

ЕНДОМЕТРІОЗ-АСОЦІЙОВАНЕ БЕЗПЛІДДЯ: НОВІ ПІДХОДИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

© С. В. Хміль^{1,2}, Т. Б. Візняк^{1,2}, М. С. Хміль^{1,2}, Л. І. Романчук¹, І. Я. Підгайна^{1,2}

*Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України¹
Медичний центр «Клініка професора Стефана Хміля»²*

РЕЗЮМЕ. Ендометріоз – одне з найпоширеніших захворювань жіночої репродуктивної системи. Незважаючи на понад столітній період з моменту появи перших повідомлень про цю проблему, деякі аспекти етіології, патогенезу, клініки, діагностики, лікування та профілактики цього захворювання залишаються предметом наукових досліджень.

Мета – аналіз впливу ендометріозу на фертильність та використання допоміжних репродуктивних технологій у жінок, які хворіють на дане захворювання.

Матеріал і методи. Було проаналізовано 42 джерела сучасної наукової літератури, з яких 35 – іноземні. Для цього застосували бібліосемантичний метод.

Результати. Ендометріоз залишається причиною великої кількості діагностичних помилок, незважаючи на використання сучасних методів обстеження. На сьогодні не існує жодних відомих способів профілактики ендометріозу. Підвищення обізнаності, рання підозра, а також рання діагностика та лікування можуть сповільнити або зупинити прогресування захворювання, оскільки ендометріоз часто може мати симптоми, що імітують інші стани, через що діагностика є ускладненою. Безліч схем та методик лікування хворих на ендометріоз при безплідді, у тому числі на етапі підготовки до програми допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), викликають дискусії.

Висновки. Проблема лікування хворих на ендометріоз є складною і до кінця не вирішеною на сьогоднішній день. Для кожної конкретної пацієнтки слід розробити індивідуальну схему обстеження і лікування. Не викликає сумніву, що безперервні дослідження механізмів патогенезу, імунологічних та генетичних основ захворювання, розробка нових методик хірургічного лікування, схем корекції клінічних проявів ендометріозу та оптимізація профілактичних заходів покращать ефективність терапії та підвищать якість життя пацієнток.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ендометріоз; безпліддя; допоміжні репродуктивні технології.

Вступ. Ендометріоз – одне з найпоширеніших захворювань жіночої репродуктивної системи. Незважаючи на понад столітній період з моменту появи перших повідомлень про цю проблему, деякі аспекти етіології, патогенезу, клінічних, морфофункціональних, імунологічних, біохімічних, генетичних варіантів цього захворювання залишаються предметом наукових досліджень.

Незважаючи на те, що в одних жінок ендометріоз перебігає з вираженим больовим синдромом різного ступеня та безпліддям, в інших захворювання може бути взагалі безсимптомним. Тому його справжнє поширення оцінити складно. За даними ВООЗ, ця патологія зустрічається у близько 10 % жінок репродуктивного віку із загальної популяції та майже у 50 % жінок, яким діагностовано безпліддя [1].

Беручи до уваги різноманітність клінічних симптомів: циклічні та хронічні тазові болі, безплідність, аномальні маткові кровотечі, порушення функції суміжних органів та інші скарги, що знижують якість життя, у тому числі психоемоційний стан у жінок переважно репродуктивного віку, ендометріоз залишається одним з найбільш соціально та демографічно значущим захворюванням, що вимагає мультидисциплінарного індивідуального підходу.

Мета – аналіз впливу ендометріозу на фертильність та використання допоміжних репродуктивних технологій у жінок, які хворіють на це захворювання.

Матеріал і методи. Було проаналізовано 42 джерела сучасної наукової літератури, з яких 35 – іноземні. Для цього застосували бібліосемантичний метод.

Результати й обговорення. Ендометріоз – це доброякісне мультифакторне захворювання жінок репродуктивного віку, яке характеризується розростанням тканини, морфологічно та функціонально схожою до ендометрію, за межами матки, що спричиняє системну запальну реакцію та може призвести до утворення рубцевої тканини (спайок, фіброзу) у малому тазі та інших частинах тіла [1, 2].

На сьогоднішній день етіологія і патогенез захворювання до кінця не вивчені. Ендометріоз характеризують як складну та багатофакторну патологію, яка виникає при порушенні молекулярно-генетичних, імунних, гормональних чинників. Велике значення в етіології даної патології мають оперативні втручання на органах малого таза, а саме операції кесаревого розтину, аборти, вишкрібання порожнини матки, діатермокоагуляції, використання внутрішньоматкових спіралей, без-

контрольне застосування гормональних препаратів. Не менш важливу роль відіграють і погіршення навколишньої екології, стресові ситуації, напруженість імунітету. Коли захисних сил недостатньо, спостерігається стрімкий розвиток і розповсюдження ендометріозу. Існує декілька теорій виникнення ендометріозу, на сьогодні їх налічується близько 34. Проте всі вони свідчать, що не може бути єдиної концепції виникнення вказаної патології [3].

1. Велика кількість дослідників дотримуються імплантаційної (ендометріальної) теорії розвитку ендометріозу, яка вперше була запропонована Sampson J. у 1921 році. В її основі лежить надходження життєздатних клітин ендометрія, які потрапляють у порожнину малого таза під час ретроградного закиду менструальної крові та здатні імплантуватися в очеревину, маткові труби, яєчники, інші відділи сечової системи, що підтверджується анатомічними особливостями розподілу ендометріозу в малому тазі.

Згодом цю концепцію, яка має найбільшу кількість прихильників серед клініцистів та патогістологів, підтримали багато науковців.

Остаточне підтвердження теорія Sampson J. знайшла у Ridley J., Edwards I., які викликали розвиток ендометріозу у жінок шляхом введення у фасцію стінки очеревини клітин ендометрію, які було отримано з менструальної крові.

