DOI 10.11603/24116-4944.2024.1.14753
УДК 618.177-02: 618.145-007.415:618-089.888.11

©С. В. Хміль, Т. Б. Візняк

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

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТОК З ЕНДОМЕТРІОЗАСОЦІЙОВАНИМ БЕЗПЛІДДЯМ, ЯКИМ КОНТРОЛЬОВАНУ ОВАРІАЛЬНУ СТИМУЛЯЦІЮ ЗДІЙСНЮВАЛИ ЗА КОРОТКИМ ПРОТОКОЛОМ

Мета дослідження – оцінити клінічну картину та вплив на результативність лікування при ендометріозасоційованому безплідді у жінок, які проходили контрольовану овариальну стимуляцію за коротким протоколом з антагоністами ГнРГ у програмах екстракорпорального запліднення.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний аналіз 112 карток амбулаторного пацієнта. Пацієнтки були поділені на 3 групи: до першої групи увійшли 42 жінки з ендометріозасоційованим безпліддям, які в анамнезі мають хірургічне лікування ендометріом яєчника та не мають активної ендометріоми станом на початок циклу стимуляції; до другої групи увійшли 40 пацієнток із одно- або двобічними активними ендометріомами, які не мали оперативного лікування; 30 жінок, які увійшли до групи контролю, мали безпліддя, пов'язане виключно із трубним фактором.

Результати дослідження та їх обговорення. Тривалість безпліддя в усіх групах жінок складала від 3 до 10 років. Найнижчі середні рівні антимюллерового гормону (АМГ) були зафіксовані в групі пацієнток, які мають в анамнезі оперативне втручання на органах малого таза із приводу ендометріозу яєчників, і становили (0,98±0,11) нг/мл. Тривалість стимуляції коливалась від 9 до 12 днів та в середньому складала (11,46±0,25) дня у першій групі, (11,20±0,22) дня – у другій групі та (10,45±0,21) дня – у групі контролю. У групах жінок із ендометріозом яєчників відмічали тенденцію до більших стартової та сумарної дози гонадотропінів на цикл КОС, а також більшої тривалості стимуляції і кількості днів введення ант-ГнРГ. Найменша кількість досягнутих клінічних вагітностей (27,50 %) і пологів (15,00 %) зареєстрована у групі жінок з активним на момент стимуляції ендометріозом яєчників. У жінок із ендометріозасоційованими оперативними втручаннями в анамнезі показники результативності циклів ЕКЗ були дещо кращими, втім, також достовірно нижчими відносно групи контролю.

Висновки. Жінки з перенесеним хірургічним втручанням перед ЕКЗ потребують більшої кількості днів стимуляції та вищої дози гонадотропінів, а також мають достовірно нижчі результати виходу яйцеклітин та ембріонів, що потенційно впливає на загальну результативність програм ЕКЗ, знижуючи частоту настання вагітності та пологів.

Ключові слова: безпліддя; допоміжні репродуктивні технології; екстракорпоральне запліднення; контрольована овариальна стимуляція; ендометріоз; антимюллерів гормон; вагітність; невиношування вагітності.

S. V. Khmil, T. B. Viznyak

I. Horbachesky Ternopil National Medical University
Medical Center «The Clinic of Professor Stefan Khmil»

CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH ENDOMETRIOSIS-ASSOCIATED INFERTILITY WHO UNDERWENT CONTROLLED OVARIAN STIMULATION ACCORDING TO A SHORT PROTOCOL

The aim of the study – to evaluate the clinical picture and the impact on the effectiveness of treatment for endometriosis-associated infertility in women undergoing controlled ovarian stimulation according to a short protocol with GnRH antagonists in in vitro fertilization programs.

Materials and Methods. A retrospective analysis of 112 outpatient records was performed. Patients were divided into 3 groups: the first group included 42 women with endometriosis-associated infertility with a history of surgical treatment of ovarian endometriomas and no active endometrioma at the beginning of the stimulation cycle; the second group included 40 patients with unilateral or bilateral active endometriomas who had not undergone surgical treatment; 30 women in the control group had infertility associated exclusively with the tubal factor.

Results and Discussion. The duration of infertility in all groups of women ranged from 3 to 10 years. The lowest mean levels of AMH were recorded in the group of patients with a history of pelvic surgery for ovarian endometriosis and amounted to (0.98 ± 0.11) ng/ml. The duration of stimulation ranged from 9 to 12 days and averaged (11.46 ± 0.25) days in the first group, (11.20 ± 0.22) days in the second group, and (10.45 ± 0.21) days in the control group. In the groups of women with ovarian endometriosis, there was a tendency for higher starting and total doses of gonadotropins per cycle of COS, as well as a longer duration of stimulation and the number of days of ant-GnRH administration. The lowest number of clinical pregnancies (27.50%) and deliveries (15.00%) was recorded in the group of women with active ovarian endometriosis at the time of stimulation. In women with a history of endometriosis-associated surgical interventions, the IVF cycle success rates were slightly better, but also significantly lower than in the control group.

