

УДК 618.145-007.415-08:618.177-089.888.11

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD72255>

Сравнительная эффективность лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с различными формами эндометриоза и его сочетанием с синдромом поликистозных яичников

А.А. Маколкин¹, А.С. Калугина²¹ ООО «Дельта фертилити клиник», Санкт-Петербург, Россия;² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Цель — исследовать влияние различных форм эндометриоза и его сочетания с синдромом поликистозных яичников на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий в зависимости от овариальной стимуляции.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное обследование, проанализированы исходы 241 цикла вспомогательных репродуктивных технологий. Все пациентки были разделены на три сопоставимые группы: группа А — пациентки с эндометриозом (85 циклов), группа Б — пациентки с сочетанием эндометриоза и синдрома поликистозных яичников (53 цикла), группа сравнения — пациентки с трубно-перитонеальным бесплодием (103 цикла). Дополнительно выделены: подгруппа А1 с I/II стадией эндометриоза (по ASRM) — 50 случаев (58,82 %) и подгруппа А2 с III/IV стадией эндометриоза — 35 случаев (41,18 %). На первом этапе оценивали анамнез, результаты клинико-лабораторных исследований. На втором этапе выполняли оперативное лечение в объеме лапарогистероскопии, определяли стадию эндометриоза, наличие сопутствующей патологии. На третьем этапе осуществляли терапию бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий.

Результаты. Доза препаратов фолликулостимулирующего гормона была максимальной у пациенток группы А2 при проведении овариальной стимуляции с применением агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона ($2230,80 \pm 614,09$ МЕ) и минимальной в группе пациенток А1 при стимуляции с применением антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона ($1171,43 \pm 547,42$ МЕ). Частота наступления беременности в расчете на перенос эмбрионов в группе А1, в которой стимуляцию проводили с применением агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона, была максимальной и составила 50 %, что было выше, чем в группе сравнения, — 42,72 %. Минимальная частота наступления беременности наблюдалась в группе А2 при стимуляции с использованием антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона. Самая высокая частота родов отмечена при стимуляции с применением агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона в группе А1 (40,48 %), напротив, при стимуляции с использованием антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона в группах А1 и А2 все беременности прервались.

Заключение. В нашем исследовании мы получили подтверждение, что распространенные формы эндометриоза сопряжены с уменьшением эффективности лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий, при этом минимальные формы эндометриоза не влияют на исходы циклов вспомогательных репродуктивных технологий. Выявлена тенденция отрицательного воздействия стимуляции овуляции с использованием антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона на исходы экстракорпорального оплодотворения, в том числе у пациенток с сочетанием эндометриоза и синдрома поликистозных яичников. Однако в связи с небольшой выборкой необходимо продолжать исследования в указанном направлении.

Ключевые слова: наружный генитальный эндометриоз; синдром поликистозных яичников; бесплодие; экстракорпоральное оплодотворение.

Как цитировать:

Маколкин А.А., Калугина А.С. Сравнительная эффективность лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с различными формами эндометриоза и его сочетанием с синдромом поликистозных яичников // Журнал акушерства и женских болезней. 2022. Т. 71. № 1. С. 35–46. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD72255>

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD72255>

Comparative effectiveness of infertility treatment using assisted reproductive technologies in patients with various forms of endometriosis and its combination with polycystic ovary syndrome

Alexander A. Makolkin¹, Alla S. Kalugina²

¹ Delta Fertility Clinic Ltd., Saint Petersburg, Russia;

² Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

AIM: The purpose of this study is to investigate the influence of various forms of endometriosis and its combination with PCOS on the outcome of assisted reproductive technology programs (ART) with relation to ovarian stimulation.

MATERIALS AND METHODS: During a retrospective examination, we analyzed the results of 241 ART cycles. All patients were divided into three groups: group A: endometriosis (85 ART cycles); group B: combination with PCOS (53 ART cycles), comparison group with tuboperitoneal infertility (103 ART cycles). Group A was subdivided into subgroup A1 with stage I / II endometriosis (50 cases, 58.82%) and subgroup A2 with stage III / IV endometriosis (35 cases, 41.18%). At the first stage of the study, we evaluated the anamnesis and the results of clinical and laboratory tests. During the second stage, we performed laparo- and hysteroscopy surgeries and determined the stage of endometriosis as well as the presence of concomitant pathologies. At the third stage, we performed infertility treatment using ART.

RESULTS: The highest FSH dose was employed in group A2 with the ovarian stimulation performed with GnRH-a: 2230.80 ± 614.09 IU. The minimal dose was used for group A1 (stimulation with antGnRH): 1171.43 ± 547.42 IU. The highest pregnancy rate per embryo transfer (PR) was detected in group A1 with the use of GnRH-a (50%), higher than in the comparison group (42.72%). The minimal PR (14.29%) was found in group A2 (stimulation with antGnRH). Live Birth Rate (LBR) was higher in A1 patients stimulated with GnRH-a (40.48%), while with the use of antGnRH, all pregnancies terminated in both groups A1 and A2.

CONCLUSIONS: Our study confirmed that common forms of endometriosis are associated with a decrease in the effectiveness of infertility treatment using ART, but minimal forms of endometriosis do not affect the outcomes of ART cycles. The study revealed a negative impact of an ovarian stimulation protocol with the use of antGnRH on IVF outcomes including patients with the combination of endometriosis and PCOS. However, the small number of cases studied dictates further research to be conducted in this field.

Keywords: endometriosis; polycystic ovary syndrome; infertility; *in vitro* fertilization.

To cite this article:

Makolkin AA, Kalugina AS. Comparative effectiveness of infertility treatment using assisted reproductive technologies in patients with various forms of endometriosis and its combination with polycystic ovary syndrome. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2022;71(1):35–46. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD72255>

Received: 27.06.2021

Accepted: 12.11.2021

Published: 28.02.2022

ОБОСНОВАНИЕ

Эндометриоз — одно из наиболее распространенных заболеваний, ассоциированных с бесплодием. Его выявляют у 10–15 % женщин репродуктивного возраста [1], и до 53,06 % женщин с бесплодием страдают эндометриозом [2].

Одним из способов лечения таких пациенток являются методы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). По данным Американского общества вспомогательных репродуктивных технологий (Society for Assisted Reproductive Technology — SART), количество обращений пациенток с эндометриозом неуклонно растет год от года [3]. Так, по данным регистра, в 2014 г. на территории США было проведено 189 347 циклов ВРТ, из них 5271 — с участием пациенток с эндометриозом; в 2015 г. — 214 835 и 5477 соответственно. Подобная тенденция сохранилась и в последующие годы: в 2018 г. из 275 786 всех циклов ВРТ зарегистрировано 6636 случая с эндометриозом.

Показаниями для применения ВРТ у пациенток с бесплодием, ассоциированным с эндометриозом, Европейское общество репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) считает нарушение вследствие развития эндометриоза анатомии малого таза и/или функции маточных труб. Причем основной целью хирургического вмешательства в таких ситуациях должно быть не только воздействие (абляция, эксцизия) на эндометриотические поражения, но и восстановление нормальных как анатомо-физиологических взаимоотношений органов малого таза, так и функций органов малого таза [4].

Мнения специалистов о влиянии эндометриоза на исходы циклов ВРТ разнятся. В последние годы все больше исследователей заявляют о зависимости наступления беременности и ее исходов от степени выраженности эндометриоза. J. Horton и соавт. в своем метаанализе подтвердили, что эндометриоз приводит к снижению количества полученных при пункции фолликулов ооцитов и частоты оплодотворения. Более легкие формы эндометриоза чаще всего влияют на оплодотворение (ОШ 0,77, ДИ 0,63–0,93) и более ранние процессы имплантации (ОШ 0,76, ДИ 0,62–0,93), снижая эти показатели. По ASRM, III и IV стадии эндометриоза отрицательно сказываются на всех этапах оплодотворения, культивирования и имплантации [5].

