

Сопутствующие эстрогензависимые заболевания и состояние овариального резерва у включаемых в программы экстракорпорального оплодотворения пациенток с тяжелым перитонеальным эндометриозом

И.Ю. Ершова^{✉1,2}, К.В. Краснополянская^{1,2}, М.Р. Оразов³, Е.В. Лагутина³

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», Москва, Россия;

²ООО «ПРИОР КЛИНИКА» (Клиника репродуктивного здоровья «Prior Clinic»), Москва, Россия;

³ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Уточнить характер и частоту сопутствующих форм генитального эндометриоза и других эстрогензависимых заболеваний (ЭЗЗ) у инфертильных женщин с тяжелым перитонеальным эндометриозом (ПЭ), а также оценить состояние овариального резерва у пациенток разного возраста.

Материалы и методы. Обследованы 142 инфертильные женщины с тяжелым ПЭ (III–IV стадия распространения наружного генитального эндометриоза по классификации AFS) в возрасте 32,3±3,2 года (min–max = 23–40 лет). Оценку клинического статуса проводили с применением стандартного набора диагностических процедур, назначаемых при включении пациенток в программу экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Овариальный резерв оценивался по уровню антимюллера гормона, определяемого иммуноферментным методом.

Результаты. С наибольшей частотой у пациенток с тяжелым ПЭ встречались сопутствующие двусторонние эндометриодные кисты яичников (96%), миома (19,7%) и аденомиоз (16,9%). Резко сниженные показатели антимюллера гормона (<0,4 нг/мл) обнаруживались значительно чаще среди больных >35 лет (24,6% против 10,6% у более молодых пациенток, $p=0,028$).

Заключение. Бесплодие при тяжелом ПЭ поддерживается сопутствующими ЭЗЗ, из которых наибольшую патологическую значимость имеют двусторонние эндометриомы, аденомиоз и миома матки. Низкая эффективность ЭКО при лечении пациенток с тяжелым ПЭ и сопутствующими ЭЗЗ объясняется усугублением эмбрионального и эндометриального факторов бесплодия. Еще одной причиной, ухудшающей результаты ЭКО у таких больных, является поздний репродуктивный возраст (>35 лет), утяжеляющий наблюдаемую редукцию овариального резерва.

Ключевые слова: бесплодие, перитонеальный эндометриоз, овариальный резерв

Для цитирования: Ершова И.Ю., Краснополянская К.В., Оразов М.Р., Лагутина Е.В. Сопутствующие эстрогензависимые заболевания и состояние овариального резерва у включаемых в программы экстракорпорального оплодотворения пациенток с тяжелым перитонеальным эндометриозом. Гинекология. 2021; 23 (5): 386–391. DOI: 10.26442/20795696.2021.5.201058

ORIGINAL ARTICLE

The concomitant estrogen-dependent diseases and the ovarian reserve condition for patients with severe peritoneal endometriosis, included in the vitro fertilization programmes

Irina Yu. Ershova^{✉1,2}, Kseniia V. Krasnopolskaia^{1,2}, Mekan R. Orazov³, Elena V. Lagutina³

¹Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia;

²Prior Clinic, Moscow, Russia;

³People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Abstract

Aim. Is specification of the nature and frequency of concomitant forms of genital endometriosis and other estrogen-dependent diseases (EDD) for the infertile women with severe peritoneal endometriosis (PE), as well as the assessment of the ovarian reserve condition for the patients of different ages.

Materials and methods. The total 142 infertile women with severe peritoneal endometriosis (III–IV stage of the external genital endometriosis according to the American Fertility Society classification) were examined at the age of 32.3±3.2 years (min–max = 23–40 years). The clinical status assessment was conducted, using a standard set of diagnostic procedures, prescribed for the inclusion of patients in the IVF program. The ovarian reserve was estimated by the level of the anti-Mullerian Hormone level determined by the immunoenzyme method.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Ершова Ирина Юрьевна** – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния вспомогательных репродуктивных технологий ГБУЗ МО МОНИИАГ, глав. врач ООО «ПРИОР КЛИНИКА». E-mail: i3236987@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9327-0656

