

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 клиничко-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

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

应用辅助生殖技术治疗各种形式子宫内膜异位症及其合并多囊卵巢综合征的不孕患者的疗效比较研究

Alexander A. Makolkin¹, Alla S. Kalugina²¹ Delta Fertility Clinic Ltd., Saint Petersburg, Russia;² Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

本研究的目的是研究各种形式的子宫内膜异位症及其合并多囊卵巢综合征对依靠卵巢刺激的辅助生殖技术项目结果的影响。

材料与方。回顾性分析241个周期辅助生殖技术的效果。所有患者被分为三个可比组: A组——子宫内膜异位症患者(85个周期), B组——子宫内膜异位症和多囊卵巢综合征合并患者(53个周期), 对比组——输卵管-腹膜不孕患者(103个周期)。此外, I/II期子宫内膜异位症(ASRM)的A1亚组有50例(58.82%), III/IV期的A2亚组有35例(41.18%)。在第一阶段, 评估了病史以及临床和实验室检查的结果。第二阶段在腹腔镜宫腔镜下行手术治疗, 确定子宫内膜异位症的分期及有无伴随病理。在第三阶段, 利用辅助生殖技术进行不孕治疗。

结果。当使用促性腺激素释放激素激动剂进行卵巢刺激时, A2组患者的促卵泡激素制剂剂量最大(2230.80 ± 614.09 IU), 而使用促性腺激素释放激素拮抗剂进行刺激时, A1组患者的剂量最小(1171.43 ± 547.42 IU)。用促性腺激素释放激素激动剂进行刺激的A1组, 每次胚胎移植的怀孕率最高, 为50%, 高于对比组的42.72%。在使用促性腺激素释放激素拮抗剂刺激的A2组中, 妊娠率最低。A1组用促性腺激素释放激素激动剂刺激的出生率最高(40.48%), 而A1和A2组用促性腺激素释放激素拮抗剂刺激的怀孕全部终止。

结论。在我们的研究中, 我们证实普通形式的子宫内膜异位症与不孕症辅助生殖治疗效果的降低有关, 而轻度子宫内膜异位症并不影响辅助生殖周期的结果。使用促性腺激素释放激素拮抗剂刺激排卵对体外受精结果有负面影响的趋势, 包括合并子宫内膜异位症和多囊卵巢综合征的患者。但由于样本量小, 有必要在这个方向上继续研究。

关键词: 生殖器官外子宫内膜异位症; 多囊卵巢综合征; 不孕症; 体外受精。

引用本文:

Makolkin AA, Kalugina AS. 应用辅助生殖技术治疗各种形式子宫内膜异位症及其合并多囊卵巢综合征的不孕患者的疗效比较研究. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2022;71(1):35-46. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD72255>

收稿日期: 2021年6月27日

审稿日期: 2021年11月12日

出版时间: 2022年2月28日

论证

子宫内膜异位症是与不孕症有关的最常见疾病之一。10—15%的育龄妇女发现子宫内膜异位症[1]，高达53.06%的不孕症妇女患有子宫内膜异位症[2]。

治疗这类患者的方法之一是辅助生殖技术(ART)。根据美国辅助生殖技术协会(SART—Society for Assisted Reproductive Technology)的数据，子宫内膜异位症患者的数量正在逐年稳步增加[3]。因此，根据登记册，2014年美国进行了189347个周期的辅助生殖技术，其中5271个涉及子宫内膜异位症患者；2015年分别为214835周期，其中5477个患者。这一趋势在随后的几年里一直持续，在2018年登记的所有辅助生殖技术周期的275786例中，有6636例子宫内膜异位症。

欧洲人类生殖与胚胎学会(ESHRE)认为，子宫内膜异位症引起的盆腔解剖学和/或输卵管功能紊乱是与子宫内膜异位症有关的不孕症患者使用辅助生殖技术的适应症。此外，在这种情况下，手术干预的主要目的不仅是对子宫内膜样病变的影响(消融、切除)，还应是恢复正常的盆腔器官解剖生理关系和盆腔器官的功能[4]。

