой овариальной ткани во время хирургического вмешательства или использования агрессивных методов электрохирургии. Отсюда дискуссионным является вопрос о методах достижения гемостаза во время операции с точки зрения итрогенного влияния на здоровую овариальную ткань. Стратегия ведения пациенток с бесплодием, ассоциированным с эндометриозом яичников, складывается из двух составляющих: оперативное лечение и/или применение вспомогательных репродуктивных технологий. Лапароскопическая цистэктомия показана при размере кист более 3 см. Повторные оперативные вмешательства по поводу эндометриоза не улучшают исходы фертильности. Методы вспомогательных репродуктивных технологий следует рассматривать в качестве первоочередной тактики у пациенток старшего репродуктивного возраста с низкими показателями овариального резерва или длительностью бесплодия более 2 лет, а также при рецидивах ЭКЯ. Ведение таких пациенток обязательно должно быть персонализированным и учитывать возраст, состояние овариального резерва, длительность бесплодия, стадию и количество оперативных вмешательств по поводу данного заболевания.

Ключевые слова: беременность, бесплодие, овариальный резерв, хирургическое лечение, эндометриоз, эндометриодные кисты яичников.

Для цитирования: Оразов М.Р., Хамошина М.Б., Абитова М.З. и др. Бесплодие, ассоциированное с эндометриозом яичников: современный взгляд на проблему. Гинекология. 2020; 22 (5): 44–49. DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200405

Review

Ovarian endometriosis associated infertility: a modern view to the problem

Mekan R. Orazov¹, Marina B. Khamoshina¹, Marianna Z. Abitova^{✉1}, Lyudmila M. Mikhaleva², Snezhana V. Volkova¹, Dmitry G. Aryutin^{1,3}, Victoria B. Shustova⁴

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

²Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia;

³Bauman State Clinical Hospital №29, Moscow, Russia;

⁴MedInService – Center for Reproduction and Genetics “Nova Clinic” (“MedInService”), Moscow, Russia

✉ abitovamarianna@yandex.ru

Abstract

This review summarizes current understanding of the pathogenesis of one of the most common forms of external genital endometriosis – ovarian endometrioma's. Due to their frequent occurrence in young women of reproductive age and extremely negative impact on the morphophysiological state of the ovaries, this disease makes a significant contribution to the structure of endometriosis-associated infertility. The main determinant of the negative effect of ovarian endometrioma's on reproductive function is a decrease in ovarian reserve, which can occur either due to the direct gonadotoxic effect of the endometriod cyst itself, or due to the unintentional removal of healthy ovarian tissue during surgery or the use of aggressive methods of electro-surgery. Hence, the question of methods for achieving hemostasis during surgery in terms of iatrogenic effects on healthy ovarian tissue is debatable. The management strategy for patients with infertility associated with ovarian endometriosis consists of two components: surgical treatment and/or the use of assisted reproductive technologies. Laparoscopic cystectomy is indicated for cysts larger than 3 cm. Repeated surgical interventions in case of endometriosis do not improve fertility outcomes. Assisted reproductive technologies methods should be considered as a priority tactic in patients of older reproductive age with low ovarian reserve indicators or infertility duration of more than 2 years, as well as in cases of recurrent ovarian endometrioma's. Management of such patients must be personalized and take into account the age, state of the ovarian reserve, duration of infertility, stage and number of surgical interventions for this disease.

Key words: pregnancy, infertility, ovarian reserve, surgical treatment, endometriosis, endometrioid ovarian cysts.

For citation: Orazov M.R., Khamoshina M.B., Abitova M.Z. et al. Ovarian endometriosis associated infertility: a modern view to the problem. Gynecology. 2020; 22 (5): 44–49. DOI: 10.26442/20795696.2020.5. 200405

Эндометриоз – заболевание, характеризующееся доброкачественным разрастанием ткани, подобной эндометрию, за пределами полости матки [1]. Принято считать, что оно встречается у каждой десятой женщины репродуктивного возраста [2]. По последним оценкам, эндометриозом страдают около 176 млн женщин во всем мире [1]. При этом заболевание очень быстро «молодеет», нередко диагноз выставляют молодым женщинам, еще не реализовавшим свою репродуктивную функцию, и даже подросткам [3, 4].

В силу особенностей патогенеза эндометриоз является частой причиной женского бесплодия [5–7]. Порядка 30–50% женщин, страдающих эндометриозом, не способны к зачатию, а у 25–50% женщин с бесплодием при обследовании верифицируют эндометриоз [8]. В реалиях негативных демографических тенденций, наблюдающихся в течение последних десятилетий, это вносит существенный вклад в угрозу депопуляции.

В этой связи «проблему внутри проблемы» представляет эндометриоз яичников (ЭЯ), прежде всего ввиду его ча-

стой встречаемости (17–44%), в том числе у молодых женщин, а также отсутствия на данный момент четкой стратегии оптимизации и сохранения фертильности этих пациенток [1, 3, 9]. ЭЯ преимущественно лечат хирургическим путем. Это приводит к закономерному риску снижения овариального резерва и в дальнейшем создает угрозу реализации репродуктивной функции для пациенток молодого возраста.