Краснополянская Ксения Владиславовна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. отд-ния вспомогательных репродуктивных технологий ГБУЗ МО МОНИИАГ, мед. рук. ООО «ПРИОР КЛИНИКА». E-mail: deti222@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1275-9220

[✉]**Irina Yu. Ershova** – Cand. Sci. (Med.), Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Prior Clinic. E-mail: i3236987@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9327-0656

Kseniia V. Krasnopolskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Prior Clinic. E-mail: deti222@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1275-9220

Results. The concomitant 2-sided endometriotic ovarian cysts (96%), myoma (19.7%) and the adenomyosis (16.9%) were most common for the patients with severe peritoneal endometriosis. The severely reduced the anti-Mullerian Hormone rates (<0.4 ng/ml) were much higher among patients >35 years old (24.6% compared to 10.6% for younger patients; $p=0.028$).

Conclusion. The infertility for severe peritoneal endometriosis is supported by concomitant estrogen-dependent diseases, of which 2-sided endometriomas, adenomyosis and uterine myoma are of the most pathological.

The low efficiency of IVF in the treatment of patients with severe peritoneal endometriosis and concomitant estrogen-dependent diseases is explained by the aggravation of the embryonic and endometrial factors for the infertility. The other reason that worsens the results of IVF for such patients is late reproductive age (>35 years) that increases the observed reduction of the ovarian reserve.

Keywords: infertility, peritoneal endometriosis, ovarian reserve

For citation: Ershova Yu, Krasnopol'skaia KV, Orazov MR, Lagutina EV. The concomitant estrogen-dependent diseases and the ovarian reserve condition for patients with severe peritoneal endometriosis, included in the vitro fertilization programmes. *Gynecology*. 2021; 23 (5): 386–391. DOI: 10.26442/20795696.2021.5.201058

Введение

По разным экспертным оценкам, суммарная распространенность всех форм генитального эндометриоза составляет примерно 10–15% среди женщин репродуктивного возраста, а среди пациенток с бесплодием доля женщин с этим заболеванием возрастает до 25–35% [1–4]. Принято считать, что в структуре гинекологической заболеваемости эндометриоз генитальной локализации стабильно делит 3–4-е место с опухолями яичников, уступая по частоте встречаемости лишь воспалительным процессам половых органов и миоме матки. В структуре генитального эндометриоза, классифицируемого по топографо-анатомическому принципу, у женщин с бесплодием лидирует перитонеальный эндометриоз (ПЭ) – 50–80% случаев, далее идут эндометриодные кисты яичников (ЭКЯ) – 20–30%, аденомиоз (10–20%) и ретроцервикальный эндометриоз (1–5%) [5].

Эндометриоз традиционно относят к эстрогензависимой патологии с учетом значимости в патогенезе этого заболевания фактора абсолютной или относительной гиперэстрогении [6, 7]. Однако известно, что усиление эффектов эстрогенов увеличивает риск развития не только разных форм эндометриоза, но и других гинекологических заболеваний, влияющих на репродуктивный потенциал. К таким заболеваниям традиционно относят миому матки, очаговую (полипы), диффузную и атипическую гиперплазию эндометрия (ГЭ) [8]. С учетом сходства гормонального звена в патогенезе перечисленных эстрогензависимых заболеваний (ЭЗЗ) представляется закономерным их нередкое сочетание у одной и той же пациентки. Хотя это положение кажется очевидным, тем не менее требует уточнения вопрос о том, какие из ЭЗЗ с наибольшей частотой сопутствуют самой тяжелой форме ПЭ. Аналогичным образом требует уточнения вопрос о том, с какой частотой тяжелый ПЭ сочетается с другими формами генитального эндометриоза, в частности с двусторонними ЭКЯ и аденомиозом. Очевидно, что ответы на эти вопросы позволят составить более объективное представление о роли в патогенезе infertility при тяжелом ПЭ эмбрионального и маточного факторов, связанных соответственно с состоянием овариального резерва и рецептивностью эндометрия. Эта же информация может помочь в объяснении факта низкой эффективности экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у пациенток с тяжелым ПЭ, что будет способствовать совершенствованию алгоритмов ведения таких сложных больных.

