

© ПАРАМОНОВА Н.Б., СЕМЕРЮК Т.А., 2018
УДК 618.145/007.415-06:618.11-008.64]-091/092

Парамонова Н.Б., Семерюк Т.А.

МОРФОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ НАРУШЕНИЯ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ И МЕТОДЫ ЕГО СОХРАНЕНИЯ

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, г. Москва

Для корреспонденции: Семерюк Татьяна Александровна, студентка V курса Международной школы «Медицина будущего» ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), e-mail: tatianasemeruk@mail.ru

Снижение овариального резерва, бесплодие и рецидивирующее течение при эндометриозе позволяют рассматривать данное заболевание как важнейшую научную, медицинскую и социально значимую проблему. Особенно актуально выяснение патогенеза снижения овариального запаса и ухудшения качества ооцитов, развития бесплодия и возможности применения методов вспомогательных репродуктивных технологий.

Ключевые слова: эндометриоз; снижение овариального резерва; криоконсервация ооцитов, эмбрионов и овариальной ткани; сохранение фертильности.

Для цитирования: Парамонова Н.Б., Семерюк Т.А. Морфология и патогенез нарушения овариального резерва при эндометриозе и методы его сохранения. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва.* 2018; 5(3): 140-147. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2018-5-3-140-147>

Paramonova N.B., Semeryuk T.A.

MORPHOLOGY AND PATHOGENESIS OF THE DETERIORATION OF THE OVARIAN RESERVE IN ENDOMETRIOSIS AND METHODS OF ITS PRESERVATION

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

Reduction of the ovarian reserve, infertility and recurrent course in endometriosis make to consider this disease as an important scientific, medical and socially significant problem. The clarification of the pathogenesis of ovarian stock reduction and deterioration of oocyte quality, development of infertility and the possibility of using methods of assisted reproductive technologies appear to be especially relevant.

Keywords: endometriosis; reduced ovarian reserve; cryopreservation of oocytes, embryos and ovarian tissue; preservation of fertility.

For citation: Paramonova N.B., Semeryuk T.A. Morphology and pathogenesis of the deterioration of the ovarian reserve in endometriosis and methods of its preservation. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal.* 2018; (3): 140-147. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2018-5-3-140-147>

For correspondence: Tatyana A. Semeryuk, a Fifth-year student of the International School “Medicine of the Future” of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: tatianasemeruk@mail.ru

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

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 31.07.2018
Accepted 06.09.2018

Введение

Проблема совершенствования диагностики и лечения женщин с гормонально-ассоциированными заболеваниями репродуктивной системы является очень актуальной, особенно при планировании деторождения [1].

Одним из патологических состояний, подвергающих риску функцию яичников, является эндометриоз – неинфекционное воспалительное заболевание, характеризующееся ростом ткани эндометрия в эктопическом положении и служащее причиной ранней менопаузы, о чём свидетельствует его связь с бесплодием более чем у 50% поражённых пациенток [2]. Эндометриоз характеризуется наличием, переносом, инвазией и культивированием растущей ткани эндометрия за пределами полости матки. Для объяснения миграции, имплантации и выживания эктопической ткани эндометрия и

стромы были предложены некоторые гипотезы, такие как ретроградный менструальный поток, эктопическое присутствие эндометриальных стволовых клеток и дефекты иммунной системы [3].

Последние мнения фокусируются на связи между эндометриозом, потерей фолликулов яичников и риском нарушений функции яичников, а также репродуктивным риском, связанным с хирургией. Преимущества и недостатки технологий сохранения фертильности для пациенток с тяжёлыми формами эндометриоза с вовлечением яичников оцениваются критически [4].

Риск скомпрометировать снижение овариального резерва у молодых пациенток особенно высок после повторных хирургических вмешательств или при наличии двухсторонних эндометриом. Во многих случаях сильное снижение овариального резерва может быть опосредовано разрушительным эффектом па-

тологических процессов на фолликулярный резерв даже без хирургических вмешательств. Доля примордиальных фолликулов, присутствующих в яичниках с эндометриозами, значительно ниже, вместе с сопутствующим значительным увеличением доли невосстанавливающихся растущих фолликулов [5]. Это может представлять собой стойкий процесс фолликулярной активации и потери фолликулов, приводящий к общему снижению овариального резерва, вызванного этим заболеванием. Эффект «выгорания» фолликулярного резерва ранее был показан в качестве основного механизма, приводящего к снижению овариального резерва после химиотерапии, а также может быть общим путём уменьшения фолликулов после токсического повреждения. Больные, пораженные тяжёлым эндометриозом, подвергаются значительному риску повреждения тканей яичников, что может привести к бесплодию, снижению ответа на стимуляцию яичников, а иногда и к преждевременной овариальной недостаточности [4].

Эффективность использования технологий сохранения фертильности, таких как криоконсервация ооцитов, эмбрионов и тканей яичников, в аспекте восстановления репродуктивной функции критически обсуждается в отечественной и зарубежной литературе. Частота наступления беременности при эндометриоз-ассоциированном бесплодии имеет широкий диапазон (8,9–74%), при распространённой форме генитального эндометриоза – эндометриозе яичников – она составляет 20–53%, включая применение методов вспомогательных репродуктивных технологий [1].

В данный обзор научной литературы включены новейшие доказательные данные клинических и научных исследований об успешном опыте работы в этой области, имеющиеся в настоящее время в России и за рубежом, по сохранению овариального резерва у больных с эндометриозом.

Патогенез снижения овариального резерва при эндометриозе

Механизмы эндометриоз-ассоциированного бесплодия остаются в значительной степени неизвестными. Многие из причин описаны как факторы, влияющие на оплодотворение при эндометриозе: анатомические дефекты и окклюзия маточных труб, вызванные тазовыми спайками, и менее изученные факторы, такие как воспалительно-опосредованное цитокинами нарушение восприимчивости эндометрия [6].