В настоящее время вопрос о тактике ведения пациенток с ЭЯ, особенно при рецидиве заболевания и наличии операций в анамнезе, является предметом острой научной дискуссии [8, 10]. Поэтому особый интерес представляет возможность прогноза риска развития бесплодия при ЭЯ. Одним из его маркеров может служить активность экспрессии определенных пролиферативных и профертильных генов в гетеротопическом эндометрии, что может обуславливать как течение ЭЯ, так и способность женщины к деторождению ввиду возможного непосредственного влияния на плотность кортикальной ткани, фолликуло- и овогенез.

Патогенез эндометриозных кист яичников

Вопрос о патогенезе ЭЯ достаточно дискуссионен. Согласно теории J. Donnez и соавт. (1996 г.), мезотелий, покрывающий яичник, может инвагинироваться, образуя мезотелиальные включения, а целомическая метаплазия этих инвагинационных эпителиальных включений, вероятно, ответственна за формирование эндометриоза с изменениями в типичных железах эндометрия и стромы [11]. Кроме того, фолликулярная жидкость (ФЖ) яичника может потенциально стимулировать рост клеток эндометрия, что может вызвать трансформацию функциональных кист [12].

P. Hughesdon (1957 г.) сформулировал теорию о том, что формирование типичной эндометриомы начинается с имплантации эндометриальных клеток на поверхности яичника и поверхности брюшины стенок малого таза, что сопровождается адгезивным процессом [13]. В результате происходит инвагинация поверхности яичника после накопления менструальной крови из эндометриозных имплантов [14]. Имплантация и рост эндометриозных клеток могут быть обусловлены иммунными и дисгормональными нарушениями. Известно, что у женщин, страдающих эндометриозом, в перитонеальной жидкости повышена концентрация провоспалительных медиаторов и цитокинов (фактор некроза опухоли α , интерлейкин – ИЛ-1 β и ИЛ-6, макрофаги и NK-клетки), что отражает активность воспалительного процесса [15].

Эндометриальные стромальные клетки, имплантированные на поверхность яичника, секретируют матриксные металлопротеиназы, способные лизировать внеклеточный матрикс, разрушая здоровую ткань яичника и позволяя эктопическим клеткам инфильтрировать и разрушать ее. Активация матриксных металлопротеиназ опосредуется теназином, который модифицирует клеточную адгезию [3, 16].

В эндометриозной ткани существенно изменяется гормональная регуляция пролиферативных процессов. Сверхэкспрессия ESR β , ароматазы и циклооксигеназы-2 поддерживают синтез эстрадиола и простагландина E₂, который, в свою очередь, активизирует экспрессию всех стероидогенных генов, что приводит к локальному синтезу эстрадиола *de novo* и формированию порочного круга [17]. Нарушается метаболизм ферментов, которые регулируют превращение стероидных гормонов. В очагах эндометриоза имеет место гиперактивность 17 β -гидростероиддегидрогеназы 1-го типа, которая осуществляет конверсию эстрогена (E1) в более активный эстрадиол (E2), и низкий уровень экспрессии 17-гидростероиддегидрогеназы 1-го типа, катализирующей обратный процесс [18].

Эндометриоз характеризуется формированием резистентности к прогестерону, что может быть связано с изменением экспрессии прогестероновых рецепторов вследствие метилирования и последующего «молчания» генов [19], или же гиперэкспрессией в эктопических очагах

эстрогенового рецептора β , связывание которых с промоторной зоной прогестероновых рецепторов снижает экспрессию последних. Действие же самого прогестерона заключается в подавлении синтеза простагландина E₂, вовлеченного в воспалительные реакции при эндометриозе (стимулирует выработку факторов роста и усиливает локальный синтез эстрогенов). Результатом такого действия являются активация апоптоза, подавление клеточной пролиферации и неоваскуляризации, угнетение образования матриксных металлопротеиназ, ответственных за имплантацию и рост эктопированного эндометрия [20].

Таким образом, избыточный локальный синтез эстрогенов и резистентность к прогестерону создают предпосылки к развитию заболевания и формированию автономности эндометриозных гетеротопий.

Представляет интерес тот факт, что у пациенток подросткового возраста потенциальной причиной развития наружного генитального эндометриоза, в том числе ЭЯ, может стать маточное кровотечение, встречающееся у 5% новорожденных девочек [3, 4]. В норме эндометрий девочек резистентен к прогестерону вплоть до окончания пубертата. Однако осложнения беременности и родов, сопровождающиеся гипоперфузией плаценты и гипоксией плода, способствуют децидуализации эндометрия плода и повышают чувствительность к прогестерону [21]. Кровотечение у таких новорожденных возникает в ответ на резкое снижение прогестерона в крови. В результате возможна дислокация эндометриальных клеток-предшественников в полость малого таза. Там они могут оставаться в состоянии покоя в течение многих лет и активироваться в период телархе в присутствии высокоангиогенных факторов [22]. Эта теория отчасти объясняет, почему эндометриоз и эндометриомы могут возникать у девочек еще до менархе и почему подростки могут страдать от прогрессирующего эндометриоза.