专家们对于子宫内膜异位症对辅助生殖技术周期结果的影响意见不一。近年来，越来越多的研究者认为，子宫内膜异位症的严重程度决定了妊娠的发生和结局。J. Horton等人在荟萃分析证实，子宫内膜异位症导致了卵泡穿刺过程中获得的卵母细胞数量和受精频率的减少。较轻的子宫内膜异位症更有可能影响生育能力(OR 0.77, CI 0.63-0.93)和早期植入(OR 0.76, CI 0.62-0.93)，降低这些比率。根据ASRM，第三和第四阶段的子宫内膜异位症对受精、培养和植入的所有阶段都有负面影响[5]。

子宫内膜异位症影响生育能力的原因已被广泛讨论和研究，但尚不清楚。在这类患者中，子宫内膜异位症可能通过氧化应激的改变对卵泡生成产生负面影响。此外，其原因可能是免疫功能紊乱、卵泡微环境改变、腹膜环境改变、子宫内膜容受性降低。

子宫内膜异位症的严重程度与各种妇科疾病合并发生的频率有直接关系。例如，与子宫内膜异位症I-II期的患者群体相比，由于子宫内膜异位症III-IV期[根据ASRM(AFS)] [6]的不孕症患者的妇科协会要高4倍[7]。

人们普遍认为，一个患者不可能合并子宫内膜异位症和多囊卵巢综合征(PCOS)。一种假说认为子宫内膜异位症和多囊卵巢综合征是下丘脑-垂体-性腺轴发育和活动变化的截然相反的

结果[8]。然而，尽管正在进行讨论，文献中仍有1例患者存在外生殖器子宫内膜异位症和多囊卵巢综合征合并的可能性。无症状子宫内膜异位症的发生率为7.7—16.9%[9]。同时，子宫内膜异位症分期I期和II期(按rASRM分类)更多。K. Holoch等人发表的数据显示，在接受腹腔镜检查的PCOS患者中，有71.5%的患者患有子宫内膜异位症。40%为I期(根据rASRM)，41%为II期，12%为III期，只有7%为IV期[10]。然而，其他作者认为这种发生的频率明显被高估了，并将其主要归因于研究中纳入了有子宫内膜异位症临床表现的患者，这些患者最初需要腹腔镜治疗。

进一步治疗的有效性的正确预后取决于诊断的形态学确认，这只有通过对手术材料的组织学检查才能实现[11—16]。

材料与方法

我们进行了一项回顾性调查，分析了2013年至2017年在AVA-PETER诊所(圣彼得堡)接受治疗的患者241个周期的辅助生殖技术的结果。根据2012年8月30日《人类辅助生殖技术的适应症和禁忌症》的俄罗斯联邦卫生部第107n号命令对患者进行了检查。

该设计涉及三个阶段。

在第一阶段，评估了病史和临床及实验室结果。第二阶段是用腹腔镜进行手术治疗，根据ASRM分类确定子宫内膜异位症的阶段以及是否存在合并病变。组织学方法证实了该病的诊断结果。根据2003年鹿特丹共识ESHRE-ASRM标准(三项中的两项：临床或生化标准是高雄激素、排卵功能障碍或超声检查多叶卵巢)定义合并的PCOS[17]。在第三阶段，用辅助生殖技术进行不孕症治疗，包括控制性卵巢刺激、卵母细胞提取和受精、评估获得的配子和胚胎的数量和质量、将胚胎移植到子宫腔和预测治疗结果。

在分析自身数据的基础上，进行了一项回顾性队列研究(见图)。

所有患者被分为三组：A组——子宫内膜异位症患者(85个ART周期)，B组——子宫内膜异位症和多囊卵巢综合征合并患者(53个ART周期)，对照组——输卵管-腹膜不孕患者(103个ART周期)。