По мере продолжения исследований авторы предположили, что эндометриоз является полифакториальным заболеванием, которое включает рефлюкс-менструацию, гормонально опосредованную пролиферацию, апоптоз, аутофагию, гематологическое распространение, воспаление, иммунный ответ и генетические факторы [7].

Показано, что заболевание, особенно при поражении яичников, оказывает пагубное влияние на овариальный резерв и на качество ооцитов. Сонографические и гистологические данные подтверждают, что

количество фолликулов в яичниках у пациенток с эндометриозом уменьшено и они больше подвержены атрезии. Ооциты, полученные у женщин, страдающих эндометриозом, склонны к сбою при созревании *in vitro*, имеют изменённую морфологию и низкое содержание цитоплазматических митохондрий по сравнению с таковыми у женщин с другими причинами бесплодия. Снижение качества ооцитов приводит к низким результатам экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), наблюдаемым у пациенток с эндометриозом.

Нарушение стероидогенеза у женщин с эндометриозом может привести к дисбалансу в производстве эстрогенов. В нескольких исследованиях показано, что эндометриоз в яичниках и в других участках таза отрицательно влияет на стероидогенез в клетках гранулёзы, уменьшая экспрессию ароматазы P450. Обнаружены и другие негативные эффекты эндометриоза на нормальную физиологию клеток гранулёзы, включая изменения в клеточном цикле, усиление апоптоза и дисрегуляцию молекулярных путей, участвующих в развитии и росте клеток гранулёзы. Локальная внутрифолликулярная среда пациенток, страдающих от этого заболевания, характеризуется изменениями в клетках гранулёзы, уменьшенной экспрессией ароматазы P450 и увеличением количества внутриклеточных активных форм кислорода. Эстрадиол имеет решающее значение для развития фолликулов и созревания полностью функционирующего ооцита, способного достичь стадии метафазы II деления мейоза и оплодотвориться. При применении вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с эндометриозом обнаруживается более низкий уровень эстрадиола в сыворотке крови в день введения триггера овуляции – хорионического гонадотропина – по сравнению с женщинами без эндометриоза. Некоторые данные также указывают на изменение постовуляторного всплеска прогестерона у женщин с эндометриозом, что может повлиять на нормальное созревание ооцитов. Более низкие уровни эстрадиола и более высокие уровни прогестерона в фолликулярной жидкости у пациенток с эндометриозом по сравнению с контролем указывают на то, что нарушение стероидогенеза может напрямую влиять на местную среду ооцитов.

Среди других факторов в молекулярной связи между защитой от окислительного стресса и фолликулогенезом отмечен также нейротрофический фактор мозга (*BDNF*). Установлено, что специфические полиморфизмы в гене *BDNF* связаны с распространённостью эндометриоз-ассоциированного бесплодия ($p < 0,05$). При доказательстве идеи о том, что конкретный генотип может быть вовлечён в патогенез бесплодия при эндометриозе, было показано, что более низкие уровни *BDNF* в фолликулярной жидкости соответствуют уменьшению количества полученных зрелых ооцитов и более низким показателями оплодотворения ($p < 0,01$) у пациенток с эндометриозом по сравнению с бесплодными пациентками, не несущими этот генотип [6].

Участие активных форм кислорода в патогенезе бесплодия при эндометриозе

Оксидативный стресс, определяемый как дисбаланс между активными формами кислорода (АФК) и антиоксидантами, может быть связан с патофизиологией эндометриоза, вызывающего общий воспалительный ответ в брюшной полости [8].

Чрезмерное образование АФК индуцирует клеточное повреждение, а также может изменить функции клеток путём регулирования активности белков и экспрессии генов. АФК играют существенную роль в регуляции транскрипционного фактора NF-κB (ядерного фактора каппа В), который вовлечён в патогенез эндометриоза. Этот транскрипционный фактор индуцирует экспрессию множества генов, кодирующих провоспалительные цитокины, ростовые и ангиогенные факторы, молекулы адгезии и такие ферменты, как синтаза оксида азота и циклооксигеназа [9].

В литературе есть данные, хорошо объясняющие, как АФК влияют на различные физиологические функции, такие как созревание ооцитов, стероидогенез в яичниках, овуляция, имплантация, образование бластоцисты, лютеолиз и содержание лютеинизирующего гормона во время беременности [8]. Оксидативный стресс был предложен как потенциальный фактор в патофизиологии бесплодия при эндометриозе, и, как было показано, АФК способствуют мейотическим нарушениям и хромосомной нестабильности, тем самым снижая качество ооцитов [6].

Дисбаланс между АФК и антиоксидантными механизмами приводит к статусу оксидативного стресса в перитонеальной среде, фолликулярной жидкости и окружении яичника, что может частично объяснить состояние бесплодия, связанное с эндометриозом. Фолликулярная жидкость играет важную роль в репродуктивных характеристиках ооцита [8]. Наличие повышенного статуса окислительного стресса в фолликулярной жидкости недавно исследовано и подтверждено на фолликулах, окружающих эндометриому, с использованием протеомики, методом масс-спектрометрии. Da Broi и соавт. обнаружили увеличение концентрации 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина (индикатора свободнорадикального повреждения ДНК) в фолликулярной жидкости женщин как с минимальным, так и с тяжёлым эндометриозом [цит. по: 6].

Оксидативный стресс в фолликулярной жидкости может быть причиной аномального развития ооцитов, вызывая повреждение ДНК, цитоскелета и клеточной мембраны, что приведёт к снижению качества ооцитов и бесплодию, связанному с эндометриозом [8]. Окислительный стресс был предложен в качестве основной причины нарушения формирования веретена деления. Ооцит задерживается в профазе I деления мейоза. Позднее ооцит должен сформировать мейотическое веретено деления, построенное преимущественно из высокодинамичных микротрубочек. На-

личие нормального веретена деления является предпосылкой для адекватного цитоплазматического и ядерного созревания и последующей состоятельности ооцитов [6].