Влияние эндометриозных кист на морфологию и физиологию яичников

В современной литературе появляется все больше данных, свидетельствующих о пагубном влиянии эндометриозных кист на морфологическое и функциональное состояние яичников вне зависимости от возраста пациенток. В систематическом обзоре (2014 г.) показано, что наличие эндометриомы вызывает повреждение яичников независимо от ее размера вследствие механического растяжения [23].

Согласно современным представлениям, эндометриозные кисты представляют собой источник токсичных веществ. Высокие уровни цитотоксичных веществ, протеолитических ферментов, провоспалительных молекул, активных форм кислорода (АФК) и железа в содержимом кист вызывают критические изменения в окружающих тканях, включая эпигенетические изменения и модификацию экспрессии генов [24]. Это может прямо или косвенно влиять на процессы ремоделирования матрикса, адгезию клеток, экспрессию рецепторов, ферментов и метаболизм гормонов [24, 25].

В окружающем эндометриому здоровом корковом слое яичника имеет место повышение уровня маркеров оксидативного стресса, что вместе с трансформирующим фактором роста β и ингибитором активации плазминогена 1-го типа вызывает фиброгенный ответ, который характеризуется увеличением синтеза коллагена и фибронектина [26], а также ремоделированием коллагенового матрикса [27]. В исследовании GWAS (Genome-Wide Association Studies – полногеномный поиск ассоциаций) 2010 г. обнаружены локусы ассоциированных с эндометриозом генов, отвечающих за клеточную адгезию, миграцию, рост и дифференцировку клеток (VEZT, FN1) и развитие эпителиально-мезенхимального перехода (WNT4) [28]. Особенности их экспрессии в эндометриозных кистах яичников (ЭКЯ) могут быть связаны с фиброзирующей деформацией кортикальной ткани яичника, что требует дальнейших исследований. Подтверждением этой гипотезы служит тот

факт, что в ткани, окружающей ЭКЯ, чаще наблюдаются морфологические изменения, чем в ткани, окружающей другие доброкачественные кисты, такие как значительная потеря кортикальной стромы с образованием фиброза и значительно более низкая фолликулярная плотность [29]. В исследованиях, посвященных функциональным и морфологическим особенностям коры яичников, окружающей доброкачественные кисты, было показано, что кора яичников не имеет морфологических отличий от здорового органа при наличии тератом или доброкачественных цистаденом, тогда как в присутствии эндометриоза имеют место микроскопические стромальные имплантаты и снижается число фолликулов и их активности, а также уменьшается плотность микрососудистой сети [30, 31]. Исследования последних лет показали, что ингибирование ангиогенеза и потеря капилляров в ткани яичников непосредственно обусловлены высоким уровнем АФК и опосредованно – повреждением клеток, что, в свою очередь, вызывает избыточную экспрессию факторов, влияющих на сосудистую систему, таких как тромбоспондин-1 и отрицательный ангиогенный регулятор [23]. J. Qiu и соавт. (2012 г.), показали, что для ЭКЯ характерны снижение плотности микрососудов и повышение уровня тромбоспондина-1, что отражает интерстициальное повреждение микрососудов яичников и снижение перфузии тканей [29].

Эндометриозные кисты яичников и бесплодие

К ключевым звеньям патогенеза бесплодия при наружном генитальном эндометриозе, в том числе при ЭЯ, относятся нарушение анатомии малого таза вследствие спаечного процесса, снижение рецептивности эндометрия, овуляторные нарушения, эмбриональный, трубный и перитонеальный факторы, а также снижение овариального резерва [6, 7]. Важную роль играют иммунологические расстройства, аномальная перитонеальная среда, которая может ухудшать подвижность маточных труб и подавлять подвижность сперматозоидов из-за повышенной активности макрофагов и цитокинов [32].

Особый интерес в генезе бесплодия при ЭЯ представляет снижение овариального резерва, что может быть обусловлено спектром вышеперечисленных патофизиологических процессов, вызываемых эндометриозной кистой в овариальной ткани, и подтверждается снижением сывороточного уровня антимюллерова гормона (АМГ), количества антральных фолликулов, снижением реакции на контролирующую стимуляцию яичников и необходимостью более высоких доз гонадотропинов, используемых в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [33].

D. Niewegłowska и соавт. (2015 г.) доказали, что уровень АМГ значительно ниже у женщин с ЭЯ, чем у здоровых женщин, даже до оперативного лечения, а также при двусторонних эндометриозах по сравнению с односторонней их локализацией [34].

