

МРНТИ 76.29.48

УДК 618.13-009.7-08:618.14-006.55

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ, ОБУСЛОВЛЕННОГО РЕЦИДИВИРУЮЩИМ НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

М.Р. Оразов<sup>1</sup>, В.Е. Радзинский<sup>1</sup>, М.Б. Хамошина<sup>1</sup>, Е.В. Кавтеладзе<sup>2</sup>, И.Ф. Пухальская<sup>2</sup>, В.Б. Шустова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>.Российский университет дружбы народов

<sup>2</sup>. ООО «МедИнСервис» (Центр репродукции и генетики «NOVA CLINIC»),  
Россия, Москва

### АННОТАЦИЯ

Несмотря на многочисленные исследования, вопрос о выборе наиболее эффективного метода лечения для пациенток с рецидивирующим наружно генитальным эндометриозом (НГЭ), роли и особенностях программ ВРТ, способах повышения их результативности до сих пор является не решенным предметом обширных дискуссий. В статье отражены современные представления об этиопатогенезе и тактике ведения пациенток с рецидивирующим НГЭ и бесплодием, по данным отечественной и зарубежной литературы.

**Ключевые слова:** эндометриоз, рецидивирующий наружный генитальный эндометриоз, эндометриозные кисты яичников, вспомогательные репродуктивные технологии, ЭКО.

### АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

В настоящее время эндометриоз признается одним из наиболее распространенных заболеваний, ассоциированных с бесплодием. Эндометриоз занимает третье место в структуре гинекологической заболеваемости после воспалительных процессов и миомы матки и составляет 10% в структуре общей заболеваемости, приводя к функциональным и структурным изменениям в репродуктивной системе женщин и снижая качество жизни [34,35]. Еще в 1992г. в Брюсселе на 3-м Мировом конгрессе по эндометриозу эту патологию предложили рассматривать в качестве новой болезни цивилизации. По выражению известного американского ученого М.Сohen, «эндометриоз является почти эпидемией XX века от менархе до менопаузы». По данным отечественных и зарубежных исследователей, в мире примерно 176 млн женщин в возрасте от 15 до 49 лет страдают эндометриозом [1]. Около 5,5 млн женщин в США и около 16 млн в Европе [21]. Учитывая исследования официальной статистики (Минздрав РФ, 2011), показатель заболеваемости эндометриозом неуклонно растет в России – в период с 2009 по 2011 год его прирост составил 13% (2009 год – 377 на 100 000 женского населения, 2011 год 425 – на 100 000 женского населения) [9].

Проблема приобретает еще большую значимость, в связи с функциональными и структурными изменениями в репродуктивной системе женщин с эндометриозом. По данным различных авторов частота бесплодия у женщин с эндометриозом может достигать 55-75% [2,9]. Каждая третья пациентка среди обращающихся в центры ВРТ для проведения ЭКО имеет наружный генитальный эндометриоз (НГЭ). В структуре НГЭ у женщин с бесплодием лидирует ПЭ (50-80 %), следующими по частоте ЭКЯ (20-30 %) и реже всего встречается РЦЭ (1-5 %) [7].

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

### ФАКТОРЫ РИСКА БЕСПЛОДИЯ ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ

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

Эндометриоз чаще встречается у женщин репродуктивного возраста, хотя не исключается его наличие у женщин в постменопаузе. Наличие НГЭ более подвержены работницы интеллектуального труда, жительницы больших городов, имеющих высокий социальный статус, ведущих активный образ жизни, связанный с эмоционально напряженной работой. Так же, эндометриоз является у женщин, страдающих острыми и хроническими воспалительными заболеваниями половых органов, дисменореей, имеющих указание в анамнезе на короткие менструальные циклы, обильные или длительные менструации, раннее наступление менархе и позднее наступление

пление менопаузы, перенесших острые или хронические стрессовые, особенно психотравмирующие, ситуации и проживающих в неблагоприятных экологических условиях [22-25].

