

Овариальный эндометриоз и проблема сохранения фертильности

Г.Е. Чернуха^{✉1}, М.Р. Думановская¹, Л.М. Ильина²

¹ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

²Ассоциация гинекологов-эндокринологов, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Провести обзор последних публикаций, касающихся современного ведения женщин с овариальным эндометриозом, не заинтересованных в беременности на данный момент времени, но желающих сохранить фертильность на будущее.

Материалы и методы. Проведен анализ публикаций последних лет по заданной теме.

Результаты. Овариальный эндометриоз связан с бесплодием по ряду причин, включая гонадотоксический эффект и снижение овариального резерва после хирургического лечения. Медикаментозное лечение может быть терапией первого выбора для пациенток с эндометриозом яичников и тазовой болью, которым незамедлительно не нужна беременность и нет экстренных причин для хирургического лечения, для предупреждения прогрессирования заболевания. Долговременная медикаментозная терапия после операции эффективна для профилактики рецидива эндометриоза, повторного хирургического лечения, дополнительного снижения овариального резерва и сохранения фертильности на будущее.

Заключение. Ведение овариального эндометриоза должно быть персонализированным согласно намерениям и приоритетам пациентки. Долговременная терапия прогестинами является наиболее подходящим лечением для сохранения фертильности у женщин до применения хирургического лечения или вспомогательных репродуктивных технологий при необходимости.

Ключевые слова: эндометриоз, овариальный эндометриоз, фертильность, хирургическое лечение, гормональное лечение, вспомогательные репродуктивные технологии

Для цитирования: Чернуха Г.Е., Думановская М.Р., Ильина Л.М. Овариальный эндометриоз и проблема сохранения фертильности. Гинекология. 2021; 23 (2): 110–116. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200822

REVIEW

Ovarian endometriosis and fertility preservation problem

Galina E. Chernukha^{✉1}, Madina R. Dumanovskaya¹, Lilia M. Ilina²

¹Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

²Association of Gynecologists-Endocrinologists, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To review the most recent literature regarding the modern management of women with ovarian endometriosis and no desire for immediate pregnancy but wanted fertility preservation in future.

Materials and methods. The analysis of latest publications on this topic has been carried out.

Results. Ovarian endometriosis is associated with infertility due to several factors including potential gonadotoxic effect per se and ovarian reserve decline after surgical treatment. Medical treatment is the first-line therapeutic option for patients with pelvic pain and no desire for immediate pregnancy in absence indications for the urgent surgery, for prevention disease progression. Postoperative long-term medical therapy has been effective in the prevention of endometrioma recurrence, repeated surgery, additional ovarian reserve decline and preserve fertility in future.

Conclusion. Ovarian endometriosis management should be individualized according to the patient's intentions and priorities. Long-term progestins most appropriate therapy for fertility preservation in women prior to performing surgery or provide assisted reproductive technologies, if needed.

Keywords: endometriosis, ovarian endometriosis, fertility, surgery, hormonal treatment, assisted reproductive technologies

For citation: Chernukha GE, Dumanovskaya MR, Ilyina LM. Ovarian endometriosis and fertility preservation problem. Gynecology. 2021; 23 (2): 110–116. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200822

Вступление

С современных позиций эндометриоз рассматривается как хроническое воспалительное иммуно- и гормонозависимое системное гетерогенное заболевание, которое может быть представлено тремя различными фенотипами (по-

верхностный перитонеальный эндометриоз, эндометриодная киста яичника – ЭКЯ и глубокий инфильтративный эндометриоз – ГИЭ) [1]. Заболевание поражает 10–15% женщин репродуктивного возраста [2], однако его распространенность может значительно возрастать среди жен-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Чернуха Галина Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АПП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: g_chernukha@oparina4.ru

Думановская Мадина Равилевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АПП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: dumanovskaya@gmail.com

Ильина Лилия Михайловна – канд. мед. наук, секретарь Ассоциации гинекологов-эндокринологов. E-mail: bseiljina@mail.ru

[✉]Galina E. Chernukha – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: g_chernukha@oparina4.ru

Madina R. Dumanovskaya – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: dumanovskaya@gmail.com

Lilia M. Ilina – Cand. Sci. (Med.), Association of Gynecologists-Endocrinologists. E-mail: bseiljina@mail.ru

щин, страдающих хронической тазовой болью (от 15,4 до 71,4%) или бесплодием (от 9,0 до 68,0%) [3].

ЭКЯ диагностируются в 17–44% от всех случаев эндометриоза [2], а в структуре доброкачественных опухолей яичников среди женщин репродуктивного возраста их доля составляет 21,9% [4]. В связи с повышением информированности гинекологов и пациенток о проблемах эндометриоза, а также улучшением методов диагностики к врачу все чаще обращаются женщины с ЭКЯ, не реализовавшие свои репродуктивные планы [5–7].