Сниженный овариальный резерв может быть результатом хирургического вмешательства вследствие чрезмерного удаления ткани яичника, а также использования агрессивных видов электрохирургии и повторных хирургических вмешательств по поводу рецидивирующих форм. Ряд исследований показал снижение АМГ до 30% после иссечения односторонней эндометриомы и до 44% после иссечения двусторонней эндометриомы [35, 36].

Другой потенциальный механизм бесплодия при ЭЯ может заключаться в нарушении качества яйцеклеток и эмбрионов [37, 38]. Однако, согласно современным представлениям, ВРТ обеспечивает максимальные шансы преодоления бесплодия у пациенток с эндометриозом [5, 39].

В последние годы был опубликован ряд исследований, показавших, как эндометриоз может влиять на качество ФЖ, при этом подчеркнуто значение стадии заболевания [40, 41]. Отмечены более высокие показатели уровня железа в ФЖ фолликулов, развивающихся рядом с эндометриозной кистой, по сравнению с фолликулами интактных яичников [40, 42], а также повышение в крови женщин с

легким и тяжелым эндометриозом уровня 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина, являющегося индикатором окислительного повреждения ДНК [43].

Высказываются предположения, что дисбаланс между АФК и антиоксидантными системами в самой ФЖ способствует нарушению мейоза и хромосомной нестабильности, что создает предпосылки к остановке ооцита в профазе-1 мейоза и нарушению созревания ооцитов [40, 42, 44].

В качестве причины снижения качества ооцитов рассматривается также и повреждающая воспалительная среда. При исследовании ФЖ у пациенток с ЭЯ, прошедших программу экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), выявлены достоверно более высокие концентрации в ней ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-18. Показано, что присутствие внутрифолликулярных ИЛ-1 и ИЛ-6 может негативно влиять на состояние фолликулярного аппарата [45], а высокие уровни ИЛ-8, ИЛ-12 отрицательно коррелируют с количеством полученных зрелых ооцитов и качеством эмбрионов [46].

Кроме того, провоспалительные цитокины могут изменять фолликулогенез у пациенток с эндометриозом за счет экспрессии связанного с G-белком рецептора эстрогена, который участвует в негеномном сигнальном пути эстрогенов. Более низкая фолликулярная экспрессия G-белком рецептора эстрогена может объяснить меньшее количество фолликулов у пациенток с эндометриозом [47].

Нарушение фолликулогенеза также может явиться результатом изменения стероидогенеза: у женщин, страдающих эндометриозом, обнаруживается более низкий уровень E2 и более высокий уровень прогестерона в ФЖ по сравнению со здоровыми женщинами. В исследованиях было показано, что отрицательное влияние ЭЯ на стероидогенез в гранулезных клетках может быть обусловлено снижением экспрессии ароматазы P450, являющейся ключевым ферментом синтеза эстрогенов, и уменьшением выработки 17β-эстрадиола (E2) [41]. E2, в свою очередь, имеет решающее значение для развития фолликулов и образования компетентного ооцита, способного достичь стадии МП и подвергнуться оплодотворению [48].

Методы преодоления бесплодия при ЭЯ

Вопросы выбора наиболее эффективного метода лечения, целесообразности их комбинирования при ведении пациенток с рецидивирующим наружным генитальным эндометриозом, роль программ ВРТ, их особенностей и способов повышения их результативности до сих пор являются предметом обширных дискуссий [6].

В настоящее время существует несколько подходов к ведению пациенток с бесплодием, ассоциированным с ЭЯ: ВРТ, хирургическое либо медикаментозное лечение с последующей выжидательной тактикой, а также хирургическое лечение с последующим использованием ВРТ. Однако четкие указания по стратегии ведения таких пациенток в литературе отсутствуют. Остается спорным вопрос, является ли повреждение яичников во время хирургического удаления ЭКЯ более серьезным, чем повреждение коркового слоя яичников в результате токсического влияния существующей кисты.

Тактика лечения должна быть индивидуализирована и требует учитывать возраст женщины, состояние овариального резерва, длительность бесплодия, стадию заболевания, предшествующие и планируемые хирургические вмешательства, а также доказанность и успешность использования различных технологий сохранения фертильности [49]. У пациенток старшего репродуктивного возраста с низкими показателями овариального резерва, длительностью бесплодия более 2 лет ВРТ однозначно следует рассматривать в качестве первоочередной тактики [1, 5, 50].

В случае наличия двусторонних эндометриозных кист яичников, односторонней локализации эндометриозной кисты яичника с анамнезом хирургического лечения контрлатерального яичника по поводу эндометриоза, наличия в анамнезе многочисленных хирургических вмешательств, необходима оценка овариального резерва [49, 50].

