

Влияние ранних форм эндометриоза на овариальный резерв и репродуктивный исход

Kotaro Kitaya (*IVF Center, Oak Clinic, Japan*)

Frontiers in Bioscience, Scholar, 7, 40-45, June 1, 2015



1. Реферат

Накоплено достаточное количество доказательств, свидетельствующих о том, что умеренный/тяжелый эндометриоз оказывает негативное влияние на фертильность женщин, тогда как возможное воздействие более ранних форм (минимальной/легкой) эндометриоза на репродуктивный потенциал остается неясным. Результаты последних исследований показали, что ранние эндометриозидные поражения на тазовой брюшине оказывают негативное воздействие на овариальный резерв, функцию желтого тела и уровень оплодотворения у женщин с бесплодием при проведении процедур экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), но не на конечный репродуктивный результат. Доказано, что лапароскопическое иссечение очагов раннего эндометриоза – многообещающий терапевтический подход при ведении таких женщин, улучшающий репродуктивную функцию женщин, но пока недостаточно доказательств в отношении возможной взаимосвязи между ранним эндометриозом и овариальным резервом, как и исходами вспомогательных репродуктивных технологий, что требует проведения дальнейших исследований.

2. Введение

Эндометриоз – эктопическое расположение ткани по морфологическим характеристикам напоминающей эндометрий. Согласно степени распространенности и глубины инвазии эктопических эндометриозидных имплантатов существует следующая хирургическая классификация, включающая четыре стадии: минимальная (стадия I, 1-5 очагов), легкая (II стадия, 6-15 очагов), умеренная (III стадия, 16-40 очагов) и тяжелая (IV стадия, > 40 очагов) (1). Эндометриоз коррелирует с бесплодием, поскольку выявляется ~ у 5 % фертильных женщин и ~ у 55 % женщин с бесплодием (2). Получено множество данных, согласно которым умеренный/тяжелый эндометриоз снижает фертильность женщин вследствие многих механизмов, включающих нарушение фолликулогенеза и качества ооцитов, неблагоприятное иммунологическое воздействие на ооциты микроокружения брюшины, нарушения процесса «захвата» ооцита фимбриями маточных труб и дальнейшего транспорта в матку, а также имплантации эмбриона в эндометрии. Однако воздействие раннего (минимального/легкого) эндометриоза на репродуктивную функцию женщин остается не определенным. В данной статье представлена новая информация об овариальном резерве и репродуктивных исходах у женщин с бесплодием при раннем эндометриозе.

3. Перитонеальное микроокружение и ранний эндометриоз

Множество гуморальных и клеточных иммунных факторов модулирует рост и распространение эктопических эндометриозидных имплантатов на брюшине малого таза. Например, у женщин с бесплодием, страдающих эндометриозом, продуцируется большой объем перитонеальной жидкости с более высоким содержанием активированных

макрофагов, хемокинов, цитокинов, простагландинов и протеаз по сравнению женщинами с бесплодием, не связанным с эндометриозом. Возможно, что эти локальные иммунологические условия потенциально ухудшают функцию половых органов, а так же качество гамет и эмбрионов.

Интересно, что более широкое разнообразие хемокинов, цитокинов, и факторов роста (например, интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли- α) обнаруживается в перитонеальной жидкости женщин эндометриозными очагами, характерными для более ранних форм эндометриоза, по сравнению с пациентками, у которых заболевание выявляется на более поздней стадии (3,4). Кроме того, существует значимая обратная корреляция между количеством / цитотоксическими свойствами перитонеальных макрофагов и стадией эндометриоза (5,6). Эти данные подтверждают гипотезу, что локальные воспалительные реакции носят более интенсивный характер при ранних формах эндометриоза по сравнению с очагами заболевания на более поздних стадиях.

Многие исследования подчеркивают важную роль измененной сократительной способности матки в течение менструации в этиологии и патогенезе раннего эндометриоза. У женщин с легкой формой эндометриоза базальное давление в матке, частота и амплитуда сокращений миометрия и эпизоды ретроградного попадания менструальной крови на брюшину малого таза встречаются намного чаще по сравнению с женщинами без эндометриоза (7).