A组根据ASRM分类分为A1亚组，I或II期子宫内膜异位症患者(50例，58.82%)，并A2亚组，III或IV期子宫内膜异位症患者(35例，41.18%)。

在这些亚组中也诊断出了子宫内膜瘤。子宫内膜瘤的发生率随着子宫内膜异位症严重程度的增加而增加(表1)。

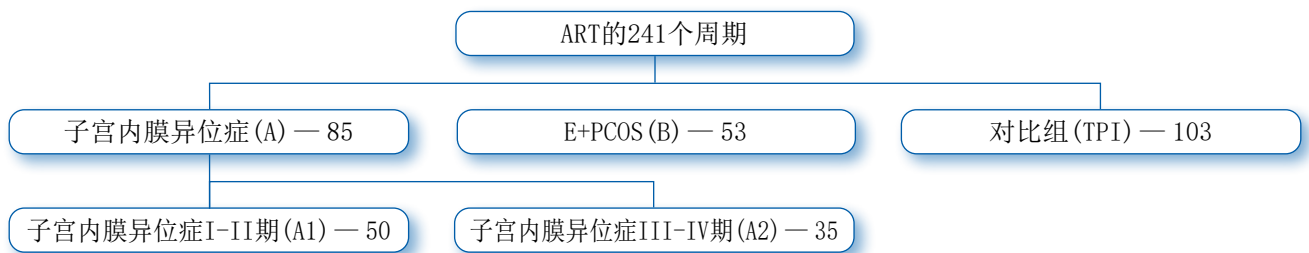


图 患者组ART——辅助生殖技术; E——子宫内膜异位; PCOS——多囊卵巢综合症; TPI——输卵管-腹膜不孕。A、B、A1和A2是研究小组和分组

我们遵循ASRM分类(AFS)作为描述子宫内膜异位症的主要国际工具, 尽管它有缺点, 即没有考虑到浸润性子宫内膜异位症[18]。按照J. Keckstein[19]提出的ENZIAN分类进行评价, 本工作中没有进行。

在B组中, 48名(90.57%)患者为I或II期子宫内膜异位症, 只有5名(9.43%)为III或IV期。

本研究纳入的主要标准:

- 目前无恶性疾病史;
- 根据俄罗斯联邦卫生部2012年8月30号第107n号命令, 有无适应症和禁忌症;
- 年龄为22—40岁;
- 组织学证实子宫内膜异位症;
- 子宫内膜异位症的既定阶段;
- 子宫内膜异位症患者对《鹿特丹共识ESHRE-ASRM 2003》标准的依从性;
- 胚胎在新鲜周期内进入宫腔;
- 配偶签署治疗和参与研究的知情同意书。

不纳入本研究的标准:

- 根据俄罗斯卫生部2012年8月30日第107n号令, 有辅助生殖技术的禁忌症;
- 肥胖;
- 伴侣存在严重的病态精子症(包括无精子症);
- 子宫肌瘤;
- 使用捐赠卵子的辅助生殖技术和/或使用代孕方案。

排除本研究的标准:

- 辅助生殖技术治疗的并发症, 拒绝在新鲜周期中进行移植(出血、炎症、严重形式的卵巢过度刺激综合症);
- 拒绝继续治疗/参与方案。

在纳入研究之前, 所有夫妇都接受了标准的门诊检查: 采用了强制性的、特殊的方法和医学上的检查。

为了预测卵巢对体外受精(IVF)周期中的卵巢刺激的反应, 检查了卵巢储备。最具临床意义的标志物是卵巢中的窦卵泡的数量和血清抗苗勒氏管激素(AMH), 它与原始卵泡数量的相关性明显高于其他标志物[20]。

抗苗勒氏管激素主要表达于直径达8 mm的小卵泡颗粒细胞中。因此, 抗苗勒氏管激素的水平与卵巢中窦卵泡的数量相对应。抗苗勒氏管激素水平与IVF后妊娠频率呈正相关。抗苗勒氏管激素水平越高, 每个卵巢刺激周期产生的卵母细胞就越多, 从而产生更多的胚胎, 这与怀孕的频率相关[21, 22]。

在评估卵巢储备时, 确定窦卵泡的数量以及抗苗勒氏管激素, 可作为卵巢对刺激反应的直接标志[23, 24]。与抗苗勒氏管激素相比, 窦卵泡的数量优势在于对卵巢功能储备的超声检查可以评估卵巢的位置、是否存在囊肿(包括子宫内膜瘤)和其他病变(如水瘤、肌瘤、子宫息肉)。