При сниженном овариальном резерве, а также нормальном овариальном резерве в возрасте старше 37 лет следует решить вопрос о необходимости криоконсервации ооцитов, эмбрионов или ткани яичников [49]. В действующих клинических рекомендациях по женскому бесплодию (2019 г.) критическим возрастом определен возраст 35 лет [50]. Криоконсервация ооцитов может быть также реалистичным вариантом для молодых женщин, не имеющих партнера. Преимуществами данного метода являются высокие показатели успеха и отсутствие оперативного вмешательства. Среди недостатков следует отметить необходимость сохранения большого количества ооцитов (15–20 у женщин в возрасте <38 лет и 25–30 у женщин в возрасте >38 лет), для чего может потребоваться несколько циклов стимуляции [51]. Кроме того, при наличии эндометриоза яичников извлечение ооцитов ассоциировано с повышенным риском инфицирования органов малого таза или формирования абсцесса яичника [52].

В случае отсутствия возможности криоконсервации ооцитов и эмбрионов следует прибегнуть к криоконсервации ткани яичников. Данный метод также подходит пациенткам, которые не могут/не хотят проходить стимуляцию яичников, или же которым требуется оофорэктомия [49].

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России «Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация» (2016 г.), хирургическое лечение лапароскопическим доступом является приоритетным методом для диагностики и лечения впервые выявленных ЭЯ, повышающим шансы наступления беременности [1].

Существует несколько подходов к хирургическому лечению пациенток с ЭЯ – цистэктомия, абляция (СО₂-лазерная, плазменная энергетическая, монополярная и биполярная электрохирургия), комбинированная методика (цистэктомия + абляция). Частота наступления беременности после лапароскопического лечения эндометриоза колеблется от 30 до 60% в течение 1–3 лет после операции [49]. Лапароскопическая цистэктомия у пациенток с бесплодием и ЭЯ (при диагнозе, установленном на основании патоморфологического заключения) рекомендована при размере кист более 3 см [1]. Однако для пациенток, которые вряд ли могут спонтанно забеременеть, абляция может представлять собой альтернативу экцизии, которая позволяет лучше сохранить овариальный резерв [49, 53].

При проведении хирургического вмешательства следует особое внимание уделять минимизации ятрогенного влияния на овариальный резерв [53]. Спорным остается вопрос о том, какой тип энергии наиболее оправдан с точки зрения сохранения овариального резерва при хирургическом удалении ЭЯ. В последние годы широкое использование получила аргоноплазменная коагуляция. Считается, что она менее травматична и более целесообразна [54, 55]. В сравнительном анализе А.С. Гаспаров и соавт. (2013 г.) показали, что нарушение овуляции после аргоноплазменной коагуляции наблюдается в 4 раза реже, чем после биполярной электрокоагуляции [51].

Электрохирургия с целью гемостаза должна использоваться крайне осторожно. Некоторые авторы считают, что наложение швов на ткань яичника лучше, чем коагуляция, когда возникает необходимость гемостаза. Исследование Z. Asgari и соавт. (2016 г.) показало, что использование швов и гемостатических препаратов с целью гемостаза в ложе эндометриомы вместо биполярной электрохирургии дает меньшее снижение уровня АМГ в послеоперационном периоде [56]. Использование противоспаечных барьеров, включая оксид регенерированной целлюлозы (Interceed, Gynecare), политетрафторэтилен (Gore-Tex), модифицированную гиалуроновую кислоту, карбоксиметилцеллюлозу (Septrafilm, Sanofi) и фибриновый клей, снижает риск развития послеоперационных спаек [57].

Вопрос о необходимости удаления эндометриом до проведения цикла ЭКО остается до сих пор дискуссионным. Потенциальные преимущества цистэктомии перед ЭКО включают уменьшение болевого синдрома, облегчение извлечения ооцитов и предотвращение попадания со-

держимого эндометриомы на ооциты [58]. Однако данные преимущества должны быть взвешены с учетом риска повреждения яичников, а также последствий задержки проведения цикла ЭКО [38]. Результаты недавнего метаанализа хирургического лечения эндометриом до проведения цикла ЭКО, оценивавшего 33 исследования, в том числе 3 рандомизированных клинических испытания, показали быструю отмену цикла и меньшее среднее число ооцитов, полученных в группе, где отсутствовало хирургическое лечение до циклов ЭКО. Однако это не привело к снижению частоты клинической беременности или рождаемости [59].