Цель исследования – уточнить характер и частоту сопутствующих форм генитального эндометриоза и других ЭЗЗ у infertильных женщин с тяжелым ПЭ, а также исследовать состояние овариального резерва у пациенток разного возраста.

Материалы и методы

Обследуемый контингент составили 142 infertильные пациентки с тяжелой формой ПЭ, соответствующей III–IV стадии распространения наружного генитального эндометриоза (НГЭ) по классификации AFS (1985 г.). Все участницы исследования планировали реализацию репродуктивной функции и проходили лечение с использованием программы ЭКО в отделении репродуктологии ГБУЗ МО МОНИИАГ и на базе клиники репродуктивного здоровья “Prior Clinic” в 2019–2020 гг. Возраст женщин в среднем составлял $32,3 \pm 3,2$ года (min–max = 23–40 лет). При анализе результатов исследования предусматривалась их раздельная оценка в группах \leq и >35 лет для учета возможного влияния на определяемые показатели возрастного фактора.

Диагноз ПЭ и степень тяжести определялись на этапе хирургического лечения при проведении лапароскопии, которая позволяла не только определить стадию распространения НГЭ по критериям классификации AFS, но и обосновать репродуктивный прогноз у каждой пациентки и целесообразность использования методов вспомогательных репродуктивных технологий.

Наличие ЭКЯ, аденомиоза и миомы, сопутствующих ПЭ, подтверждали на основании данных ультразвукового исследования органов малого таза и выявления типичных клинических симптомов.

Для уточнения состояния эндометрия с целью подтверждения/исключения сопутствующего маточного фактора, аденомиоза, а также возможной патологии эндометрия (очаговой, диффузной, атипической) применяли гистероскопию с использованием при необходимости раздельного диагностического выскабливания и последующим гистологическим исследованием или прицельной биопсии эндометрия также с последующим гистологическим исследованием.

Овариальный резерв характеризовали по уровню антимюллерова гормона (АМГ), который определяли с применением иммуноферментного анализа. Уровень АМГ расценивали как низкий при его значениях 0,4–1 нг/мл (умеренная редукция овариального резерва) и как экстремально низкий

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

Лагутина Елена Владимировна – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: Lagutina_e.v@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3895-8359

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

Elena V. Lagutina – Graduate Student, People's Friendship University of Russia. E-mail: Lagutina_e.v@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3895-8359

Таблица 1. Частота сопутствующих ЭЗЗ у пациенток с НГЭ III–IV стадии распространения (n=142)
Table 1. The incidence of concomitant estrogen-dependent diseases in patients with external genital endometriosis III–IV stage of spread (n=142)

Сопутствующие ЭЗЗ	n	Процент от числа	Процент от всех случаев ЭЗЗ
ЭКЯ (двусторонние)	136	95,8	66,9
Аденомиоз	24	16,9	11,8
Миома матки	28	19,7	13,8
ГЭ	14	9,8	6,9
АГЭ	1	0,7	0,5
Все случаи ЭЗЗ	203	–	–
Число больных с 2 сопутствующими ЭЗЗ и более	68	47,8	–

при значениях <0,4 нг/мл (выраженная редукция овариального резерва) [9].

Собранный фактический материал обрабатывали с использованием методов вариационной статистики. Различия частот анализируемого признака при парных сравнениях считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Исследование распространенности сопутствующих ЭЗЗ у женщин с тяжелым ПЭ показало (табл. 1), что у таких больных с наибольшей частотой встречались эндометриомы, поражающие оба яичника (95,8%). Причем доля двусторонних ЭКЯ в структуре диагностированных ЭЗЗ оказалась наибольшей и достигала 66,9%.

Аденомиоз и миома матки обнаруживались заметно реже и примерно с равной частотой (соответственно у 16,9 и 19,7% больных), а их доли в структуре ЭЗЗ равнялись 11,8 и 13,8%.

Очаговую и диффузную ГЭ суммарно выявили у 9,8% больных. Доля этой патологии в структуре ЭЗЗ не превышала 6,9%.