Причины же влияния эндометриоза на фертильность широко обсуждаются и изучаются, но пока недостаточно ясны. Возможно, эндометриоз негативно воздействует на фолликулогенез через изменения оксидативного стресса у этой категории пациенток. Кроме того, причиной могут быть иммунные нарушения, изменения микроокружения фолликула, перитонеальной среды, снижение эндометриальной рецептивности.

Выявлена прямая корреляционная связь между степенью выраженности эндометриоза и частотой

встречаемости сочетания различной гинекологической патологии. Так, ассоциации гинекологических заболеваний в 4 раза выше у пациенток с бесплодием, обусловленным эндометриозом III–IV стадий [по ASRM (AFS)] [6], в сравнении с группой пациенток с эндометриозом I–II стадий [7].

Широко распространено суждение о невозможности сочетания эндометриоза и синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) у одной пациентки. В последнее время появилась гипотеза о том, что эндометриоз и СПКЯ представляют собой диаметрально противоположные результаты вариаций в развитии и активности оси гипоталамус – гипофиз – гонады [8]. Тем не менее, несмотря на продолжающиеся дискуссии, в литературе встречаются подтверждения возможности сочетания наружного генитального эндометриоза и СПКЯ у одной пациентки. Частота бессимптомного эндометриоза, который обнаруживают у пациенток с СПКЯ при лапароскопическом дреллинге яичников, колеблется в пределах 7,7–16,9 % [9]. При этом превалирует количество «малых» форм эндометриоза (I и II стадии по классификации rASRM). K. Holoch и соавт. опубликовали данные, исходя из которых у 71,5 % женщин с СПКЯ, перенесших лапароскопию, обнаружен эндометриоз. У 40 % выявлена I стадия (по rASRM), у 41 % — II стадия, у 12 % — III стадия и только 7 % пациенток — IV стадия [10]. Однако другие авторы считают такую частоту встречаемости значительно завышенной и связывают это прежде всего с включением в исследование пациенток с клиническими проявлениями эндометриоза, которым изначально необходимо проведение лапароскопии для его терапии.

Правильному прогнозу эффективности дальнейшего лечения способствует морфологическое подтверждение диагноза, которое возможно только при гистологическом исследовании операционного материала [11–16].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное обследование, проанализированы исходы 241 цикла ВРТ у пациенток, проходивших лечение в клинике АВА-ПЕТЕР (Санкт-Петербург) с 2013 по 2017 г. Пациенты были обследованы в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ № 107н от 30.08.2012 «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».

Дизайн включал три этапа.

На первом этапе оценивали данные анамнеза, результаты клинических и лабораторных исследований. На втором этапе выполняли оперативное лечение в объеме лапарогистероскопии, во время которого определяли стадию эндометриоза в соответствии с классификацией ASRM, наличие сопутствующей патологии. Диагноз подтверждали гистологически. Сопутствующий СПКЯ определяли по критериям Роттердамского консенсуса

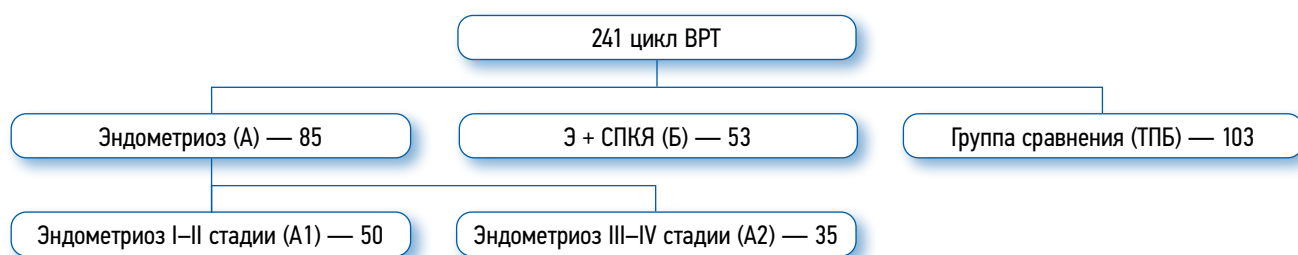


Рисунок. Группы пациенток. ВРТ — вспомогательные репродуктивные технологии; Э — эндометриоз; СПКЯ — синдром поликистозных яичников; ТПБ — трубно-перитонеальное бесплодие. А, Б, А1 и А2 — группы и подгруппы исследования

ESHRE-ASRM 2003 г. (два из трех: клинический или биохимический критерий — гиперандрогения, дисфункция овуляции или мультифолликулярные яичники при ультразвуковом исследовании) [17]. На третьем этапе осуществляли терапию бесплодия методами ВРТ с проведением контролируемой овариальной стимуляции, получением и оплодотворением ооцитов, оценкой количества и качества полученных гамет и эмбрионов, перенос эмбрионов в полость матки и прогнозировали исход лечения.

Было проведено ретроспективное когортное исследование на основании анализа собственных данных (см. рисунок).

Все пациентки были разделены на три группы: группу А — пациентки с эндометриозом (85 циклов ВРТ), группу Б — пациентки с сочетанием эндометриоза и СПКЯ (53 цикла ВРТ) и группу сравнения — пациентки с трубно-перитонеальным бесплодием (103 цикла ВРТ).

Группа А была разделена в соответствии с классификацией ASRM на подгруппу А1 — пациентки с I или II стадией эндометриоза (50 случаев — 58,82 %) и подгруппу А2 — пациентки с III или IV стадией эндометриоза (35 случаев — 41,18 %).

В указанных подгруппах также диагностировали эндометриомы. При этом с увеличением степени выраженности эндометриоза частота встречаемости эндометриом возрастала (табл. 1).

Следует отметить, что мы руководствовались классификацией ASRM (AFS) как основным международным инструментом для описания эндометриоза, несмотря на ее недостатки, а именно то, что она не учитывает инфильтративный эндометриоз [18]. Оценку в соответствии с классификацией ENZIAN, предложенной J. Keckstein [19], в настоящей работе не проводили.

В группе Б у 48 (90,57 %) пациенток была установлена I или II стадия эндометриоза и только у 5 (9,43 %) — III или IV стадия.

Основные критерии включения в исследование:

- отсутствие в настоящее время и в анамнезе злокачественных заболеваний;
- наличие показаний и отсутствие противопоказаний в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ № 107н от 30.08.2012;
- возраст 22–40 лет;
- гистологически подтвержденный эндометриоз;
- установленная стадия эндометриоза;
- соответствие пациенток с эндометриозом критериям Роттердамского консенсуса ESHRE-ASRM 2003 г.;
- перенос эмбрионов в полость матки в «свежем» цикле;
- подписанное информированное согласие супругов на лечение и участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование:

- наличие противопоказаний к проведению ВРТ в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ № 107н от 30.08.2012;
- ожирение;
- наличие у партнера тяжелой формы патоспермии (включая азооспермию).
- миома матки;
- ВРТ с донорской яйцеклеткой и/или применение программ суррогатного материнства.

Критерии исключения из исследования:

- осложнение лечения методами ВРТ, отказ от переноса в «свежем» цикле (кровотечение, воспаление, тяжелые формы синдрома гиперстимуляции яичников);
 - отказ от продолжения лечения/участия в программе.
- Перед включением в исследование все пары проходили стандартное обследование в амбулаторных условиях: применяли обязательные, специальные методы и выполняли обследование по медицинским показаниям.