Повторные оперативные вмешательства по поводу эндометриоза не улучшают исходы фертильности, часто приводят к повреждению овариального резерва и неоправданно затягивают проведение программ ВРТ. Поэтому пациенткам, которые не могут забеременеть после одного хирургического вмешательства, следует рекомендовать проводить ЭКО, а не повторные операции [49]. Хирургическое вмешательство при рецидивирующих эндометриозах вызывает большее снижение АМГ и количества антральных фолликулов, чем первоначальное вмешательство [60]. Решение о проведении операции пациенткам с эндометриозом, желающим в дальнейшем реализовать свою репродуктивную функцию, должно быть тщательно рассмотрено в контексте потенциального снижения овариального резерва. Вместе с тем следует признать, что потенциал снижения носит индивидуальный характер и определяется влиянием множества факторов, предсказать степень которого в рутинной практике маловероятно. Поэтому весьма актуальны исследования, посвященные разработке технологий объективного математического прогнозирования риска формирования бесплодия, ассоциированного с эндометриозом, в том числе с ЭЯ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Адамьян Л.В., Андреева Е.Н., Аполихина И.А. и др. Эндометриоз: федеральные клинические рекомендации по ведению больных. М., 2016. [Adamyan L.V., Andreeva E.N., Apolikhina I.A. et al. Endometriosis: federal'nnye klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh. Moscow, 2016 (in Russian).]
2. Adamson GD, Kennedy S, Hummelshoj L. Creating solutions in endometriosis: global collaboration through the World Endometriosis Research Foundation. *J Endometriosis* 2010; 2 (1): 3–6.
3. Gałczyński K, Józwiak M, Lewkowicz D et al. Ovarian endometrioma – a possible finding in adolescent girls and young women: a mini-review. *J Ovar Res* 2019; 12 (1): 104.
4. Benagiano G, Guo SW, Puttemans P et al. Progress in the diagnosis and management of adolescent endometriosis: an opinion. *Reprod Bio Med Online* 2018; 36: 102–14.
5. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2012; 39 (4): 535–49.
6. 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. [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 (in Russian).]
7. Radzinskiy VE, Orazov MR, Ivanov II et al. Implantation failures in women with infertility associated endometriosis. *Gynecological Endocrinology* 2019; 35 (1): 27–30.
8. Evans MB, Decherney AH. Fertility and endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 2017; 60: 497–502.
9. Cranney R, Condous G, Reid S. An update on the diagnosis, surgical management, and fertility outcomes for women with endometrioma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017; 96 (6): 633–43.