在月经周期的第2-3天用酶联免疫法测定抗苗勒氏管激素水平。

在年龄和BMI方面, 各组之间没有显著差异。抗苗勒氏管激素水平在子宫内膜异位症合并PCOS组略高(表2), 这显然是由于PCOS在各个发育阶段的特征是卵泡数量增加。而且发情期前和早期的卵泡数量有更明显的增加, 这些卵泡主要产生抗苗勒氏管激素[25]。

使用Flex Focus 400超声机(BK Medical, 丹麦)阴道传感器, 按照公认的技术测定卵泡早

表1 子宫内膜瘤的检测频率

组类型	单侧子宫内膜瘤, % (n)	双侧子宫内膜瘤, % (n)	总数, % (n)
A1—子宫内膜异位症I-II期 (n = 50)	32% (16)	4% (2)	36% (18)
A2—子宫内膜异位症III-IV期 (n = 35)	65.71% (23)	5.71% (2)	71.42% (25)

表2 组的一般特征

变数	子宫内位异位			E+PCOS (B)	TPI
	I-II (A1)	III-IV (A2)	总数 (A)		
周期数	50	35	85	53	103
年龄, 岁	33.72 ± 4.49	32.29 ± 4.3	33.13 ± 4.44	31.26 ± 3.24	33.89 ± 4.32
BMI	22.54 ± 3.5	22.24 ± 4.23	22.42 ± 3.8	23.2 ± 3.91	23.14 ± 4.34
NAF	12.69 ± 4.08	7.14 ± 3.56	9.92 ± 3.82	14.75 ± 5.87	13.41 ± 5.23
AMH, pg/ml	2.16 ± 2.58	2.44 ± 2.72	2.29 ± 2.62	5.60 ± 4.65	2.69 ± 2.37

注: E——子宫内膜异位; PCOS——多囊卵巢综合症; TPI——输卵管-腹膜不孕; BMI——身体质量指数; NAF——窦卵泡的数量; AMH——抗苗勒管激素。

表3 根据卵巢刺激方案确定各组的特征

变数	子宫内位异位			E+PCOS (B)	TPI
	I-II (A1)	III-IV (A2)	总数 (A)		
周期数	50	35	85	53	103
GnRH-a的方案, % (n)	84% (42)	80% (28)	82.35% (70)	39.62% (21)	72.82% (75)
GnRH-ant的方案, % (n)	16% (8)	20% (7)	17.65% (15)	60.38% (32)	27.18% (28)

注: E——子宫内膜异位; PCOS——多囊卵巢综合症; GnRH-a——促性腺激素释放激素激动剂; GnRH-ant——促性腺激素释放激素相仿物; TPI——输卵管-腹膜不孕。

期的窦卵泡的数量[26]。值得注意的是,有子宫内膜异位症的患者组的窦卵泡的数量减少(A2亚组的数值较低,为7.14±3.56),这与已发表的数据一致[27]。

所有的手术都是使用腹腔镜进入,使用来自KARL STORZ(德国)、Aesculap(德国)和ERBE(德国)的内窥镜设备和器械进行。

手术治疗按原计划进行,分两个阶段同时进行。在第一阶段(腹腔镜),评估了内脏器官的状态和子宫内膜异位症的阶段,作出了临床诊断,并确定了足够的手术治疗量(包括卵巢钻孔与活检)。在第二阶段,进行了宫腔镜检查。

所有手术切除的材料均行病理形态学检查,以组织学证实诊断。

术中及术后均无手术并发症发生。

根据批准的指南,用辅助生殖技术进行后续不孕不育治疗[28]。

使用促性腺激素释放激素拮抗剂(GnRH-ant)和激动剂(GnRH-a)的常规方案被遵循。回顾性将患者按刺激方案随机分组(表3)。

如表3所示,在子宫内膜异位症患者组中,绝大多数的周期是使用GnRH-a方案进行的—82.35%。GnRH-a方案的高频率也在输卵管-腹膜不孕患者的对照组中—72.82%。在B组中,GnRH-ant刺激方案占了60.38%。该方案是根据预期的周期性能和并发症的可能性来选择的。