Ввиду достаточно высокой распространенности ЭКЯ у женщин репродуктивного возраста, их негативного влияния на морфофункциональное состояние яичников эндометриоз вносит весомый вклад в структуру причин бесплодия. Определяющим фактором негативного влияния ЭКЯ на фертильность является снижение овариального резерва как за счет гонадотоксического воздействия самой кисты, так и вследствие удаления части здоровой ткани яичника во время хирургического лечения, особенно повторного при возникновении рецидивов ЭКЯ.

В последних рекомендациях Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (European Society of Human Reproduction and Embryology – ESHRE) указывается, что ЭКЯ размером ≥ 3 см должна быть удалена хирургическим путем, в том числе из-за онкологической настороженности, особенно если опухоль диагностируется впервые [8]. Однако у клиницистов остаются сомнения относительно правильности такого подхода, до сих пор ведутся споры о том, что оказывает более существенное негативное влияние на функцию яичников – наличие самой кисты или ее оперативное удаление [9]. К тому же ключевое значение имеет высокая частота рецидивов. В недавнем исследовании представлены результаты 83-месячного (60–120 мес) наблюдения за 358 пациентками после удаления ЭКЯ, рецидив возник у 68 из них в течение 3 и 5 лет, что составило 9,2 и 15,4% соответственно [10]. Ранее J. Seo и соавт. показали, что риск рецидива выше у более молодых женщин: в возрасте 20–29 лет он составил 43,3%, 30–39 лет – 22,5%. Эти данные приобретают особую важность в контексте сохранения фертильности [11]. Низкая вероятность малигнизации при типичных ЭКЯ и связанное с операцией потенциальное снижение овариального резерва должны быть тщательно взвешены перед выбором лечения в пользу оперативного вмешательства. Необходимо найти оптимальное решение, направленное на сохранение фертильности, если у женщины не реализованы репродуктивные планы.

Основные риски, касающиеся вопроса фертильности, включают: гонадотоксический эффект ЭКЯ и снижение овариального резерва после ее удаления, особенно при повторных оперативных вмешательствах.

Гонадотоксический эффект ЭКЯ

Установлено, что содержимое ЭКЯ включает воспалительные факторы, протеолитические ферменты и вещества, способствующие клеточной дегенерации, развитию фиброза, метаплазии и дезорганизации гладкомышечных клеток стромы коркового вещества. Структурные изменения в коре яичников связаны с массивным фиброзом и потерей специфичной для нее стромы, поддерживающей «гнезда фолликулов» (follicular nests). Фокальное снижение плотности фолликулов является важным звеном дисрегуляции фолликулогенеза, что в конечном счете приводит как бы к «перегоранию» запаса имеющихся фолликулов [12–14]. Кроме того, при ЭКЯ включаются механизмы окислительного стресса в ткани яичника вокруг опухоли, более выраженные, чем при других доброкачественных кистах яичника [15].

Фолликулярная жидкость является микроокружающей средой для ооцитов, поэтому может оказывать негативное влияние на их развитие и в последующем – на качество эмбриона, т.е. основные факторы, необходимые для наступления жизнеспособной беременности [16, 17]. В клинической части своего исследования Y. Li и соавт. обнаружили снижение числа антральных фолликулов, уровней лютеинизирующего гормона, числа извлеченных ооцитов, в том числе зрелых, в ходе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у женщин с ЭКЯ. В рамках этого исследования авторы изучали также культуру гранулезных клеток у пациенток с ЭКЯ и обнаружили, что повышение в фолликулярной жидкости содержания провоспалительного цитокина – фактора некроза опухоли α способствует активации ядерного фактора (NF- κ B) в этих клетках, что, в свою очередь, уменьшает активность теломеразы и влияет на физиологическое удлинение теломер, важных для нормального фолликулогенеза и качества ооцита [16].

Овариальный резерв

Результаты систематического обзора и метаанализа рандомизированных контролируемых исследований, опубликованного L. Muzii и соавт. в 2018 г., показали, что уровень антимюллерова гормона (АМГ) в сыворотке крови, отражающий величину овариального резерва, снижен у женщин с ЭКЯ по сравнению с группой сопоставимых по возрасту здоровых женщин [18]. Авторы полагают, что ЭКЯ может оказывать как непосредственное негативное влияние на овариальный резерв, так и опосредованное за счет изменений сложных и до конца неизвестных механизмов, регулирующих продукцию АМГ. Наблюдаемые после хирургического лечения ЭКЯ низкие уровни АМГ могут быть следствием исходно сниженного овариального резерва, на который хирургическое лечение оказывает дополнительное негативное влияние. К сожалению, уровень АМГ перед операцией часто не оценивается, а его значения не всегда позволяют надежно предсказать результаты послеоперационного снижения и возможности последующего лечения бесплодия у этих женщин [19]. В любом случае многочисленные данные показывают, что при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) количество полученных ооцитов, как правило, ниже в пораженных эндометриозом яичниках, чем в здоровых тканях [20].