Атипичскую гиперплазию эндометрия (АГЭ) диагностировали только у 1 из 142 пациенток, что составило 0,7% от числа всех наблюдавшихся больных с тяжелым ПЭ и 0,5% в общей структуре выявленных ЭЗЗ.

Заслуживает внимания, что почти 1/2 (47,8%) пациенток с тяжелым ПЭ имели по 2 сопутствующих ЭЗЗ и более.

При анализе этих же данных с учетом возрастного распределения наблюдавшихся больных установлено (табл. 2), что по частоте встречаемости двусторонние ЭКЯ лидировали с большим отрывом от всех других сопутствующих ЭЗЗ, причем они обнаруживались фактически с одинаковой частотой среди женщин \leq и >35 лет (96,5% против 94,7%; $p=0,617$).

Аналогичным образом не обнаружено различия между сопоставлявшимися разновозрастными группами по частоте встречаемости аденомиоза (16,5% против 17,7%; $p=0,867$) и ГЭ (8,2% против 12,3%; $p=0,431$).

Однако оказалось, что среди женщин с тяжелым ПЭ частота сопутствующей миомы матки у пациенток старше 35 лет почти в 3 раза превышала аналогичный показатель у более молодых женщин – 31,1% против 11,8% ($p=0,004$). Кроме того, среди обследованных старше 35 лет доля больных с 2 ЭЗЗ и более оказалась вдвое большей, чем у более молодых пациенток – 63,2% против 37,6% ($p=0,003$).

Таблица 2. Частота сопутствующих ЭЗЗ у пациенток с НГЭ III–IV стадии распространения с учетом возрастного распределения наблюдавшихся больных
Table 2. The incidence of concomitant estrogen-dependent diseases in patients with external genital endometriosis of III–IV stages of spread, taking into account the age distribution of the observed patients

Сопутствующие ЭЗЗ	Больные ≤ 35 лет (n=85), %	Больные >35 лет (n=57), %	p
ЭКЯ (двусторонние)	96,5	94,7	0,617
Аденомиоз	16,5	17,7	0,867
Миома матки	11,8	31,1	0,004
ГЭ	8,2	12,3	0,431
АГЭ	1,2	0,0	–
Число больных с 2 сопутствующими ЭЗЗ и более	37,6	63,2	0,003

Таблица 3. Состояние овариального резерва у пациенток с НГЭ III–IV стадии распространения с учетом возрастного распределения наблюдавшихся больных
Table 3. The state of the ovarian reserve in patients with external genital endometriosis of the III–IV stage of spread, taking into account the age distribution of the observed patients

Состояние овариального резерва	Больные ≤ 35 лет (n=85), %	Больные >35 лет (n=57), %	p
Удовлетворительное (АМГ >1 нг/мл)	57,6	17,5	<0,001
Умеренная редукция (АМГ = 0,4–1,0 нг/мл)	31,8	57,9	0,002
Выраженная редукция (АМГ $\leq 0,4$ нг/мл)	10,6	24,6	0,028

Оценка состояния овариального резерва у женщин с тяжелым ПЭ позволила установить (табл. 3), что экстремально низкий уровень АМГ (<0,4 нг/мл) обнаруживался вдвое чаще среди пациенток старше 35 лет – 24,6% против 10,6% у более молодых больных. Важно отметить, что разница между частотой случаев выраженной редукции овариального резерва в сопоставлявшихся группах носила достоверный характер ($p=0,028$).

Низкий уровень АМГ (0,4–1,0 нг/мл) среди пациенток с тяжелым ПЭ в группах \leq и >35 лет выявлялся с частотой 31,8 и 57,9% соответственно ($p=0,002$), что указывает на достоверное, почти 2-кратное увеличение больных с умеренной редукцией овариального резерва в более старшей возрастной группе пациенток.

Удовлетворительный уровень АМГ (>1 нг/мл) среди женщин \leq и >35 лет с тяжелым ПЭ подтвержден в 57,6 и 17,5% случаев соответственно ($p < 0,001$). Очевидно, что столь существенная достоверная разница по числу пациенток с нормальным состоянием овариального резерва между группами больных младше и старше 35 лет объясняется статистически значимым, почти 2-кратным увеличением доли женщин как с умеренной, так и с выраженной редукцией овариального резерва, диагностируемой при определениях АМГ.