Оксидативный стресс вызывает повреждение овариальной ткани. Клетки гранулёзы у пациенток с эндометриозом проявляют больше признаков оксидативного повреждения ДНК, чем контрольные, наблюдается более высокая концентрация апоптозных телец и нитротирозина (маркера NO-зависимого оксидативного стресса). Matsuzaki и др. показали, что кортикальная ткань яичников у женщин с эндометриозом демонстрирует более высокие уровни 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина, чем у женщин с дермоидными и серозными кистами [цит. по: 8].

Предполагается, что причиной ухудшения качества ооцитов также может быть разрушающая воспалительная среда. Уровни цитокинов в фолликулярной жидкости и их влияние на формирование ооцитов и эмбрионов широко изучались, авторы предполагали, что цитокины, образующиеся при локальном синтезе в яичнике, а также и поступающие из крови, присутствуют в фолликулярной жидкости и могут модулировать фолликулогенез. У пациенток с эндометриозом в умеренной/тяжёлой стадии заболевания после процедуры ЭКО наблюдались изменения внутрифолликулярных уровней провоспалительных цитокинов IL-8 и IL-12 по сравнению с контролем (женщины с бесплодием вследствие непроходимости маточных труб).

Показано, что опосредованное железом окислительное повреждение фолликулов связано с наличием эндометриомы яичника, поскольку наблюдались более высокие уровни железа в фолликулярной жидкости развивающихся рядом с эндометриоидной кистой фолликулов, по сравнению с фолликулярной жидкостью в контралатеральных здоровых яичниках [6]. Макрофаги, эритроциты и апоптотическая ткань эндометрия, которые попадают в перитонеальную полость при ретроградной менструации, являются хорошо известными индукторами окислительного стресса, поэтому перитонеальное образование АФК может быть вовлечено в патогенез эндометриоза (рис. 1, см. 3-ю полосу обложки) [8]. Эритроциты выделяют в перитонеальную среду прооксидантные и провоспалительные факторы, такие как гемоглобин и его высокотоксичные продукты метаболизма – гем и железо (рис. 2). Железо и гем имеют существенное значение для живых клеток, но если они нехелатированы, то они играют ключевую роль в формировании вредных АФК [9].

Таким образом, воспаление, связанное с эндометриозом в фолликулярной жидкости, может способствовать снижению качества ооцитов. Кроме того, воспалительные IL, обнаруженные в более высоких концентрациях в перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом, были замечены как возможные провокаторы нарушения ооцитарного веретена деления [6].

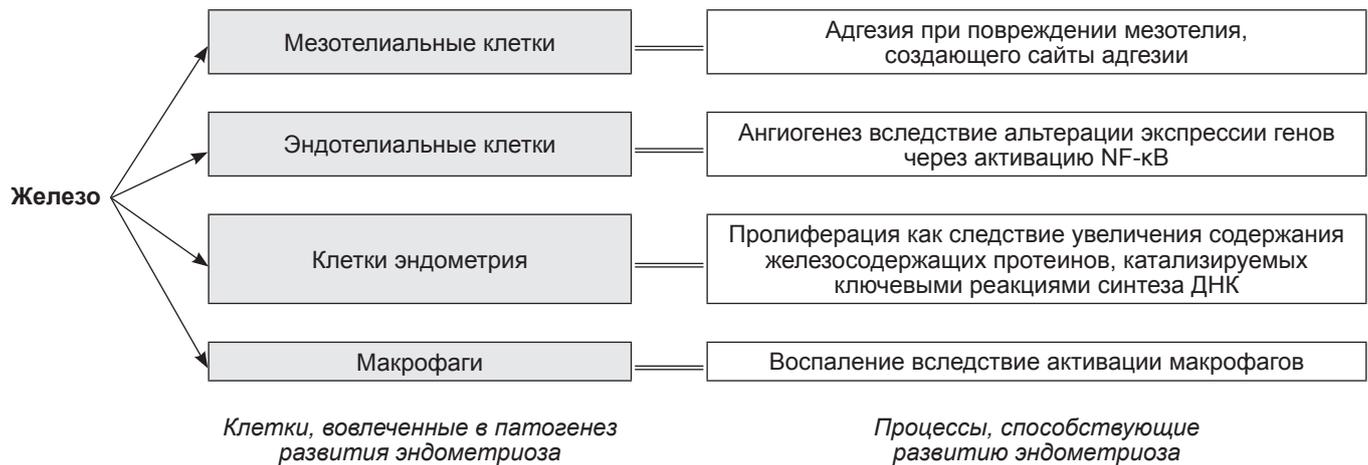


Рис. 2. Клетки и процессы, вовлечённые в развитие эндометриоза [9].

Перегрузка железом может влиять на широкий диапазон типов клеток, модулируя множество механизмов, участвующих в развитии эндометриоза.

NF-κB – ядерный фактор κB.

Общие морфологические изменения

Изучение качества ооцитов, отражённое в морфологической и молекулярной характеристике, затруднено из-за очень ограниченной доступности ооцитов в метафазу 2-го деления мейоза для исследований.

Высказывалось предположение, что обнаруженные морфологические дефекты, включая цитоплазматическую зернистость и/или присутствие вакуолей, могут влиять на оплодотворение, однако предсказательная ценность этих наблюдений невелика из-за ограниченный неинвазивных методов, таких как простая световая микроскопия, и проблем с субъективной оценкой морфологических изменений. На морфологию также могут влиять другие факторы, такие как стимуляция яичников или гормональная среда, поэтому её потенциал в качестве прогнозирующего фактора клинического исхода нуждается в дальнейшем изучении.

Goud и соавт. провели функциональные исследования, оценивающие незрелые ооциты, полученные у женщин с эндометриозом, по сравнению с контролем (женщины без эндометриоза, независимо от их фактора бесплодия). Исследователи обнаружили, что ооциты у женщин с эндометриозом характеризуются повышенной потерей кортикальной зернистости и уплотнением *zona pellucida*, что, возможно, препятствует оплодотворению, растворению *zona pellucida* и способности эмбриона проходить инкубацию и имплантацию. Кроме того, авторы проверили способность этих незрелых ооцитов проходить стадию созревания *in vitro* до стадии метафазы II деления мейоза и обнаружили, что значительно меньшее количество зародышевых пузырьков ооцитов на стадии метафазы I деления мейоза смогли достичь метафазы II деления мейоза в группе пациенток с эндометриозом по сравнению с контролем.