Прогрессирование ЭКЯ

Бессимптомные ЭКЯ малого размера не требуют хирургического лечения, если отсутствуют иные показания для оперативного лечения, при этом пациентки должны быть информированы о необходимости контроля за размерами образований. Однако до настоящего времени изучение повреждающего воздействия ЭКЯ на ткань яичников при динамическом наблюдении за их состоянием не получило должного внимания исследователей, а имеющиеся результаты не всегда согласуются между собой [21, 22]. D. Ding и соавт., проводя иммуногистохимическую оценку биоптатов ЭКЯ, полученных у девушек в возрасте от 15 до 19 лет и у взрослых женщин в возрасте от 35 до 39 лет, обнаружили у последних завершённый эпителиально-мезенхимальный переход, превращение фибробластов в миофибробласты, гладкомышечную метаплазию и более выраженный фиброз. Это позволило им сделать заключение о прогрессирующем характере структурных изменений ЭКЯ [23]. По понятным причинам такое исследование невозможно провести в динамике у одной и той же пациентки. Существует гипотеза, что гемоглобин и железо, входящие в состав геморагиче-

ского содержимого ЭКЯ, могут приводить к активации макрофагов – наиболее распространенных иммуноцитов при данной локализации эндометриоза. Это рассматривают как один из потенциальных механизмов персистенции и прогрессирования ЭКЯ [24].

Таким образом, наличие ЭКЯ независимо от размеров и распространенности поражения сопровождается повреждением функционального потенциала яичника. Казалось бы, все приведенные данные свидетельствуют в пользу незамедлительного хирургического удаления кисты. Тем не менее, учитывая достаточно высокую распространенность ЭКЯ и риск рецидивов, продолжает активно обсуждаться обоснованность и/или последовательность хирургического и медикаментозного лечения, направленного на уменьшение симптомов боли, профилактику прогрессирования, рецидивирования заболевания, если женщина не заинтересована в беременности на данный момент времени, но хотела бы сохранить фертильность.

Принципы лечения ЭКЯ

Как уже указывалось, ЭКЯ размером более 3 см должна подвергаться хирургическому лечению, особенно при выявлении нетипичных эхографических характеристик [8]. В случаях больших размеров кист вопрос об их удалении ставится даже при наличии ранее произведенной операции на яичниках, учитывая угрозу их разрыва и частую ассоциацию с болевым синдромом. Согласно мнению экспертов и клиническим рекомендациям, ЭКЯ, несмотря на специфические ультразвуковые и/или МРТ-характеристики, требуют обязательной морфологической верификации, учитывая возросшую частоту рака яичников, в том числе среди женщин репродуктивного возраста [25–27].

При ведении пациенток с бесплодием крайне важен персонализированный подход, основанный на клинических особенностях конкретной пациентки, ее предпочтениях и пожеланиях. Однако имеется целый ряд вопросов, на которые научное сообщество пытается дать ответы, необходимые врачу для принятия правильного решения. Всегда ли необходимо хирургическое лечение, если оперировать, то в какие сроки по отношению к ВРТ, и какова роль медикаментозной терапии при ЭКЯ?

Группа американских и европейских экспертов недавно опубликовали статью под названием «Овариальный эндометриоз и бесплодие: ЭКО или хирургия в качестве первой линии терапии?», в ней рассматривается баланс пользы/риска обоих подходов к лечению бесплодия при эндометриозе, в том числе при ЭКЯ, на основании результатов исследований последних лет и текущих рекомендаций. Эксперты, предлагающие хирургическое лечение в качестве 1-й линии терапии при ЭКЯ и бесплодии, приводят следующие аргументы в пользу такого подхода [28]:

1. Консервативное ведение может привести к увеличению размеров кисты и отсроченной постановке диагноза.
2. Формирование фиброзной ткани вокруг ЭКЯ и образование спаек могут способствовать прогрессированию заболевания.
3. По мере роста кисты локальное воспаление в корковом слое яичника может вызывать или усиливать структурные изменения, способствующие снижению овариального резерва.
4. Хирургическое удаление ЭКЯ малого размера сопровождается меньшей травматизацией ткани яичника, особенно в руках опытного хирурга.