4. Оптимальные тесты для оценки овариального резерва

Овариальный резерв характеризует число и качество пула ооцитов в яичниках. К настоящему времени предложено большое количество тестов для определения овариального резерва, но их точность и предсказуемость остаются спорными (8). В 2010 г. Рабочая группа Европейского Общества по репродукции человека и эмбриологии (European Society of Human Reproduction and Embryology) в г. Болонья достигла согласия по вопросу оптимальных тестов для определения овариального резерва у пациенток с бедным ответом на контролируемую стимуляцию овуляции в программе экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов (ЭКО и ПЭ) (9). Согласно принятым в Болонье критериям, число антральных фолликулов (ЧАФ) и уровни антимюллерова гормона (АМГ) в сыворотке были отнесены к самым надежным тестам для определения овариального резерва.

Фолликулы в яичниках растут до размеров 0,2-0,4 мм в диаметре, при этом их рост и развитие от одной стадии к другой осуществляется благодаря наличию осмотического градиента, который, в свою очередь, поддерживается наличием в фолликулярной жидкости гликозаминогликанов и протеогликанов, таких как гиалуроновая кислота, хондроитин сульфат, ингибитор альфа-трипсина и др. (10). С помощью трансвагинального УЗИ можно визуализировать антральные фолликулы в яичниках в виде гипоехогенных структур округлой формы диаметром 2 - 10 мм. ЧАФ – это общее количество антральных фолликулов в ранней фолликулярной фазе. Этот показатель положительно коррелирует с величиной пула примордиальных фолликулов в яичниках и числом ооцитов, которые удается получить после проведения контролируемой стимуляции овуляции. Проведенные к настоящему времени исследования предлагают оптимальный показатель ЧАФ $\geq 5-7$, хотя этот вопрос окончательно не решен (9).

АМГ – димерный гликопротеин, член суперсемейства трансформирующего фактора роста- β (ТФР- β) продуцируется гранулезными клетками малых растущих фолликулов (включая антральные фолликулы), но не примордиальными фолликулами. Таким образом, уровни АМГ отражают, в большей мере, число рекрутируемых фолликулов, чем число

оставшихся в яичнике фолликулов. На модели мышей было показано, что низкие показатели АМГ связаны с ускоренным истощением пула примордиальных фолликулов и заметным ростом фолликулов малой величины даже в случае низкого уровня ФСГ (11). Эти данные указывают на то, что АМГ – главный ингибитор раннего рекрутирования примордиальных фолликулов и потенциальный регулятор ограничения уровня чувствительности растущих фолликулах к ФСГ. Оптимальные пороговые значения уровня АМГ в сыворотке у женщин репродуктивного возраста находятся в диапазоне между 0,5 и 1,1 нг/мл (9).

Одна из существующих проблем репродуктивной медицины связана с тем, что тесты для определения овариального резерва дают ложноположительные результаты в 10-20 % случаев, что снижает их прогнозирующее значение, несмотря на установленные пороговые значения отдельных параметров. Эксперты пришли к согласию, что реакция яичников в первом цикле ЭКО может быть использована в качестве своеобразного маркера овариального резерва у конкретной пациентки (12).

5. Влияния раннего эндометриоза на овариальный резерв

Используя показатель ЧАФ и измерение уровня АМГ, Lemos и соавт. (13), проспективно сравнили овариальный резерв на 3 день естественного менструального цикла у пациенток с бесплодием при раннем эндометриозе по сравнению с женщинами с трубным бесплодием без эндометриоза. В то время как ЧАФ по данным УЗИ и концентрация ФСГ были сходными в двух группах женщин, уровень АМГ в сыворотке был значительно ниже у женщин с ранним эндометриозом, чем у пациенток с трубным бесплодием (Таблица 1). Поэтому можно полагать, что ранний эндометриоз связан со снижением овариального резерва. Кроме того, авторы отметили, что несмотря на сходное число отбираемых в цикле фолликулов, представляющих собой демонстрирующие ФСГ-зависимый рост антральные фолликулы, они отличались по своему диаметру в группе женщин с ранним эндометриозом по сравнению с группой женщин с трубным фактором.