Однак ця теорія не пояснює, чому захворювання розвивається тільки у 5–10 % жінок, адже ретроградний закид менструальної крові відбувається у більшій кількості жінок [4–7].

2. Теорія ембріонального походження говорить про порушення закладки і формування ендометріюїдних тканин із залишків парамезонефральних (мюллерових) проток і первинної нирки або зародкового матеріалу, з якого утворюються статеві органи (у тому числі й ендометріальна тканина). Ця теорія довго не знаходила прихильників. На сьогодні на користь цієї теорії свідчать спостереження за розвитком ендометріозу в дітей і підлітків, а також поєднання цієї патології з вадами розвитку статевих органів [7].

3. Метапластична теорія походження ендометріозу передбачає виникнення вогнищ ендометріозу з клітин мезотелію очеревини. Надалі припускали можливість перетворення на ендометріюподібну тканину ендотелію лімфатичних судин, мезотелію плеври, епітелію каналців нирок та інших тканин. Вважали, що це відбувається під впливом гормональних порушень, хронічних запальних процесів та механічної травми. З часом ця теорія втратила своє значення. Було встановлено, що мезотелій очеревини є цілком детермінованим різновидом епітеліальної ткани-

ни, яка не може перетворитися на інші види тканин. Щоправда, за останні роки з'явилися повідомлення про розвиток ендометріозу в чоловіків, які тривалий час приймали естрогенні гормони, що, відповідно, може сприяти реабілітації метапластичної теорії походження ендометріозу. І на сьогоднішній день концепція метапластичного походження ендометріозу вважається актуальною через те, що пояснює розвиток ендометріозу незалежно від місця його виявлення та виникнення у дівчаток ще до початку менструацій [8, 9].

4. Міграційна теорія походження ендометріозу полягає у потраплянні клітин ендометрія до кров'яного руслу, як автоантитіл. Автори цієї версії вважають, що проліферація ендометріюїдних клітин в інших органах сприяє посиленню продукції естрогенів, яка призводить до підвищеного виділення кортикостероїдів. Вони, у свою чергу, пригнічують місцевий клітинний та гуморальний імунітет і забезпечують сприятливі умови для розвитку ендометрія [7].

5. Індукційна теорія полягає в ендометріюїдному перетворенні мезенхіми, яка оточує трансплантовану частину ішемізованого ендометрія. Виникнення цього процесу пояснюється проникненням хімічних речовин, які виділяються через дрібні пори клітинами ендометрію та які, відповідно, індукують зміни, схожі до змін слизової оболонки матки [5, 9].

6. На сьогоднішній день у патогенезі ендометріозу велику роль приділяють і спадковому фактору. Можна зустріти дані про генетичне та мультифакторне успадкування ендометріозу, враховуючи описані спостереження сімейної схильності до даної патології. Так, за даними Malinak L., серед близьких родичок є 6,9 % хворих на ендометріоз. Баскаков В. П. та співавтори наводять дані про підвищення ризику розвитку захворювання у сестер, хворих на ендометріоз, який 2,7 раза перевищує дані контрольної групи. За даними цих авторів, розповсюджений ендометріоз встановлено у 62 % хворих за наявності ендометріозу в родині та лише в 23 % жінок за відсутності захворювання [8–11].

7. Прихильники гормональної теорії пояснюють виникнення ендометріозу порушенням в організмі вмісту та співвідношення стероїдних і гонадотропних гормонів, які створюють сприятливий фон для розвитку ендометріозу. Для виникнення та розвитку цієї хвороби важливішими є порушення, що лежать в основі діяльності гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи, як єдиного функціонального комплексу. Довге напруження захисно-адаптаційних реакцій організму, зниження антиоксидантної захисної системи при-

зводять до дисфункції імунної системи і сприяє імплантації елементів ендометрія за межами порожнини матки та формуванню вогнищ ендометрія. Отже, роль нейроендокринних порушень системи гіпоталамус-гіпофіз-яєчники у патогенезі ендометріозу відіграє велике значення [8, 10].

8. Також за останні роки широкої популярності набула імунологічна теорія. Вперше гіпотеза про імунне походження ендометріозу була висунута Porosco С., Jonesco V. у 1975 році. Автори припустили можливість розвитку ендометріозу лише в умовах змін місцевого імунітету. Вони вважали, що за нормального імунного статусу блукаючі елементи ендометрія повинні лізуватися. Ця теорія підтримана вченими з Харкова (Потапова Л. В. та Щербина Н. А.), які розробляють концепцію розвитку генітального ендометріозу з позиції порушень у місцевому імунному гомеостазі. Згідно з цією теорією, виникнення генітального ендометріозу пов'язано з підвищенням концентрації маркерів запального процесу, а саме: вмісту у перитонеальній рідині макрофагів, Т-лімфоцитів та їхніх субпопуляцій, цитотоксичної активності НК-клітин, вмісту окремих класів імуноглобулінів, антиендометріальних антитіл. Підвищення маркерів оксидантного стресу в перитонеальній рідині та збільшення її об'єму призводить до порушення перистальтики маткових труб, транспорту ембріонів та нормального функціонального стану ендометрія [2, 8, 10, 12].

Як фактори ризику розглядають також наступні гіпотези:

- менструальний цикл менше 27 днів і тривалість менструації понад 7 днів;
- використання внутрішньоматкових контрацептивів;
- статеві контакти під час менструації;
- надлишок естрогенів в організмі;
- ожиріння, зловживання алкоголем, кавою [2, 8, 13].