K. Kolanska等人发现,在受控卵巢刺激方案中对子宫内膜异位症患者使用GnRH-a,与GnRH-ant方案相比,每次胚胎移植的怀孕率(PR)更高[29]。在GnRH-ant方案的怀孕率相当的情况下,患有PCOS的妇女患卵巢过度刺激综合征的风险明显降低(OR 0.53, 95% CI 0.30-0.95)[30]。同一项研究表明,在总的患者群体中,采用GnRH-ant方案后的渐进式妊娠率低于采用GnRH-a的长方案(OR 0.89, 95% CI 0.82-0.96, $I^2=0\%$),这说明在输卵管-腹膜不孕症患者中选择这种方案。

使用促黄体素 α 和 β 、促甲状腺素、胰岛素、加尼瑞克来诱导排卵。绒毛膜促性腺激素 α 被用来作为卵母细胞最终成熟的触发器。由于卵泡刺激素(FSH)所需起始剂量的确定标准并不明确,因此考虑到患者的病史、年龄和卵巢储备指标,单独选择了起始剂量。怀疑卵巢高反应的患者使用较低剂量的促性腺激素,其结果是卵巢高刺激综合征的高风险[31],预测低反应的患者使用较高剂量的促卵泡激素制剂。

从月经周期的第2-3天开始使用促卵泡激素制剂。根据卵泡生长动态,用超声监测卵泡生长。当至少两个卵泡直径达到17 mm时,为卵母细胞的最终成熟设定一个触发器—重组绒毛膜促性腺激素 α ,剂量为6500 IU(250 mcg)。插入触发器36小时后,在超声控制下经阴道穿刺直径大于14 mm的卵泡。

获得的卵母细胞在体外受精培养基中引入触发器39-40小时后受精(Origio)。根据穿刺当日精子造影参数选择授精方法。胚胎在单滴CSCM-C培养基(Irvine Scientific)中,在氧气含量减少(5%)的情况下,在MINCK台式培养箱(COOK Medical)中进行培养。在IVF中精子加入后16-20小时或在ICSI(卵胞浆内单精子注射)中精子注入后评估受精情况。异常受精(三倍体和单倍体)和未受精的卵母细胞被排除。二倍体胚胎在发育的第3天进行了评估。考虑了裂球的数量和均匀性,以及碎片的存在(A类——无核碎片不超过5%的胚胎;B类——破碎不超过胚胎总大小30%的胚胎;C类——胚胎碎片超过总胚胎大小的30%)。如果移植在发育的第4天进行,则分析胚胎的紧密程度,(eM——早期桑葚胚、M——桑葚胚、Mcav——空泡桑葚胚),是否存在未连接的细胞,碎片。第5天的胚胎由加德纳评估。

根据受精卵的数量、子宫内膜的状态和患者的病史情况,胚胎被转移到发育的第3、4或5天。选择最好的胚胎进行移植,其余的胚胎在发育的第5天或第6天通过玻璃化处理每个冷冻箱中的1或2个胚胎进行冷冻保存(Kitazato)。

黄体酮制剂作为支持性治疗给移植后的病人使用:10毫克地屈孕酮口服,每天2次,或200毫克微粉化黄体酮阴道注射,每天3次,或90毫克黄体酮阴道注射,每天1次。

在胚胎移植后的第12-14天,对患者血液中的绒毛膜促性腺激素水平进行测定。如果水平高于阈值,10-14天后进行盆腔超声检查。临床妊娠开始的标准是宫腔内胎儿卵的可见和心跳的检测。

研究成果

在控制性卵巢刺激期间,使用GnRH-a方案时,所有患者组的FSH剂量都较高,III-IV期子宫内膜异位症患者需要的剂量最高,为 2230.80 ± 614.09 IU;FSH制剂的最低剂量为 1171.43 ± 547.42 IU,在用GnRH-ant刺激时,记录在轻度子宫内膜异位症患者组。