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

## ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИЧЕСКИЕ ФЕНОТИПЫ БЕСПЛОДИЯ. РЕАЛИЗАЦИЯ ИНФЕРТИЛЬНОСТИ

Эндометриоз часто называют загадкой XX века. Вопрос об истинных механизмах бесплодия при эндометриозе так же далек от своего решения, как и вопрос о причинах его возникновения [1]. Принято считать, что ключевые патогенетические звенья эндометриоза тесно взаимосвязаны и включают чрезмерную локальную продукцию эстрогенов, резистентность к прогестерону, воспаление и неопластический процесс, что не позволяет ингибировать патологический процесс на начальных стадиях и объясняет инфильтративный рост, инвазию в окружающие ткани с последующей их деструкцией и распространением поражений [2]. Продолжается поиск механизмов рецидивирования НГЭ. Существует мнение, что возобновление процесса в послеоперационном периоде может происходить в результате пролиферации *in situ* остаточных фрагментов эндометриозных гетеротопий, не полностью удаленных во время операции [36]. Рецидивирование НГЭ может происходить из-за образовавшихся очагов *de novo* в результате ретроградного заброса менструальных выделений [18]. В исследовании Vignali и соавт. отмечено, что во время повторного оперативного лечения, вновь возникшие гетеротопии располагались в той же области, что и во время первого вмешательства [38]. В большинстве наблюдений (88,7%) рецидив возникает на месте ранее оперированного яичника, вероятно, появление рецидивирующих эндометриозных кист яичника также происходит на месте полностью не удаленных очагов [37]. По мнению Vercellini и соавт. кровоизлияние в желтое тело может служить причиной рецидива ЭКЯ, фолликулярная киста может выступать в качестве субстрата для внедрения эндометриозных клеток [39]. Многочисленными авторами отмечено, что предшествующая операции медикаментозная терапия, может провоцировать возобновление НГЭ [18,40].

Существующие теории этиопатогенеза, не раскрывают истинную суть эндометриоз-ассоциированного бесплодия. К возможным причинам субфертильности при НГЭ можно отнести следующие:

Снижение рецептивности эндометрия («эндо и миоэпителиальный фактор»).

Ведущую роль в возникновении бесплодия при эндометриозе определяется неполноценностью эндометрия. Решающую роль в имплантации играет рецептивность эндометрия. Отмечено, что у пациенток с бесплодием,

сочетающимся с НГЭ, в эндометрии отмечается снижение количества пиноподий, ЛИФ (фактора, ингибирующего лейкемию), уровня белков NOXA10, гликоделина А, интегрин  $\alpha\upsilon\beta 3$  и повышение ароматазы. Многими изменениями экспрессии большого числа цитокинов и биологически активных веществ, регулирующих эндометриальный гемостаз, в том числе дисгормональные нарушения в рецепторном аппарате эндометрия [12]. Отмечается экспрессия рецепторов прогестерона в эндометрии, что сопровождается резистентностью к прогестерону [50].

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

Овуляторные нарушения («ооцитарный фактор»)

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

По данным Nauzman и соавт. от 2013 г было доказано, что у пациенток доноров ооцитов с эндометриозом частота наступления беременности (ЧНБ) достоверно ниже [51]. Что еще подтверждает теорию снижения качества ооцитов у infertильных женщин при НГЭ. В том числе, повышенный уровень антиэндометриальных антител у женщин с эндометриозом может приводить к нарушению имплантации [52]

«Эмбриональный фактор» бесплодия

Существует множество данных литературы, о том, что бесплодие при эндометриозе, может быть связано со снижением качества эмбрионов. По данным К.В.Краснопольской эндометриоз провоцирует дисфункцию митохондрий клеток гранулы растущих фолликулов, что проявляется в виде снижения образования

аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). В результате чего, возникает энергетический дефицит, что также приводит к ухудшению качества эмбрионов и снижению имплантации [7].

Трубный и перитонеальный фактор («перитонеальный фактор»)

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

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

## ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ ПАЦИЕНТА

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

Необходимо учитывать данные анамнеза, гинеколо-

гического обследования и результаты инструментальных методов, включающих УЗИ, лапароскопию и гистероскопию. В качестве дополнительного обследования, могут быть использованы методы аппаратной визуализации, такие как, доплерометрия, компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). При подозрении на глубокую инвазивную форму заболевания (т.е. поражение кишечника или мочевого пузыря) могут потребоваться вспомогательное обследование, такое как колоноскопия, цистоскопия, ректальная ультрасонография [5].