Слід зазначити, що вкрай необхідна для діагностики та лікування генітального ендометріозу його класифікація. Ендометріоз поділяють на генітальний та екстрагенітальний. Генітальний ендометріоз в свою чергу поділяється на внутрішній та зовнішній. До внутрішнього належать: ендометріоз тіла матки (аденоміоз) та цервікального каналу. Зовнішній ендометріоз включає в себе ендометріоз яєчників, маткових труб, тазової очеревини, піхвової частини шийки матки, піхви та вульви, навколоматкової клітковини, сечового міхура, прямої кишки. Екстрагенітальна форма ендометріозу включає органи сечовидільної системи, кишково-шлункового тракту, післяопераційного рубця, слізних залоз, слинних залоз, пупка, легень та плеври [2].

Загально визнаною є клінічна класифікація, що визначає обсяг втручання та тактику лікування для ендометріозу:

- стадія I – ендометріодні осередки розташовуються в межах ректовагінальної клітковини;
- стадія II – проростання ендометріодної тканини у шийку матки і стінку піхви з утворенням дрібних кіст і на серозний покрив ректосигмоїдного відділу та прямої кишки;
- стадія III – поширення патологічного процесу на крижово-маткові зв'язки, серозний та м'язовий покрив;
- стадія IV – залучення до патологічного процесу слизової оболонки прямої кишки з поширенням процесу на очеревину прямокишково-маткового простору з утворенням спайкового процесу в ділянці придатків матки, а також поширення процесу в бік параметрія, залучаючи дистальні відділи сечовидільної системи, а саме сечоводи та сечовий міхур [1, 2, 12, 14].

Генітальний ендометріоз характеризується також різноманітністю клінічного перебігу – від безсимптомного до картини «гострого живота». Відомо, що в багатьох дослідженнях були відмічені значні затримки в діагностиці ендометріозу. За даними останніх досліджень, проведених в Європі, загальна затримка встановлення діагнозу становить для Німеччини та Австрії 10,4 року, для Великобританії та Іспанії – 8 років, для Норвегії – 6,7 року, для Італії – 7–10 років та для Ірландії і Бельгії – 4–5 років. У цих дослідженнях було висунуто декілька гіпотез про причини відміченої затримки в діагностиці, включаючи гормональне пригнічення симптомів, спричинене нерегулярним користуванням контрацептивними засобами, застосування неіндивідуалізованих обстежень, встановлення невірної діагнозу, уявлення про менструації та нормальність менструального болю у жінок, їх матерів, сімейних лікарів, гінекологів та інших «спеціалістів» [15–17].

Клінічна картина при різних формах ендометріозу має свої особливості. За наявності аденоміозу тіла матки спостерігаємо порушення менструального циклу за типом гіперполіменореї та міжменструальні кров'яністі виділення. Це часто призводить до вираженої анемізації пацієнтки, хронічної втоми та порушення працездатності. Також можлива поява вираженого болю, що посилюється в перименструальні дні, темні кров'яністі виділення з піхви до та після менструації. А для ендометріозу шийки матки характерні контактні кров'яністі виділення [18].

За наявності зовнішнього генітального ендометріозу пацієнтки зазвичай скаржаться на хронічний тазовий біль, біль під час овуляції та при статевому акті, що посилюється напередодні та

під час менструації. Також можуть бути дизуричні явища [18].

Одним із характерних симптомів ендометріозу вважають безплідність. Виявлено, що у жінок із ендометріозом частота настання вагітності знижена до 2–10 % на місяць, у здорових жінок вона сягає 15–20 %. Відомо, що основними причинами безпліддя, асоційованого з ендометріозом, є ушкодження анатомії органів тазового дна, порушення овуляції та імплантації, ендокринні та імунні розлади. А екстрагенітальні форми ендометріозу проявляються кровохарканням, спайковою хворобою черевної порожнини, кров'янистими виділеннями з пупка, сечового міхура та прямої кишки, особливо у перименструальний період [18].

Також основною скаргою, відміченою у 62 % жінок з перитонеальним ендометріозом в ході дослідження, що проводилось в Бразилії, була дисменорея. В цьому ж дослідженні частота хронічного тазового болю склала 57 %, глибокої диспареунії – 55 %, циклічних кишкових розладів – 48 %, безпліддя – 40 % і дисменореї, що призводила до втрати дієздатності – 28 %. У жінок із глибоким ретроцервікальним ендометріозом відмічається посилення дисхезії, на відміну від пацієнок з тазовим ендометріозом без ураження задніх відділів. Глибокий ендометріоз ректовагінальної перетинки асоціюється з найтяжчими формами дисхезії та диспареунії. Виходячи з цього можна зробити висновки, що клінічний перебіг ендометріозу залежить від локалізації ураження [16–19].

Ендометріоз залишається причиною великої кількості діагностичних помилок, незважаючи на використання сучасних методів обстеження. В даний час не існує жодних відомих способів профілактики цього захворювання. Підвищення обізнаності, рання підозра, а також рання діагностика та лікування можуть сповільнити або зупинити прогресування захворювання, оскільки ендометріоз часто може мати симптоми, що імітують інші стани, через що діагностика є ускладненою [20].

Діагностика ендометріозу ґрунтується на оцінці скарг, бімануального дослідження, даних анамнезу, результатах ультразвукового дослідження малого таза. За наявності показань проводять магнітно-резонансну та комп'ютерну томографію.

На думку декількох авторів, на сьогоднішній день застосування гістеросальпінгографії для діагностики аденоміозу стає меншим актуальним. А при підозрі на ендометріоз шийки матки проводять розширену кольпоскопію. За наявності маткових кровотеч проводять діагностичну гістероскопію з гістологічним дослідженням [21].

При підозрі на екстрагенітальні форми ендометріозу також проводять гастро-, колоно-, цистоскопію [10].