Обсуждение

Вопрос об истинных механизмах бесплодия при эндометриозе так же далек от своего разрешения, как и вопрос о

причинах этого заболевания. Все существующие объяснения infertility при эндометриозе носят лишь предположительный характер, причем практика показывает, что у одной и той же пациентки нередко наблюдается сочетание сразу нескольких ассоциируемых с эндометриозом нарушений, оказывающих негативное влияние на репродуктивный потенциал [10–12]. Сами же infertильные больные эндометриозом могут существенно отличаться друг от друга по набору и выраженности факторов, способных обуславливать бесплодие.

Исследования авторов показали, что тяжелому ПЭ может сопутствовать ряд эстрогензависимых патологий, к которым причастны другие формы генитального эндометриоза, в частности ЭКЯ и аденомиоз, а также выделяемые в отдельные нозологические единицы миома матки и ГЭ. Все эти патологии объединяет значимость абсолютной или относительной гиперэстрогении в патогенезе, что позволяет рассматривать их как ЭЗЗ, к ним с полным правом можно отнести и сам ПЭ.

Из полученных авторами результатов следует, что из сопутствующих ЭЗЗ наиболее тесную связь с тяжелым ПЭ имеют ЭКЯ, причем поражающие сразу оба яичника и обнаруживаемые у подавляющего большинства (95,8%) больных с НГЭ III–IV стадии распространения.

Связь ЭКЯ и бесплодия, вероятно, реализуется через эмбриональный фактор, который ассоциируется, во-первых, со снижением овариального резерва (фолликулярного запаса) и, во-вторых, с ухудшением качества созревающих ооцитов и, как следствие, со снижением имплантационного потенциала образуемых из таких ооцитов эмбрионов [13–15].

Предполагаемый повреждающий эффект эндометриомы, оказываемый на овариальный резерв, связывают с кистозной трансформацией, сопровождаемой образованием многочисленных цитокинов, медиаторов воспаления, протеолитических ферментов и свободных радикалов [16–19]. Эти биологически активные вещества непосредственно провоцируют дегенерацию и некроз ранних фолликулов, обуславливая их количественное уменьшение. Результатом редукции фолликулярного запаса становятся не только провоцирующие infertильность нарушения в рекрутинге когорты созревающих фолликулов, но и проблемы с обеспечением адекватного ответа при использовании стимуляторов фолликулогенеза в программах ЭКО. Ситуация усугубляется тем, что пациентки с ПЭ и двусторонними ЭКЯ часто подвергаются резекциям яичников при удалении эндометриозидных гетеротопий на брюшине для устранения эндометриозассоциированных болей и по причине онкологической настороженности. Очевидно, что хирургическая травма яичников всегда приводит к потере части функциональной (содержащей фолликулы) корковой их ткани. Некоторые специалисты высказывают мнение о том, что у оперированных по поводу ЭКЯ больных овариальный резерв в большей степени повреждается именно из-за хирургической травмы яичников, в особенности у женщин, перенесших неоднократные вмешательства при рецидивах ЭКЯ [20, 21]. Очевидно, что у тех пациенток, у которых отмечается рецидив ЭКЯ после их удаления, происходит суммирование негативного влияния на овариальный резерв собственно самой, повторно образующейся эндометриомы и последствий хирургической травмы.

Кроме того, сопровождающие ЭКЯ изменения тканевого метаболизма могут негативно влиять на гомеостаз в растущих фолликулах, провоцируя дисфункцию митохондрий клеток гранулезы. Возникающий при этом энергетический дефицит способствует развитию оксидативного стресса,

приводящего к повреждению генетического аппарата ооцита. Этому же, вероятно, может содействовать и обнаруживаемое в фолликулярной жидкости повышение концентраций интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-6, ИЛ-10, фактора некроза опухоли α , эндотелина-1 в сочетании с низким уровнем антиоксидантных и антиапоптотических факторов [16–19]. Генерация яйцеклеток с отклонениями в их генетическом аппарате становится причиной эмбрионов низкого морфологического качества, снижающего потенциал имплантации. На практике это проявляется в падении частоты наступления беременности (ЧНБ) при использовании ЭКО даже при условии отсутствия бедного ответа.

Таким образом, наблюдаемые при тяжелом ПЭ двусторонние ЭКЯ не только имеют связь с бесплодием, но и являются фактором, снижающим эффективность ЭКО, которая обусловлена снижением адекватного ответа на индукторы фолликулогенеза и вследствие ухудшения имплантационных свойств генерируемых *in vitro* эмбрионов. Особенно выражено это проявляется у пациенток, которые переносят неоднократные хирургические вмешательства в связи с рецидивированием эндометриом.

Высокая частота двусторонних ЭКЯ, наблюдаемых при тяжелом ПЭ, объясняет хорошо известный факт снижения эффективности ЭКО по показателю ЧНБ у больных с такими проявлениями эндометриоза.

Исследование авторов также показало, что у infertильных женщин с тяжелым ПЭ помимо ЭКЯ с достаточно большой частотой (примерно у 1/5 больных) обнаруживаются аденомиоз и миома, которые вполне обоснованно относят к эндометриальному/маточному фактору бесплодия. При аденомиозе и миоме рецептивность эндометрия в «окне имплантации» может снижать нарушения нормальных процессов децидуализации и секреторной трансформации эндометрия, а также уменьшение образования пиноподий. Кроме того, рецептивность эндометрия, возможно, является недостаточной из-за вероятных отклонений на молекулярном уровне. К настоящему времени разными авторами описаны наблюдаемые у infertильных пациенток с аденомиозом и миомой многочисленные молекулярные дефекты, связанные с изменениями продукции и рецепции большого числа цитокинов и биологически активных веществ, регулирующих эндометриальный гомеостаз [22–25]. Очевидно, что наличие у женщины с тяжелым ПЭ еще и аденомиоза или миомы не только провоцирует и поддерживает бесплодие, но и ухудшает результаты ЭКО из-за эндометриального/маточного фактора, препятствующего успешной имплантации переносимых эмбрионов.

Не следует упускать из виду и негативное влияние возрастного фактора на овариальный резерв. Полученные авторами статьи данные показали, что среди пациенток со сходным клиническим статусом (по критериям выраженности ПЭ и набору сопутствующих ЭЗЗ) состояние овариального резерва подвержено значительно большей редукции у женщин старше 35 лет в сравнении с более молодыми пациентками. Из этого следует, что у обследованных в позднем репродуктивном возрасте результаты лечения бесплодия при тяжелом ПЭ, ожидаемо, будут значительно хуже, чем у женщин младше 35 лет. Возрастная редукция овариального резерва является закономерным (и, к сожалению, непреодолимым) явлением, затрудняющим или даже делающим невозможным выполнение успешной контролируемой стимуляции яичников, что очень негативно отражается на эффективности ЭКО.

Отдельно следует упомянуть об АГЭ у пациенток с тяжелым ПЭ. В данном исследовании авторы наблюдали всего

1 случай АГЭ на 142 больных с тяжелым ПЭ, что указывает на достаточно большую редкость такого изменения эндометрия. Хотя АГЭ традиционно рассматривают как патологию, больше типичную для пери- и постменопаузального возраста, выявленный авторами единственный случай этого заболевания отмечался у женщины моложе 35 лет. Данный факт указывает на то, что от возникновения АГЭ (предрака эндометрия) не застрахованы и молодые пациентки на фоне усиления эффектов эстрогенов, сопровождающих развитие различных ЭЗЗ. Следует помнить, что эстрогены, хотя и не являются классическими канцерогенами, повреждающими ДНК, тем не менее эти гормоны обладают способностью тормозить апоптоз и стимулировать деление клеток и поэтому могут потенцировать уже запущенные стадии канцерогенеза, спровоцированного пока неизвестными этиологическими факторами [26, 27]. Из этого следует, что онкологическая настороженность оправдана вне зависимости от возраста пациентки при развитии у нее любого из ЭЗЗ.