Для прогнозирования ответа яичников на овариальную стимуляцию в циклах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) исследовали овариальный резерв. Наиболее

Таблица 1. Частота выявления эндометриом

Группа	Односторонние эндометриомы, % (n)	Двусторонние эндометриомы, % (n)	Всего, % (n)
А1 — эндометриоз I–II стадий (n = 50)	32 % (16)	4 % (2)	36 % (18)
А2 — эндометриоз III–IV стадий (n = 35)	65,71 % (23)	5,71 % (2)	71,42 % (25)

Таблица 2. Общая характеристика групп

Параметр	Эндометриоз			Э + СПКЯ (Б)	ТПБ
	I–II (A1)	III–IV (A2)	Всего (A)		
Количество циклов	50	35	85	53	103
Возраст, лет	33,72 ± 4,49	32,29 ± 4,3	33,13 ± 4,44	31,26 ± 3,24	33,89 ± 4,32
ИМТ	22,54 ± 3,5	22,24 ± 4,23	22,42 ± 3,8	23,2 ± 3,91	23,14 ± 4,34
КАФ	12,69 ± 4,08	7,14 ± 3,56	9,92 ± 3,82	14,75 ± 5,87	13,41 ± 5,23
АМГ, пг/мл	2,16 ± 2,58	2,44 ± 2,72	2,29 ± 2,62	5,60 ± 4,65	2,69 ± 2,37

Примечание. Э — эндометриоз; СПКЯ — синдром поликистозных яичников; ТПБ — трубно-перитонеальное бесплодие; ИМТ — индекс массы тела; КАФ — количество антральных фолликулов; АМГ — антимюллеров гормон.

применимы в клинической практике определение количества антральных фолликулов (КАФ) в яичниках и уровня антимюллерова гормона (АМГ) в сыворотке крови, что связано со значительно большей корреляцией с количеством примордиальных фолликулов по сравнению с другими маркерами [20].

АМГ в основном экспрессируется в гранулезных клетках небольших фолликулов диаметром до 8 мм. Таким образом, уровень АМГ соответствует количеству антральных фолликулов в яичниках. Сообщается о положительной связи уровня АМГ с частотой наступления беременности после ЭКО. Примечательно, что чем выше уровень АМГ, тем больше ооцитов и, как следствие, эмбрионов получается за цикл овариальной стимуляции, что коррелирует с частотой наступления беременности [21, 22].

Определение уровня КАФ, как и АМГ, при оценке овариального резерва служит прямым маркером ответа яичников на стимуляцию [23, 24]. Преимущество КАФ перед АМГ состоит в том, что при ультразвуковом исследовании функционального резерва яичников возможно оценить расположение яичников, наличие кист (в том числе эндометриом) и других поражений (например, наличие гидросальпинксов, миом, полипов полости матки).

Уровень АМГ определяли на 2–3-й день менструального цикла методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Достоверных различий в группах по возрасту, индексу массы тела не было. Отмечался несколько более высокий уровень АМГ в группе с сочетанием эндометриоза и СПКЯ (табл. 2), что, по всей видимости, связано с тем, что СПКЯ характеризуется увеличением числа овариальных фолликулов на всех стадиях развития. Причем более выражено увеличение количества преантральных и ранних антральных фолликулов, которые в первую очередь производят АМГ [25].

КАФ определяли с использованием влажлищного датчика ультразвукового аппарата Flex Focus 400 (BK Medical, Дания) в ранней фолликулярной фазе в соответствии с общепринятой методикой [26]. Обращает на себя внимание снижение КАФ в группе пациенток с эндометриозом (более низкие значения — 7,14 ± 3,56 в подгруппе A2), что соответствует опубликованным данным [27].

Все хирургические операции выполнены лапарогистероскопическим доступом с применением эндоскопического оборудования и инструментов фирм KARL STORZ (Германия), Aescular (Германия) и ERBE (Германия).

Оперативное лечение пациенток проводили в плановом порядке, одномоментно в два этапа. Во время первого этапа (лапароскопического) оценивали состояние внутренних органов и стадийность эндометриоза, устанавливали клинический диагноз, определяли адекватный объем оперативного лечения (в том числе дреллинг яичников с биопсией). На втором этапе проводили гистероскопию.

Весь материал, удаленный во время операции, подвергали патоморфологическому исследованию для гистологической верификации диагноза.

Хирургических осложнений во время операций и в послеоперационном периоде отмечено не было.

Последующее лечение бесплодия методами ВРТ проводили в соответствии с утвержденными нормами и правилами [28].

Соблюдали общепринятые протоколы с антагонистами (антГнРГ) и агонистами (аГнРГ) гонадотропин-рилизинг-гормона. Пациенток распределяли на группы в соответствии с протоколом стимуляции ретроспективно, в случайном порядке (табл. 3).

Как видно из табл. 3, в группе пациенток с эндометриозом подавляющее количество циклов проведено по протоколам с аГнРГ — 82,35 %. Высокая частота протоколов с аГнРГ была и в контрольной группе пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием — 72,82 %. В группе Б превалировали схемы стимуляции с использованием антГнРГ — 60,38 %. Протокол выбирали исходя из предполагаемой результативности циклов и вероятности возникновения осложнений.

К. Kolanska и соавт. установили, что использование у пациенток с эндометриозом в протоколах контролируемой овариальной стимуляции препаратов аГнРГ способствует повышению частоты наступления беременности (ЧНБ) в расчете на перенос эмбрионов по сравнению с протоколами с антГнРГ [29]. При сравнимой ЧНБ в случае протоколов с антГнРГ у женщин с СПКЯ значительно снижается риск возникновения синдрома гиперстимуляции

Таблица 3. Характеристика групп в соответствии с протоколом овариальной стимуляции

Параметр	Эндометриоз			Э + СПКЯ (Б)	ТПБ
	I–II (A1)	III–IV (A2)	Всего (A)		
Количество циклов	50	35	85	53	103
Протоколы с аГнРГ, % (n)	84 % (42)	80 % (28)	82,35 % (70)	39,62 % (21)	72,82 % (75)
Протоколы с антГнРГ, % (n)	16 % (8)	20 % (7)	17,65 % (15)	60,38 % (32)	27,18 % (28)

Примечание. Э — эндометриоз; СПКЯ — синдром поликистозных яичников; аГнРГ — агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона; антГнРГ — антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона; ТПБ — трубно-перитонеальное бесплодие.

яичников (ОР 0,53, 95 % ДИ 0,30–0,95) [30]. В этом же исследовании показано, что в «общей» группе пациенток частота прогрессирующей беременности была ниже после использования протоколов с антГнРГ, чем после длинных протоколов с аГнРГ (ОР 0,89, 95 % ДИ 0,82–0,96, $I^2 = 0\%$), что объясняет выбор подобного протокола у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием.

Для стимуляции овуляции применяли фоллитропины альфа и бета, менотропины, трипторелин, ганиреликс. В качестве триггера финального созревания ооцитов использовали хорионгонадотропин альфа. Поскольку критерии для определения необходимой стартовой дозы фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) четко не определены, дозу выбирали индивидуально с учетом анамнеза, возраста пациенток и показателей овариального резерва. У пациенток с предполагаемым гиперответом яичников и, как следствие, высоким риском развития синдрома гиперстимуляции яичников применяли более низкие дозы гонадотропинов [31], пациенткам с прогнозируемым гипоответом назначали более высокие дозы препаратов ФСГ.

Препараты ФСГ вводили со 2–3-го дня менструального цикла. Рост фолликулов контролировали с помощью ультразвукового мониторинга в зависимости от динамики роста фолликулов. При достижении не менее чем двумя фолликулами диаметра 17 мм назначали триггер финального созревания ооцитов — рекомбинантный хорионгонадотропин альфа в дозе 6500 МЕ (250 мкг). Через 36 ч после введения триггера под ультразвуковым контролем выполняли трансвагинальную пункцию фолликулов диаметром более 14 мм.

Полученные ооциты оплодотворяли через 39–40 ч после введения триггера в среде для IVF (Origio). Метод оплодотворения выбирали в соответствии с показателями спермограммы в день пункции. Эмбрионы культивировали в индивидуальных каплях одноступенчатой среды CSCM-C (Irvine Scientific) при сниженном содержании кислорода (5 %) в планшетных настольных инкубаторах MINCK (COOK Medical). Оплодотворение оценивали через 16–20 ч после добавления спермы при ЭКО или после инъекции сперматозоида при ИКСИ. Исключали аномально оплодотворившиеся (триплоиды и гаплоиды) и неоплодотворившиеся ооциты. Дробление диплоидных эмбрионов оценивали на 3-й день развития. Учитывали количество

и однородность бластомеров, наличие фрагментации (класс А — эмбрионы, имеющие не более 5 % безъядерных фрагментов; класс В — эмбрионы, фрагментация которых была не более 30 % общего размера эмбриона; класс С — эмбрионы, имеющие фрагментацию более 30 % общего размера эмбриона). Если перенос выполняли на 4-й день развития, то анализировали степень компактизации эмбриона (еМ — ранняя морула, М — морула, Мсав — кавитирующая морула), наличие невключившихся клеток, фрагментов. Эмбрионы 5-го дня оценивали по Гарднеру.

Эмбрионы переносили на 3, 4 или 5-й день развития в зависимости от количества полученных зигот, состояния эндометрия и особенностей анамнеза пациентки. Для переноса выбирали лучший эмбрион, остальные перспективные эмбрионы криоконсервировали на 5-й или 6-й день развития с помощью витрификации по 1 или 2 эмбриона на криотоп (Kitazato).

Пациенткам после переноса в качестве поддерживающей терапии назначали препараты прогестерона: дидрогестерон по 10 мг 2 р/сут *per os*, или вагинально прогестерон микронизированный по 200 мг 3 р/сут, или прогестерон по 90 мг вагинально 1 р/сут.

На 12–14-е сутки после переноса эмбрионов в полость матки определяли уровень хорионического гонадотропина в крови пациенток. Если уровень был выше порогового, через 10–14 сут выполняли ультразвуковое исследование органов малого таза. Критерием наступления клинической беременности являлась визуализация плодного яйца в полости матки и выявление сердцебиения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При проведении контролируемой овариальной стимуляции доза препаратов ФСГ была выше во всех группах пациенток при использовании протоколов с аГнРГ, а максимальная потребовалась пациенткам с эндометриозом III–IV стадий — $2230,80 \pm 614,09$ МЕ; минимальная доза препаратов ФСГ составила $1171,43 \pm 547,42$ МЕ и зафиксирована в группе пациенток с минимальным эндометриозом при стимуляции с антГнРГ.

Количество как полученных, так и зрелых ооцитов (MII) в группах A1 и Б было больше при стимуляции с помощью антГнРГ — $11,14 \pm 8,93$ / $13,47 \pm 7,13$ и $10,14 \pm 9,06$ /

Таблица 4. Результаты оплодотворения ооцитов

Параметр	Протокол	Эндометриоз		Э + СПКЯ (Б) n = 53	ТПБ
		I–II (A1) n = 50	III–IV (A2) n = 35		
Суммарная доза ФСГ, МЕ	аГнРГ	2032,74 ± 507,86	2230,80 ± 614,09	1998,21 ± 689,55	2106,90 ± 661,83
	антГнРГ	1171,43 ± 547,42	1954,17 ± 1088,63	1488,67 ± 430,12	
Количество ооцитов, всего	аГнРГ	10,17 ± 7,99	9,21 ± 8,00	10,00 ± 6,49	9,62 ± 6,46
	антГнРГ	11,14 ± 8,93	3,33 ± 2,07	13,47 ± 7,13	
MII	аГнРГ	8,95 ± 7,03	7,96 ± 6,45	8,67 ± 5,47	8,26 ± 5,84
	антГнРГ	10,14 ± 9,06	3,00 ± 2,00	10,81 ± 7,08	
Частота оплодотворения	аГнРГ	79,00 ± 19,05	65,03 ± 32,47	74,8 ± 11,60	77,23 ± 17,41
	антГнРГ	77,51 ± 25,94	88,89 ± 20,18	71,78 ± 8,93	

Примечание. Э — эндометриоз; СПКЯ — синдром поликистозных яичников; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; аГнРГ — агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона; антГнРГ — антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона; MII — зрелые ооциты; ТПБ — трубно-перитонеальное бесплодие.

Таблица 5. Исходы лечения

Параметр	Протокол	Эндометриоз		Э + СПКЯ (Б)	ТПБ
		I–II (A1)	III–IV (A2)		
ЧНБ (на ПЗ), % (n)	аГнРГ	50,0 % (21)	39,29 % (11)	47,62 % (10)	42,72 % (44)
	антГнРГ	25,0 % (2)	14,29 % (1)	25,0 % (8)	
Частота прерывания беременности (на количество наступивших беременностей), % (n)	аГнРГ	19,05 % (4)	45,45 % (5)	20,0 % (2)	18,18 % (8)
	антГнРГ	100 % (2)	100 % (1)	62,5 % (5)	
Частота родов (на ПЗ), % (n)	аГнРГ	40,48 % (17)	21,43 % (6)	38,1 % (8)	31,07 % (32)
	антГнРГ	0 % (0)	0 % (0)	9,38 % (3)	

Примечание. ЧНБ — частота наступления беременности; ПЗ — перенос эмбриона в полость матки; ТПБ — трубно-перитонеальное бесплодие.

10,81 ± 7,08 соответственно. В группе пациенток A2, у которых стимуляцию проводили с применением антГнРГ, количество полученных при пункции ооцитов составило 3,33 ± 2,07, из них зрелых — 3,00 ± 2,00, а при стимуляции с использованием аГнРГ — 9,21 ± 8,00 и 7,96 ± 6,45 соответственно. Наименьшая частота оплодотворения (65,03 ± 32,47) была в группе A2 после стимуляции с аГнРГ (табл. 4).

ЧНБ в расчете на перенос эмбрионов в группе пациенток с минимальным эндометриозом, у которых овариальную стимуляцию выполняли с использованием аГнРГ, составила 50 %, что было самым высоким значением в исследуемых группах, также сопоставимой была ЧНБ в группе с сочетанием эндометриоза и СПКЯ (42,72 %).

Минимальная ЧНБ (14,29 %) оказалась у пациенток в группе с III–IV стадиями эндометриоза, у которых стимуляцию проводили с применением антГнРГ. Она была одинаковой (25 %) как у пациенток с сочетанием эндометриоза и СПКЯ, так и с «минимальными» формами эндометриоза.

Частота прерывания беременности в пересчете на количество наступивших клинических беременностей оказалась выше во всех группах, в которых использовали протокол с антГнРГ, а у пациенток только с эндометриозом — максимальной. Это привело к низкой частоте родов

(9,38 %) у пациенток с сочетанием эндометриоза и СПКЯ и отсутствием родов живым плодом у пациенток только с эндометриозом. В группах пациенток с III–IV стадиями эндометриоза и с протоколами овариальной стимуляции с использованием аГнРГ максимальная частота прерывания беременности составила 45,45 %. В группе с минимальным эндометриозом она составила 19,05 %, а в группе с сочетанием эндометриоза и СПКЯ — 20,0 %.

Напротив, у пациенток, овариальную стимуляцию которых выполняли с использованием аГнРГ, частота родов была значительно выше с сохранением соотношений, как и при определении ЧНБ: максимальный показатель зарегистрирован в группе с «малыми» формами эндометриоза (40,48 %), схожая частота родов установлена в группе с сочетанием эндометриоза и СПКЯ (38,1 %), и минимальное значение зафиксировано в группе пациенток с распространенными формами эндометриоза (21,43 %) (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Методы ВРТ показали свою эффективность у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием. Эффективность циклов ВРТ обычно отражают несколько

показателей. К ним относятся общее количество извлеченных при пункции фолликулов, ооцитов; количество «зрелых» из них; частота оплодотворения; ЧНБ; частота прерывания беременности и главный показатель — частота родов живым плодом.

Безусловно, работа исследователей и практикующих врачей направлена, с одной стороны, на выявление параметров, повышающих эффективность лечения, с другой — на изучение влияния различных проявлений эндометриоза на результаты лечения. Часто эти направления связаны друг с другом. Так, например, одним из путей улучшения результатов лечения является индивидуализация протоколов стимуляции суперовуляции [32, 33]. Однако при претворении в жизнь тех или иных методик, которые должны с большей вероятностью помочь пациентам преодолеть бесплодие, возникает множество проблем, одна из которых — неоднозначные трактовки влияния разнообразных форм эндометриоза на исходы циклов ЭКО.

К одному из маркеров успешного оплодотворения относится количество полученных при пункции зрелых ооцитов. Опубликованные данные свидетельствуют, что эндометриоз по сравнению с другими причинами бесплодия приводит к уменьшению количества полученных зрелых ооцитов [34–38]. Возможным объяснением могут быть результаты исследований В. Хи и соавт. Изучая ультраструктуру цитоплазмы ооцитов у пациенток с эндометриозом, авторы пришли к выводу, что в этой группе была больше доля аномальных митохондрий на фоне уменьшения общего количества митохондрий, что в конечном счете снижает потенциал яйцеклеток к финальному созреванию [39].

В нашем исследовании количество зрелых ооцитов, полученных при пункции фолликулов, было самым низким в группе пациенток с III–IV стадиями эндометриоза.

Мы получили данные, подтверждающие, что тяжесть эндометриоза обратно коррелирует как с общим количеством полученных при пункции ооцитов, так и с количеством ооцитов, находящихся во II фазе деления мейоза. Однако обращает на себя внимание, что существуют значительные отличия в зависимости от протокола овариальной стимуляции. Так, в подгруппе А2, в которой стимуляцию проводили с помощью анГнРГ, количество зрелых ооцитов составило $3,00 \pm 2,00$, а при стимуляции с использованием аГнРГ — $7,96 \pm 6,45$. Следует отметить, что в остальных группах (А1 и Б) количество и полученных и «зрелых» ооцитов было больше у пациенток в циклах с анГнРГ по сравнению с пациентками в циклах с аГнРГ.

Частота оплодотворения в группах А1 и Б практически не зависела от протокола контролируемой овариальной стимуляции. Однако в группе А2 она была выше при стимуляции с помощью анГнРГ (88,89 против 65,03 %).

Следует признать, что нет единого мнения о влиянии эндометриоза на ЧНБ в циклах ВРТ. Наиболее распространенным является взгляд, согласно которому любые формы эндометриоза снижают ЧНБ (как при спонтанной

беременности, так и при применении методов ВРТ) [40, 41]. Это подтвердили в своих работах Akande и соавт., установив, что результативность циклов ЭКО у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием значительно ниже по сравнению с пациентками с трубным фактором бесплодия [42].

Существует и противоположный взгляд на эту проблему. С учетом успехов ВРТ в преодолении бесплодия у пациенток с эндометриозом некоторые авторы считают, что значительных различий в ЧНБ и частоте родов среди пациенток с различными стадиями эндометриоза по сравнению с женщинами с другими причинами бесплодия нет [43, 44].

Как было указано выше, накапливается все больше доказательств об обратно пропорциональном соотношении между стадией эндометриоза и результативностью циклов ВРТ [5, 45]. Н. Harb и соавт. подчеркивают, что ЧНБ у женщин с «минимальным» эндометриозом и с трубно-перитонеальным бесплодием сравнима [45]. Такого же мнения придерживаются и другие исследователи [12, 16, 46–50]. В подтверждение последнему мы получили подобные результаты. Максимальная ЧНБ наблюдалась в группе пациенток с «малыми» формами эндометриоза и была сопоставима с ЧНБ пациенток с сочетанием эндометриоза и СПКЯ. Объяснить это можно тем, что у подавляющего большинства пациенток в последней группе была I или II стадия эндометриоза. Указанные соотношения сохранялись вне зависимости от протокола овариальной стимуляции, но значения были выше при использовании аГнРГ [50,0 %/39,29 %/47,62 % (А1/А2/Б) против 25,0 %/14,29 %/25 % соответственно]. Возможной причиной некоторые авторы считают отрицательное влияние протоколов с анГнРГ на восприимчивость эндометрия, что подтверждает повышение показателя ЧНБ при использовании аГнРГ [29].

Еще в 1993 г. Balen и соавт. установили, что частота прерывания беременности у женщин с поликистозом составляет 35,8 %, что гораздо выше по сравнению с женщинами без изменений в яичниках (23,6 %). Однако у пациенток с СПКЯ частота выкидышей снижается до уровня пациенток с неизменными яичниками при использовании длинного протокола овариальной стимуляции с аГнРГ — 20,3 % [51]. Нами были получены практически аналогичные данные по частоте прерывания беременности в группах с «малыми» формами эндометриоза и с сочетанием эндометриоза и СПКЯ, в которых овариальную стимуляцию проводили с помощью аГнРГ. Как и в случае с ЧНБ, при определении частоты прерывания беременности были выявлены существенные различия в зависимости от протоколов стимуляции. Невозможно не обратить внимания на прерывание всех беременностей у пациенток с эндометриозом, которые получали анГнРГ. Справедливости ради, следует отметить крайне малочисленную выборку, что неминуемо влечет большую погрешность, но подобная тенденция заслуживает более детального

изучения в последующих работах. В подгруппе пациентов, получавших аГнРГ, максимальная частота прерываний зафиксирована в группе с III–IV стадиями эндометриоза (45,45 %), а в группах А1 и Б составила 19,06 и 20,0 % соответственно. Исходя из данных о частоте прерывания беременности, можно заключить, что основная группа положительных исходов наблюдалась у этих же пациентов: 40,48 % у пациенток с I–II стадиями эндометриоза и 38,1 % в группе с сочетанием эндометриоза и СПКЯ.

ВЫВОДЫ

Нам удалось подтвердить, что распространенные формы эндометриоза сопряжены с уменьшением эффективности лечения бесплодия методами ВРТ и, напротив, минимальные формы эндометриоза не влияют на исходы циклов ВРТ (в сравнении с контрольной группой).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Giudice L.C., Kao L.C. Endometriosis // *Lancet*. 2004. Vol. 364 (9447). P. 1789–1799. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17403-5
2. Сергиева О.В., Юхно Е.А., Павловская Е.А. и др. Возможности магнитно-резонансной томографии в визуализации структурных изменений органов малого таза у женщин репродуктивного возраста при бесплодии // *Российский электронный журнал лучевой диагностики (REJR)*. 2018. Т. 8. № 1. С. 119–128. DOI: 10.21569/2222-7415-2018-8-1-119-128
3. Assisted Reproductive Technology. Fertility clinic success rates report. 2020. [дата обращения 01.12.2021]. Доступ по ссылке: <https://www.cdc.gov/art/pdf/2018-report/ART-2018-Clinic-Report-Full.pdf>
4. Dunselman G.A., Vermeulen N., Becker C. et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis // *Hum. Reprod.* 2014. Vol. 29. No. 3. P. 400–412. DOI: 10.1093/humrep/det457
5. Horton J., Sterrenburg M., Lane S. et al. Reproductive, obstetric, and perinatal outcomes of women with adenomyosis and endometriosis: a systematic review and meta-analysis. // *Hum. Reprod. Update*. 2019. Vol. 25. No. 5. P. 592–632. DOI: 10.1093/humupd/dmz012
6. Revised American society for reproductive medicine classification of endometriosis: 1996 // *Fertil. Steril.* 1997. Vol. 67. No. 5. P. 817–821. DOI: 10.1016/s0015-0282(97)81391-x
7. Вандеева Е.Н., Протасова А.Э., Кузьмина Н.С. Сочетанная гинекологическая патология при эндометриоз-ассоциированном бесплодии // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016. Т. 65. (Прилож.). С. 40.
8. Dinsdale N.L., Crespi B.J. Endometriosis and polycystic ovary syndrome are diametric disorders // *Evol. Appl.* 2021. Vol. 14. P. 1693–1715. DOI: 10.1111/eva.13244
9. Hager M., Wenzl R., Riesenhuber S. et al. The prevalence of incidental endometriosis in women undergoing laparoscopic ovarian drilling for clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome: A retrospective cohort study and meta-analysis // *J. Clin. Med.* 2019. Vol. 8. No. 8. P. 1210. DOI: 10.3390/jcm8081210
10. Holoch K.J., Savaris R.F., Forstein D.A. et al. Coexistence of polycystic ovary syndrome and endometriosis in women with

Сочетание с эндометриозом такой эндокринной патологии, как СПКЯ, значимо сказывается на результативности лечения бесплодия методами ЭКО-ИКСИ.

Особый интерес представляет тенденция отрицательного влияния на исходы ЭКО в указанных группах протоколов стимуляции овуляции с аГнРГ. Однако в связи с небольшой выборкой необходимо продолжать исследования в указанном направлении.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Исследование выполнено без использования спонсорских средств и финансового обеспечения.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

infertility // *J. Endometriosis Pelvic Pain Disorders*. 2014. Vol. 6. No. 2. P. 78–83. DOI: 10.5301/je.5000181

11. Giudice L.C. Clinical practice: endometriosis // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362. P. 2389–2398. DOI: 10.1056/NEJMc1000274

12. Bullett C., Coccia M.E., Battistoni S., Borini A. Endometriosis and infertility // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2010. Vol. 27. No. 8. P. 441–447. DOI: 10.1007/s10815-010-9436-1

13. Беженарь В.Ф., Круглов С.Ю., Крылова Ю.С. и др. Клиническая характеристика больных и морфологические особенности инфильтративных форм эндометриоза, а также результаты нерв-сберегающей методики хирургического лечения // *Уральский медицинский журнал*. 2019. № 5 (173). С. 24–31. DOI: 10.25694/URMJ.2019.05.32

14. Миронов А.А., Старова А.П. Патоморфологическая диагностика заболеваний матки, яичников и маточных труб, приводящих к бесплодию // *Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: материалы 76-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов*. Волгоград, 25–28 апреля 2018 г. Волгоград, 2018. С. 465–466.

15. Garcia-Velasco J.A., Somigliana E. Management of endometriomas in women requiring IVF: To touch or not to touch // *Hum. Reprod* 2009. Vol. 24. P. 496–501. DOI: 10.1093/humrep/den398

16. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. Москва, 2013.

17. Teede H.J., Misso M.L., Costello M.F. et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome // *Hum. Reprod.* 2018. Vol. 33. No. 9. P. 1602–1618. Corrected and republished from: *Hum. Reprod.* 2019. Vol. 34. No. 2. P. 388. DOI: 10.1093/humrep/dey256

18. Haas D., Chvatal R., Habelsberger A. et al. Comparison of revised American Fertility Society and ENZIAN staging: a critical evaluation of classifications of endometriosis on the basis of our patient population // *Fertil. Steril.* 2011. Vol. 95. No. 5. P. 1574–1578. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.01.135

19. Tuttlies F., Keckstein J., Ulrich U. et al. ENZIAN-Score, eine Klassifikation der tief infiltrierenden Endometriose [ENZIAN-score,

- a classification of deep infiltrating endometriosis] // Zentralbl. Gynkol. 2005. Vol. 127. No. 5. P. 275–281. DOI: 10.1055/s-2005-836904
- 20.** Nelson S.M. Biomarkers of ovarian response: current and future applications // Fertil. Steril. 2013. Vol. 99. No. 4. P. 963–969. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.11.051
- 21.** Калугина А.С., Каменецкий Б.А., Корнилов Н.В. Антимюллеровый гормон как основной показатель овариального резерва // Журнал акушерства и женских болезней. 2009. Т. 57. № 5. С. М134.
- 22.** Zhao D., Fan J., Wang P. et al. Age-specific definition of low anti-Müllerian hormone and associated pregnancy outcome in women undergoing IVF treatment // BMC Pregnancy Childbirth. 2021. Vol. 21. P. 186. DOI: 10.1186/s12884-021-03649-0
- 23.** Broekmans F.J.M., de Ziegler D., Howles C. et al. The antral follicle count: practical recommendations for better standardization // Fertil. Steril. 2010. Vol. 94. No. 3. P. 1044–1051. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.04.040
- 24.** Jayaprakasan K., Chan Y., Islam R. et al. Prediction of *in vitro* fertilization outcome at different antral follicle count thresholds in a prospective cohort of 1,012 women // Fertil. Steril. 2012. Vol. 98. P. 657–663. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.05.042
- 25.** Dewailly D., Barbotin A.-L., Dumont A. et al. Role of anti-müllerian hormone in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome // Front Endocrinol (Lausanne). 2020. Vol. 11. P. 641. DOI: 10.3389/fendo.2020.00641
- 26.** Coelho Neto M.A., Ludwin A., Borrell A. et al. Counting ovarian antral follicles by ultrasound: a practical guide // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2018. Vol. 51. No. 1. P. 10–20. DOI: 10.1002/uog.18945
- 27.** Wahd S.A., Alalaf S.K., Al-Shawaf T., Al-Tawil N.G. Ovarian reserve markers and assisted reproductive technique (ART) outcomes in women with advanced endometriosis // Reprod. Biol. Endocrinol. 2014. Vol. 12. P. 120. DOI: 10.1186/1477-7827-12-120
- 28.** Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация. Клинические рекомендации (протокола лечения). Письмо Минздрава России от 05.03.2019 № 15-4/И/2-1908. Москва, 2019. [дата обращения 23.10.2021]. Доступ по ссылке: https://rulaws.ru/acts/Pismo-Minzdrava-Rossii-ot-05.03.2019-N-15-4_I_2-1908/
- 29.** Kolanska K., Cohen J., Bendifallah S. et al. Pregnancy outcomes after controlled ovarian hyperstimulation in women with endometriosis-associated infertility: GnRH-agonist versus GnRH-antagonist // J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod. 2017. Vol. 46. P. 681–686. DOI: 10.1016/j.jogoh.2017.09.007
- 30.** Lambalk C.B., Banga F.R., Huirne J.A. et al. GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type // Hum. Reprod. Update. 2017. Vol. 23. No. 5. P. 560–579. DOI: 10.1093/humupd/dmx017
- 31.** Lensen S.F., Wilkinson J., Leijdekkers J.A. et al. Individualised gonadotropin dose selection using markers of ovarian reserve for women undergoing *in vitro* fertilisation plus intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI) // Cochrane Database Syst. Rev. 2018. Vol. 2. P. CD012693. DOI: 10.1002/14651858.CD012693.pub2
- 32.** Кузьмина Н.С., Беженарь В.Ф., Калугина А.С. Эндометриоз и бесплодие. Операция или вспомогательные репродуктивные технологии? // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2018. Т. 5. № 1. С. 31–36. DOI: 10.18821/2313-8726-2018-5-1-31-36
- 33.** National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems. London: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists; 2013. [дата обращения 23.10.2021]. Доступ по ссылке: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg156/resources/fertility-problems-assessment-and-treatment-pdf-35109634660549>
- 34.** Giacomini E., Sanchez A.M., Sarais V. et al. Characteristics of follicular fluid in ovaries with endometriomas // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2017. Vol. 209. P. 34–38. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.01.032
- 35.** Rossi A.C., Prefumo F. The effects of surgery for endometriosis on pregnancy outcomes following *in vitro* fertilization and embryo transfer: a systematic review and meta-analysis // Arch. Gynecol. Obstet. 2016. Vol. 294. P. 647–655. DOI: 10.1007/s00404-016-4136-4134
- 36.** Hamdan M., Dunselman G., Li T.C., Cheong Y. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis // Hum. Reprod. Update. 2015. Vol. 21. P. 809–825. DOI: 10.1093/humupd/dmv035
- 37.** Shebl O., Sifferlinger I., Habelsberger A. et al. Oocyte competence in *in vitro* fertilization and intracytoplasmic sperm injection patients suffering from endometriosis and its possible association with subsequent treatment outcome: a matched case-control study // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2017. Vol. 96. No. 6. P. 736–744. DOI: 10.1111/aogs.12941
- 38.** Orazov M.R., Radzinsky V.Y., Ivanov I.I. et al. Oocyte quality in women with infertility associated endometriosis // Gynecol. Endocrinol. 2019. Vol. 35. (Suppl.). P. 24–26. DOI: 10.1080/09513590.2019.1632088
- 39.** Xu B., Guo N., Zhang X.M. et al. Oocyte quality is decreased in women with minimal or mild endometriosis // Sci. Rep. 2015. Vol. 5. P. 10779. DOI: 10.1038/srep10779
- 40.** de Ziegler D., Borghese B., Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management // Lancet. 2010. Vol. 376 (9742). P. 730–738. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60490-4
- 41.** Barnhart K., Dunsmoor-Su R., Coutifaris C. Effect of endometriosis on *in vitro* fertilization // Fertil. Steril. 2002. Vol. 77. No. 6. P. 1148–1155. DOI: 10.1016/s0015-0282(02)03112-6
- 42.** Akande V.A., Hunt L.P., Cahill D.J., Jenkins J.M. Differences in time to natural conception between women with unexplained infertility and infertile women with minor endometriosis // Hum Reprod. 2004. Vol. 19. No. 1. P. 96–103. DOI: 10.1093/humrep/deh045
- 43.** Barbosa M.A., Teixeira D.M., Navarro P.A. et al. The impact of endometriosis and its staging on assisted reproduction outcomes: a systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2014. Vol. 44. No. 3. P. 261–278. DOI: 10.1002/uog.13366
- 44.** Vassilopoulou L., Matalliotakis M., Zervou M.I. et al. Endometriosis and *in vitro* fertilization // Exp. Ther. Med. 2018. Vol. 16. No. 2. P. 1043–1051. DOI: 10.3892/etm.2018.6307
- 45.** Harb H.M., Gallos I.D., Chu J. et al. The effect of endometriosis on *in vitro* fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis // BJOG. 2013. Vol. 120. No. 11. P. 1308–1320. DOI: 10.1111/1471-0528.12366
- 46.** Kuivasaari P., Hippeläinen M., Anttila M., Heinonen S. Effect of endometriosis on IVF/ICSI outcome: stage III/IV endometriosis worsens cumulative pregnancy and live-born rates // Hum. Reprod. 2005. Vol. 20. No. 11. P. 3130–3135. DOI: 10.1093/humrep/dei176
- 47.** Werbrout E., Spiessens C., Meuleman C., D'Hooghe T. No difference in cycle pregnancy rate and in cumulative live-birth rate between women with surgically treated minimal to mild endometriosis and women with unexplained infertility after controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. // Fertil Steril. 2006. Vol. 86. No. 3. P. 566–571. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.01.044
- 48.** Macer M.L., Taylor H.S. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated

infertility // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2012. Vol. 39. No. 4. P. 535–549. DOI: 10.1016/j.ogc.2012.10.002

49. Al Kudmani B., Gat I., Buell D. et al. *In vitro* fertilization success rates after surgically treated endometriosis and effect of time interval between surgery and *in vitro* fertilization // *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2018. Vol. 25. No. 1. P. 99–104. DOI: 10.1016/j.jmig.2017.08.641

50. Coccia M.E., Rizzello F., Mariani G. et al. Impact of endometriosis on *in vitro* fertilization and embryo transfer cycles in young women:

A stage-dependent interference // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2011. Vol. 90. No. 11. P. 1232–1238. DOI: 10.1111/j.1600-0412.2011.01247.x

51. Balen A.H., Tan S.L., MacDougall J., Jacobs H.S. Miscarriage rates following *in-vitro* fertilization are increased in women with polycystic ovaries and reduced by pituitary desensitization with buserelin // *Hum. Reprod.* 1993. Vol. 8. No. 6. P. 959–964. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a138174

REFERENCES

1. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet.* 2004;364(9447):1789–1799. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17403-5

2. Sergienya OV, Yukhno EA, Pavlovskaya EA, et al. Possibilities of magnetic resonance imaging in visualization of structural changes in the pelvic organs in women of reproductive age with infertility. *Russian Electronic Journal of Radiology (REJR).* 2018;8 (1):119–128. (In Russ.). DOI: 10.21569/2222-7415-2018-8-1-119-128

3. Assisted Reproductive Technology. Fertility clinic success rates report. 2020. [cited 1 Dec 2021]. Available from: <https://www.cdc.gov/art/pdf/2018-report/ART-2018-Clinic-Report-Full.pdf>

4. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014;29(3):400–412. DOI: 10.1093/humrep/det457

5. Horton J, Sterrenburg M, Lane S, et al. Reproductive, obstetric, and perinatal outcomes of women with adenomyosis and endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2019;25(5):592–632. DOI: 10.1093/humupd/dmz012

6. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril.* 1997;67(5):817–821. DOI: 10.1016/s0015-0282(97)81391-x

7. Vandeeva EN, Protasova AJe, Kuz'mina NS. Sochetannaja ginekologicheskaja patologija pri jendometrioz-associirovannom besplodii. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2016;65(suppl.):40. (In Russ.)

8. Dinsdale NL, Crespi BJ. Endometriosis and polycystic ovary syndrome are diametric disorders. *Evol Appl.* 2021;14:1693–1715. DOI: 10.1111/eva.13244

9. Hager M, Wenzl R, Riesenhuber S, et al. The prevalence of incidental endometriosis in women undergoing laparoscopic ovarian drilling for clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome: A retrospective cohort study and meta-analysis. *J Clin Med.* 2019;8(8):1210. DOI: 10.3390/jcm8081210

10. Holoch KJ, Savaris RF, Forstein DA, et al. Coexistence of polycystic ovary syndrome and endometriosis in women with infertility. *J Endometriosis Pelvic Pain Disorders.* 2014;6(2):78–83. DOI: 10.5301/je.5000181

11. Giudice LC. Clinical practice: endometriosis. *N Engl J Med.* 2010;362:2389–2398. DOI: 10.1056/NEJMc1000274

12. Bulletti C, Coccia ME, Battistoni S, Borini A. Endometriosis and infertility. *J Assist Reprod Genet.* 2010;27(8):441–447. DOI: 10.1007/s10815-010-9436-1

13. Bezhenar VF, Kruglov SY, Krylova YS, et al. Clinical characteristics of patients and morphological features of deep infiltrating endometriosis, and the results of nerve-sparing techniques for surgical treatment. *Ural medical journal.* 2019;5(173):24–31. DOI: 10.25694/URMJ.2019.05.32

14. Mironov AA, Starova AR. Patomorfologicheskaja diagnostika zabojevanij matki, jaichnikov i matochnyh trub, privodjashhih k besplodiju. Aktual'nye problemy jeksperimental'noj i klinicheskoy mediciny: materialy 76-j mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy

konferencii molodyh uchenyh i studentov, Volgograd, 25–28 april 2018. Volgograd, 2018: 465–466. (In Russ.)

15. Garcia-Velasco JA, Somigliana E. Management of endometriomas in women requiring IVF: To touch or not to touch. *Hum Reprod.* 2009;24:496–501. DOI: 10.1093/humrep/den398

16. Endometrio: diagnostika, lechenie i reabilitacija. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniya bol'nyh. Moscow, 2013. (In Russ.)

17. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrom. *Hum Reprod.* 2018;33(9):1602–1618. Corrected and republished from: *Hum Reprod.* 2019;34(2):388. DOI: 10.1093/humrep/dey256

18. Haas D, Chvatal R, Habelsberger A, et al. Comparison of revised American Fertility Society and ENZIAN staging: a critical evaluation of classifications of endometriosis on the basis of our patient population. *Fertil Steril.* 2011;95(5):1574–1578. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.01.135

19. Tuttles F, Keckstein J, Ulrich U, et al. ENZIAN-Score, eine Klassifikation der tief infiltrierenden Endometriose [ENZIAN-score, a classification of deep infiltrating endometriosis]. *Zentralbl Gynakol.* 2005;127(5):275–281. DOI: 10.1055/s-2005-836904

20. Nelson SM. Biomarkers of ovarian response: current and future applications. *Fertil Steril.* 2013;99(4):963–969. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.11.051

21. Kalugina AS, Kameneckij BA, Kornilov NV. Antimjullerovyj gormon kak osnovnoj pokazatel' ovarial'nogo rezerva. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2009;58(5):M134. (In Russ.)

22. Zhao D, Fan J, Wang P, et al. Age-specific definition of low anti-Müllerian hormone and associated pregnancy outcome in women undergoing IVF treatment. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21:186. DOI: 10.1186/s12884-021-03649-0

23. Broekmans FJM., de Ziegler D, Howles C, et al. The antral follicle count: practical recommendations for better standardization. *Fertil Steril.* 2010;94(3):1044–1051. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.04.040

24. Jayaprakasam K, Chan Y, Islam R, et al. Prediction of *in vitro* fertilization outcome at different antral follicle count thresholds in a prospective cohort of 1,012 women. *Fertil Steril.* 2012;98:657–663. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.05.042

25. Dewailly D, Barbotin A-L, Dumont A, et al. Role of anti-müllerian hormone in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:641. DOI: 10.3389/fendo.2020.00641

26. Coelho Neto MA, Ludwin A, Borrell A, et al. Counting ovarian antral follicles by ultrasound: a practical guide. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(1):10–20. DOI: 10.1002/uog.18945

27. Wahd SA, Alalaf SK, Al-Shawaf T, Al-Tawil NG. Ovarian reserve markers and assisted reproductive technique (ART) outcomes in women with advanced endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2014;12:120. DOI: 10.1186/1477-7827-12-120

28. Vspomogatel'nye reproduktivnye tehnologii i iskusstvennaja inseminacija. Klinicheskie rekomendatsii (protokola lechenija). Pis'mo Minzdrava Rossii ot 05.03.2019 No. 15-4/1/2-1908. Moscow, 2019

[cited 23 Oct 2021]. Available from: https://rulings.ru/acts/Pismo-Minzdrava-Rossii-ot-05.03.2019-N-15-4_I_2-1908/. (In Russ.)

29. Kolanska K, Cohen J, Bendifallah S, et al. Pregnancy outcomes after controlled ovarian hyperstimulation in women with endometriosis-associated infertility: GnRH-agonist versus GnRH-antagonist. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2017;46:681–686. DOI: 10.1016/j.jogoh.2017.09.007

30. Lambalk CB, Banga FR, Huirne JA, et al. GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type. *Hum Reprod Update*. 2017;23(5):560–579. DOI: 10.1093/humupd/dmx017

31. Lensen SF, Wilkinson J, Leijdekkers JA, et al. Individualised gonadotropin dose selection using markers of ovarian reserve for women undergoing *in vitro* fertilisation plus intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI). *Cochrane database Syst Rev*. 2018;2:CD012693. DOI: 10.1002/14651858.CD012693.pub2

32. Kuzmina NS, Bezhenar VF, Kalugina AS. Endometriosis and infertility. Operation or assisted reproductive technologies? Archives of Obstetrics and Gynecology named after V.F. Snegirev. 2018;5(1):31–36. (In Russ.). DOI: 10.18821/2313-8726-2018-5-1-31-36

33. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). *Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems*. London: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists; February 2013. [cited 23 Oct 2021]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg156/resources/fertility-problems-assessment-and-treatment-pdf-35109634660549>

34. Giacomini E, Sanchez AM, Sarais V, et al. Characteristics of follicular fluid in ovaries with endometriomas. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;209:34–38. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.01.032

35. Rossi AC, Prefumo F. The effects of surgery for endometriosis on pregnancy outcomes following *in vitro* fertilization and embryo transfer: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;294:647–655. DOI: 10.1007/s00404-016-4136-4

36. Hamdan M, Dunselman G, Li TC, Cheong Y. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2015;21:809–825. DOI: 10.1093/humupd/dmv035

37. Shebl O, Sifferlinger I, Habelsberger A, et al. Oocyte competence in *in vitro* fertilization and intracytoplasmic sperm injection patients suffering from endometriosis and its possible association with subsequent treatment outcome: a matched case-control study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(6):736–744. DOI: 10.1111/aogs.12941

38. Orazov MR, Radzinsky VY, Ivanov II, et al. Oocyte quality in women with infertility associated endometriosis. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(Suppl1):24–26. DOI: 10.1080/09513590.2019.1632088

39. Xu B, Guo N, Zhang XM, et al. Oocyte quality is decreased in women with minimal or mild endometriosis. *Sci Rep*. 2015;5:10779. DOI: 10.1038/srep10779

40. de Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet*. 2010;376(9742):730–738. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60490-4

41. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on *in vitro* fertilization. *Fertil Steril*. 2002;77(6):1148–1155. DOI: 10.1016/s0015-0282(02)03112-6

42. Akande VA, Hunt LP, Cahill DJ, Jenkins JM. Differences in time to natural conception between women with unexplained infertility and infertile women with minor endometriosis. *Hum Reprod*. 2004;19(1):96–103. DOI: 10.1093/humrep/deh045

43. Barbosa MA, Teixeira DM, Navarro PA, et al. The impact of endometriosis and its staging on assisted reproduction outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;44(3):261–278. DOI: 10.1002/uog.13366

44. Vassilopoulou L, Matalliotakis M, Zervou MI, et al. Endometriosis and *in vitro* fertilisation. *Exp Ther Med*. 2018;16(2):1043–1051. DOI: 10.3892/etm.2018.6307

45. Harb HM, Gallos ID, Chu J, et al. The effect of endometriosis on *in vitro* fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2013;120(11):1308–1320. DOI: 10.1111/1471-0528.12366

46. Kuivasaari P, Hippeläinen M, Anttila M, Heinonen S. Effect of endometriosis on IVF/ICSI outcome: stage III/IV endometriosis worsens cumulative pregnancy and live-born rates. *Hum Reprod*. 2005;20(11):3130–3135. DOI: 10.1093/humrep/dei176

47. Werbrouck E, Spiessens C, Meuleman C, D'Hooghe T. No difference in cycle pregnancy rate and in cumulative live-birth rate between women with surgically treated minimal to mild endometriosis and women with unexplained infertility after controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. *Fertil Steril*. 2006;86(3):566–571. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.01.044

48. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2012;39(4):535–549. DOI: 10.1016/j.ogc.2012.10.002

49. Al Kudmani B, Gat I, Buell D, et al. *In vitro* fertilization success rates after surgically treated endometriosis and effect of time interval between surgery and *in vitro* fertilization. *J Minim Invasive Gynecol*. 2018;25(1):99–104. DOI: 10.1016/j.jmig.2017.08.641

50. Coccia ME, Rizzello F, Mariani G, et al. Impact of endometriosis on *in vitro* fertilization and embryo transfer cycles in young women: a stage-dependent interference. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90(11):1232–1238. DOI: 10.1111/j.1600-0412.2011.01247.x

51. Balen AH, Tan SL, MacDougall J, Jacobs HS. Miscarriage rates following *in-vitro* fertilization are increased in women with polycystic ovaries and reduced by pituitary desensitization with buserelin. *Hum Reprod*. 1993;8(6):959–964. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a138174

ОБ АВТОРАХ

* Александр Александрович Маколкин;

адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург, 13-я линия Васильевского острова, д. 10;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8858-7333>;

e-mail: mail@makolkin.com

Алла Станиславовна Калугина, д-р мед. наук, профессор;

e-mail: alla19021962@gmail.com

AUTHORS INFO

* Alexander A. Makolkin, MD;

address: 10 13th line of Vasilievsky Island, Saint Petersburg, 199034, Russia;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8858-7333>;

e-mail: mail@makolkin.com

Alla S. Kalugina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

e-mail: alla19021962@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author