10. When more is not better: 10 don'ts in endometriosis management. An ETIC position statement. *Hum Reprod Open* 2019; 3: hoz009.
11. Donnez J, Nisolle M, Gillet N et al. Large ovarian endometriomas. *Hum Reprod* 1996; 11 (3): 641–46.
12. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P et al. 'Blood On The Tracks' from corpora lutea to endometriomas. *BJOG* 2009; 116 (3): 366–71.
13. Hughesdon P. The structure of endometrial cysts of the ovary. *J Obstet Gynaecol Br Em* 1957; 64: 481–7.
14. Brosens IA, Puttemans PJ, Deprest J. The endoscopic localization of endometrial implants in the ovarian chocolate cyst. *Fertil Steril* 1994; 61: 1034–8.
15. Gogacz M, Gałczyński K, Wojtaś M et al. Fas-related apoptosis of peritoneal fluid macrophages in endometriosis patients: understanding the disease. *J Immunol Res* 2017; 2017: 3175394.
16. Ria R, Loverro A, Vacca A et al. Angiogenesis extent and expression of matrix metalloproteinase-2 and -9 agree with progression of ovarian endometriomas. *Eur J Clin Invest* 2002; 32 (3): 199–206.
17. Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C et al. Endometriosis. *Endocr Rev* 2019; 40 (4): 1048–79.
18. Ritzner TL. Estrogen metabolism and action in endometriosis. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 307 (1–2): 8–18.
19. Артымук Н.В., Гуляева Л.Ф., Зотова О.А. Особенности метаболизма и рецепция эстрогенов при гиперпластических процессах эндометрия и эндометриозе. Мать и дитя в Кузбассе. 2012; 1: 8–12. [Artyumuk N.V., Guljaeva L.F., Zotova O.A. Metabolism peculiarities and estrogenes reception in endometrial hyperplasia and endometriosis. Mat' i ditia v Kuzbasse. 2012; 1: 8–12 (in Russian).]
20. Hayashi A, Tanabe A, Kawabe S et al. Dienogest increases the progesterone receptor isoform B/A ratio in patients with ovarian endometriosis. *J Ovarian Res* 2012; 5 (1): 31.
21. Brosens I, Benagiano G. Clinical significance of neonatal menstruation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 196: 57–9.
22. Benagiano G, Bianchi P, Brosens I. Ovarian endometriomas in adolescents often represent active angiogenic disease requiring early diagnosis and careful management. *Minerva Ginecol* 2017; 69: 100–7.
23. Sanchez AM, Viganò P, Somigliana E et al. 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 (2): 217–30.
24. Jwabuchi T, Yoshimoto C, Shigetomi H, Kobayashi H. Oxidative stress and antioxidant defense in endometriosis and its malignant transformation. *Oxid Med Cell Longev* 2015; 2015: 848595.
25. Мелкозерова О.А., Башмакова Н.В., Окулова Е.О. Генетические и эпигенетические механизмы бесплодия, ассоциированного с генитальным эндометриозом. Акушерство и гинекология. 2019; 8: 26–32. [Melkozerova O.A., Bashmakova N.V., Okulova E.O. Genetic and epigenetic mechanisms of infertility associated with genital endometriosis. Obstetrics and gynecology. 2019; 8: 26–32 (in Russian).]
26. Ghosh AK, Vaughan DE. PAI-1 in tissue fibrosis. *J Cell Physiol* 2012; 227 (2): 493–507.
27. Samarakoon R, Overstreet JM, Higgings PJ. TGF-beta signaling in tissue fibrosis: redox controls, target genes and therapeutic opportunities. *Cell Signal* 2013; 25: 264–8.
28. Rahmioglu N, Nyholt DR, Morris AP et al. Genetic variants underlying risk of endometriosis: insights from meta-analysis of eight genome-wide association and replication datasets. *Hum Reprod Update* 2014; 20 (5): 702–16.
29. Qiu JJ, Liu YL, Liu MH et al. Ovarian interstitial blood flow changes assessed by transvaginal colour Doppler sonography: predicting ovarian endometrioid cyst-induced injury to ovarian interstitial vessels. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285 (2): 427–33.
30. Maneschi F, Marasa L, Incandela S et al. Ovarian cortex surrounding benign neoplasms: a histologic study. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 388–93.
31. Cranney R, Condous G, Reid S. An update on the diagnosis, surgical management, and fertility outcomes for women with endometrioma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017; 96 (6): 633–43.
32. Khine YM, Taniguchi F, Harada T. Clinical management of endometriosis-associated infertility. *Reproductive Medicine and Biology* 2016; 15 (4): 217–25.
33. Uncu G, Kasapoglu I, Ozerkan K et al. Prospective assessment of the impact of endometriomas and their removal on ovarian reserve and determinants of the rate of decline in ovarian reserve. *Hum Reprod* 2013; 28 (8): 2140–5.
34. Nieweglowska D, Hajdyla-Banas I, Pitynski K et al. 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.
35. Kitajima M, Dolmans MM, Donnez O et al. Enhanced follicular recruitment and atresia in cortex derived from ovaries with endometriomas. *Fertil Steril* 2014; 101: 1031–37.
36. Zulumyan TN, Khamoshina MB, Petrova VD. Estimation of AMH level after surgery for benign non-inflammatory ovarian diseases of young women. *Topical Issues in Experimental and Clinical Medicine: Collection of papers of the Scientific Conference for Students, Post-Graduate Students and Young Scientists of Medical Faculties of Russian State Universities Including Foreign Participants: 2012 Nov 22–23, Surgut, Russia; p. 185–6.*
37. Xu B, Guo N, Zhang XM et al. Oocyte quality is decreased in women with minimal or mild endometriosis. *Sci Rep* 2015; 5: 10779.
38. Llarena N, Flyckt R. Strategies to preserve and optimize fertility for patients with endometriosis. *J Endometr Pelvic Pain Dis* 2017; 9: 98–104.
39. AlKudmani B, Gat I, Buell D et al. In vitro Fertilization success rates after surgically treated endometriosis and effect of time interval between surgery and in vitro fertilization. *J Min Invas Gynecol* 2018; 25 (1): 99–104.
40. Da Broi MG, Navarro PA. Oxidative stress and oocyte quality: ethiopathogenic mechanisms of minimal/mild endometriosis-related infertility. *Cell Tissue Res* 2016; 364: 1–7.
41. Giacomini E, Sanchez AM, Sarais V et al. Characteristics of follicular fluid in ovaries with endometriomas. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 209: 34–8.
42. Scutiero G, Iannone P, Bernardi G et al. Oxidative stress and endometriosis: a systematic review of the literature. *Oxid Med Cell Longev* 2017; 2017: 7265238.
43. Da Broi MG, de Albuquerque FO, de Andrade AZ et al. Increased concentration of 8-hydroxy-2-deoxyguanosine in follicular fluid of infertile women with endometriosis. *Cell Tissue Res* 2016; 366: 231–42.
44. Sanchez AM, Viganò P, Somigliana E et al. The endometriotic tissue lining the internal surface of endometrioma: hormonal, genetic, epigenetic status, and gene expression profile. *Reprod Sci* 2015; 22: 391–401.
45. Altun T, Jindal S, Greenseid K et al. Low follicular fluid IL-6 levels in IVF patients are associated with increased likelihood of clinical pregnancy. *J Assist Reprod Genet* 2011; 28: 245–51.
46. Singh AK, Dutta M, Chattopadhyay R et al. 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: 1363–72.
47. Heublein S, Vrekoussis T, Kuhn C et al. Inducers of G-protein coupled estrogen receptor (GPER) in endometriosis: Potential implications for macrophages and follicle maturation. *J Reprod Immunol* 2013; 97: 95–103.
48. Dumestic DA, Meldrum DR, Katz-Jaffe MG et al. Oocyte environment: follicular fluid and cumulus cells are critical for oocyte health. *Fertil Steril* 2015; 103: 303–16.
49. Llarena N, Flyckt R, Falcone T. Fertility Preservation in Women With Endometriosis Reproductive Health. *Clinical Medicine Insights: Reproductive Health* 2019; 13: 1–8.
50. Адамьян Л.В., Андреева Е.Н., Аполихина И.А. и др. Женское бесплодие: современные подходы к диагностике и лечению. Клинические рекомендации по ведению больных. М., 2019. [Adamian L.V., Andreeva E.N., Apolikhina I.A. et al. Female infertility: modern approaches to diagnosis and treatment. Clinical practice guidelines for patient management. Moscow, 2019 (in Russian).]
51. Sreuli I, Benard J, Hugon-Rodin J et al. Shedding light on the fertility preservation debate in women with endometriosis: a SWOT analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 229: 172–8.
52. Elizur SE, Lebovitz O, Weintraub AY et al. Pelvic inflammatory disease in women with endometriosis is more severe than in those without. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2014; 54 (2): 162–5.
53. Зулумян Т.Н. Репродуктивное здоровье молодых женщин после оперативного лечения доброкачественных невоспалительных болезней яичников. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2013. [Zulumian T.N. Reproductivnoe zdorov'e molodykh zhenshchin posle operativnogo lecheniia dobrokachestvennykh nevospalitel'nykh boleznei iaichnikov. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2013 (in Russian).]
54. Гаспаров А.С., Гажонова В.Е., Дорохов С.И. и др. Оценка овариального резерва яичников с доброкачественными опухолями после