Заключение

У женщин с тяжелым ПЭ наиболее частой сопутствующей эстрогензависимой патологией, обнаруживаемой практически у всех больных, являются эндометриомы, поражающие оба яичника. Заметно реже, но также с достаточно большой частотой (почти у 1/5 пациенток) тяжелому ПЭ сопутствуют аденомиоз и миома. ГЭ (очаговая или диффузная) при тяжелом ПЭ выявляется у каждой 10-й больной, но случаи АГЭ являются достаточно большой редкостью.

У инфертильных пациенток с тяжелым ПЭ наиболее часто сопутствующие ЭЗЗ с большой вероятностью поддерживают бесплодие как за счет эмбрионального фактора (эффект ЭКЯ), так и эндометриального (последствия, ассоциируемые с аденомиозом и миомой). Эмбриональный фактор бесплодия проявляется в редукции овариального резерва и ухудшении качества созревающих ооцитов и генерируемых из них эмбрионов, а эндометриальный фактор провоцирует снижение рецептивности эндометрия. У пациенток с ЭКЯ наблюдаемое негативное воздействие эндометриом на овариальный резерв усугубляется хирургической травмой яичников при их экцизии, причем при рецидивировании ЭКЯ происходит суммирование этих двух факторов, что потенциально в еще большей степени сокращает фолликулярный запас, создавая значительные проблемы для успешного использования ЭКО.

У женщин в позднем репродуктивном возрасте последствия негативного влияния на функциональное состояние яичников тяжелого ПЭ и сопутствующих ему кистозных поражений яичников проявляют себя более контрастно, что сопровождается увеличением в этой когорте доли пациенток с экстремально низкими значениями АМГ, свидетельствующими о выраженной редукции овариального резерва.

Наличие у инфертильных пациенток с тяжелым ПЭ перечисленных сопутствующих ЭЗЗ (часто сразу нескольких и к тому же еще в позднем репродуктивном возрасте) является очевидной предпосылкой, которая резко снижает эффективность ЭКО. Это объясняет причины достаточно скромных значений показателя ЧНБ на 1 попытку ЭКО, которые у пациенток с тяжелым ПЭ оказываются значительно ниже стандартных 30–40%, о чем следует предупреждать больных при их включении в программу ЭКО.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

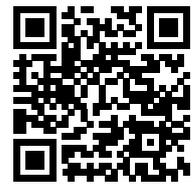
Литература/References

1. Barnett R, Banks N, Decherney AH. Endometriosis and Fertility Preservation. *Clin Obstet Gynecol.* 2017;60(3):517-23. DOI:10.1097/GRF.0000000000000311
2. Carrillo L, Seidman DS, Cittadini E, Meirou D. The role of fertility preservation in patients with endometriosis. *J Assist Reprod Genet.* 2016;33(3):317-23. DOI:10.1007/s10815-016-0646-z
3. Llarena NC, Falcone T, Flyckt RL. Fertility preservation in women with endometriosis. *Clin Med Insights Reprod Health.* 2019;13:1179558119873386. DOI:10.1177/1179558119873386
4. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012;39(4):535-49. DOI:10.1016/j.ogc.2012.10.002
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. Bulun SE, Monsivais D, Kakinuma T, et al. Molecular biology of endometriosis: from aromatase to genomic abnormalities. *Semin Reprod Med.* 2015;33(3):220-4. DOI:10.1055/s-0035-1554053
7. Marquardt RM, Kim TH, Shin JH, Jeong JW. Progesterone and Estrogen Signaling in the Endometrium: What Goes Wrong in Endometriosis? *Int J Mol Sci.* 2019;20(15):3822. DOI:10.3390/ijms20153822
8. Краснополяская К.В., Назаренко Т.А. Клинические аспекты лечения бесплодия в браке. Диагностические и терапевтические программы с использованием методов восстановления естественной фертильности и вспомогательных репродуктивных технологий: руководство. М: ГЭОТАР-Медиа, 2013 [Krasnopolskaia KV, Nazarenko TA. Clinical aspects of the treatment of infertility in marriage. Diagnostic and therapeutic programs using natural fertility restoration and assisted reproductive technologies: a guide. Moscow: GEOTAR-Media, 2013 (in Russian)].
9. Tal R, Seifer DB. Ovarian reserve testing: a user's guide. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(2):129-40. DOI:10.1016/j.ajog.2017.02.027
10. Johnstone EB, Link MH. Controversies in the Management of Endometrioma To Cure Sometimes, to Treat Often, to Comfort Always? *Clin Obstet Gynecol.* 2015;58(4):754-64. DOI:10.1097/GRF.0000000000000151
11. Kodaman PH. Current strategies for endometriosis management. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2015;42(1):87-101. DOI:10.1016/j.ogc.2014.10.005
12. Somigliana E, Vigano P, Benaglia L, et al. Management of Endometriosis in the Infertile Patient. *Semin Reprod Med.* 2017;35(1):31-7. DOI:10.1055/s-0036-1597125
13. Benaglia L, Castiglioni M, Paffoni A, et al. Is endometrioma-associated damage to ovarian reserve progressive? Insights from IVF cycles. *Hum Reprod Update.* 2015;21(4):486-99. DOI:10.1093/humupd/dmv012
14. Kasapoglu I, Ata B, Uyaniklar O, et al. Endometrioma-related reduction of ovarian reserve (ERROR): a prospective longitudinal study. *Fertil Steril.* 2018;110(1):122-7. DOI:10.1016/j.fertnstert.2018.03.015
15. Younis JS, Shaps N, Fleming R, et al. Impact of unilateral versus bilateral ovarian endometriotic cystectomy on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2019;25(3):375-91. DOI:10.1093/humupd/dmy049
16. Ferrero S, Scala C, Tafi E, et al. Impact of large ovarian endometriomas on the response to superovulation for in vitro fertilization: a retrospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;213:17-21. DOI:10.1016/j.ejogrb.2017.04.003
17. Kitajima M, Khan KN, Harada A, et al. Association between ovarian endometrioma and ovarian reserve. *Front Biosci (Elite Ed).* 2018;10:92-102. DOI:10.2741/e810
18. Maggiore LRU, Gupta JK, Ferrero S. Treatment of endometrioma for improving fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;209:81-5. DOI:10.1016/j.ejogrb.2016.02.035
19. Park HJ, Kim H, Lee GH, et al. Could surgical management improve the IVF outcomes in infertile women with endometriomas. A review. *Obstet Gynecol Sci.* 2019;62(1):1-10. DOI:10.5468/ogs.2019.62.1.1

20. Vignali M, Mabrouk M, Ciocca E, et al. Surgical excision of ovarian endometriomas: Does it truly impair ovarian reserve? Long term anti-Müllerian hormone (AMH) changes after surgery. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41(11):1773-8. DOI:10.1111/jog.12830
21. Goodman LR, Golberg JM, Flyckt RL, et al. Effect of surgery on ovarian reserve in women with endometriomas, endometriosis and controls. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(5):589.e1-589.e6. DOI:10.1016/j.ajog.2016.05.029
22. Dueholm M. Uterine adenomyosis and infertility, review of reproductive outcome after in vitro fertilization and surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(6):715-26. DOI:10.1111/aogs.13158
23. Vercellini P, Bonfanti I, Berlanda N. Adenomyosis and infertility: is there a causal link? *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2019;14(6):365-7. DOI:10.1080/17446651.2019.1697675
24. Vlahos NF, Theodoridis TD, Partsinevelos GA. Myomas and Adenomyosis: Impact on Reproductive Outcome. *Biomed Res Int.* 2017;2017:5926470. DOI:10.1155/2017/5926470
25. Zepiridis LI, Grimbizis GF, Tarlatzis BC. Infertility and uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;34:66-73. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2015.12.001
26. Rothenberger NJ, Somasundaram A, Stabile LP. The Role of the Estrogen Pathway in the Tumor Microenvironment. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2):611. DOI:10.3390/ijms19020611
27. Liang J, Shang Y. Estrogen and cancer. *Annu Rev Physiol.* 2013;75:225-40. DOI:10.1146/annurev-physiol-030212-183708

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.04.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2021



OMNIDOCTOR.RU