В другом ретроспективном исследовании также оценивали морфологию ооцитов у пациенток с эндометриозом. Было продемонстрировано, что дисморфизм

ооцитов, известный как тёмная центральная зернистость в ооплазме, более часто встречается в ооцитах от эндометриоз-положительных циклов. Borges и соавт. наблюдали значительное увеличение числа внецитоплазматических дефектов ооцитов у пациенток с эндометриозом. Эндометриоз отрицательно коррелирует с потенциалом развития эмбриона, тогда как скорость образования бластоцисты остаётся неизменной (в этом исследовании не представлено никакой информации о качестве бластоцисты).

Аномалии веретена деления при эндометриозе

Существует более 100 белков, связанных с устройством аппарата веретена деления и его движением. Основным структурным компонентом веретена деления является димер, состоящий из α- и β-субъединиц тубулина. В нормальных условиях веретено деления ооцита должно быть компактным, состоящим из дискретных нитей, поскольку эта структура должна координировать выравнивание и нормальное расхождение гомологичных хромосом и сестринских хроматид в двух последующих мейотических делениях. Нарушение мейотического веретена деления приводит к аномальному расхождению хромосом и оплодотворению. В последние годы морфология веретена деления стала маркером качества ооцитов, многие технологические достижения были сделаны для визуализации этой структуры.

В недавнем исследовании Goud и его коллег, использовавших методику созревания ооцитов *in vitro*, обнаружен более высокий процент аномальных веретён деления в ооцитах, полученных у женщин с эндометриозом, по сравнению с женщинами, использующими вспомогательные репродуктивные технологии из-за мужского фактора бесплодия (66,7% против 16%; $p < 0,05$).

При проведении стандартного ИКСИ Rajani и соавт. сравнивали морфологию веретён деления ооцитов у па-

циенток с эндометриозом, синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) и бесплодием вследствие непроходимости маточных труб (контроль) и обнаружили, что при СПКЯ в большей степени, чем при эндометриозе, отмечена более низкая видимость веретён деления по сравнению с контролем.

Потенциальное влияние на клиническую практику

В метаанализ, в котором особое внимание уделялось присутствию эндометриомы яичников во время применения вспомогательных репродуктивных технологий, были включены только пациентки, которые не получали никаких предшествующих медикаментозных/хирургических методов лечения. Авторы обнаружили значительное уменьшение количества ооцитов в метафазу II деления мейоза, а также общего количества собранных ооцитов, полученных при наличии эндометриомы яичников, по сравнению с пациентками без эндометриоза. Бесплодие также может быть вызвано более низкой способностью выхода ооцитов из-за наличия кисты, а не с качественным повреждением ооцитов.

Интересно недавнее исследование, включающее биопсию коркового вещества яичника с эндометриомой и здорового контралатерального яичника, полученные у 13 женщин в возрасте до 40 лет. Авторы показали значительное увеличение апоптоза ооцитов и атрезии фолликулов в поражённом яичнике. Важно отметить, что женщины, включённые в исследование, имели «маленькие» эндометриомы (диапазон 1–4 см, медиана 2,7 см), и таким образом исследователи продемонстрировали отрицательный эффект эндометриоза на овариальный резерв на ранних стадиях.

Следует рассмотреть клинические стратегии предотвращения или сведения к минимуму пагубного влияния эндометриоза на качество ооцитов и попытаться определить, для каких пациенток лечение будет эффективным. Хирургическое лечение эндометриоза не является оптимальным вариантом, направленным на улучшение качества ооцитов, вследствие известного влияния операции на овариальный резерв.

Становится основополагающим более глубокое понимание влияния болезни на качество и количество ооцитов, поскольку методы сохранения фертильности привлекают внимание при консультировании и лечении пациенток, страдающих эндометриозом. Эндометриоз представляет собой гетерогенное заболевание с различными стадиями и клиническими фенотипами, а их влияние на качество ооцитов требует дальнейших исследований.

Результаты вспомогательных репродуктивных технологий, таких как криоконсервация ооцитов, эмбрионов или овариальной ткани, зависят от аутологичного фолликулогенеза, и игнорирование какого-либо эффекта эндометриоза на количество и качество ооцитов как во время замораживания, так и при оттаивании может привести к неблагоприятным результатам оплодотворения [6].

Варианты сохранения фертильности у пациенток с эндометриозом

«Сберегающая овариальная хирургия»

Наличие большой эндометриомы часто требует лапароскопической цистэктомии. Стенка эндометриодной кисты содержит различное число фолликулов, которые удаляются во время операции. Количество фолликулов в гистологических срезах, полученных из стенки кисты, связано с возрастом пациентки: чем моложе пациентка, тем больше фолликулов, присутствующих в эндометриоме. Это коррелирует не только с высокой плотностью существующих фолликулов в молодом возрасте, но и с «более воспалительной» типологией эндометриоза в раннем возрасте. У молодых женщин также наблюдается более высокая частота рецидивов эндометриомы (30–50%), что часто приводит к повторной операции на яичниках, которая значительно снижает овариальный запас [4].

Необходима точная критическая оценка возможного повреждения яичников и применения соответствующего хирургического метода лечения. Для пациенток, имеющих низкие показатели предоперационного овариального резерва, а также для пациенток с двухсторонними кистами яичников или страдающих тяжёлой формой эндометриоза не было найдено оптимальной сберегающей хирургической техники (рис. 3, см. 3-ю полосу обложки).