Диференційну діагностику різних форм ендометріозу часто проводять з пухлинами яєчників, tuboovarіальними утвореннями, міомою матки, злоякісними пухлинами шлунково-кишкового тракту, метастазами хоріокарциноми [8].

Ефективність та перевага хірургічного лікування ендометріозу на сьогоднішній день не викликає сумнівів. Доведено, що призначення тривалого курсу гормонотерапії при тяжких формах ендометріозу без подальшого хірургічного лікування є неефективним, пригнічує функцію яєчників та поглиблює проблему безпліддя [22].

У репродуктивному віці основною метою терапії вважається відновлення репродуктивної функції, в пре- і постменопаузі корекція скарг шляхом радикального видалення патологічної тканини. Однак хірургічне лікування не завжди є доцільним та сприятливим для хворої, оскільки передбачає зниження оваріального резерву, пошкодження тканини яєчників і зменшення кількості антральних фолікулів [22].

За даними гадлайну ESHRE 2022 діагностична лапароскопія більше не є «золотим стандартом» діагностики та лікування хворих на ендометріоз. Дане оперативне втручання рекомендується лише за умови неефективного або неадекватного попереднього лікування [22].

У разі неможливості оперативного лікування, а також для профілактики рецидивів призначають медикаментозну терапію, що включає антиоксидантну терапію, корекцію імунних порушень, десенсбілізувальну терапію, нестероїдні протизапальні препарати, гормональні та антигормональні препарати [23].

Актуальним є застосування інгібіторів ароматази, прогестагенів нового покоління (Дієногест), що гальмує проліферацію ендометрія та децидуалізацію, ВМС з левоноргестрелом та КОК. Також широко застосовуються агоністи гонадотропін-рилізінг-гормону, механізм дії яких полягає в гонадотропній блокаді секреції гіпофіза і виникненні атрофічних змін ендометрія [24].

Доведені механічний вплив ендометріозу на тканину яєчника, порушення нормальної мікроциркуляції та васкуляризації тканин, впливаючи при цьому на фолікулогенез, негативний вплив на якість ооцитів та ембріонів, так як ендометріюдна рідина є джерелом прозапальних цитокінів, АФО та факторів росту [25, 26].

Використання інозитулу (препарат FT 500 plus), альфа-ліпоєвої кислоти (Пельвідол) є одним із нових підходів у прегравідарній підготовці пацієнток із ендометріоз-асоційованим безпліддям. У

дослідженні Amerigo Vitagliano, Marco Noventa, Salvatore Gizzo доведено покращення антиоксидантного захисту та зменшення впливу оксидантного стресу у жінок, які приймають вказану терапію, що, у свою чергу, покращує якість яйцеклітин та ембріонів у програмах ДРТ [27, 28].

При комбінованому використанні вітамінів Е та С зменшується концентрація маркерів запалення в перитонеальній рідині та знижуються прояви тазового болю у жінок з ендометріозом [29].

Відомо про позитивний вплив вітаміну D на результати екстракорпорального запліднення, в тому числі при безплідді на тлі ендометріозу. Терапія цим препаратом дозволяє зменшити частоту та ступінь вираження больового синдрому при ендометріозі. При безплідді, асоційованому з ендометріозом, виявлено порушення експресії гена NOXA10 (ген-мішень, який пов'язаний з процесом імплантації ембріона). Метаболіти вітаміну D впливають на ендометрій за допомогою регуляції процесів транскрипції генів та імуномодульовального ефекту [30–32].

Також, за даними досліджень Ling Huang, Minghui Chen, Lingli Long, Ying Tuo, Zengyan Wang, Canquan Zhou, Yubin Li відомо, що низькі базальні рівні тестостерону в сироватці крові негативно впливають на вагітність та успішність ЕКЗ у пацієнток з III–IV стадіями ендометріозу. Це дослідження підтверджує позитивний вплив прийому дегідроепіандростерону (ДГЕА) на функцію яєчників, якість яйцеклітин та ембріонів [33].

Безліч схем та методик лікування хворих на ендометріоз при безплідності, у тому числі на етапі підготовки до програми допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), викликають дискусії [34, 35].

Спираючись на результати численних клінічних досліджень з урахуванням доказової медицини, в гадлайні ESHRE 2022 розроблено нові рекомендації щодо лікування ендометріозу при безплідності, згідно з якими супресія функції яєчника перед проведенням ДРТ з використанням агоністів гонадотропін-рилізінг гормону більше не рекомендується. Також недостатньо доказів, щоб рекомендувати тривале застосування КОК чи прогестагенів до проведення екстракорпорального запліднення [22, 36].

Супресія функції яєчника після проведення хірургічного втручання з приводу ендометріозу з наступною терапією не має позитивного впливу на частоту настання вагітності. До 56,1 % збільшується коефіцієнт вагітностей при використанні ЕКЗ як терапії першої лінії, порівняно із значно зниженою частотою вагітностей – 37,4 % при проведенні ЕКЗ після оперативного лікування [37].

Проведення індукції овуляції та внутрішньоматковій інсемінації при I–II стадіях ендометріозу збільшує частоту наступання вагітності. Застосування методів ДРТ є ефективним у хворих на ендометріоз і є методом вибору за наявності трубного, чоловічого факторів безпліддя, низького індексу фертильності, а також при віці пацієнтки більше 35 років [22].

Показано, що лапароскопічна абляція ендометріюїдних інфільтратів разом з адгезіолізом є неефективним методом лікування I–II стадій ендометріозу перед ДРТ. Ефективність хірургічного лікування середньотяжких та тяжких форм ендометріозу з метою покращення фертильності невідома і має ґрунтуватись на інтенсивності больового синдрому та побажань жінки [22].

Щодо видалення оваріальних ендометріом та збереження репродуктивної функції жінки не рекомендується оперувати, так як поточні дані не показують жодної користі, а лише негативно впливають на оваріальний резерв. Результати досліджень Edgardo Somigliana et al. показали, що результати ЕКЗ у жінок, яким проводили хірургічне видалення ендометріюїдних кист, значно нижчі, ніж у жінок з контрольної групи, а саме менша кількість фолікулів, аспірованих ооцитів, отриманих ембріонів та нижча частота настання клінічної вагітності, незважаючи на використання у них вищих доз гонадотропінів для стимуляції супер-овуляції [38, 39].

На сьогодні широко використовують склеротерапію ендометріюїдної кісти, яка полягає у евакуації вмісту кісти, промиванні її теплим фізіологічним розчином та введенні склерозанта з подальшою його аспірацією, що призводить до зниження рівня ризиків утворення рецидивів ендометріюїдних кист та є малоінвазивною процедурою. За даними досліджень Laura Miquel, Lise Preubert, Audrey Gnisci, Noemie Ressegueier, Audrey Pivano, Jeanne Perrin, Blandine Courbiere, рівень АМГ не знижується, як при хірургічному лікуванні – овуляторний резерв яєчника зберігається, рівень ФСГ, ЛГ, естрадіолу, СА-125 значно знижується [40–42].

Висновки. Проблема лікування хворих на ендометріоз є складною і до кінця не вирішеною на сьогоднішній день. Для кожної конкретної пацієнтки слід розробити індивідуальну схему обстеження і лікування.

Безперервні дослідження механізмів патогенезу, імунологічних та генетичних основ захворювання, розробка нових методик хірургічного лікування, схем корекції клінічних проявів ендометріозу та оптимізація профілактичних заходів покращать ефективність терапії та підвищать якість життя пацієнток.

ЛІТЕРАТУРА

1. International Classification of Diseases, 11th Revision (ICD-11) / World Health Organization (WHO). – Geneva: WHO, 2021.
2. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis / N. P. Johnson, L. Hummelshoj, G. D. Adamson [et al.] // Hum. Reprod. – 2017. – No. 32 (2). – P. 315–324.
3. Кира Е. Ф. Эндометриозная болезнь // Гинекология: руководство для врачей / Е. Ф. Кира, Ю. В. Цвелев; под ред. В. Н. Серова и Е. Ф. Кира. – М. : Литера, 2008.
4. Sourial S. Theories on the pathogenesis of endometriosis / S. Sourial, N. Tempest, D. K. Napangama // International Journal of Reproductive Medicine. – 2014. DOI: 10.1155/2014/179515.
5. Баскаков В. П. Эндометриозная болезнь / В. П. Баскаков, Е. Ф. Кира, Ю. В. Цвелев. – СПб. : ООО Издательство Н-Л, 2002 – 452 с.
6. Горбушин С. М. О патогенезе бесплодия при перитонеальном эндометриозе / С. М. Горбушин // Акушерство и гинекология. – 1999. – № 6. – С. 8–10.
7. Стрижаков А. Н. Эндометриоз: клинические и теоретические аспекты / А. Н. Стрижаков, А. И. Давидов. – М. : Медицина, 1996. – 330 с.
8. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Тактика ведення пацієнток з ендометріозом»: електронний документ, 2016.
9. Богуславская Д. В., Эндометриоз и бесплодие (обзор литературы) / Д. В. Богуславская / D. I. Lebovic // Проблемы репродукции. – 2011. – № 2. – С. 69–74.
10. Станоевич И. В. Современная проблема наружного генитального эндометриоза / И. В. Станоевич, А. И. Ищенко, Е. А. Кудрина // Акушерство и гинекология. – 2007. – №5. – С. 67–73.
11. The risk of endometriosis after exposure to endocrine-disrupting chemicals: a meta-analysis of 30 epidemiology studies / X. Wen, Y. Xiong, X. Qu [et al.] // Gynecol. Endocrinol. – 2019. – No. 35. – P. 645–650.
12. Zondervan K. T. Endometriosis / K. T. Zondervan, C. M. Becker, S. A. Missmer // N. Engl. J. Med. – 2020. – No. 382. – P. 1244–1256.
13. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study – Part 1 / K. D. Bellard, H. E. Seaman, C. S. de Vries, J. T. Wright // BJOG. – 2008. – No. 115. – P. 1382–1391.
14. Top ten endometriosis research priorities in the UK and Ireland / A. W. Horne, P. T. K. Saunders, I. M. Abo-khrais [et al.] // Lancet. – 2017. – No. 389. – P. 2191–2192.
15. Ballard K. What's the delay? A qualitative study of women's experiences of reaching a diagnosis of endometriosis / K. Ballard, K. Lowton, J. Wright // Fertil. Steril. – 2006. – No. 86. – P. 1296–1301.
16. Dyschezia and posterior deep infiltrating endometriosis: analysis of 360 cases / R. Seracchioli, M. Mabrouk, M. Guerrini [et al.] // J. Minim. Invasive Gynecol. – 2008. – No. 15. – P. 695–699.
17. Developing symptom-based predictive models of endometriosis as a clinical screening tool: results from a multicenter study / K. E. Nnoaham, L. Hummelshoj, S. H. Kennedy, K. T. Zondervan // Fertil. Steril. – 2012. – No. 98. – P. 692–701.
18. Symptoms before and after surgical removal of colorectal endometriosis that are assessed by magnetic resonance imaging abd rectal endoscopic sonography / I. Thomassin, M. Bazot, R. Detchev [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2004. – No. 190. – P. 1264–1271.
19. Davis Gd. Clinical characteristics of adolescent endometriosis / Gd. Davis, E. Thillet, J. Lindemann // J. Adolesc. Health. – 1993. – No. 14. – P. 362–368.
20. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries / K. Nnoaham, L. Hummelshoj, P. Webster [et al.] // Fertil. Steril. – 2011. – Vol. 96(2). – P. 366–373.e8.
21. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action / S. K. Agarwal, C. Chapron, L. C. Giudice [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2019. – No. 4. – P. 354–364.
22. ESHRE Endometriosis Guideline Development Group // European Society of Human Reproductive and Embriology, 2022.
23. Endometriosis: diagnosis and management endometriosis / N. Leyland, R. Casper, P. Laberge [et al.] // J. Obstet. Gynaec. (Canada). – 2010. – Vol. 244 (Suppl. 2). – P. 1–32.
24. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis / S. Kennedy, A. Bergqvist, C. Chapron [et al.] // Hum. Reprod. – 2005. – Vol. 20 (10). – P. 2698–2704.
25. Is the oocyte quality affected by endometriosis? A review of the literature / A. M. Sanchez, V. S. Vanni, L. Bartiromo [et al.] // Journal of Ovarian Research. – 2017. – No. 10. – P. 43. DOI: 10.1186/s13048-017-0341-4.
26. Skinner M. K. Regulation of primordial follicle assembly and development / M. K. Skinner // Human Reproduction Update. – 2005. – Vol. 11, No. 5. – P. 461–471. Advance Access publication July 8, 2005.
27. Vitagliano A. Is it time to consider patients suffering from endometriosis-related infertility as “novel candidates” for targeted peri-conceptional D-chiro inositol supplementation? Hypothesis, rationale and some considerations / A. Vitagliano, M. Noventa, S. Gizzo // J. Assist. Reprod. Genet. DOI 10.1007/s10815-014-0413-z.
28. Peripheral neuropathy in obstetrics: efficacy and safety of a lipoic acid supplementation / M. Constantino, C. Guaraidi, D. Constantino, S. De Grazia, V. Under // European Review for Medical and Pharmacological Sciences.
29. Chronic Niche Inflammation in Endometriosis-Associated Infertility: Current Understanding and Future Therapeutic Strategies / Hi-Zheng Lin, Ya-Hsin Chen, Hong-Yu Chang [et al.] // International Journal of Molecular Sciences
30. Vitamin D and Endometrium: A Systematic Review of a Neglected Area of Research / G. C. Cermisoni, A. Alteri, L. Corti [et al.] // International Journal of Molecular Sciences.
31. Replete vitamin D stores predict reproductive success following IVF / S. Ozkan, S. Jindal, K. Greenseid [et al.] // Fertil Steril.
32. Effects of 1,25-Dihydroxy Vitamin D3 on Endometriosis / M. Miyashita, K. Koga, G. Izumi [et al.]. – Tokyo: Department of Obstetrics and Gynecology, University of Tokyo, 113-8655, Japan.
33. Low basal serum testosterone level is detrimental to the embryo implantation in the patients with severe