- разных видов хирургического лечения. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2013; 1: 100–5.
[Gasparov A.S., Gazhonova V.E., Dorokhov S.I. et al. Ovarial reserve estimation in benign ovarian tumors after different surgery approaches. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskii vestnik. Clinical annals*. 2013; 1: 100–5 (in Russian).]
55. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Игнатко И.В. и др. Оценка комплексного применения аргоноплазменной хирургии и фибринового криопреципитата на функциональное состояние яичников у пациенток с эндометриоидными кистами. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2016; 15 (6): 5–11.
[Strizhakov A.N., Davydov A.I., Ignatko I.V. et al. Effect of complex use of argon plasma surgery and fibrin cryoprecipitate on the functional state of ovaries in patients with endometrioid cysts. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2016; 15 (6): 5–11 (in Russian).]
56. Asgari Z, Rouholamin S, Hosseini R et al. Comparing ovarian reserve after laparoscopic excision of endometriotic cysts and hemostasis achieved either by bipolar coagulate on or suturing: a randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 293: 1015–22.
57. Ahmad G, O'Flynn H, Hindocha A, Watson A. Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2: CD000475.
58. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014; 29 (3): 400–12.
59. Hamdan M, Dunselman G, Li TC, Cheong Y. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and metaanalysis. *Hum Reprod Update* 2015; 21: 809–25.
60. Muzii L, Achilli C, Lecce F et al. Second surgery for recurrent endometriomas is more harmful to healthy ovarian tissue and ovarian reserve than first surgery. *Fertil Steril* 2015; 103: 738–43.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН.
E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Хамошина Марина Борисовна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН.
E-mail: khamoshina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1940-4534

Абитова Марианна Заурбиевна – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН.
E-mail: abitovamarianna@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2684-5322

Михалева Людмила Михайловна – чл.-кор. РАЕ, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ «НИИ морфологии человека». E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X

Волкова Снежана Владимировна – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН.
E-mail: dr.slupus@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2198-7927

Арютин Дмитрий Геннадьевич – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, зав. гинекологическим отд-нием ГБУЗ «Государственная клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана». E-mail: aryutin@mail.ru

Шустова Виктория Борисовна – врач акушер-гинеколог, репродуктолог ООО «МедИнСервис» – Центр репродукции и генетики «Nova Clinic». E-mail: shustova.vik@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4397-0042

Mekan R. Orazov – D. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University of Russia.
E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Marina B. Khamoshina – D. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University of Russia.
E-mail: khamoshina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1940-4534

Marianna Z. Abitova – Graduate Student, People's Friendship University of Russia.
E-mail: abitovamarianna@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2684-5322

Ljudmila M. Mikhaleva – D. Sci. (Med.), Prof., Research Institute of Human Morphology. E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X

Snezhana V. Volkova – Graduate Student, People's Friendship University of Russia.
E-mail: dr.slupus@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2198-7927

Dmitry G. Aryutin – Cand. Sci. (Med.), Clinical Assistant of Prof., Peoples' Friendship University of Russia, the head of the gynecological department, Bauman State Clinical Hospital №29. E-mail: aryutin@mail.ru

Victoria B. Shustova – Obstetrician-Gynecologist, Reproductologist of MedInServis – Center of reproductive medicine and genetics “Nova Clinic”.
E-mail: shustova.vik@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4397-0042

Статья поступила в редакцию / The article received: 31.06.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.10.2020