Параметры, влияющие на сокращение резерва яичников при хирургическом вмешательстве:

1. Одно- или двухсторонние эндометриомы (устранение двухсторонних эндометриом более вредно).
2. Предоперационный овариальный резерв, низкий овариальный запас и/или преклонный возраст приводят к более пагубному воздействию операции на овариальный резерв.
3. Характеристика и плотность фолликулов стенки эндометриомы:
 - фибробластический тип: молодые пациентки, большое количество фолликулов;
 - фиброцистический тип: у пожилых пациенток небольшое количество фолликулов.
4. Возможности хирурга:
 - способность хирурга минимизировать удаление здоровой ткани;
 - определение границ эндометриодной инфильтрации и границ поражения;
 - минимизация коагуляции во время операции.
5. Повторение болезни. Необходимость повторных хирургических вмешательств.

Поскольку при выполнении цистэктомии отмечается увеличение частоты редукции овариального резерва (по данным литературы), некоторые исследователи полагают, что не всем женщинам с эндометриоз-ассоциированным бесплодием должно быть рекомендовано хирургическое лечение [1].

Вследствие значительного риска снижения овариального резерва рекомендуется раннее предоперацион-

ное направление в исследовательский центр для оценки потребности в сохранении овариального резерва [4].

Криоконсервация эмбрионов, ооцитов

Контролируемая гиперстимуляция яичников, извлечение ооцитов, ЭКО и криоконсервация эмбрионов являются распространёнными технологиями сохранения овариального резерва.

Метод криоконсервации ооцитов вместо эмбрионов может быть оправданным вариантом для молодых женщин без партнёра. Его можно считать хорошим выбором для пациенток, страдающих эндометриозом, поскольку он не влияет на будущий овариальный запас и менее инвазивен, чем другие методы сохранения фертильности. Может потребоваться несколько циклов забора материала, особенно у пациенток со сниженным овариальным запасом, для того чтобы аспирировать достаточное количество ооцитов, что позволит увеличить шансы для будущей рождаемости. Количество циклов контролируемых овариальных стимуляций и ЭКО не коррелирует с повышением риска рецидива заболевания.

Некоторые авторы полагают, что эффективность ЭКО (качество ооцитов, уровень оплодотворения, качество эмбриона и коэффициент рождаемости) при наличии эндометриоза снижается. Однако когда ооциты «хорошего качества» оплодотворяются или когда имеется большое количество эмбрионов, скорость имплантации возвращается к контрольным значениям.

Сбор ооцитов до операции более предпочтителен для сохранения фертильности, так как операция оказывает негативное воздействие на овариальный резерв, но в некоторых случаях следует рассмотреть хирургиче-

ское удаление эндометриомы до стимуляции яичников. Исследования показывают, что хирургическое лечение может увеличить фертильность у женщин с прогрессирующим эндометриозом при проведении ЭКО в ближайшем послеоперационном периоде, когда яичники безрецидивны. Более того, показатель успеха замораживания ооцитов связан с возрастом и значительно снижается после 36 лет. Следовательно, пациенткам с эндометриозом рекомендуется замораживать ооциты в более молодом возрасте и при консультации следует касаться фертильности, обусловленной возрастом гаметы.

При наличии эндометриомы извлечение ооцитов связано с повышением риска развития тазовой инфекции или образования абсцесса яичников. Эти дополнительные риски следует обсуждать во время консультаций по сохранению овариального резерва [4].

Криоконсервация тканей яичников

Доступные варианты сохранения фертильности для взрослых женщин включают также криоконсервацию ооцитов, которая (благодаря разработке витрификационных протоколов) позволяет достичь скорости оплодотворения, сопоставимой со свежими гаметами [10]. Однако этот подход неприменим у молодых женщин, которые ещё не достигли половой и психологической зрелости, пациенток, которым необходимо незамедлительно начать противоопухолевое лечение, или женщин с гормонально-чувствительными злокачественными новообразованиями (см. таблицу). В этих случаях может быть использована криоконсервация кортикальной ткани яичников [2].

Криоконсервация тканей яичников в настоящее время используется во всём мире для сохранения фертиль-

Технологии сохранения фертильности у пациенток с эндометриозом

Криоконсервация ооцитов и эмбрионов	
«за»	«против»
<p>Зарегистрированные результаты (особенно когда эмбрионы заморожены)</p> <p>Отсутствие риска, связанного с процедурой истощения запасов яичников</p> <p>При заборе биоматериала можно избежать контакта ооцита с перитонеальной жидкостью, оказывающей пагубный эффект на овариальный резерв</p> <p>Пациентки, страдающие эндометриозом, являются частыми клиентами процедур вспомогательных репродуктивных технологий</p>	<p>Риск инфекций, связанных с извлечением ооцитов и образованием абсцессов</p> <p>Плохое качество ооцитов, эмбрионов (спорные данные)</p> <p>Необходимость стимуляции яичников, которая может вызвать прогрессирование заболевания (спорные данные)</p> <p>Может потребоваться несколько циклов забора биоматериала, чтобы аспирировать достаточное количество жизнеспособных ооцитов</p>
Криоконсервация ткани яичника	
«за»	«против»
<p>Высокоэффективная техника сохранения фертильности, нет необходимости в стимуляции яичников</p> <p>Легко выполняется забор биоматериала во время хирургического вмешательства (при удалении эндометриомы)</p> <p>Нет необходимости в стимуляции яичников</p> <p>Замороженные ткани избавлены от потенциального разрушения в случаях рецидива заболевания</p>	<p>Лапароскопическая процедура извлечения биоматериала может быть сопряжена с рисками</p> <p>Удаление здоровой ткани, удалённой от кисты, может привести к повреждению яичников и снижению овариального резерва</p> <p>Эффективность для пациенток с эндометриозом ещё не доказана</p>

ности молодых женщин, которым предстоит химиотерапия или лучевая терапия и которые подвергаются высокому риску потери функции яичников. Криоконсервация тканей яичника также практикуется в тех случаях, когда высок риск преждевременной овариальной недостаточности [4].