Табл 1. Влияние раннего эндометриоза на овариальный резерв (13)

Параметр	Пациентки с лапароскопически подтвержденным ранним эндометриозом (n=17)	Контрольная группа (трубная стерилизация) без эндометриоза по данным лапароскопии (n=17)	P-значение
Возраст (средний и разброс)	29,5 (20–37)	30,5 (24–37)	> 0,05
Индекс массы тела (кг/м ² , средний показатель + стандартное отклонение (СО))	22,2 +/-2,0	22,0 +/-2,4	0,472
Уровень ФСГ на 3 день цикла (МЕ/мл, СО)	5,2 +/-1,8	4,9 +/-1,0	>0,05
ЧАФ на 3-й день (среднее, СО)	12,0 +/-1,3	11,0 +/-1,6	0,732
Уровень АМГ на 3 день (нг/мл, СО)	1,26 +/-0.70	2,02 +/-0,72	0,004
Уровни АМГ на 3-й день менструального цикла, но не показатель ЧАФ и уровень ФСГ, были достоверно ниже у пациенток с бесплодием, связанным с ранним эндометриозом, по сравнению с женщинами контрольной группы без эндометриоза			

Da Broi и соавт. (14) изучили влияние аспирата фолликулярной жидкости женщин с бесплодием и легкой формой эндометриозом, полученного во время забора ооцита в циклах ЭКО, на незрелые ооциты коров, подвергшиеся созреванию *in vitro*. Уровень ооцитов с нормальным мейозом, полученных в результате такого культивирования, был значительно ниже при наличии в среде фолликулярной жидкости женщин с легкой формой эндометриоза по сравнению с контрольной культурой (фолликулярная жидкость женщин без эндометриоза или без добавления в культуру фолликулярной жидкости). Эти данные свидетельствуют о том, что эндометриозидные поражения при легкой форме эндометриоза оказывают негативное влияние на качество ооцитов у женщин, ставя под угрозу созревание ядер и образование мейотического веретена (мейотическое *веретено* – это образование, возникающее в клетке при её митотическом делении). Кроме того перитонеальная жидкость, полученная у женщин с эндометриозом, могла вызывать хромосомные аномалии и апоптотическую дегенерацию ооцитов у мышей, которые можно было предотвратить введением антиоксиданта L-карнитина. Вероятно, оксидантный стресс является потенциальным фактором, нарушающим процессы мейоза ооцитов при раннем эндометриозе (15).

6. Влияние раннего эндометриоза на функцию желтого тела

Литературные данные свидетельствуют о нарушении функции желтого тела у женщин с бесплодием, связанным с ранним эндометриозом, так же как при более поздних стадиях заболевания. Cunha-Filho и соавт. (16) показали, что у пациенток с бесплодием и ранним эндометриозом отмечались существенно более низкие уровни в сыворотке эстрадиола и прогестерона в поздней лютеиновой фазе по сравнению с пациентками без этого заболевания. Vuorento и соавт. (17) обнаружили нестабильных уровни прогестерона, которые определяли ежедневно в слюне у пациенток с бесплодием и легкой формой эндометриоза. Кроме того, нормальные менструальные циклы реже встречались у пациенток с бесплодием, обусловленным ранней формой эндометриоза, чем у женщин контрольной группы.

7. Влияние раннего эндометриоза на репродуктивные исходы при применении внутриматочной инсеминации

Результаты различных методов лечения бесплодия, помимо ЭКО и ПЭ, у женщин с ранним эндометриозом и полученные при этом репродуктивные показатели остаются спорными. Некоторые более ранние исследования продемонстрировали значимо более низкий уровень клинической беременности при проведении внутриматочной инсеминации у женщин с бесплодием при раннем эндометриозе по сравнению с женщинами с бесплодием неясного генеза (18,19). Однако другие авторы сообщили, что и уровень клинической беременности на цикл и кумулятивный уровень живорождения после контролируемой стимуляции овуляции и внутриматочной инсеминации были сходны у пациенток после хирургического лечения ранних форм эндометриоза и у женщин с бесплодием неясного генеза (20).

8. Влияние раннего эндометриоза на репродуктивные исходы при применении ЭКО и ПЭ

Мета-анализ данных от 2002 г. продемонстрировал, что для женщин с бесплодием, связанным с ранним эндометриозом, был характерен значимо более низкий уровень имплантации (отношение шансов (ОШ) 0,88, 95%-ый доверительный интервал (ДИ) 0,85-

0,90) при использовании ЭКО и ПЭ, но не уровни клинической беременности (ОШ 0,79, 95%-ый ДИ 0,60-1,03) по сравнению с женщинами с бесплодием, обусловленным трубным фактором. Однако при проведении этого мета-анализа авторы не смогли разделить исследования, в которых было проведено лечение эндометриоза с помощью фармакологических и/или хирургических методов перед применением ЭКО и ПЭ, от тех исследований, в которых такое лечение по поводу эндометриоза не проводилось (21).

Возможное смещение результатов этого мета-анализа удалось преодолеть авторам более нового систематического обзора (22), результаты которого показали, что наличие раннего эндометриоза не влияло ни на уровень имплантации (относительный риск (ОР) 0,83, 95%-ый ДИ 0,68-1,01, $p = 0,07$), ни на уровень клинической беременности (ОР 0,94, 95%-ый ДИ 0,83-1,07, $p = 0,35$), ни на уровень живорождения (ОР 0,92, 95%-ый ДИ 0,83-1,02, $p = 0,1$) при применении ЭКО и ПЭ (Таблица 2). Однако эти авторы подтвердили, что наличие более поздних стадий эндометриоза значительно снижает уровень имплантации (ОР 0,79, 95%-ый ДИ 0,67-0,93, $p = 0,006$), уровень клинической беременности (ОР 0,79, 95%-ый ДИ 0,69-0,91, $p = 0,0008$), но не на уровень живорождения у женщин с обусловленным эндометриозом бесплодием по сравнению с женщинами с бесплодием, не связанным с этим заболеванием (22). Эти результаты указывают на то, что в отличие от более продвинутых форм эндометриоза, ранний эндометриоз вряд ли будет влиять на любые и репродуктивные результаты у женщин с бесплодием при применении ЭКО и ПЭ (23).

Интересно, что оба исследования (21, 22) показали, что по сравнению с женщинами с бесплодием без эндометриоза уровень оплодотворения в процедуре ЭКО был значительно ниже у пациенток с бесплодием и с ранним эндометриозом, но не у женщин с более поздними стадиями эндометриоза (ОШ 0,94, 95%-ый ДИ 0,93-0,96 (21); ОР 0,93, 95%-ый ДИ 0,87-0,99, $p = 0,03$ (22)). Эти парадоксальные результаты могут быть связаны с ухудшением качества ооцитов, нарушением процесса проникновения сперматозоида в яйцеклетку в условиях активной воспалительной среды в малом тазу при раннем эндометриозе. Однако следует проявлять осторожность при обработке данных, полученных в экспериментальных исследованиях, для подтверждения этих результатов.

9. Влияние на репродуктивные исходы лапароскопического удаления эндометриоидных поражений при раннем эндометриозе

В нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) изучалось возможное улучшение репродуктивного потенциала женщин со сниженной фертильностью при раннем эндометриозе после хирургического лечения. В 1997 г. результаты канадского многоцентрового исследования (ENDOCAN study) (24) показали, что лапароскопическая резекция, абляция видимых поражений при раннем эндометриозе и разделение спаек увеличивают кумулятивный уровень развивающейся беременности у женщин со сниженной фертильностью по сравнению только с диагностической лапароскопией. Наоборот, итальянская исследовательская группа (GISE) не обнаружила преимуществ хирургического лечения в отношении улучшения фертильности женщин с бесплодием при раннем эндометриозе (25). Данные нового мета-анализа нескольких РКИ свидетельствуют в поддержку лапароскопического хирургического лечения для увеличения уровня клинической беременности (отношение шансов (ОШ) 1,89, 95%-ый ДИ 1,25-2,86, $p = 0,003$) и живорождения / уровня развивающейся беременности (ОШ 1,94, 95%-ый ДИ 1,20-3,16, $p = 0,007$) по сравнению только с диагностической лапароскопией (Таблица 2) (26, 27).

Табл. 2 Систематические анализы, в которых анализировался эффект медикаментозного лечения у женщин с бесплодием/сниженной фертильностью с минимальным/легким эндометриозом на репродуктивные исходы

Публикация	Пациентки	Контрольная группа	Уровень имплантации	Уровень клинической беременности	Уровень живорождения
Ссылка 22	ЭКО и ПЭ у пациенток с бесплодием и подтвержденным лапароскопически ранним эндометриозом	ЭКО и ПЭ у пациенток с бесплодием и объективно подтвержденным отсутствием эндометриоза	ОР 0,83, 95% ДИ 0,68-1,01, p = 0,07	ОР 0,94, 95% ДИ 0,83-1,07, p = 0,35	ОР 0,92, 95% ДИ 0,83-1,02, p = 0,10
Ссылка 26	Лечебная лапароскопия у пациенток с бесплодием и ранним эндометриозом	Диагностическая лапароскопия у пациенток с бесплодием и ранним эндометриозом		ОШ 1,89, 95% ДИ 1,25-2,86, p = 0,003	ОШ 1,94, 95% ДИ 1,20-3,16, p = 0,007
ЭКО и ПЭ, экстракорпоральное оплодотворение и перенос эмбрионов ОР, относительный риск; ОШ, отношение шансов					

10. Будущая перспектива

Полученные к настоящему времени данные свидетельствуют о негативном воздействии раннего эндометриоза на овариальный резерв и функцию желтого тела, но не на репродуктивные исходы у женщин с бесплодием при проведении ЭКО и ПЭ. Лапароскопическое удаление эндометриозидных поражений при ранних формах эндометриоза – многообещающая терапевтическая опция, способствующая улучшению репродуктивного потенциала женщин со сниженной фертильностью. Пока недостает достаточных доказательств, чтобы сделать окончательные выводы о взаимосвязи между ранним эндометриозом и овариальным резервом у женщин с бесплодием. Новые данные свидетельствуют о возможном наличии «скрытых» эндометриозидных поражений на визуально нормальной тазовой брюшине (28). Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить вопрос: возможно ли наличие *ультра-ранней* стадии эндометриоза, оказывающей негативное влияние на овариальный резерв и репродуктивные результаты женщин.

11. Ссылки

1. Revised American Fertility Society classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 67, 817-821 (1997)
2. C Meuleman, B Vandenabeele, S Fieuws, C Spiessens, D Timmerman, T D'Hooghe: High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. *Fertil Steril* 92, 68-74 (2009)
[DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.04.056](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.04.056)
3. MA Bedaiwy, T Falcone, RK Sharma, JM Goldberg, M Attaran, DR Nelson, A Agarwal: Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: a prospective controlled trial. *Hum Reprod* 17, 426-431 (2002)
[DOI: 10.1093/humrep/17.2.426](https://doi.org/10.1093/humrep/17.2.426)

4. G Halis, A Arici: Endometriosis and inflammation in infertility. *Ann N Y Acad Sci* 1034, 300-315 (2004)
[DOI: 10.1196/annals.1335.032](https://doi.org/10.1196/annals.1335.032)
5. AF Haney, S Jenkins, JB Winberg: The stimulus responsible for the peritoneal fluid inflammation observed in infertile women with endometriosis. *Fertil Steril* 56, 408-413 (1991)
6. DP Braun, H Gebel, C Rotman, N Rana, WP Dmowski: The development of cytotoxicity in peritoneal macrophages from women with endometriosis. *Fertil Steril* 57, 1203-1210 (1992)
7. C Bulletti, D Dee Ziegler, V Polli, F Del Reffo, S Palini, C Flamini: Characteristics of uterine contractility during menses in women with mild to moderate endometriosis. *Fertil Steril* 77, 1156-1161 (2002)
[DOI: 10.1016/S0015-0282\(02\)03087-X](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(02)03087-X)
8. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril* 98, 1407-1520 (2012)
[DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.09.036](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.09.036)
9. AP Ferraretti, A La Marca, BC Fauser, B Tarlatzis, G Nargund, L Gianaroli, ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition: ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for *in vitro* fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod* 26, 1616-1624 (2011)
[DOI: 10.1093/humrep/der092](https://doi.org/10.1093/humrep/der092)
10. RJ Rodgers, HF Irving-Rodgers: Formation of the ovarian follicular antrum and follicular fluid. *Biol Reprod* 82, 1021-1029 (2010)
[DOI: 10.1095/biolreprod.109.082941](https://doi.org/10.1095/biolreprod.109.082941)
11. AL Durlinger, P Kramer, B Karels, FH de Jong, JT Uilenbroek, JA Grootegoed, AP Themmen: Control of primordial follicle recruitment by anti-Mullerian hormone in the mouse ovary. *Endocrinology* 140, 5789-5796 (1999)
[DOI: 10.1210/endo.140.12.7204](https://doi.org/10.1210/endo.140.12.7204)
12. FJ Broekmans, J Kwee, DJ Hendriks, BW Mol, CB Lambalk: A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update* 12, 685-718 (2006)
[DOI: 10.1093/humupd/dml034](https://doi.org/10.1093/humupd/dml034)
13. NA Lemos, E Arbo, R Scalco, E Weiler, V Rosa, JS Cunha-Filho: Decreased anti-Mullerian hormone and altered ovarian follicular cohort in infertile patients with mild/minimal endometriosis. *Fertil Steril* 89, 1064-1068 (2008)
[DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.04.048](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.04.048)
14. MG da Broi, H Malvezzi, CC Paz, RA Ferriani, PA Navarro: Follicular fluid from infertile women with mild endometriosis may compromise the meiotic spindles of bovine metaphase II oocytes. *Hum Reprod* 29, 315-323 (2014)
[DOI: 10.1093/humrep/det378](https://doi.org/10.1093/humrep/det378)
15. G Mansour, H Abdelrazik, RK Sharma, E Radwan, T Falcone, A Agarwal: L-carnitine supplementation reduces oocyte cytoskeleton damage and embryo apoptosis induced by incubation in peritoneal fluid from patients with endometriosis. *Fertil Steril* 91(5 Suppl), 2079-

[DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.02.097](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.02.097)

16. JS Cunha-Filho, JL Gross, CA Bastos de Souza, NA Lemos, C Giugliani, F Freitas, EP Passos: Physiopathological aspects of corpus luteum defect in infertile patients with mild/minimal endometriosis. *J Assist Reprod Genet* 20, 117-121 (2003)
[DOI: 10.1023/A:1022625106489](https://doi.org/10.1023/A:1022625106489)

17. TI Vuorento, O Hovatta, IT Huhtaniemi: Salivary progesterone measurements reveal corpus luteum defects which respond poorly to hormonal treatments in operated mild and moderate endometriosis. *Hum Reprod* 6, 1223-1227 (1991)

18. AK Omland, T Tanbo, PO Dale, T Abyholm: Artificial insemination by husband in unexplained infertility compared with infertility associated with peritoneal endometriosis. *Hum Reprod* 13, 2602-2605 (1998)
[DOI: 10.1093/humrep/13.9.2602](https://doi.org/10.1093/humrep/13.9.2602)

19. S Nuojua-Huttunen, C Tomas, R Bloigu, L Tuomivaara, H Martikainen: Intrauterine insemination treatment in subfertility: an analysis of factors affecting outcome. *Hum Reprod* 14, 698-703 (1999)
[DOI: 10.1093/humrep/14.3.698](https://doi.org/10.1093/humrep/14.3.698)

20. E Werbrouck, C Spiessens, C Meuleman, T D'Hooghe: No difference in cycle pregnancy rate and in cumulative live- birth rate between women with surgically treated minimal to mild endometriosis and women with unexplained infertility after controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. *Fertil Steril* 86, 566-571 (2006)
[DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.01.044](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.01.044)

21. K Barnhart, R Dunsmoor-Su, C Coutifaris: Effect of endometriosis on *in vitro* fertilization. *Fertil Steril* 77, 1148-1155 (2002)
[DOI: 10.1016/S0015-0282\(02\)03112-6](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(02)03112-6)

22. HM Harb, ID Gallos, J Chu, M Harb, A Coomarasamy: The effect of endometriosis on *in vitro* fertilisation outcome: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 120, 1308-1320 (2014)
[DOI: 10.1111/1471-0528.12336](https://doi.org/10.1111/1471-0528.12336)

23. K Mekaru, C Yagi, K Asato, H Masamoto, K Sakumoto, Y Aoki: Effects of early endometriosis on IVF-ET outcomes. *Front Biosci (Elite Ed)* 5, 720-724 (2013).
[DOI: 10.2741/E652](https://doi.org/10.2741/E652)

24. S Marcoux, R Maheux, S Berube, the Canadian Collaborative Group on Endometriosis: Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. *N Engl J Med* 337, 217-222 (1997)
[DOI: 10.1056/NEJM199707243370401](https://doi.org/10.1056/NEJM199707243370401)

25. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi: Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. *Hum Reprod* 14, 1332-1334 (1999)
[DOI: 10.1093/humrep/14.5.1332](https://doi.org/10.1093/humrep/14.5.1332)

26. JM Duffy, K Arambage, FJ Correa, D Olive, C Farquhar, R Garry, DH Barlow, TZ Jacobson: Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane*

27. HK Opoien, P Fedorcsak, T Byholm, T Tanbo: Complete surgical removal of minimal and mild endometriosis improves outcome of subsequent IVF/ICSI treatment. *Reprod Biomed Online* 23, 389-395 (2011)
[DOI: 10.1016/j.rbmo.2011.06.002](https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2011.06.002)

28. KN Khan, A Fujishita, M Kitajima, K Hiraki, M Nakashima, H Masuzaki: Occult microscopic endometriosis: undetectable by laparoscopy in normal peritoneum. *Hum Reprod* 29, 462-472 (2014)
[DOI: 10.1093/humrep/det438](https://doi.org/10.1093/humrep/det438)

Приложение и комментарии:

Представленный японским экспертом в области ВРТ Kotaro Kitaya обзор касается важных для клинициста вопросов: каким образом ранние формы эндометриоза оказывают столь негативное влияние на фертильность женщин?

В обзоре Kitaya приведены как новые фундаментальные научные данные, так и клинические доказательные данные. Последние согласуются с рекомендациями ESHRE, представляющими следующие основные рекомендации по ведению женщин с эндометриозом I/II стадии по классификации AFS/ASRM и бесплодием (2014 г.)¹:

- У женщин с эндометриозом I/II стадии и бесплодием следует проводить не только диагностическую, но и лечебную лапароскопию (эксцизию или абляцию эндометриоидных поражений), включая разделение спаек, с целью повышения уровней наступления беременности (уровень доказательности рекомендаций А).
- У женщин с эндометриозом I/II стадии можно рассматривать проведение контролируемой стимуляции яичников с внутриматочной инсеминацией в течение 6 месяцев после хирургического лечения, при этом уровень клинической беременности сходен с таковым при бесплодии неясного генеза (уровень доказательности рекомендаций С).

Эксперты ESHRE не рекомендуют назначать адъювантную гормональную терапию женщинам, страдающим бесплодием, связанным с эндометриозом, до хирургического лечения или после него в период ожидания ВРТ, но опираясь на результаты систематического обзора и мета-анализа Furness и соавт.², полагают, что при наличии боли клиницисты не должны воздерживаться от применения такой терапии.¹ Медикаментозная терапия в виде коротких курсов может быть успешно «встроена» в режимы ВРТ, позволяя «обойти» большую часть механизмов связанного с эндометриозом бесплодия и успешно достичь беременности. Результаты кокрейновского систематического обзора свидетельствуют о том, что у женщин с эндометриозом, особенно с рецидивирующей формой заболевания, назначение ингибирующей функцию яичников терапии в течение 3-6 месяцев после хирургического лечения увеличивает результативность ЭКО в 4 раза,³ о чем также упоминают эксперты ESHRE.¹ Отечественные эксперты в области ВРТ полагают, что гормональная ингибирующая терапия может понадобиться не только на начальном этапе подготовки пациентки к ЭКО, но и в перерывах между несколькими циклами лечения с целью предотвращения рецидива эндометриоза.⁴ К.В. Краснопольская и соавт. получили данные, позволяющие рекомендовать послеоперационное использование Визанны в качестве ингибирующей терапии на этапе подготовки к

программе ЭКО для потенцирования антиноцицептивного эффекта хирургического лечения, ингибирующего воздействия на возможно оставшиеся очаги заболевания и ключевые звенья так называемого «перитонеального» бесплодия.

Источники:

1. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C., et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Hum Reprod 2014 29(3):400-12
2. Furness S, Yap C, Farquhar C, Cheong Y. Pre and post-operative medical therapy for endometriosis surgery. Cochrane Database Syst Rev 2004:CD003678.
3. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2006 Jan 25;(1):CD004635
4. Краснопольская К.В. и соавт. Использование диеногеста (препарат Визанна) на этапе подготовки к ЭКО у пациенток с тяжелым наружным генитальным эндометриозом. Российский вестник акушера-гинеколога 2013;13:2:82-88