Conclusions. Women with a history of surgery before IVF require more days of stimulation and a higher dose of gonadotropins, and have significantly lower egg and embryo retrieval rates, which potentially affects the overall effectiveness of IVF programs, reducing the incidence of pregnancy and childbirth.

Key words: infertility; assisted reproductive technologies; in vitro fertilization; controlled ovarian stimulation; endometriosis; anti-mullerian hormone; pregnancy; miscarriage.

ВСТУП. Ендометріоз є складним і поширеним гінекологічним захворюванням, яке характеризується наявністю ендометріальної тканини поза межами матки. Це хронічне запальне захворювання, яке часто супроводжується тазовим болем, порушенням менструального циклу та, у багатьох випадках, безпліддям [1].

Проблема ендометріозасоційованого безпліддя є досить актуальною в сучасному світі, оскільки це чинить значний негативний вплив на репродуктивне здоров'я жінок. Близько 10 % жінок репродуктивного віку в світі мають ендометріоз [1, 2], близько половини із них страждають від безпліддя, що робить його важливою медичною та соціальною проблемою [3].

Патофізіологічні механізми, що лежать в основі ендометріозасоційованого безпліддя, є багатофакторними та складними. Вони включають запальні процеси, порушення імунної відповіді, анатомічні зміни органів малого таза, а також порушення овариальної функції та імплантації ембріона. Запальні медіатори, що виділяються вогнищами ендометріозу, можуть негативно впливати на якість ооцитів і ембріонів, а також на ендометріальну рецептивність. Ці процеси значно ускладнюють зачаття природним шляхом і потребують комплексного підходу до діагностики та лікування [3, 4].

Незважаючи на значні досягнення у вивченні ендометріозу, діагностика та лікування ендометріозасоційованого безпліддя залишаються складними завданнями [4, 5].

Окрім впливу на фертильність, ендометріоз може знижувати якість життя жінок, особливо у комбінації з безплідністю. Ряд авторів підкреслює важливість вчасної діагностики, адже частина випадків ендометріозу є безсимптомною та виявляється на пізніх стадіях захворювання, коли процес є доволі поширеним та глибоким. Але у разі наявності таких клінічних симптомів, як дисменорея, диспареунія, хронічний тазовий біль та безпліддя, адекватна терапія покращує симптоми, підвищує якість життя та забезпечує досягнення бажаної вагітності у випадку ендометріозасоційованого безпліддя [6, 7].

Серед методів лікування класично виділяють консервативне – гормональну терапію та хірургічне, яке полягає у видаленні ендометріоїдних вогнищ у порожнині матки, на яєчниках (ендометріом) та за межами генітального тракту у випадку екстрагенітальної локалізації. Проте ефективність цих методів варіюється і залежить від багатьох факторів, включаючи стадію захворювання та індивідуальні особливості пацієнтки [7–10].

Як гормональне, так і хірургічне лікування мають свої переваги та недоліки, показання та застереження. І найперше, про що варто потурбуватись, це репродуктивний анамнез жінки: чи були у неї вагітності, які завершились пологами, чи планує вона ще дітей, чи питання планування вагітності зараз не є актуальним, чи, можливо, є певні труднощі із настанням вагітності [9, 11].

За даними Американської асоціації репродуктивної медицини (ASRM), 17–44 % молодих дівчат та жінок мають ендометріоми яєчників, і перед лікарями-репродуктологами стоїть завдання зберегти їх овариальний резерв та забезпечити в майбутньому успішне настання вагітності. Застосування допоміжних репродуктивних методик (ДРТ) є ефективним інструментом для збереження фертильності та реалізації репродуктивних планів у жінок з ендометріозом [12–14].

Дискусії тривають щодо доцільності хірургічного лікування ендометріом яєчника у жінок з нереалізованим репродуктивним потенціалом, а особливо у тій когорті жінок, які готуються до екстракорпорального запліднення (ЕКЗ). Окрім того, доведено негативний вплив перенесених оперативних втручань на яєчниках на перебіг контрольованої овариальної стимуляції яєчників у циклах допоміжних репродуктивних технологій [14, 15].

Результати багатьох досліджень показують, що результати ЕКЗ у жінок, яким проводили хірургічне видалення ендометріоїдних кіст, значно нижчі, ніж у жінок із контрольної групи, а саме менша кількість фолікулів, аспірованих ооцитів, отриманих ембріонів та нижча частота настання клінічної вагітності, незважаючи на використання у них вищих доз гонадотропінів для стимуляції суперовуляції [16, 17].