Несмотря на то, что уже около 60 младенцев родились после трансплантации ткани яичников, этот метод по-прежнему считается экспериментальным. Новые технологии созревания *in vitro* ооцитов, собранных из коркового слоя яичников во время лапароскопической хирургии, недавно открыли новые возможности, однако низкая плотность фолликулов может уменьшить успех восстановления репродуктивности. Определение перед операцией достоверных маркеров плотности фолликулов яичников может помочь избежать бесполезных операций и позволит определить оптимальный возраст для сбора ткани [2]. Наиболее информативным маркером прогнозирования фертильности при рецидивирующем эндометриозе является предоперационное определение уровня антимюллера гормона (АМГ). Предполагается, что низкий уровень данного маркера в предоперационном периоде является неблагоприятным фактором естественной фертильности в будущем [3].

Эндометриоз яичников отрицательно влияет на овариальный резерв, что подтверждается уменьшенным содержанием АМГ в крови, снижением количества антральных фолликулов, более низким ответом на контролируемую стимуляцию яичников и более высокими дозами используемых гонадотропинов [4].

Хроническое клиническое течение эндометриоза с двухсторонним вовлечением яичников и часто повторяющимися хирургическими вмешательствами указывает на то, что криоконсервация яичников может представлять собой многообещающий вариант для сохранения фертильности у больных женщин [2].

Этот метод обычно включает одностороннее хирургическое удаление ткани коркового слоя яичника или полную оофорэктомию. Собранные кортикальную ткань разделяют на тонкие (1–2 мм) полоски размером $0,5 \times 1 \text{ см}^2$, которые замораживают для последующей трансплантации. Примордиальные фолликулы расположены в плоховаскуляризованной части яичника и относительно устойчивы к ишемии. Это позволяет фолликулам сохраниться в течение ишемического периода после трансплантации и может привести к успешному восстановлению фертильности. При эндометриозе кортикальные ткани можно собирать и хранить, тем самым сберегая фолликулы от потенциальной будущей прогрессии заболевания, которая может возникать в яичнике, оставленном *in situ*.

Лапароскопическое удаление ткани технически затруднительно и несёт значительные дополнительные оперативные риски в случаях спаек таза. Удаление здоровой корковой ткани вдали от эндометриомы может ещё сильнее снизить овариальный резерв, однако во время хирургического удаления эндометриомы здо-

ровые фрагменты корковой ткани яичника могут быть выделены и криоконсервированы. Источником хранимой ткани может быть здоровая корковая ткань, прикрепленная к капсуле, которая была удалена во время операции, и фрагментация коркового вещества. Сбор кортикальной ткани яичников может проводиться в любом центре, оперирующем эндометриоз, затем ткань может безопасно транспортироваться перед замораживанием в центр сохранения фертильности.

Данные, собранные у онкологических пациенток, перенёвших реимплантацию тканей яичников, показали более 90% восстановления эндокринной системы и высокую частоту беременностей, либо спонтанную, либо после ЭКО. Однако следует дополнительно изучить количество и качество фолликулов, а также репродуктивный потенциал корковой ткани, которая прикреплена рядом со стенкой эндометриомы.

Хотя в некоторых случаях здоровая корковая ткань удаляется непреднамеренно в качестве побочного продукта при удалении эндометриомы, запланированное удаление нормальной ткани коркового вещества следует рассматривать как потенциал для овариального резерва. Это вмешательство не является полностью оправданным, и такой вариант обсуждается критически в свете его потенциальных рисков и выгод [4].

Заключение

Высокая распространённость эндометриоза у молодых женщин, резкое снижение овариального резерва, бесплодие, рецидивирующее течение и необходимость в повторных хирургических вмешательствах вследствие несвоевременного или неадекватного лечения позволяют рассматривать эндометриоз как важную научную, медицинскую и социально значимую проблему. Особенно актуально выяснение патогенеза снижения овариального резерва и ухудшения качества ооцитов при эндометриозе, возникновении бесплодия и возможности применения методов вспомогательных репродуктивных технологий.

Технологии сохранения фертильности широко применяются в качестве стандарта лечения у женщин, подверженных высокому риску преждевременной овариальной недостаточности.

Персонализированное консультирование по сохранению овариальной ткани показано всем пациенткам с эндометриозом с учётом возраста, степени вовлечённости яичников, текущего запаса яичников, предыдущих и предстоящих операций по эндометриозу, а также текущих показателей успеха и возможных рисков, связанных с технологиями сохранения фертильности.

Во время консультирования пациенток с эндометриозом следует подчеркнуть преимущества раннего зачатия, которые будут увеличивать показатели успеха и могут ослабить прогрессирование болезни. Однако совет по раннему зачатию может быть неприменим для многих женщин. В таких случаях женщинам следует предлагать сберегающую хирургию яичников и новей-

Обзоры литературы

шие методы криоконсервации, которые уже широко применяются у онкологических пациенток: криоконсервация ооцитов, эмбрионов или тканей яичников в более молодом возрасте.

Замораживание эмбрионов или неоплодотворённых ооцитов представляет собой наиболее оптимальную методику сохранения фертильности у женщин, страдающих эндометриозом. Она не влияет на овариальный резерв и даёт реальные шансы на будущую беременность, если сохранено достаточное количество ооцитов или эмбрионов.

Таким образом, у молодых женщин репродуктивного возраста с эндометриозом, которые ещё не завершили планирование семьи, потенциальный риск низкого овариального резерва, преждевременной недостаточности яичников и будущего бесплодия должны быть тщательно оценены, чтобы обеспечить адекватную консультацию относительно необходимости проведения технологии сохранения фертильности.