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

endometriosis / Ling Huang, Minghui Chen, Lingli Long [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2021, Jun. – Vol. 47 (6). – P. 2166–2174. DOI: 10.1111/jog.14791. Epub 2021 Apr 5.

34. Predictors of IVF/ICSI success following treatment of endometriosis as the cause of primary infertility / J. S. Bila, S. Vidakovic, S. Spremovic Radjenovic [et al.]. – Belgrade: Clinic of Obstetrics and Gynecology, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia. Faculty of Medicine, University of Belgrade, Serbia.

35. Fadhlou A. Endometriosis and infertility: how and when to treat? Service de gynécologie obstétrique, HFR Fribourg / A. Fadhlou, J. Bouquet de la Jolinière, A. Feki. – Fribourg: Hospital Cantonal, Switzerland.

36. Update on the treatment of endometriosis / S. H. Kim, H. D. Chae, B. M. Kang [et al.] // *Clin. Exp. Reprod. Med.* – 2013. – No. 40 (2). – P. 55–59.

37. Management of endometriosis-related infertility: Considerations and treatment options / D. Lee, S. Ki Kim, J. R. Lee, B. C. Jee. // *Clinton. Exp. Reprod. Med.* – 2020. – Vol. 47 (1). – P. 1–11.

38. Somigliana E. IVF - ICSI outcome in women operated on for bilateral endometriomas / E. Somigliana // *Human Reproduction.* – 2008, July. – Vol. 23, Issue 7. – P. 1526–1530.

39. The Effect of Laparoscopic Endometrioma Surgery on Anti-Müllerian Hormone: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis / J. Moreno-Sepulveda, C. Romeral, G. Nino, A. Perez-Benavente. // *JBRA Assisted Reproductive.* – 2022. – Vol. 26 (1). – P. 88–104. DOI: 10.5935/1518-0557.20210060.

40. Endometrioma ethanol sclerotherapy could increase IVF live birth rate in women with moderate-severe endometriosis / L. Miquel, L. Preubert, A. Gnisci [et al.].

41. Aspiration and ethanol sclerotherapy to treat recurrent ovarian endometriomas prior to in vitro fertilization – a pilot study / G. Mendonca, F. L. Vilarino, D. M. Christofolini, B. Bianco, C. P. Barbosa.

42. Cohen A. Sclerotherapy in the management of ovarian endometrioma: systematic review and meta-analysis / A. Cohen, B. Almog, T. Tulandi // *Fertility and Sterility.*

REFERENCES

1. World Health Organization (WHO) (2021). International Classification of Diseases, 11th Revision (ICD-11). Geneva: WHO.

2. Johnson, N.P., Hummelshoj, L., & Adamson, G.D. (2017). World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. *Hum. Reprod.*, 32(2), 315-324.

3. Kira, E.F., Tsvelev, Yu.V., & Serov, V.N. (Eds) (2008). *Endometrioidnaya bolezn [Endometrioid disease]* In: *Ginekologiya: rukovodstvo dlya vrachev – Gynecology: a guide for doctors.* Moskva: Litera [in Russian].