A1组和B组的接收卵母细胞和成熟卵母细胞(MII)的数量在GnRH-ant下都比较高,分别为 $11.14 \pm 8.93/13.47 \pm 7.13$ 和 $10.14 \pm 9.06/10.81 \pm 7.08$ 。在A2组患者中,用GnRH-ant进行刺激,通过穿刺获得的卵母细胞数量为 3.33 ± 2.07 ,其中成熟的卵母细胞为 3.00 ± 2.00 ,在GnRH-a组中,数量分别为 9.21 ± 8.00 和 7.96 ± 6.45 。用GnRH-a刺激后,A2组的受孕率最低(65.03 ± 32.47) (表4)。

在轻度子宫内膜异位症患者中,使用GnRH-a进行卵巢刺激的患者中,基于胚胎移植的妊娠频率为50%。这在研究组中是最高的,合并子宫内膜异位症和PCOS组的妊娠频率也具有可比性(42.72%)。

在子宫内膜异位症III-IV期患者中,使用GnRH-ant进行刺激的患者妊娠频率最低(14.29%)。在合并有子宫内膜异位症和多囊卵巢综合征的患者和轻度子宫内膜异位症的患者中,怀孕率是相似的(25%)。

在所有使用GnRH-ant方案的组别中,每次临床妊娠的终止率都比较高,仅在子宫内膜异位症患者中最高。这导致合并子宫内膜异位症和多囊卵巢综合征患者的低出生率(9.38%),仅在子宫内膜异位症患者中没有活胎分娩。在III-IV期子宫内膜异位症和使用GnRH-a的卵巢刺激方案的患者组中,最高流产率为45.45%。轻度子宫内膜异位症的组别中为

表4 卵母细胞受精结果

变数	方案	子宫内膜异位		E+PCOS (B) n = 53	TPI
		I-II (A1) n = 50	III-IV (A2) n = 35		
总FSH剂量, IU	GnRH-a	2032.74 ± 507.86	2230.80 ± 614.09	1998.21 ± 689.55	2106.90 ± 661.83
	GnRH-ant	1171.43 ± 547.42	1954.17 ± 1088.63	1488.67 ± 430.12	
卵母细胞的数量, 总数	GnRH-a	10.17 ± 7.99	9.21 ± 8.00	10.00 ± 6.49	9.62 ± 6.46
	GnRH-ant	11.14 ± 8.93	3.33 ± 2.07	13.47 ± 7.13	
MII	GnRH-a	8.95 ± 7.03	7.96 ± 6.45	8.67 ± 5.47	8.26 ± 5.84
	GnRH-ant	10.14 ± 9.06	3.00 ± 2.00	10.81 ± 7.08	
受精率	GnRH-a	79.00 ± 19.05	65.03 ± 32.47	74.8 ± 11.60	77.23 ± 17.41
	GnRH-ant	77.51 ± 25.94	88.89 ± 20.18	71.78 ± 8.93	

注: E——子宫内膜异位; PCOS——多囊卵巢综合征; FSH——卵泡刺激素; GnRH-a——促性腺激素释放激素激动剂; GnRH-ant——促性腺激素释放激素相仿物; MII——成熟卵母细胞; TPI——输卵管-腹膜不孕。

表5 治疗结果

变数	方案	子宫内膜异位		E+PCOS (B)	TPI
		I-II (A1)	III-IV (A2)		
PR (每个ET), % (n)	GnRH-a	50.0% (21)	39.29% (11)	47.62% (10)	42.72% (44)
	GnRH-ant	25.0% (2)	14.29% (1)	25.0% (8)	
终止妊娠的频率 (每件妊娠数), % (n)	GnRH-a	19.05% (4)	45.45% (5)	20.0% (2)	18.18% (8)
	GnRH-ant	100% (2)	100% (1)	62.5% (5)	
生育频率 (每个ET), % (n)	GnRH-a	40.48% (17)	21.43% (6)	38.1% (8)	31.07% (32)
	GnRH-ant	0% (0)	0% (0)	9.38% (3)	