Непрерывный сбор данных вместе с растущим опытом работы с технологиями по сохранению овариального резерва позволяют уточнить текущие показания к сохранению фертильности в контексте эндометриоза, принимая во внимание как экономические аспекты, так и известные показатели успеха.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинышкова Т.В., Перфильева О.Н., Фролова Н.Б. Дифференцированная лечебная тактика ведения пациенток с эндометриодными кистами яичников и бесплодием. *Лечащий врач*. 2015; 8 (8): 71-5.
2. Garavaglia E., Sala S., Taccagni G. et al. Fertility preservation in endometriosis patients: Anti-Müllerian hormone is a reliable marker of the ovarian follicle density. *Frontiers in Surgery*. 2017; 4. doi: [10.3389/fsurg.2017.00040](https://doi.org/10.3389/fsurg.2017.00040)
3. Yang H.-L., Mei J., Chang K.-K., Zhou W.-J., Huang L.-Q., Li M.-Q. Autophagy in endometriosis. *Am. J. Translational Research*. 2017; 9(11): 4707-25.
4. Carrillo L., Seidman D.S., Cittadini E., Meirou D. et al. 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](https://doi.org/10.1007/s10815-016-0646-z)
5. Kitajima M., Dolmans M.M., Donnez O., Masuzaki H., Soares M., Donnez J. Enhanced follicular recruitment and atresia in cortex derived from ovaries with endometriomas. *Fertil. Steril.* 2015;101(4):1031-7. doi: [10.1016/j.fertnstert.2015.12.049](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.12.049)
6. Sanchez A.M., Vanni V.S., Bartiromo L., Papaleo E., Zilberberg E., Candiani M., Orvieto R., Viganò P. Is the oocyte quality affected by endometriosis? *Ovarian Res.* 2017; 10(1): 43. doi: [10.1186/s13048-017-0341-4](https://doi.org/10.1186/s13048-017-0341-4). 2017 Jul 12;10(1):43
7. Zhan L., Li J., Wei B. Autophagy in endometriosis: Friend or foe? *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2018; 495: 60-3. doi: [10.1016/j.bbrc.2017.10.145](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.10.145)

8. Scutiero G., Iannone P., Bernardi G. et al. Oxidative stress and endometriosis: a systematic review of the literature. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017; 2017: 7265238. doi: [10.1155/2017/7265238](https://doi.org/10.1155/2017/7265238)
9. Donnez J., Binda M.M., Donnez O., Dolmans M.-M. Oxidative stress in the pelvic cavity and its role in the pathogenesis of endometriosis. *Fertil. Steril.* 2016;106(5): 1011-7. doi: [10.1016/j.fertnstert.2016.07.1075](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.07.1075)
10. Doyle J.O., Richter K.S., Lim J., Stillman R.J., Graham J.R., Tucker M.J. Successful elective and medically indicated oocyte vitrification and warming for autologous *in vitro* fertilization, with predicted birth probabilities for fertility preservation according to number of cryopreserved oocytes and age at retrieval. *Fertil. Steril.* 2016; 105(2): 459-66. doi: [10.1016/j.fertnstert.2015.10.026](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.10.026)
11. Оразов М.Р., Духин А.О., Шкрели И., Бикмаева Я.Р. Прогнозирование фертильности у женщин с рецидивирующим овариальным эндометриозом. В кн.: *Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению: Тезисы I Национального конгресса*. М.; 2016: 120-1.

REFERENCES

1. Klinyshkova T.V., Perfil'yeva O.N., Frolova N.B. Differential treatment tactics for managing patients with endometrioid ovarian cysts and infertility. *Lechashchiy vrach*. 2015; 8 (8): 71-5. (in Russian)
2. Garavaglia E., Sala S., Taccagni G. et al. Fertility preservation in endometriosis patients: Anti-Müllerian hormone is a reliable marker of the ovarian follicle density. *Frontiers in Surgery*. 2017; 4. doi: [10.3389/fsurg.2017.00040](https://doi.org/10.3389/fsurg.2017.00040)
3. Yang H.-L., Mei J., Chang K.-K., Zhou W.-J., Huang L.-Q., Li M.-Q. Autophagy in endometriosis. *Am. J. Translational Research*. 2017; 9(11): 4707-25.
4. Carrillo L., Seidman D.S., Cittadini E., Meirou D. et al. 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](https://doi.org/10.1007/s10815-016-0646-z)
5. Kitajima M., Dolmans M.M., Donnez O., Masuzaki H., Soares M., Donnez J. Enhanced follicular recruitment and atresia in cortex derived from ovaries with endometriomas. *Fertil. Steril.* 2015;101(4):1031-7. doi: [10.1016/j.fertnstert.2015.12.049](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.12.049)
6. Sanchez A.M., Vanni V.S., Bartiromo L., Papaleo E., Zilberberg E., Candiani M., Orvieto R., Viganò P. Is the oocyte quality affected by endometriosis? *Ovarian Res.* 2017; 10(1): 43. doi: [10.1186/s13048-017-0341-4](https://doi.org/10.1186/s13048-017-0341-4). 2017 Jul 12;10(1):43
7. Zhan L., Li J., Wei B. Autophagy in endometriosis: Friend or foe? *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2018; 495: 60-3. doi: [10.1016/j.bbrc.2017.10.145](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.10.145)
8. Scutiero G., Iannone P., Bernardi G. et al. Oxidative stress and endometriosis: a systematic review of the literature. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017; 2017: 7265238. doi: [10.1155/2017/7265238](https://doi.org/10.1155/2017/7265238)
9. Donnez J., Binda M.M., Donnez O., Dolmans M.-M. Oxidative stress in the pelvic cavity and its role in the pathogenesis of endometriosis. *Fertil. Steril.* 2016;106(5): 1011-7. doi: [10.1016/j.fertnstert.2016.07.1075](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.07.1075)
10. Doyle J.O., Richter K.S., Lim J., Stillman R.J., Graham J.R., Tucker M.J. Successful elective and medically indicated oocyte vitrification and warming for autologous *in vitro* fertilization, with predicted birth probabilities for fertility preservation according to number of cryopreserved oocytes and age at retrieval. *Fertil. Steril.* 2016; 105(2): 459-66. doi: [10.1016/j.fertnstert.2015.10.026](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.10.026)
11. Оразов М.Р., Духин А.О., Шкрели И., Бикмаева Я.Р. Predicting fertility in women with recurrent ovarian endometriosis. In: *Oncology of reproductive organs: from prevention and early detection to effective treatment: Abstracts of the First National Congress. [Onkologiya reproduktivnykh organov: ot profilaktiki i раннего выявления к эффективному лечению: Тезисы I национального конгресса]*. Moscow; 2016: 120-1. (in Russian)

Поступила 31.07.2018

Принята к печати 06.09.2018

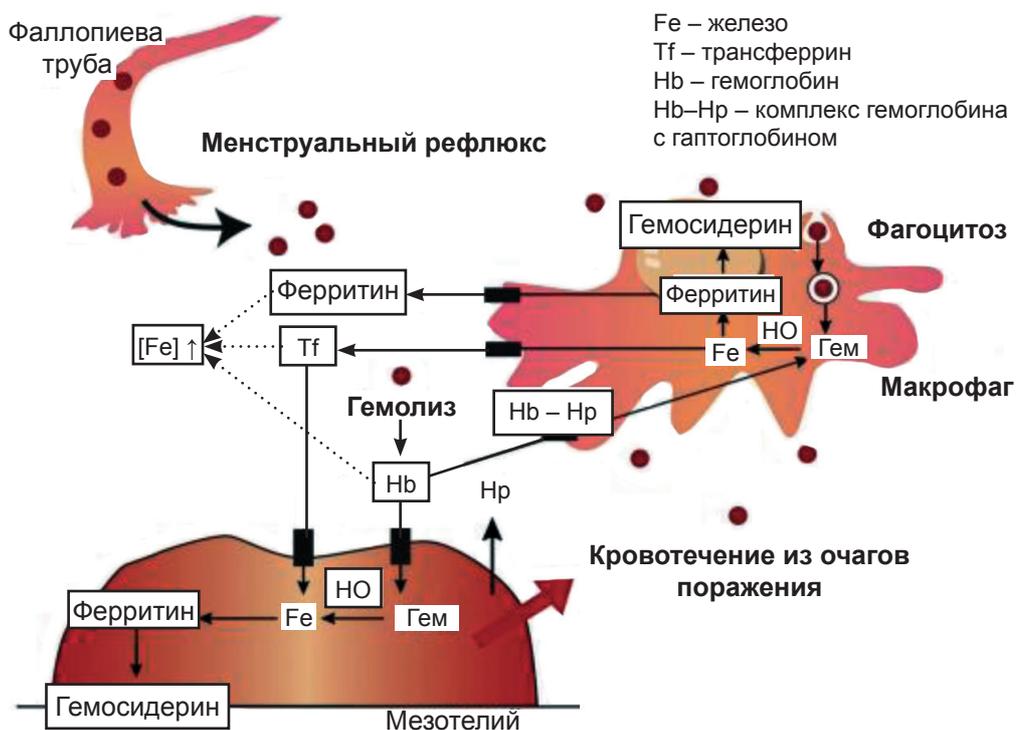


Рис. 1. Происхождение перегрузки железом в тазовой полости пациенток с эндометриозом [9].

Эритроциты переносятся в полость таза посредством ретроградных менструаций и кровотечениями из очагов эктопического эндометрия. Часть из них фагоцитируется перитонеальными макрофагами. При метаболизме Hb с помощью гемоксигеназы высвобождается железо. Макрофаги хранят некоторое количество железа в форме ферритина или гемосидерина, которые при высвобождении связываются с трансферрином. Макрофаги также способны выделять ферритин в перитонеальную жидкость, в то время как лизис эритроцитов высвобождает Hb. Гемоглобин образует комплекс с гаптоглобином (Hp), который частично секретируется эктопическими поражениями. Затем Hb-Hp-комплекс поглощается макрофагами посредством эндоцитоза. Увеличение концентрации тазового железа происходит в результате накопления трансферрина, ферритина и гемоглобина в перитонеальной жидкости. Трансферрин и гемоглобин могут быть поглощены внепочечными клетками эндометрия, что приводит к формированию железных отложений (ферритин или гемосидерин) внутри очагов поражения.

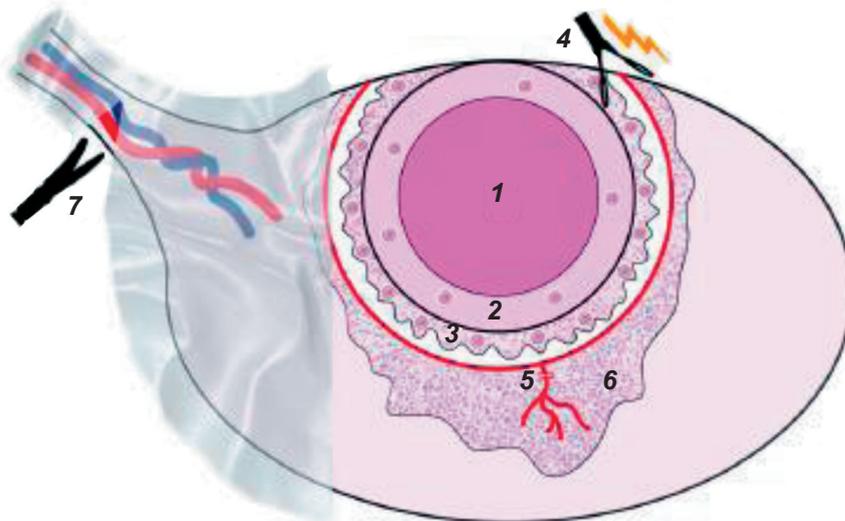


Рис. 3. Причины потери фолликулов во время операции при эндометриозе включают повреждение кровеносных сосудов, стромы и удаление здоровой кортикальной ткани [4].

1 – эндометриома; 2 – псевдокапсула эндометриомы; 3 – здоровая корковая ткань, содержащая значительное количество фолликулов, разделённых псевдокапсулой; 4 – коагуляция сосудистого русла; 5 – повреждения кровеносных сосудов; 6 – отёк/воспаление; 7 – адгезия и последующие повреждения кровеносных сосудов.