4. Sourial, S., & Tempest, N., & Hapangama, D.K. (2014). Theories on the pathogenesis of endometriosis. *International Journal of Reproductive Medicine.* DOI: 10.1155/2014/179515

5. Baskakov, V.P., Kira, E.F., & Tsvelev, Yu.V. (2002). *Endometrioidnaya bolezn – Endometrioid disease.* St. Petersburg: LLC «Izdatel'stvo N-L» [in Russian].

6. Gorbushin, S.M. (1999). O patogeneze besplodiya pri peritonealnom endometriozе [On the pathogenesis of infertility in peritoneal endometriosis]. *Akushersvo i ginekologiya – Obstetrics and Gynecology*, 6, 8-10 [in Russian].

7. Stryzhakov, A.N., & Davydov, A.I. (1996). *Endometrioz: klinicheskiye i teoreticheskiye aspekty [Endometriosis: clinical and theoretical aspects]*. Moskva: Medicina [in Russian].

8. (2016). Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh «Takyka vedennya patsiyentok z endometriozom»: elektronnyy dokument. – Adapted evidence-based clinical guideline "Tactics of management of patients with endometriosis": electronic document.

9. Boguslavskaya, D.V., & Lebovic, D.I. (2011). Endometrioz i besplodiye (obzor literatury) [Endometriosis and infertility (literature review)]. *Problemy reproduksii – Problems of Reproduction*, 2, 69-74.

10. Stanoevich, I.V., Ishchenko, A.I., & Kudrina, E.A. (2007). *Sovremennyye problemy naruzhnogo genitalnogo*

endometriozа [Modern problems of external genital endometriosis]. *Akusherstvo i ginekologiya – Obstetrics and Gynecology*, 5, 67-73.

11. Wen, X., Xiong, Y., & Qu, X. (2019). The risk of endometriosis after exposure to endocrine-disrupting chemicals: a meta-analysis of 30 epidemiology studies. *Gynecol. Endocrinol.*, 35, 645-650.

12. Zondervan, K.T., Becker, C.M., & Missmer, S.A. (2020). Endometriosis. *N. Engl. J. Med.*, 382, 1244-1256.

13. Bellard, K.D., Seaman, H.E., de Vries, C.S., & Wright, J.T. (2008). Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study – Part 1. *BJOG*, 115, 1382-1391.

14. Horne, A.W., Saunders, P.T.K., & Abokhrais, I.M. (2017). Top ten endometriosis research priorities in the UK and Ireland. *Lancet*, 389, 2191-2192.

15. Ballard, K., Lowton, K., & Wright, J. (2006). What's the delay? A qualitative study of women's experiences of reaching a diagnosis of endometriosis. *Fertil. Steril.*, 86, 1296-1301.

16. Seracchioli, R., Mabrouk, M., Guerrini, M., Manuzzi, L., Savelli, L., Frasca, C., & Venturoli, S. (2008). Dyschezia and posterior deep infiltrating endometriosis: analysis of 360 cases. *J. Minim. Invasive Gynecol.*, 15, 695-699.

17. Nnoaham, K.E., Hummelshoj, L., Kennedy, S.H., & Zondervan, K.T. (2012). Developing symptom-based predictive models of endometriosis as a clinical screening tool: results from a multicenter study. *Fertil. Steril.*, 98, 692-701.

18. Thomassin, I., Bazot, M., Detchev, R., Barranger, E., Cortez, A. & Darai, E. (2004). Symptoms before and after surgical removal of colorectal endometriosis that are assessed by magnetic resonance imaging abd rectal endoscopic sonography. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 190, 1264-1271.

19. Davis, Gd., Thillet, E., & Lindemann, J. (1993). Clinical characteristics of adolescent endometriosis. *J. Adolesc. Health*, 14, 362-368.

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

20. Nnoaham, K., Hummelshoj, L., & Webster, P. (2011). Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil. Steril.*, 96(2), 366-373.e8.
21. Agarwal, S.K., Chapron, C., & Giudice, L.C. (2019). Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 4, 354-364.
22. European Society of Human Reproductive and Embryology (2022). ESHRE Endometriosis Guideline Development Group.
23. Leyland, N., Casper, R., & Laberge, P. (2010). Endometriosis: diagnosis and management endometriosis. *J. Obstet. Gynaec. (Canada)*, 244 (2), 1-32.
24. Kennedy, S., Bergqvist, A., & Chapron, C. (2005). ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum. Reprod.*, 20(10), 2698-704.
25. Sanchez, A.M., Vanni, V.S., Bartiromo, L., Papaleo, E., Zilberberg, E., Candiani, M., Orvieto, R., & Vigano, P. (2017). Is the oocyte quality affected by endometriosis? A review of the literature. *Journal of Ovarian Research*, 10, 43. DOI: 10.1186/s13048-017-0341-4.
26. Skinner, M.K. (2005). Regulation of primordial follicle assembly and development. *Human Reproduction Update*, 11(5), 461-471. Advance Access publication July 8, 2005.
27. Vitagliano, A., Noventa, M., & Gizzo, S. Is it time to consider patients suffering from endometriosis-related infertility as "novel candidates" for targeted peri-conceptual D-chiro inositol supplementation? Hypothesis, rationale and some considerations. *J. Assist. Reprod. Genet.* DOI: 10.1007/s10815-014-0413-z.
28. Constantino, M., Guaraidi, C., Constantino, D., De Grazia, S., & Under, V. Peripheral neuropathy in obstetrics: efficacy and safety of a α -lipoic acid supplementation. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.*
29. Hi-Zheng Lin, Ya-Hsin Chen, Hong-Yu Chang, Zheng-Kiev Au, Chii-Ruey Tzeng and Yen-Hua Huang. Chronic Niche Inflammation in Endometriosis-Associated Infertility: Current Understanding and Future Therapeutic Strategies. *International Journal of Molecular Sciences.*
30. Cermisoni, G.C., Alteri, A., Corti, L., Rabellotti, E., Papaleo, E., Vigano, P., & Sanchez, A.M. Vitamin D and Endometriosis: A Systematic Review of a Neglected Area of Research. *International Journal of Molecular Sciences.*
31. Ozkan, S., Jindal, S., Greenesid, K., Shu, J., Zeitlian, G., Hickmon, Ch., & Pal, L. (2011). Replete vitamin D stores predict reproductive success following IVF. *Fertil. Steril.* Autbor manuscript. Available in PMC 2011 September 1.
32. Miyashita, M., Koga, K., Izumi, G., Sue, F., Matate, T., Taguchi, A., Nagai, M., ... & Osuga, Y. *Effects of 1,25-Dihydroxy Vitamin D3 on Endometriosis.* Tokyo: Department of Obstetrics and Gynecology, University of Tokyo, 113-8655, Japan.
33. Huang, Ling, Chen, Minghui, Long, Lingli, Tuo, Ying, Wang, Zengyan, n Zhou, Canqua, & Li, Yubin (2021). Low basal serum testosterone level is detrimental to the embryo implantation in the patients with severe endometriosis. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 47(6), 2166-2174. DOI: 10.1111/jog.14791. Epub 2021 Apr 5.
34. Bila, J.S., Vidakovic, S., Spremovic Radjenovic, S., Dokic, M., Surlan, L., & Sparic, R. Predictors of IVF/ICSI success following treatment of endometriosis as the cause of primary infertility. Belgrade: Clinic of Obstetrics and Gynecology, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia. Faculty of Medicine, University of Belgrade, Serbia.
35. Fadhlou, A., de la Joliniere, J. B., & Feki, A. Endometriosis and infertility: how and when to treat? Service de gynecologie obstetrique, HFR Fribourg. Fribourg: Hospital Cantonal, Switzerland.
36. Kim, S.H., Chae, H.D., & Kang, B.M. (2013). Update on the treatment of endometriosis. *Clin. Exp. Reprod. Med.*, 40 (2), 55-59.
37. Lee, D., Ki Kim, S., Ryeol Lee, J., & Chul Jee, B. (2020). Management of endometriosis-related infertility: Considerations and treatment options. *Clinton Exp. Reprod. Med.*, 47(1), 1-11.
38. Somigliana, E. (2008). IVF - ICSI outcome in women operated on for bilateral endometriomas. *Human Reproduction*, 23(7), 1526-1530.
39. Moreno-Sepulveda, J., Romeral, C., Nino, G., & Perez-Benavente, A (2022). The Effect of Laparoscopic Endometrioma Surgery on Anti-Mullerian Hormone: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. *JBRA Assisted Reproductive*, 26(1), 88-104. DOI: 10.5935/1518-0557.20210060.
40. Miquel, L., Preubert, L., Gnisci, A., Ressegueier, N., Pivano, A., & Perrin, J. Blandine Courbiere. Endometrioma ethanol sclerotherapy could increase IVF live birth rate in women with moderate-severe endometriosis.
41. Mendonca, G., Vilarino, F. Lima, Christofolini, D.M., Bianco, B., & Parente Barbosa, C. Aspiration and ethanol sclerotherapy to treat recurrent ovarian endometriomas prior to in vitro fertilization – a pilot study.
42. Cohen, A., Almog, B., & Tulandi, T. Sclerotherapy in the management of ovarian endometrioma: systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility.*

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

ENDOMETRIOSIS – ASSOCIATED INFERTILITY: NEW APPROACHES TO DIAGNOSTIC AND TREATMENT

©S. V. Khmil^{1,2}, T. B. Vizniak^{1,2}, M. S. Khmil^{1,2}, L. I. Romanchuk¹, I. Ya. Pidhaina^{1,2}

*1. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine¹
Medical Center "Professor Stefan Khmil's Clinic"²*

SUMMARY. Endometriosis is one of the most common diseases of the female reproductive system. Despite more than a hundred years since the first reports on this issue, some aspects of the etiology, pathogenesis, clinic, diagnosis, treatment and prevention of this disease continue to grow and remain the subject of scientific research.

The aim – to carry out an analysis regarding the impact of endometriosis on fertility and the use of assisted reproductive technologies in women suffering from this disease.

Material and Methods. 42 sources of modern scientific literature, including 35 foreign ones, have been analyzed. The bibliosemantic method has been used.

Results. Endometriosis continues to be the cause of a large number of diagnostic errors, despite the use of modern examination methods. Currently, there are no known ways to prevent endometriosis. Increased awareness, early suspicion, and early diagnosis and treatment can slow or stop the progression of the disease, as endometriosis can often have symptoms that mimic other conditions, making diagnosis difficult. Numerous schemes and methods of treatment of endometriosis patients with infertility, including at the stage of preparation for the program of assisted reproductive technologies (ART), cause discussions.

Conclusions. The issue of treatment of patients with endometriosis is complex and not covered completely nowadays. An individual scheme of examination and treatment should be developed for every single patient. There is no doubt that owing to the continuous research into mechanisms of pathogenesis, immunological and genetic bases of the disease, development of new methods of surgical treatment, schemes for correction of clinical manifestations of endometriosis and optimization of preventive measures will improve the effectiveness of therapy and increase the quality of life of patients.

KEY WORDS: endometriosis; infertility; assisted reproductive technologies.

Отримано 03.12.2022

Електронна адреса для листування: hmil@tdmu.edu.ua