注: PR——怀孕率; ET——胚胎移植到子宫; TPI——输卵管-腹膜不孕。

19.05%, 在合并有子宫内膜异位症和多囊卵巢综合症的组别中为20.0%。

接受GnRH-a刺激卵巢的患者的出生率明显较高, 其比率与怀孕率保持一致: 轻度子宫内膜异位症组的比率最高(40.48%), 合并子宫内膜异位症和多囊卵巢综合症组的出生率相似(38.1%), 而晚期子宫内膜异位症患者组的数值最低(21.43%) (表5)。

讨论

辅助生殖技术在子宫内膜异位症相关不孕的患者中显示出其有效性。辅助生殖技术周期的有效性通常由几个指标反映。这些指标包括卵泡总数、穿刺取回的卵母细胞、成熟卵母细胞数量、受精率、怀孕率、终止率和主要指标——活产率。

研究人员和从业人员的工作的目的是, 一方面确定提高治疗效果的参数, 另一方面研究子宫内膜异位症的各种表现对治疗结果的影响。这些方向通常是相互连接的。例如, 改善治疗结果的方法之一是个体化的超排卵刺激方案[32, 33]。然而, 当实施一些更可能帮助患者克服不孕症的技术时, 出现了许多问题, 其中之一是对各种形式的子宫内膜异位症对IVF周期结果的影响的模糊解释。

成功受精的标志之一是穿刺过程中获得的成熟卵母细胞的数量。已发表的数据表明, 子宫内膜异位症与其他不孕原因相比, 导致获得成熟卵母细胞的数量减少[34—38]。一个可能的解释可能是B. Xu等人的研究结果。通过研究子宫内膜异位症患者的卵母细胞质的超微结构, 作者得出结论, 在这组患者中, 异常线粒体的比例较高, 而线粒体的总数减少, 这最终降低了卵母细胞进行最终成熟的潜力[39]。

在我们的研究中, 通过卵泡穿刺获得的成熟卵母细胞数量在III-IV期子宫内膜异位症患者组中最低。

我们得到的数据证实, 子宫内膜异位症的严重程度与穿刺获得的卵母细胞总数和减数分裂II期卵母细胞数均呈负相关。然而, 不同的卵巢刺激方案存在显著差异。因此, A2亚组在GnRH-ant刺激下成熟卵母细胞数为 3.00 ± 2.00 , 而在GnRH-a刺激下成熟卵母细胞数为 7.96 ± 6.45 。在其余各组(A1和B)中, 与GnRH-a周期的患者相比, GnRH-ant周期的患者接收到的和成熟的卵母细胞数量都更多。

A1组和B组的受精频率实际上不依赖于控制性卵巢刺激方案。而在A2组, GnRH-ant刺激的授精频率更高(88.89比65.03%)。

在辅助生殖技术周期内, 子宫内膜异位症对妊娠频率的影响尚无共识。任何子宫内膜异位症的程度都会降低怀孕率(包括自然怀孕和辅助生殖技术)[40, 41]。Akanke等人证实了这一点。他们确定了IVF周期在子宫内膜异位症相关不孕妇女中的有效性明显低于输卵管因素不孕患者[42]。

对于这个问题也有相反的看法。考虑到辅助生殖技术在克服子宫内膜异位症患者不育方面的成功, 有学者认为, 不同分期子宫内膜异位症患者的妊娠频次和分娩频次与其他原因不孕患者相比无显著差异[43, 44]。

如上所述, 越来越多的证据表明子宫内膜异位症的分期与辅助生殖技术周期的有效性成反比关系[5, 45]。H. Harb等人强调, 患有轻度子宫内膜异位症和患有输卵管-腹膜不孕症的妇女的怀孕率是相当的[45]。其他研究者也持同样的观点[12, 16, 46—50]。为了证实这一点, 我们得到了类似的结果。在轻度子宫内膜异位症患者中观察到的妊娠频率最高, 与合并子宫内膜异位症和多囊卵巢综合征患者的妊娠频率相当。这可以通过上一组中绝大多数患者为I期或II期子宫内膜异位症来解释。这些比率与卵巢刺激方案无关, 但GnRH-a的数值