«Золотым стандартом» диагностики эндометриоза в клинической практике — лапароскопическая визуализация очагов с последующим гистологическим исследованием. Положительный результат гистологического исследования подтверждает наличие эндометриоза, однако отрицательный ответ не исключает этого диагноза. Частота выявления эндометриоза при лапароскопии, проводимой в целях уточнения причины бесплодия от 20 до 50% [1,4,30,29].

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

## МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ

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

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

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

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

В то же время, отказ от выжидательной тактики и проведение внутриматочной инсеминации (ВМИ) спермой мужа/донора значительно увеличивают частоту на-

ступления беременности и родов, особенно при использовании гонадотропинов для стимуляции овуляции.

При отсутствии наступления беременности в течение полу года целесообразно выполнить ВМИ на фоне индукции овуляции гонадотропинами [30,7]. По данным многочисленных исследований ВМИ в сочетании с контролируемой стимуляцией яичников (КОС) является наиболее эффективным методом преодоления бесплодия у женщин с эндометриозом минимальной или легкой стадии [1,4,30]. По данным Timmon и соавт. совокупный коэффициент рождаемости в пять раз превышал после КОС-ВМИ в сравнении с выжидательной тактикой [41,42]. По данным литературы, на фоне индукции овуляции клостилбегитом (КЦ), частота наступления беременности (ЧНБ) при проведении ВМИ ниже, в сравнении со стимуляцией гонадотропинами [43]. Совокупная ЧНБ у субфертильных женщин с НГЭ I – II ст. по данным Kemmann и соавт. составила 7,3% на фоне КОС с аГнРГ и ВМИ, при проведении КОС с КЦ и ВМИ 6,6% и самые низкие значения были установлены в группе пациенток с выжидательной тактикой ведения - 2,8%, соответственно [15].

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

На этапе подготовки к ЭКО у пациенток с ПЭ назначение аГнРГ в течении 2-3 мес. и при распространенном инфильтративном эндометриозе в течение 3-6 мес. с высоким уровнем доказательности повышает положительные исходы ВРТ и увеличивает частоту наступления клинической беременности более чем в 4 раза [4,30,45]. Sallam и соавт. в своей работе обращают внимание на то, что назначение аГнРГ предотвращает преждевременный выброс ЛГ, предотвращая смещение “окна” имплантации что увеличивает частоту имплантации и улучшает показатели ЧНБ [45].

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

Некоторым преимуществом может обладать “супердлинный” протокол с аГн-РГ при инфильтративном, распространенном эндометриозе [31]. “Супердлинный” протокол по сути включает является гормональной супрессивной терапией (ГСТ), на фоне которой формируется длительное и глубокое гипоестрогенное состояние, по завершении которой в качестве индукции супероувуляции назначаются гонадотропины.

Однако, следует отметить, что длительное подавление функции яичников может привести к снижению или отсутствию ответа от проводимой стимуляции яичников, особенно при сниженном овариальном резерве и у пациенток старшего репродуктивного возраста. Применение ЭКО обеспечивает наступление беременности на начатый стимулированный цикл при НГЭ I-II стадии распространения 35-45% [7].

В случае рецидивирования ПЭ, которое расценивают по критерию возврата и выраженности болевого синдрома в период ожидания повторных попыток ЭКО так же

рекомендуется применение ГСТ, только с целью лечения болевого синдрома, так как по данным большинства исследований ГСТ у женщин с НГЭ I-II стадии не увеличивает показатели фертильности [4,7,30]. Выбор препарата (аГнРГ, КОК, прогестаген) зависит от продолжительности периода между попытками ЭКО, возраста и состояния овариального резерва. Следует отметить, что при сниженном овариальном резерве и у пациенток старшего репродуктивного возраста в качестве медикаментозной терапии первой линии выступают КОК и прогестины, в частности диенгест. По современным данным, установлена сопоставимая эффективность купирования болевого синдрома на фоне лечения диенгестом и аГнРГ, в то же время отмечается преимущество терапией диенгестом в связи с возможностью длительной терапии и меньшими проявлениям побочных эффектов [7,16]. Назначение ГСТ могут обеспечивать купирование болевого синдрома, поддерживая антиноцицептивный эффект от 50% до 90% [16].

До настоящего времени, предметом оживленной дискуссии является роль хирургических методов, ГСТ, ЭКО в отношении тактики ведения пациенток с ЭКЯ, особенно при их рецидивировании.

По утвержденным 2013 г. Министерством здравоохранения клиническим рекомендациями по эндометриозу хирургическое лечение лапароскопическим доступом, является преимущественным, для диагностики и лечения впервые выявленных ЭКЯ с целью верификации диагноза [1,4].

Лапароскопическая кистэктомия у пациенток с бесплодием и ЭКЯ при установленном диагнозе, на основании патоморфологического заключения, рекомендована при размере кист более 3 см с целью уточнения диагноза, улучшения доступа к созревающим фолликулам при ЭКО, исключения отрицательного воздействия содержимого кисты на процесс овуляции и оплодотворения, что очень важно, с целью исключения злокачественного процесса – при любых размерах образования [1,2,4,7].

Оперативное лечение у пациенток с бесплодием и НГЭ среднетяжелой и тяжелой форм исходно не ставит цель достижения спонтанной беременности, а служит лишь подготовительной процедурой, направленной на повышение терапевтической эффективности ЭКО.

Согласно существующим международным рекомендациям после хирургического лечения пациенток с НГЭ III-IV ст. вне зависимости от состояния маточных труб, состояния овариального резерва, возраста наблюдаемых ЭКО является безальтернативным методом преодоления бесплодия. Это объясняется крайне низкой вероятностью восстановления естественной фертильности в послеоперационном периоде. Применение ЭКО при НГЭ III-IV стадии обеспечивает наступление беременности на начатый стимулированный цикл от 8,3 до 14,9% [1]

В связи с высокой частотой рецидивирования эндометриоидных образований яичников и доказанного негативного влияния оперативного лечения на состояние овариального резерва, большинство авторов выступают в пользу проведения программ ЭКО/ИКСИ в качестве терапии первой линии для преодоления эндометриоз-ассоциированного бесплодия.

По данным Vercellini и соавт. 2009 частота наступления беременности почти в два раза ниже после повторных оперативных вмешательств по поводу рецидивирования эндометриозных образований яичников [39].

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

По данным Xing W. и соавт. 2016г не установлено достоверной разницы в частоте наступления беременности в программах ЭКО среди исследуемых, ранее оперированных по поводу ЭКЯ и с рецидивом образований [16]. В то же время авторы подчеркивают, что пациенткам с ЭКЯ требуется повышенная стартовая доза гонадотропинов и сама стимуляция у них более продолжительная в сравнении с группой исследуемых с НГЭ I-II ст. В отношении целесообразности проведения предварительной трансвагинальной аспирации содержимого ЭКЯ при рецидиве до проведения программ ЭКО/ИКСИ в литературе нет единого мнения. Xing W. И соавт. 2016г не выявили положительного эффекта трансвагинальной аспирации содержимого ЭКЯ перед программой ЭКО на результативность программы и ЧНБ [16]. Афлатунский А. и соавт 2013 г, напротив, отмечают положительный эффект предварительной этаноловой склеротерапии для лечения рецидивирующих ЭКЯ, в частности, перед проведением программы ЭКО [14].

В обзорной статье Polat и соавт. 2015 г, авторы подчеркивают, что, эндометриоз сам по себе не оказывает негативного влияния на исход программы ЭКО [47]. Аналогичного мнения придерживаются и ряд других ученых, по данным которых эндометриоз не снижает частоту живорожденности, однако, обращает на себя внимание, меньшее количество полученных ооцитов за один стимулированный цикл [48].

При повторном оперативном вмешательстве на яичниках, следует помнить, что возрастает риск выраженного снижения овариального резерва, что представляет определяемую трудность в решении репродуктивных проблем. При принятии решения в пользу оперативного лечения, рецидивирующего НГЭ, возможно следует принять решение в пользу создания банка собственных ооцитов или эмбрионов перед хирургическим лечением.

Согласно утверждению экспертов Американского общества по репродуктивной медицине (ASRM), эндометриоз, сопровождающийся бесплодием, следует рассматривать как заболевание, при котором необходимо разрабатывать план долгосрочного ведения пациентки с использованием медикаментозного лечения (по показаниям) для исключения повторных оперативных вмешательств [4,5,30]. Пациентки с рецидивом ЭКЯ требуют персонализированного подхода при выборе тактики ведения, с целью достижения желанной беременности. ЭКО представляет с собой наиболее эффективный метод преодоления, эндометриоз-ассоциированного бесплодия у пациенток с НГЭ среднетяжелой и тяжелой форм, особенно при рецидивирующем течении ЭКЯ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все данные, имеющиеся в современной литературе, предназначенные для поиска различных возможностей преодоления бесплодия, как в отечественной, так и зарубежной литературе не имеют единого мнения. Эндометриоз продолжает оставаться загадочным заболеванием для современной науки. Индивидуальный подход к каждой женщине, с учетом возраста, состояния овариального резерва, хирургического лечения в анамнезе (количество оперативных вмешательств по поводу НГЭ), позволит выработать персональный подход для каждой субфертильной женщины.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян Л.В. Клинические рекомендации по ведению больных. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация 2016 г
2. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы: Руководство для врачей Медицина, 2006 г
3. Национальные клинические рекомендации. Эндометриоз. Под редакцией Адамян Л.В. 2009 г
4. Клинические рекомендации. Бесплодие. 2019 г
5. Кулаков В.И., Савельева Г.М., Манухин И.Б. Национальное руководство. Гинекология. с. 338-340, 2009 г
6. Адамян Л.В., Калинина Е.А., Колотовкина А.В., Коган Е.А. Клинико-эмбриологические аспекты эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Проблемы репродукции. 2010г с.47-51.
7. Краснопольская К.В. Лечение бесплодия при эндометриозе: Взгляд репродуктолога, с.28 -80 М 2019 г
8. Калинина Е.А., Смольникова В.Ю. Эндометриоз и бесплодие. Проблемы репродукции. 2012 г, с.341-343.
9. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент анализа, прогноза, развития здравоохранения и медицинской науки. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2011 и 2012 гг.
10. Хамошина М.Б., Леваков С.А. Эндометриоз: Мировой прорыв в медикаментозном лечении.
11. Оразов М.Р. Национальный конгресс «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению». 19–21 мая 2016, Москва
12. Колотовкина А.В., Калинина Е.А., Коган Е.А. Морфофункциональные особенности эндометрия у больных эндометриозом ассоциированным бесплодием (обзор литературы). Гинекология. 2012 г, с. 9-14, с.74-79

13. Баскаков В.П. Клиника и лечение эндометриоза 1990 г, с. 230-236
14. Консенсус по ведению эндометриоза. Клинические рекомендации. Human Reproduction, с. 1–17, 2013 г
15. Логинова О.Н., Сонова М.М. Эндометриоз и бесплодие: патофизиология и тактика ведения Российский вестник акушера- гинеколога. 2011г выпуск № 6. С. 47–53
16. Афлатунский А, Рахмани Е, Рахсепар М Иран J Reprod Med. 2013 март; 11 (3): 179-84.
17. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, De Matteis S, Barbara G, Fedele L The effect of second-line surgery on reproductive performance of women with recurrent endometriosis: a systematic review. Acta Obstet Gynecol Scand 2009; 88: 1074–1082.
18. Guo SW Recurrence of endometriosis and its control. Hum Reprod Update 2009; 15: 441–461.
19. Santos-Ribeiro S., Tournaye H., Polyzos N. P. Trends in ectopic pregnancy rates following assisted reproductive technologies in the UK: a 12-year nationwide analysis including 160 000 pregnancies // Human reproduction. - 2016. - Vol. 31. - №2. - P. 393-402.
20. Cheng L. Y., Lin P. Y., Huang F. J., Kung F. T., Chiang H. J., Lin Y. J., Lan K. C. Ectopic pregnancy following in vitro fertilization with embryo transfer: A single-center experience during 15 years // Taiwanese journal of obstetrics & gynecology. - 2015. - Vol. 54. - №5. - P. 541-545).
21. Taylor M.M. Endometriosis — a missed malady // AORN J., 2003. №77. P. 298–313.
22. Hummelshoj L. et al. Update on endometriosis // Women's Health, 2006. №2, Vol. 1. P. 53–56.
23. Child T.J., Tan S.L. Endometriosis: aetiology, pathogenesis and treatment // Drugs., 2001. № 61. P. 1735–1750.
24. Cramer D.W., Missmer S.A. The epidemiology of endometriosis // Ann. NY Acad. Sci., 2002. №955. P. 11–22.
25. Bischoff F., Simpson J.L. Genetic basis of endometriosis // Ann. NY Acad. Sci., 2004. №1034. P. 284–299).
26. Lessey DA Assessment of endometrial receptivity. Fertil Steril 2011;96:522–529
27. Koninckx PR, Ussia A, Donnez J, Stepanian A, Adamyan L, Wattiez . The title is misleading: An opinion paper is not a consensus paper. Human production 2013;
28. Van Langendonck A., Casanas-Roux F., Donnes J. Oxidative stress and peritoneal endometriosis. Fertil steril. 2002. V. 77. № 7. P. 861-870.
29. Rombauts L., McMaster R., Motteram C., Fernando S. Risk of ectopic pregnancy is linked to endometrial thickness in a retrospective cohort study of 8120 assisted reproduction technology cycles // Human reproduction. - 2015. - Vol. 30. - №12. - P. 2846-2852).
30. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Human Reproduction, Volume 29, Issue 3, 1 March 2014, Pages 400–412.
31. May KE, Conduit-Hulbert SA, Villar J, Kirtley S, Kennedy SH, Becker CM Peripheral biomarkers of endometriosis: a systematic review. Hum Reprod Update 2010;16: 651–674.
32. SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, July 2010 ; The materials of 2nd Asian Conference of Endometriosis 2012, Istanbul ; The materials of 2nd European Conference of Endometriosis 2012, Italy
33. Danselman G.A., Vermeulen, N., Becker, S., Kalkhaz-Jorge, S., D'Huge, T., De Bie, B., Heikinheimo, O., Horn, A.V., Kizel, L., Nap A., Prentice A., Saridogan E., Soriano D., Nelen V., European Society Human Reproduction and Embryology. Gul Repro. 2014 March; 29 (3): 400–12.
34. Wimberger P, Grübling N, Riehn A, Furch M, Klengel J. Endometriosis A Chameleon Patients' Perception of Clinical Symptoms, Treatment Strategies and Their Impact on Symptoms. Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 2014;74(10):940-946.
35. Nasu K, Yuge A, Tsuno A, Nishida M, Narahara H. Involvement of resistance to apoptosis in the pathogenesis of endometriosis. Histopathol 2009;24:1181–1192.
36. Exacoustos C, Zupi E, Amadio A, Amoroso C, Szabolcs B, Romanini ME, et al. Recurrence of endometriomas after laparoscopic removal: sonographic and clinical follow-up and indication for second surgery. J Minim Invasive Gynecol. 2006; 13:281–8.
37. Vignali M, Bianchi S, Candiani M, Spadaccini G, Oggioni G, Busacca M. Surgical treatment of deep endometriosis and risk of recurrence. J Minim Invasive Gynecol. 2005;12:508–13.
38. Vercellini P, Barbara G, Abbiati A, et al. Repetitive surgery for recurrent symptomatic endometriosis: what to do? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2009; 146:15–21.
39. Bulletti C, DeZiegler D, Stefanetti M, et al: Endometriosis: absence of recurrence in patients after endometrial ablation. Hum Reprod 2001;16:2676–2679,
40. Blumenfeld Z. Hormonal suppressive therapy for endometriosis may not improve patient health. Fertil Steril. 2004;81(3):487–92.
41. Tummon I, Asher L, Martin J, Tulandi T Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. Fertil Steril 1997; 68: 8–12.
42. Costello MF Systematic review of the treatment of ovulatory infertility with clomiphene citrate and intrauterine insemination. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2004; 44:93–102.
43. Kemmann E1, Ghazi D, Corsan G, Bohrer MK. Does ovulation stimulation improve fertility in women with minimal/mild endometriosis after laser laparoscopy? Int J Fertil Menopausal Stud. 1993 Jan-Feb;38(1):16-21.
44. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2006; 1: D004635.

45. Bedaiwy MA, Allaire C, Alfaraj S. Long-term medical management of endometriosis with dienogest and with a gonadotropin-releasing hormone agonist and add-back hormone therapy Fertil Steril. 2017 Mar;107(3):537-548. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.12.024. Epub 2017 Jan 27.
46. Xing W, Lin H, Wu Z, Li Y2, Zhang Q. EFFECT OF PELVIC ENDOMETRIOSIS, ENDOMETRIOMAS AND RECURRENT ENDOMETRIOMAS ON IVF-ET/ICSI OUTCOMES. Mater Sociomed. 2016 Apr; 28(2): 91–94. Published online 2016 Mar 25. doi: 10.5455/msm.2016.28.91-94
47. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C Effect of endometriosis on in vitro fertilization. Fertil Steril 2002; 77: 1148–1155.
48. Taylor RN, Yu J, Torres PB, Schickedanz AC, Park JK, Mueller MD, Sidell N. Mechanistic and therapeutic implications of angiogenesis in endometriosis. Reprod Sci. 2009 Feb;16(2):140-6.
49. Borrelli GM, Carvalho KI, Kallas EG, Mechsner S, Baracat EC, Abrão MS. Chemokines in the pathogenesis of endometriosis and infertility. J Reprod Immunol. 2013;98:1–9.
50. Bulun SE, Cheng YH, Yin P, Imir G, Utsunomiya H, Attar E, et al. Progesterone resistance in endometriosis: link to failure to metabolize estradiol. Mol Cell Endocrinol. 2006; 248:94–103.
51. Hauzman EE, Garcia-Velasco JA, Pellicer A. Oocyte donation and endometriosis: what are the lessons? Semin Reprod Med. 2013; 31:173–7.
52. Sarapik A, Haller-Kikkatalo K, Utt M, Teesalu K, Salumets A, Uibo R. Serum anti-endometrial antibodies in infertile women – potential risk factor for implantation failure. Am J Reprod Immunol. 2010; 63:349–57.

### SUMMARY

#### THE EFFECTIVENESS OF INFERTILITY TREATMENT DUE TO RECURRENT EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS

M.R. Orazov<sup>1</sup>, V.E. Radzinsky<sup>1</sup>, M.B. Khamoshina<sup>1</sup>, E.V. Kavteladze<sup>2</sup>, I.F. Puchalskaya<sup>2</sup>, V.B. Shustova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>. Russian University of Friendship of Peoples

<sup>2</sup>. MedInService LLC (NOVA CLINIC Reproduction and Genetics Center),  
Russia Moscow

Despite numerous studies, the question of choosing the most effective treatment for patients with recurrent external genital endometriosis, the role and features of IVF programs, ways to improve their performance is still not an open subject of extensive discussions. The article reflects the modern understanding of the etiopathogenesis and tactics of management of patients with recurrent external genital endometriosis and infertility, according to domestic and foreign literature.

**Keywords:** endometriosis, recurrent external genital endometriosis, endometrioma, assisted reproductive technologies, IVF.

### ТҮЙІНДЕМЕ

#### СЫРТҚЫ ЖЫНЫС МҮШЕЛЕРІНІҢ ҚАЙТАЛАНАТЫН ЭНДОМЕТРИОЗЫМЕН БАЙЛАНЫСТЫ БЕДЕУЛІКТІ ЕМДЕУДІҢ ТИІМДІЛІГІ

M.P. Оразов<sup>1</sup>, В.Е. Радзинский<sup>1</sup>, М.Б. Хамошина<sup>1</sup>, Е.В. Кавтеладзе<sup>2</sup>, И.Ф. Пухальская<sup>2</sup>, В.Б. Шустова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>. Ресей халықтар достығы университеті

<sup>2</sup>. MedInService LLC (НОВА КЛИНИКАЛЫҚ Репродукция және генетика орталығы),  
Ресей Мәскеу

Көптеген зерттеулерге қарамастан, қайталанатын сыртқы жыныс мүшелерінің эндометриозы (NGE) бар емделушілер үшін ең тиімді емдеуді таңдау, АРТ бағдарламаларының рөлі мен ерекшеліктері, олардың жұмысын жақсарту жолдары әлі де кең талқыланған мәселе болып табылмайды. Мақалада отандық және шетел әдебиеттеріне сәйкес қайталанатын NEG және бедеулікпен ауыратын науқастарды этиопатогенез және басқару тактикасы туралы қазіргі заманғы түсінік бар.

**Түйін сөздер:** эндометриоз, қайталанатын сыртқы жыныс безінің эндометриозы, эндометриялық овариальды циста, репродуктивті технологиялар, IVF.