Эксперты, предлагающие ЭКО в качестве 1-й линии терапии лечения бесплодия у пациенток с ЭКЯ, приводят свои убедительные аргументы [28]:

1. Результаты хирургического лечения и ЭКО имеют схожую эффективность, при этом ЭКО позволяет быстрее добиться успеха.
2. Хирургическое лечение сопряжено с определенными рисками и осложнениями, такими как негативное воздействие на овариальный резерв, снижение ответа на контролируруемую стимуляцию овуляции, риск рецидивов кист и прогрессирования заболевания, что может потребовать проведения повторных операций, в ряде случаев большего объема.
3. Удаление ЭКЯ перед проведением ЭКО не улучшает результативность программ ВРТ, напротив, требуются более высокие дозы гонадотропинов в связи с более низкой продукцией эстрадиола во время протоколов стимуляции.
4. ЭКО предпочтительно для женщин старшего возраста, имеющих исходно более низкий овариальный резерв или дополнительные факторы, негативно влияющие на зачатие, как, например, трубное бесплодие, рецидивы ЭКЯ и хирургическое лечение в анамнезе.

Один из ведущих экспертов по проблеме эндометриоза профессор С. Charbon и соавт. предлагают три подхода к ведению пациенток, у которых диагноз устанавливается с помощью неинвазивных методов, а лечение строится в зависимости от репродуктивных планов. Согласно их позиции, если на данный момент времени женщине не нужна беременность и нет показаний для экстренного хирургического вмешательства, следует назначить медикаментозное лечение без предварительного хирургического вмешательства и проводить его длительно, пока не встанет вопрос о беременности. Если после отмены лечения беременность спонтанно не наступает, следует сделать выбор в пользу хирургического лечения, которое должно стать единственным в жизни женщины, или в пользу ВРТ, поскольку оба метода характеризуются сходными репродуктивными результатами [1].

Пациентка должна участвовать в обсуждении выбора лечения и быть хорошо информирована о всех возможных рисках, связанных с резекцией ЭКЯ, включая общие риски лапароскопической хирургии и потенциального снижения овариального резерва [26]. Как уже отмечалось, особенно опасны повторные операции, которые повышают риск развития спаечного процесса, способствуют снижению овариального резерва и могут привести к полной потере фертильности у женщин репродуктивного возраста, несмотря на постоянные поиски новых органосохраняющих технологий [29].

В одном исследовании авторы отметили не только высокую частоту рецидивов отдельных форм эндометриоза после хирургического лечения, но и прогрессирование заболевания в более тяжелые формы: исходно поверхностного перитонеального эндометриоза в ЭКЯ (17,9% случаев) и в ГИЭ (48,5%); при рецидиве ЭКЯ (46,8%) – в ГИЭ (39,5%); в случае рецидива ГИЭ (53,7%) дополнительно выявлялась ЭКЯ в 39,5% случаев [30].

Таким образом, вопрос о роли хирургического лечения ЭКЯ, которая сопровождается болевым синдромом или протекает бессимптомно, продолжает активно обсуждаться из-за возможных негативных последствий в отношении фертильности. К тому же утверждение, что удаление кисты малого размера сопровождается меньшим негативным влиянием на яичник, является спорным. D. Romualdi и соавт. обнаружили большее снижение числа фолликулов у женщин с малыми размерами опухоли [31]. Это может объясняться морфологическим строением ЭКЯ, у которой капсула как структурная единица практически отсутствует и состоит из дезорганизованного, растянутого коркового

вещества яичников с признаками метаплазии в гладкомышечные клетки. Поэтому в ходе цистэктомии объем удаляемой паренхимы яичника, подлежащей к ЭКЯ, равнозначен размеру самой кисты [15]. Таким образом, снижения овариального резерва можно ожидать после хирургического лечения ЭКЯ любого размера.

Роль медикаментозного лечения

Выстраивая долговременный план ведения пациенток с ЭКЯ при отсутствии экстренных показаний для хирургического лечения, не заинтересованных в беременности на данный момент времени, но предполагающих реализовать свои репродуктивные планы в перспективе, врач не должен оставлять их без медикаментозного лечения. Считается общепризнанным: если отсутствует необходимость в беременности на данный момент времени, то супрессивная гормонотерапия должна назначаться незамедлительно после проведения цистэктомии для снижения риска рецидива опухоли и симптомов боли [32].

В рекомендациях ESHRE наиболее значимый уровень доказательств эффективности гормональных средств для лечения больных эндометриозом установлен для прогестин и агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона [8]. К сожалению, гинекологи после хирургического лечения эндометриоза с профилактической и лечебной целью продолжают назначать без одобрения показаний комбинированные оральные контрацептивы (КОК). Действительно, есть данные о профилактике рецидивов ЭКЯ при использовании пролонгированных схем лечения КОК [33]. Однако данный вид терапии купирует лишь симптомы дисменореи, не оказывая существенного влияния на хроническую тазовую боль и диспареунию. Не следует также забывать, что эстрогенный компонент в составе КОК может маскировать симптомы эндометриоза и способствовать прогрессированию заболевания вплоть до развития ГИЭ [34]. Это тем более важно, что в недавнем исследовании подтверждены результаты многих предыдущих исследований о частом сочетании овариального эндометриоза с ГИЭ [35].