更高[分别为50.0%/39.29%/47.62% (A1/A2/B) 与 25.0%/14.29%/25%]。一些作者认为一个可能的原因是GnRH-ant对子宫内膜易感性的负面影响, 这证实了使用GnRH-a时妊娠率的增加[29]。

早在1993年, Balan等人发现, 多囊性纤维症患者终止妊娠的频率为35.8%, 远高于卵巢无变化的女性(23.6%)。然而, 在PCOS患者中, 当使用GnRH-a(20.3%)的长时间卵巢刺激方案时, 流产的频率降低到卵巢无变化患者的水平[51]。在轻度子宫内膜异位症组和合并子宫内膜异位症和多囊卵巢综合征组中(在GnRH-a的帮助下进行卵巢刺激), 在终止妊娠的频率方面, 我们获得了几乎相似的数据。在怀孕频率的情况下, 当确定终止妊娠的频率时, 根据刺激方案显示出显著的差异。接受GnRH-ant的子宫内膜异位症患者的终止妊娠是不可能不关注的。需要注意的是, 本研究的样本非常小, 这必然会导致较大的误差幅度, 但这种趋势值得在后续的工作中进行更详细的研究。在接受GnRH-a治疗的患者亚组中, 中断频率最高的是子宫内膜异位症III-IV期(45.45%), A1组和B组分别为19.06和20.0%。根据终止妊娠频率的数据,

可以得出结论, 在相同的患者中观察到阳性结局的主要组: I-II期子宫内膜异位症患者为40.48%, 合并子宫内膜异位症合并PCOS组为38.1%。

结论

我们能够确认常见的子宫内膜异位症与辅助生殖技术治疗效果的下降有关, 相反, 轻度子宫内膜异位症不会影响辅助生殖技术周期的结果(与对照组相比)。PCOS等内分泌病理合并子宫内膜异位症显著影响IVF-ICSI方法治疗不孕症的疗效。

特别值得注意的是, 在这些使用GnRH-ant的促排卵方案组中, IVF结果有负面影响的趋势。但由于样本量小, 有必要在这个方向上继续研究。

附加信息

资金来源。该研究在未经赞助和财务支持的情况下进行。

利益冲突。作者声明, 没有明显的和潜在的利益冲突相关的发表这篇文章。

所有作者都对文章的研究和准备做出了重大贡献, 在发表前阅读并批准了最终版本。

REFERENCES

- Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet*. 2004;364(9447):1789–1799. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17403-5
- 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
- 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>
- 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
- 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
- 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
- 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.)
- Dinsdale NL, Crespi BJ. Endometriosis and polycystic ovary syndrome are diametric disorders. *Evol Appl*. 2021;14:1693–1715. DOI: 10.1111/eva.13244
- 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
- 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
- Guidice LC. Clinical practice: endometriosis. *N Engl J Med*. 2010;362:2389–2398. DOI: 10.1056/NEJMcp1000274
- 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
- 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
- Mironov AA, Starova AR. Patomorfologicheskaja diagnostika zabojevanij matki, jaichnikov i matochnyh trub, privodjashhih k besplodiju. Aktual'nye problemy jeksperimental'noj i klinicheskij mediciny: materialy 76-j mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskij konferencii molodyh uchenyh i studentov, Volgograd, 25–28 april 2018. Volgograd, 2018: 465–466. (In Russ.)
- 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
- Endometrioz: diagnostika, lechenie i reabilitacija. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniya bol'nyh. Moscow, 2013. (In Russ.)
- 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. 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 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, Komilov 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-Mullerian 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. 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;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 rekomendacii (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://rulaws.ru/acts/Pismo-Minzdrava-Rossii-ot-05.03.2019-N-15-4_1_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 busserelin. *Hum Reprod*. 1993;8(6):959–964. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a138174

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. Сергиеня 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 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. Bulletti 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.Р. 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. Gynakol*. 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-Mullerian 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.** 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. 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

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

ОБ АВТОРАХ

* **Александр Александрович Маколкин**;
адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург, 13-я линия Василье-
вского 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

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку