DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00318

Обзор



Репродуктивные исходы женщин, страдающих аденомиоз-ассоциированным бесплодием

М.Р. Оразов $^{\bowtie 1}$, Л.М. Михалева 2 , М.Б. Хамошина 1 , Э.К. Баринова 1

- ¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;
- 2 Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына Φ ГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия
- [™]omekan@mail.ru

Аннотация

Актуальность. Выявление связи между аденомиозом и бесплодием, а также возможное преодоление их последствий являются одной из главных задач репродуктологии. Несмотря на то, что аденомиоз чаще выявляют у женщин позднего репродуктивного возраста, до сих пор не изучены вопросы, связанные с его влиянием на частоту наступления беременности. Также стоит отметить, что средний возраст наступление беременности среди женщин в развитых странах стремится к позднему репродуктивному возрасту, что вызывает больший интерес к проблеме аденомиоз-ассоциированного бесплодия. В этой статье мы представляем анализ литературных данных о влиянии аденомиоза на фертильность.

Цель. На основании анализа научных публикаций рассмотреть аденомиоз в качестве причины бесплодия с контраверсионных позиций и описать репродуктивные исходы у данной когорты пациенток.

Результаты. Проведен поиск литературы, публикаций из баз данных Pubmed, Embase и Cochran за последние 5 лет. Молекулярные исследования дали глубокое понимание патогенеза аденомиоза за последние несколько лет, но существует огромное расхождение между исследованиями in vitro и практикой. Радикальное лечение — абляция эндометрия и гистерэктомия, используемые для облегчения боли, вызванной аденомиозом, — исключает планирование беременности.

Заключение. Все еще остаются контраверсионными и дискуссионными вопросы, как долго следует откладывать беременность после лечения и улучшает ли гормональное лечение после операции исход фертильности. Несмотря на многочисленные исследования патогенеза снижения фертильности при аденомиозе, их результаты не коррелируют с лечением. Мы также пришли к выводу, что аденомиоз оказывает неблагоприятное влияние на клинические результаты экстракорпорального оплодотворения. Таким образом, очень важно изучить новые, более эффективные, безопасные и менее инвазивные стратегии ведения женщин с бесплодием вследствие аденомиоза. Ключевые слова: аденомиоз, бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение.

Для ципирования: Оразов М.Р., Михалева Л.М., Хамошина М.Б., Баринова Э.К. Репродуктивные исходы женщин, страдающих аденомиоз-ассоциированным бесплодием. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (9): 122–125. DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00318

Review

Reproductive outcomes of women suffering from adenomyosis-associated infertility

Mekan R. Orazov[™]1, Lyudmila M. Mikhaleva², Marina B. Khamoshina¹, Ebecha K. Barinova¹

- ¹ Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;
- ² Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia
- [™]omekan@mail.ru

Abstract

Relevance. The identification of the relationship between adenomyosis and infertility, as well as the possible overcoming of the consequences, is one of the main tasks of reproduction. Despite the fact that adenomyosis is more often detected in women of late reproductive age, issues related to its effect on the frequency of pregnancy have not yet been studied. It is also worth noting that the average age of pregnancy among women in developed countries tends to late reproductive age, which is of greater interest for solving the problems of adenomyosis-associated infertility. In this article we present an analysis of the literature data on the effect of adenomyosis on fertility.

Objective. Based on the analysis of scientific publications, to consider adenomyosis as a cause of infertility from a contraversion position and to describe the reproductive outcomes in this cohort of patients.

Results. A search of literature, publications from Pubmed, Embase and Cochran databases for the last 5 years has been carried out. Molecular studies have provided a deep understanding of the pathogenesis of adenomyosis over the past few years, but there is a huge discrepancy between in vitro research and practice. Radical treatment: endometrial ablation and hysterectomy, used to relieve pain caused by adenomyosis, exclude pregnancy planning.

Conclusion. Adenomyosis is a common gynecological disease with an unclear etiology that leads to impaired fertility. The presence of different approaches to the treatment of adenomyosis did not contribute to an increase in the effectiveness in achieving fertility. Since there is still the main problem – time. For example, how long should pregnancy be postponed after treatment and whether hormonal treatment improves the outcome of fertility after surgery, such questions still remain controversial and debatable. Despite numerous studies of the pathogenesis of fertility decline in adenomyosis, their results do not correlate with treatment. We also concluded that adenomyosis has an adverse effect on the clinical results of in vitro fertilization. This reduces the frequency of pregnancy and live birth and increases the frequency of miscarriages. Thus, it is very important to study new, more effective, safer and less invasive strategies for managing women with infertility due to adenomyosis.

 $\textbf{\textit{Key words:}} \ a denomyosis, infertility, assisted \ reproductive \ technology, in \ vitro \ fertilization.$

For citation: Orazov M.R., Mikhaleva L.M., Khamoshina M.B., Barinova E.K. Reproductive outcomes of women suffering from adenomyosis-associated infertility. Clinical review for general practice. 2023; 4 (9): 122–125 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00318

Актуальность

Аденомиоз - хорошо описанная в конце XIX в. нозология, которая до сих пор остается загадочной болезнью с серьезными последствиями для фертильности репродуктивного возраста [1]. Согласно Международной классификации болезней, аденомиоз входит в специфическую форму эндометриоза и определяется как эндометриоз матки. Однако, по последним исследованиям, имеется большое количество неоспоримых фактов, свидетельствующих о том, что аденомиоз можно отнести к отдельной нозологии, которая имеет отличие от наружного и экстрагенитального эндометриоза по патогенезу и морфологической структуре [2]. Находясь в тени глобальной и загадочной проблемы эндометриоза, аденомиоз не имеет достаточного внимания со стороны исследователей, несмотря на значимое воздействие на репродуктивное здоровье женщины. Аденомиоз дифференцируется как доброкачественное заболевание, при котором базальные эндометриальные железы и строма обнаруживаются в миометрии с реактивной гиперплазией окружающих гладкомышечных клеток [3]. Факторами риска развития аденомиоза являются раннее менархе, короткие менструальные циклы, ожирение, наличие в анамнезе депрессии [4-7]. Аденомиоз имеет разную симптоматику, однако следует также учитывать, что у 1/3 пациенток аденомиоз протекает бессимптомно [8-10]. В большинстве исследований, посвященных поиску связи между аденомиозом и бесплодием, описывается потенциальная проблема его частой ассоциации с такими заболеваниями, как эндометриоз и миома матки, которые сами по себе являются причиной инфертильности. Особенно часто в клинической практике встречается сочетание аденомиоза с эндометриозом (54-90%) [11, 12]. Таким образом, возникает предубеждение, что в подобных ситуациях первопричиной бесплодия можно считать эндометриоз, а не аденомиоз. Данному утверждению противоречит эксперимент, проведенный около 20 лет назад американскими учеными на бабуинах с предварительным тотальным исключением эндометриоза. Ими было продемонстрировано, что гистологически верифицированный аденомиоз может являться единственной причиной бесплодия у приматов [13]. У женщин, подвергающихся вспомогательным репродуктивным технологиям (ВРТ), распространенность аденомиоза составляет от 20 до 25% [14], тогда как у женщин с эндометриозом в анамнезе процент широко варьирует от 20 до 80% [15, 16]. Данные ультразвуковых исследований показывают 20,9% распространенность сонографических признаков аденомиоза в общей популяции [17], тогда как в гистологических отчетах после гистерэктомии цифры колеблются от 10 до 35% [18, 19]. Однако необходимы единые диагностические критерии как в гистопатологии, так и в визуализации, чтобы стандартизировать диагноз и иметь надежные обновленные данные.

Остается нерешенным вопрос влияния аденомиоза на достижение клинической беременности с последующим благоприятным исходом. Недавние исследования

доказали, что аденомиоз негативно влияет на ВРТ, беременность и роды, а также повышает риск невынашивания беременности. Нужно отметить, что аденомиоз повышает риск акушерских осложнений, таких как преждевременные роды и преждевременный разрыв плодных оболочек [20, 21]. Было предложено несколько причин этого, включая нарушение маточнотрубного транспорта, снижение функции сперматозоидов из-за высокого уровня оксида азота в полости матки, нарушение имплантации, изменение сократительной способности матки и многие другие [1, 22]. Согласно литературным данным, исходы ВРТ у пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием носят вариабельный характер и имеют контраверсионные взгляды.

Репродуктивные исходы женщин, страдающих аденомиоз-ассоциированным бесплодием с позиции версии и контраверсии

Результаты исследований, посвященных влиянию ВРТ, таких как экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) и перенос эмбрионов и интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов (ИКСИ), на частоту наступления беременности у пациенток с аденомиозом, показали противоречивые результаты [23]. V. Mijatovic и др. не наблюдали существенных различий в частоте наступления клинической беременности у пациенток с аденомиозом и бесплодных женщин с доказанным эндометриозом, которым предварительно проводилось медикаментозное лечение, по сравнению с контрольной группой [24]. Кроме того, V. Thalluri и др. заметили статистически значимо более низкие показатели клинической беременности у пациенток, подвергшихся ЭКО с аденомиозом, несмотря на протокол стимуляции гонадотропин-рилизинг-гормоном (ГнРГ) [25]. Напротив, M. Costello и др. не наблюдали нарушения фертильности среди пациенток с аденомиозом, получавших ГнРГ во время ЭКО-ИКСИ [26]. Наконец, Р. Vercellini и др. опубликовали метаанализ, подтверждающий негативное влияние аденомиоза на исходы ЭКО-ИКСИ, ухудшающее частоту наступления клинической беременности и имплантации и повышающее риск потери беременности на ранних сроках [27]. Аденомиоз был фактором риска, снижающим частоту имплантации и наступления клинической беременности, а также увеличивающим риск потери беременности на ранних сроках [1]. Chiang и др. предположили связь между частотой спонтанных абортов и дисфункцией зоны соединения (3С) матки у бесплодных пациенток, подвергающихся ЭКО, и обнаружили, что частота спонтанных абортов была выше у женщин с диффузно увеличенной маткой по данным ультразвуковых исследований без отчетливых маточных масс по сравнению с женщинами с нормальной маткой. Однако их показатели беременности не были статистически значимыми. Piver и др. также предположили, что МРТ-оценка толщины ЗС является лучшим отрицательным прогностическим фактором неудачи имплантации, а увеличение диаметра

3С обратно пропорционально частоте имплантации [28]. Было обнаружено, что отторжение имплантации было высоким, когда средняя ЗС превышала 7 мм [29]. Согласно исследованию J.-Y. Kwack и др. (2018 г.), 11 из 116 пациенток пробовали ВРТ, и среди этих 11 пациенток пять успешно забеременели. Среднее число ВРТ составило 1,9 попытки. Процент пациенток, которые пробовали ВРТ, составил всего 9,48%. Число случаев естественного зачатия составило пять. У трех пациенток был диагностирован самопроизвольный аборт в раннем сроке гестации. Семь из десяти пациенток, которые забеременели, родили в среднем в 36 нед гестации путем кесарева сечения, и у одной из них были роды близнецами. Тем не менее большинство пациенток на фоне проводимого лечения, которые не пытались забеременеть, были удовлетворены облегчением менструальных симптомов, которые нарушили качество их жизни [30]. В многоцентровом иранском исследовании из 103 пациенток 55,34% имели бесплодие, 16,50% - с недостаточностью ЭКО, 8,74% – с повторным абортом и 19,42% – с аномальным маточным кровотечением. Из 70 пациенток, которые пытались забеременеть естественным путем (n=21) или путем ВРТ (n=49), 30% достигли клинической беременности, 16 беременностей привели к доношенному живорождению, у 5 (28%) пациенток отмечены повторные неудачи ЭКО и аборты – у 4 (19%) пациенток [31].

К сожалению, не существует специального лечения для пациенток с аденомиозом, которые хотят сохранить свою матку или фертильность [32]. Индивидуальный

подход и комбинированное лечение: лапароскопия, лечение ГнРГ и ЭКО, – могут ускорить процесс достижения положительного эффекта [33].

Заключение

Аденомиоз является распространенным гинекологическим заболеванием с неясной этиологией, которое приводит к нарушению фертильности. Наличие различных подходов к лечению аденомиоза не способствовало увеличению эффективности в достижении фертильности, так как остается главная проблема – время. Все еще остаются контраверсионными и дискуссионными вопросы, как долго следует откладывать беременность после лечения и улучшает ли гормональное лечение после операции исход фертильности. Несмотря на многочисленные исследования патогенеза снижения фертильности при аденомиозе, их результаты не коррелируют с лечением. Мы также пришли к выводу, что аденомиоз оказывает неблагоприятное влияние на клинические результаты ЭКО. Это снижает частоту наступления беременности и живорождения и увеличивает частоту выкидышей. Таким образом, очень важно изучить новые, более эффективные, безопасные и менее инвазивные стратегии ведения женщин с бесплодием вследствие аденомиоза.

Конфликти интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests. Финансирование. Статья подготовлена без финансовой поддержки Financing. The article was prepared without financial support

Литература / References

- Szubert M, Koziróg E, Olszak O et al. Adenomyosis and Infertility-Review of Medical and Surgical Approaches. Int J Environ Res Public Health 2021; 18 (3): 1235. DOI: 10.3390/ijerph18031235. PMID: 33573117; PMCID: PMC7908401.
- Габидуллина Р.И., Купцова А.И., Кошельникова Е.А. и др. Аденомиоз: клинические аспекты, влияние на фертильность и исходы беременности. Гинекология. 2020; 22 (4): 55-61. DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200264
 - Gabidullina R.I., Kuptsova A.I., Koshel'nikova E.A. et al. Adenomioz: klinicheskie aspekty, vliianie na fertil'nost' i iskhody beremennosti. Ginekologiia. 2020; 22 (4): 55–61. DOI: 10.26442/20795696. 2020.4.200264 (in Russian).
- 3. Younes G, Tulandi T. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis. Fertil Steril 2017; 108 (3): 483–490.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.025. PMID: 28865548.
- Tan J, Yong P, Bedaiwy MA. A critical review of recent advances in the diagnosis, classification, and management of uterine adenomyosis. Curr Opin Obstet Gynecol 2019; 31 (4): 212–21. DOI: 10.1097/GCO. 0000000000000555
- Chang WH, Wang KC, Lee NR et al. Reproductive performance of severely symptomatic women with uterine adenomyoma who wanted preservation of the uterus and underwent combined surgical-medical treatment. Taiwan J Obstet Gynecol 2013; 52: 39-45. DOI: 10.1016/j.tjog.2013.01.007
- Dai Z, Feng X, Gao L, Huang M. Local excision of uterine adenomyomas: A report of 86 cases with follow-up analyses. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2012; 161: 84–7. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2011.11.028
- Osada H, Silber S, Kakinuma T et al. Surgical procedure to conserve the uterus for future pregnancy in patients suffering from massive adenomyosis. Reprod Biomed Online 2011; 22: 94–9. DOI: 10.1016/j.rbmo.2010.09.014

- Vannuccini S, Petraglia F. Recent advances in understanding and managing adenomyosis. F1000Res 2019; 8: F1000 Faculty Rev-283. DOI: 10.12688/f1000research.17242.1. PMID: 30918629; PMCID: PMC6419978.
- Takeuchi H, Kitade M, Kikuchi I et al. Diagnosis, laparoscopic management, and histopathologic findings of juvenile cystic adenomyoma: A review of nine cases. Fertil Steril 2010; 94: 862–8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.05.010
- Nishida M, Takano K, Arai Y et al. Conservative surgical management for diffuse uterine adenomyosis. Fertil Steril 2010; 94: 715–9. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.03.046
- Khan KN, Fujishita A, Mori T. Pathogenesis of Human Adenomyosis: Current Understanding and Its Association with Infertility. J Clin Med 2022; 11 (14): 4057. DOI: 10.3390/jcm11144057
- Bourdon M, Santulli P, Bordonne C et al. Presence of adenomyosis at MRI reduces live birth rates in ART cycles for endometriosis. Hum Reprod 2022; 37 (7): 1470–9. DOI: 10.1093/humrep/deaco83
- Barrier BF, Malinowski MJ, Dick EJJr et al. Adenomyosis in the baboon is associated with primary infertility. Fertil Steril 2004; 82 (Suppl. S3): 1091–4.
- Puente JM, Fabris A, Patel J et al. Adenomyosis in infertile women: prevalence and the role of 3D ultrasound as a marker of severity of the disease. Reprod Biol Endocrinol 2016; 14 (1): 60. DOI: 10.1186/s12958-016-0185-6
- Di Donato N, Montanari G, Benfenati A et al. Prevalence of adenomyosis in women undergoing surgery for endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2014; 181: 289–93. DOI: 10.1016/j.ejo-grb.2014.08.016
- Eisenberg VH, Arbib N, Schiff E et al. Sonographic Signs of Adenomyosis Are Prevalent in Women Undergoing Surgery for Endometriosis and May Suggest a Higher Risk of Infertility. Biomed Res Int 2017; 2017; 8967803. DOI: 10.1155/2017/8967803

- Naftalin J, Hoo W, Pateman K et al. How common is adenomyosis? A
 prospective study of prevalence using transvaginal ultrasound in a gynaecology clinic. Hum Reprod 2012; 27 (12): 3432-9. DOI:
 10.1093/humrep/des332
- Naftalin J, Hoo W, Pateman K et al. Is adenomyosis associated with menorrhagia? Hum Reprod 2014; 29 (3): 473-9. DOI: 10.1093/humrep/det451
- Abbott JA. Adenomyosis and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-A)-Pathogenesis, diagnosis, and management. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2017; 40: 68–81. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2016.09.006
- 20. Vigano P, Corti L, Berlanda N. Beyond infertility: Obstetrical and postpartum complications associated with endometriosis and adenomyosis. Fertil Steril 2015; 104: 802–12. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.08.030
- Buggio L, Monti E, Gattei U et al. Adenomyosis: Fertility and obstetric outcome. A comprehensive literature review. Minerva Ginecol 2018; 70: 295–302.
- Vannuccini S, Tosti C, Carmona F et al. Pathogenesis of adenomyosis: An update on molecular mechanisms. Reprod Biomed Online 2017; 35: 592–601. DOI: 10.1016/j.rbmo.2017.06.016
- 23. Kishi Y, Yabuta M, Taniguchi F. Who will benefit from uterus-sparing surgery in adenomyosis-associated subfertility? Fertil Steril 2014; 102: 802–7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.05.028
- Mijatovic V, Florijn E, Halim N et al. Adenomyosis has no adverse effects on IVF/ICSI outcomes in women with endometriosis treated with long-term pituitary down-regulation before IVF/ICSI. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010; 151: 62-5. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2010.02.047
- Thalluri V, Tremellen KP. Ultrasound diagnosed adenomyosis has a negative impact on successful implantation following GnRH antagonist IVF treatment. Hum Reprod 2012; 27: 3487–92. DOI: 10.1093/humrep/des305

- Costello MF, Lindsay K, McNally G. The effect of adenomyosis on in vitro fertilisation and intra-cytoplasmic sperm injection treatment outcome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011; 158: 229–34. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2011.04.030
- Vercellini P, Consonni D, Dridi D et al. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: A systematic review and meta-analysis. Hum Reprod 2014; 29: 964–77. DOI: 10.1093/humrep/deu041
- 28. Harada T, Khine YM, Kaponis A et al. The Impact of Adenomyosis on Women's Fertility. Obstet Gynecol Surv 2016; 71 (9): 557–68. DOI: 10.1097/OGX.0000000000000346. PMID: 27640610; PMCID: PMC5049976.
- Maubon A, Faury A, Kapella M et al. Uterine junctional zone at magnetic resonance imaging: a predictor of in vitro fertilization implantation failure. J Obstet Gynaecol Res 2010; 36: 611–8.
- Kwack JY, Kwon YS. Conservative surgery of diffuse adenomyosis with TOUA: Single surgeon experience of one hundred sixteen cases and report of fertility outcomes. Kaohsiung J Med Sci 2018; 34: 290–4. DOI: 10.1016/j.kjms.2017.12.008
- Saremi A, Bahrami H, Salehian P et al. Treatment of adenomyomectomy in women with severe uterine adenomyosis using a novel technique. Reprod Biomed Online 2014; 28: 753-60. DOI: 10.1016/j.rb-mo.2014.02.008
- Vannuccini S, Petraglia F. Recent advances in understanding and managingadenomyosis. F1000Research 2019; 8. DOI: 10.12688/f1000research.17242.1
- 33. Sõritsa D, Saare M, Laisk-Podar T et al. Pregnancy rate in endometriosis patients according to the severity of the disease after using a combined approach of laparoscopy, GnRH agonist treatment and in vitro fertilization. Gynecol Obstet Investig 2015; 79: 34-9. DOI: 10.1159/000365329

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536

Михалева Людмила Михайловна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X

Хамошина Марина Борисовна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: khamoshina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1940-4534

Баринова Эбеча Кебедовна – аспирантка каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: barinovaek@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-8282-6508

Поступила в редакцию: 02.10.2023 Поступила после рецензирования: 12.10.2023 Принята к публикации: 26.10.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Mekan R. Orazov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536

Lyudmila M. Mikhaleva – Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Centre of Surgery. E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X

Marina B. Khamoshina – Dr. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: khamoshina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1940-4534

Ebecha K. Barinova – Postgraduate Student, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: barinovaek@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-8282-6508

Received: 02.10.2023 Revised: 12.10.2023 Accepted: 26.10.2023