Как известно, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона не являются методом выбора для длительного лечения эндометриоза, тем более для молодых женщин, из-за выраженного снижения уровня эстрогенов, появления различных симптомов/признаков эстрогенного дефицита и снижения качества жизни. В настоящее время прогестины занимают лидирующие позиции в арсенале гормональных средств для лечения эндометриоза благодаря множественным эффектам, а именно ингибированию: синтеза эстрогенов за счет модулирующего влияния на стероидогенные ферменты и экспрессию эстрогеновых рецепторов, выживания и пролиферации эндометриоидных клеток, локального ангио- и нейрогенеза и связывающего все эти механизмы иммунного/воспалительного ответа [36].

В литературе последних лет при обсуждении вопросов гормональной терапии эндометриоза особое внимание уделяется прогестину диеногесту [37], в том числе для профилактики и лечения рецидивов ЭКЯ [38–41]. Большинство специалистов причисляют диеногест к прогестинам с таргетными (ингибирующими) эффектами по отношению к разным поражениям эндометриоза. В недавнем исследовании приводятся данные сравнительного анализа гистологических характеристик образцов ткани удаленных ЭКЯ у пациенток, получавших лечение диеногестом в течение 6 мес перед операцией и не получавших такого лечения. После гормонального воздействия в образцах ЭКЯ обнаружены более высокая степень выраженности децидуали-

зации ($p=0,001$) и тенденция к снижению воспалительной реакции ($p=0,29$) по сравнению с образцами ткани женщин, не получавших терапии, что может способствовать повышению эффективности лечения [42]. Ранее А. Hayashi и соавт. выявили в образцах ткани ЭКЯ, подвергшихся воздействию диеногеста, снижение резистентности к прогестерону, являющейся важным патогенетическим звеном эндометриоза, за счет повышения соотношения экспрессии прогестероновых рецепторов (ПР)В к ПРА по сравнению с контрольной группой женщин [43].

В проспективном исследовании Л. Muzii и соавт. изучали влияние диеногеста на овариальный резерв, диаметр кист и степень выраженности болевого синдрома у 32 пациенток с односторонней эндометриомой [44]. Пациентки получали лечение диеногестом в дозе 2 мг/сут (препарат Визанна) в течение 6 мес. Перед началом терапии и после окончания 6-месячного курса проводили измерение диаметра ЭКЯ, числа антральных фолликулов по данным трансвагинальной ультрасонографии, уровень АМГ, степень выраженности боли оценивали по данным визуальной аналоговой шкалы. Средний диаметр ЭКЯ исходно составлял $4,0 \pm 1,3$ см, через 6 мес терапии диеногестом – $2,4 \pm 1,2$ см ($p < 0,0001$). Таким образом, уменьшение диаметра ЭКЯ составило 40% и объема – 79%. Средний показатель выраженности боли по данным визуальной аналоговой шкалы перед началом лечения составлял $6,3 \pm 2,0$, через 6 мес – $0,9 \pm 1,0$ ($p < 0,0001$). Показатель числа антральных фолликулов в пораженном яичнике увеличился с $4,2 \pm 2,8$ до $8,6 \pm 4,2$ после 6 мес лечения (+105%; $p < 0,0001$). Уровень АМГ значимо не менялся от исходных показателей ($3,40 \pm 2,32$ нг/мл) к концу курса лечения ($2,80 \pm 1,90$ нг/мл, -18%, $p = 0,27$). Авторы делают заключение, что лечение диеногестом приводит к значительному уменьшению диаметра ЭКЯ и связанной с ней боли, при этом не снижается овариальный резерв, что подтверждается статистически значимым повышением числа антральных фолликулов и отсутствием существенного изменения уровня АМГ [44].

Ввиду неуклонного роста заболеваемости эндометриозом среди молодых женщин, высокой частоты рецидивов после произведенных операций и их негативного влияния на овариальный резерв назрела необходимость в проведении долгосрочной эффективной и безопасной гормонотерапии. Это послужило поводом для проведения большого числа исследований продолжительностью от 1 до 5 лет, показавших благоприятный профиль эффективности, безопасности и хорошую переносимость терапии диеногестом в дозе 2 мг/сут (исследования были выполнены на оригинальном препарате Визанна) не только для профилактики рецидива ЭКЯ после хирургического лечения и снижения эндометриозассоциированной боли [38–41], но и для лечения рецидивирующих ЭКЯ [45, 46].

В свете частого сочетания ЭКЯ с ГИЭ [35] диеногест в дозе 2 мг/сут в настоящее время применяется для длительного лечения этой формы заболевания, а также для лечения неокклюзивного и субокклюзивного колоректального эндометриоза как до операции, так и в послеоперационном периоде, а также при наличии противопоказаний для хирургического лечения [47, 48].

Заключение

Таким образом, основные задачи, которые стоят перед врачом при лечении пациенток с ЭКЯ, заключаются в следующем:

- максимально бережное отношение к функциональной ткани яичников и сохранению овариального резерва

для последующей реализации репродуктивных планов женщины;

- профилактика потенциальных рецидивов ЭКЯ и формирования сопутствующего ГИЭ;
- купирование клинических проявлений эндометриоза для повышения качества жизни женщин.

Проведение операции на яичниках должно быть полностью обоснованным, а при сниженном овариальном резерве необходима консультация репродуктолога для проведения ЭКО или сохранения генетического материала. При отсутствии четких показаний к оперативному лечению пациентке с ЭКЯ должна быть рекомендована супрессивная гормонотерапия, направленная на снижение симптомов боли, размеров образования, профилактику прогрессирования эндометриоза, если женщина не нуждается в беременности на данный момент времени, но хотела бы сохранить фертильность на будущее.

Долгосрочная терапия диеногестом в дозе 2 мг/сут может служить надежной профилактикой рецидива ЭКЯ и повторных хирургических вмешательств, сопряженных с дальнейшим снижением овариального резерва. В заключение обзора, касающегося разных аспектов использования диеногеста в дозе 2 мг у пациенток с различными формами эндометриоза, подготовленного международной группой экспертов, отмечается, что препарат при длительном применении продемонстрировал благоприятный профиль эффективности и безопасности как во многих рандомизированных клинических исследованиях, так и в исследованиях реальной клинической практики, в связи с чем он может быть использован в качестве приемлемой альтернативы или дополнения к хирургическому лечению [37].

Конфликт интересов. Статья подготовлена при поддержке компании «Байер».

Conflict of interests. This article was prepared with the support of "Bayer".

MA-M_QLA-RU-0033-1

Литература/References

1. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrin.* 2019; 15: 666–82. DOI: 10.1038/s41574-019-0245-z
2. Parasar P, Ozcan P, Terry KL. Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management. *Curr Obstet Gynecol Rep.* 2017; 6 (1): 34–41. DOI: 10.1007/s13669-017-0187-1
3. Ghiasi M, Kulkarni MT, Missmer SA. Is Endometriosis More Common and More Severe Than It Was 30 Years Ago? *J Minim Invasive Gynecol.* 2020; 27 (2): 452–61. DOI: 10.1016/j.jmig.2019.11.018
4. Матвеева Н.Н., Табачкова О.А. Структура доброкачественных новообразований яичников у женщин репродуктивного возраста. *Бюл. мед. интернет-конференций.* 2016; 6 (2): 424 [Matveeva NN, Tabachkova OA. Struktura dobrokachestvennykh novoobrazovaniy iaichnikov u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta. *Biul. med. internet-konferentsii.* 2016; 6 (2): 424 (in Russian)].
5. 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. DOI: 10.1111/aogs.13114
6. Alborzi S, Sorouri ZZ, Askari E, et al. The success of various endometrioma treatments in infertility: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Reprod Med Biol.* 2019; 18 (4): 312–22. DOI: 10.1002/rmb2.12286
7. Miller CE. The Endometrioma Treatment Paradigm when Fertility Is Desired: A Systematic Review. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021; 28 (3): 575–86. DOI: 10.1016/j.jmig.2020.11.020
8. Dunselman G, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014; 29 (3): 400–12. DOI: 10.1093/humrep/det457
9. Дублинская Е.Д., Дутов А.А., Лаптева Н.В., и др. Эндометриодные кисты яичников и фертильность: дискуссионные аспекты. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2015; 14 (5): 27–35 [Dublinskaja ED, Dutov AA, Lapteva NV, et al. Endometrioidnye kisty iaichnikov i fertil'nost': diskussionnye aspekty. *Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2015; 14 (5): 27–35 (in Russian)].
10. Li X, Zhang W, Chao X, et al. Clinical characteristics difference between early and late recurrence of ovarian endometriosis after laparoscopic cystectomy. *Arch Gynecol Obstet.* 2020; 302: 905–13. DOI: 10.1007/s00404-020-05657-5
11. Seo JW, Lee DY, Yoon BK, et al. The age-related recurrence of endometrioma after conservative surgery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017; 208: 81–5. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.11.015
12. Kitajima M, Defrere S, Dolmans MM, et al. Endometriomas as a possible cause of reduced ovarian reserve in women with endometriosis. *Fertil Steril.* 2011; 96: 685–91. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.06.064
13. Sanchez AM, Vigano 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. DOI: 10.1093/humupd/dmt053
14. Sanchez AM, Vanni VS, Bartiromo L, et al. Is the oocyte quality affected by endometriosis? A review of the literature. *J Ovarian Res.* 2017; 10: 43. DOI: 10.1186/s13048-017-0341-4
15. Matsuzaki S, Schubert B. Oxidative stress status in normal ovarian cortex surrounding ovarian endometriosis. *Fertil Steril.* 2010; 93 (7): 2431–2. DOI: j.fertnstert.2009.08.068
16. Li Y, Li R, Ouyang N, et al. Investigating the impact of local inflammation on granulosa cells and follicular development in women with ovarian endometriosis. *Fertil Steril.* 2019; 112: 882–91. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.07.007
17. Yland J, Carvalho LFP, Beste M, et al. Endometrioma, the follicular fluid inflammatory network and its association with oocyte and embryo characteristics. *Reprod Biomed Online.* 2020; 40 (3): 399–408. DOI: 10.1016/j.rbmo.2019.12.005
18. Muzii L, Di Tucci C, Di Feliciano M, et al. Anti-mullerian hormone is reduced in the presence of ovarian endometriomas: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2018; 110: 932–40. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.06.025
19. Stochino-Loi E, Darwish B, Mircea O, et al. Does preoperative antimüllerian hormone level influence postoperative pregnancy rate in women undergoing surgery for severe endometriosis? *Fertil Steril.* 2017; 107: 707–13. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.12.013
20. Hamdan M, Dunselman G, Li TC, Cheong Y. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2015; 21: 809–25. DOI: 10.1093/humupd/dmv035
21. Benaglia L, Castiglioni M, Paffoni A, et al. Is endometrioma-associated damage to ovarian reserve progressive? Insights from IVF cycles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017; 217: 101–5. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.08.034
22. Kasapoglu I, Ata B, Uyaniklar O, et al. Endometrioma-related reduction in ovarian reserve (ERROR): a prospective longitudinal study. *Fertil Steril.* 2018; 110: 122–7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.03.015
23. Ding D, Wang X, Chen Y, et al. Evidence in Support for the Progressive Nature of Ovarian Endometriomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105 (7): dgaa189. DOI: 10.1210/clinem/dgaa189
24. Kusunoki M, Fujiwara Y, Komohara Y, et al. Hemoglobin-induced continuous activation of macrophages in endometriotic cysts: a potential mechanism of endometriosis development and carcinogenesis. *Med Mol Morphol.* 2021 Jan 4. Online ahead of print. DOI: 10.1007/s00795-020-00272-4
25. Адамян Л.В. Диагностика и лечение доброкачественных новообразований яичников с позиций профилактики рака. Клинические рекомендации Минздрава России. М., 2018; с. 20–31 [Adamyan LV. Diagnostics and treatment of benign ovarian neoplasms from the standpoint of cancer prevention. Clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia. Moscow, 2018; p. 20–31 (in Russian)].

26. Working group of ESGE, ESHRE and WES; Saridogan E, Becker CM, Feki A, et al. Recommendations for the Surgical Treatment of Endometriosis. Part 1: Ovarian Endometrioma. *Human Reprod Open* 2017; 4. DOI: 10.1093/hropen/hox016
27. Singh SS, Gude K, Perdeaux E, et al. Surgical Outcomes in Patients With Endometriosis: A Systematic Review. *J Obstet Gynaecol Can.* 2020; 7: 881–8. DOI: 10.1016/j.jogc.2019.08.004
28. Lessey BA, Gordts S, Donnez O, et al. Ovarian endometriosis and infertility: in vitro fertilization (IVF) or surgery as the first approach? *Fertil Steril.* 2018; 110 (7): 1218–26. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.10.003
29. Shaltout MF, Elsheikhah A, Maged AM, et al. A randomized controlled trial of a new technique for laparoscopic management of ovarian endometriosis preventing recurrence and keeping ovarian reserve. *J Ovarian Res.* 2019; 12 (1): 66. DOI: 10.1186/s13048-019-0542-0
30. Nirgianakis K, Ma L, McKinnon B, Mueller MD. Recurrence Patterns after Surgery in Patients with Different Endometriosis Subtypes: A Long-Term Hospital-Based Cohort Study. *J Clin Med.* 2020; 9 (2): 496. DOI: 10.3390/jcm9020496
31. Romualdi D, Zannoni GF, Lanzoneet A, et al. Follicular loss in endoscopic surgery for ovarian endometriosis: quantitative and qualitative observations. *Fertil Steril.* 2011; 96: 374–8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.078
32. Zakhari A, Delpiero E, McKeown S, et al. Endometriosis recurrence following post-operative hormonal suppression: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2021; 27 (1): 96–107. DOI: 10.1093/humupd/dmaa033
33. Vercellini P, De Matteis S, Somigliana E, et al. Long-term adjuvant therapy for the prevention of postoperative endometrioma recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013; 92: 8–16. DOI: 10.1111/j.1600-0412.2012.01470.x
34. Chapron C, Souza C, Borghese B, et al. Oral contraceptives and endometriosis: the past use of oral contraceptives for treating severe primary dysmenorrhea is associated with endometriosis, especially deep infiltrating endometriosis. *Hum Reprod.* 2011; 26 (8): 2028–35. DOI: 10.1093/humrep/der156
35. Kwok H, Jiang H, Li T, et al. Lesion distribution characteristics of deep infiltrating endometriosis with ovarian endometrioma: an observational clinical study. *BMC Women's Health.* 2020; 20: 111. DOI: 10.1186/s12905-020-00974-y
36. Reis FM, Coutinho LM, Vannuccini S, et al. Progesterone receptor ligands for the treatment of endometriosis: the mechanisms behind therapeutic success and failure. *Hum Reprod Update.* 2020; 26 (4): 565–85. DOI: 10.1093/humupd/dmaa009
37. Murji A, Biberoğlu K, Leng J, et al. Use of dienogest in endometriosis: a narrative literature review and expert commentary. *Curr Med Res Opin.* 2020; 36 (5): 895–907. DOI: 10.1080/03007995.2020.1744120
38. Park SY, Kim SH, Chae HD, et al. Efficacy and safety of dienogest in patients with endometriosis: A single-center observational study over 12 months. *Clin Exp Reprod Med.* 2016; 43: 215–20. DOI: 10.5653/ceerm.2016.43.4.215
39. Adachi K, Takahashi K, Nakamura K, et al. Postoperative Administration of Dienogest for Suppressing Recurrence of Disease and Relieving Pain in Subjects With Ovarian Endometriomas. *Gynecol Endocrinol.* 2016; 32 (8): 646–9. DOI: 10.3109/09513590.2016.1147547
40. Chandra A, Rho AM, Jeonget K, et al. Clinical Experience of Long-Term Use of Dienogest After Surgery for Ovarian Endometrioma. *Obstet Gynecol Sci.* 2018; 61 (1): 111–7. DOI: 10.5468/ogs.2018.61.1.111
41. Angioni S, Pontis A, Malune ME, et al. Is dienogest the best medical treatment for ovarian endometriomas? Results of a multicentric case control study. *Gynecol Endocrinol.* 2020; 36 (1): 84–6. DOI: 10.1080/09513590.2019.1640674
42. Mabrouk M, Paradisi R, Arena A, et al. Short-term histopathological effects of dienogest therapy on ovarian endometriomas: in vivo, nonrandomized, controlled trial. *Gynecol Endocrinol.* 2018; 34 (5): 399–403. DOI: 10.1080/09513590.2017.1405932
43. Hayashi A, Tanabe A, Kawabe S, et al. Dienogest increases the progesterone receptor isoform B/A ratio in patients with ovarian endometriosis. *J Ovar Res.* 2012; 5: 31–9. DOI: 10.1186/1757-2215-5-31
44. Muzii L, Galati G, Di Tucci C, et al. Medical treatment of ovarian endometriomas: a prospective evaluation of the effect of dienogest on ovarian reserve, cyst diameter, and associated pain. *Gynecol Endocrinol.* 2020; 36 (1): 81–8. DOI: 10.1080/09513590.2019.1640199
45. Koshiba A, Mori T, Okimura H, et al. Dienogest Therapy During the Early Stages of Recurrence of Endometrioma Might Be an Alternative Therapeutic Option to Avoid Repeat Surgeries. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018; 44 (7): 1189–341. DOI: 10.1111/jog.13725
46. Lee JH, Song JY, Yi KW, et al. Effectiveness of Dienogest for Treatment of Recurrent Endometriosis: Multicenter Data. *Reprod Sci.* 2018; 25 (10): 1515–22. DOI: 10.1177/1933719118779733
47. Leonardo-Pinto JP, Benetti-Pinto CL, Cursino K, Yela DA. Dienogest and deep infiltrating endometriosis: the remission of symptoms is not related to endometriosis nodule remission. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017; 211: 108–11. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.02.015
48. Barra F, Scala C, Maggiore ULR, Ferrero S. Long-Term Administration of Dienogest for the Treatment of Pain and Intestinal Symptoms in Patients with Rectosigmoid Endometriosis. *J Clin Med.* 2020; 9 (1): 154. DOI: 10.3390/jcm9010154

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.04.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2021



OMNIDOCTOR.RU