Таким чином, проблема лікування хворих на ендометріоз є складною і до кінця не вирішеною на сьогодні. Для кожної конкретної пацієнтки треба розробляти індивідуальні схеми обстежень і лікування.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – оцінити клінічну картину та вплив на результативність лікування при ендометріозасоційованому безплідді у жінок, які проходили контрольовану овариальну стимуляцію за коротким протоколом з антагоністами ГнРГ у програмах екстракорпорального запліднення.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. В ході ретроспективного аналізу 112 карток амбулаторного пацієнта було визначено основні характеристики жінок, які увійшли в групи дослідження. Пацієнтки були поділені на 3 групи: до першої групи увійшли 42 жінки з ендометріозасоційованим безпліддям, які в анамнезі мають хірургічне лікування ендометріом яєчника та не мають активної ендометріоми станом на початок циклу стимуляції; до другої групи – 40 пацієнток із одно- або двобічними активними ендометріомами, які не мали оперативного лікування; 30 жінок, які увійшли до групи контролю, мали безпліддя, пов'язане із виключно трубним фактором. Дослідження схвалено Комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, витяг із протоколу № 80, засідання від 10.01.2024 р.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Ретроспективний аналіз основних клінічних даних пацієнток, які пройшли цикл контрольованої овариальної стимуляції (КОС) у програмі екстракорпорального запліднення, включав аналіз вікової структури, характеристику наявного у них безпліддя за формою та тривалістю, а також додаткові параметри (індекс маси тіла (ІМТ), рівень антимюллерового гормону (АМГ) у сироватці крові), які потенційно впливали на очікуваний результат стимуляції (табл. 1).

Середній вік пацієнток, включених у дослідження, становив (31,33±0,67) року в першій групі, (29,93±0,64) року – в другій та (32,03±0,72) року в групі контролю. Тривалість безпліддя при цьому складала від 3 до 10 років та в середньому становила (6,63±0,52) та (5,58±0,59) року в групах жінок з ендометріозом та (6,73±0,70) року – в групі жінок із трубним фактором безпліддя. Щодо розподілу за формою – у всіх групах пацієнток безпліддя було як первинне, так і вторинне.

За індексом маси тіла було встановлено, що пацієнтки в усіх групах схожі за антропометричними параметрами

Таблиця 1. **Розподіл пацієнток у групах дослідження та контролю за віком, тривалістю безпліддя, індексом маси тіла та рівнем АМГ в сироватці крові**

Дані пацієнток	I група (n=42)	II група (n=40)	III група (контрольна) (n=30)	p
Вік, років	31,33±0,67	29,93±0,64	32,03±0,72	p_{1-3}>0,05 p_{2-3}>0,05
Тривалість безпліддя, років	6,63±0,52	5,58±0,59	6,73±0,70	p_{1-3}>0,05 p_{2-3}>0,05
ІМТ, кг/м^2	22,92±0,29	23,14±0,36	21,26±0,37	p_{1-3}>0,05 p_{2-3}>0,05
Рівень АМГ, нг/мл	0,98±0,11*	1,38±0,15*	2,26±0,12	p_{1-3}<0,05* p_{2-3}<0,05*

Примітка. * – статистично значуща різниця між групами (p<0,05).

та відповідали нормі, встановленій Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ). Не було встановлено суттєвих відмінностей, які б могли чинити негативний вплив на перебіг стимуляції у даних групах пацієнток. Однак за рівнем АМГ встановлено значущі відмінності між групами, що в кожному випадку є певним предиктором відповіді яєчників на стимуляцію та оцінкою передбачуваного виходу ооцитів. Найнижчі середні рівні АМГ були зафіксовані в групі пацієнток, які мають в анамнезі оперативне втручання на органах малого таза із приводу ендометріозу яєчників, і становили (0,98±0,11) нг/мл. Норма АМГ складає 1,5–2,5 нг/мл відповідно до сучасних стандартів. У групі жінок з активними одно- чи двобічними ендометріомами, які не мали жодних операцій в анамнезі, середні рівні АМГ становили (1,38±0,15) нг/мл, що разом із показниками першої групи було нижче межі норми. У жінок групи контролю рівень АМГ відповідав критеріям «нормальних відповідачів» і становив (2,26±0,12) нг/мл, що складало значущу різницю відносно жінок з ендометріозом.

Як свідчать записи медичних карт, контрольовану овариальну стимуляцію у всіх пацієнток було проведено за коротким протоколом із антагоністами гонадотропін-рилізинг гормону. Початок стимуляції припадав на 2–3-й день менструального циклу. Безпосередньо перед початком протоколу КОС жінкам було проведено ультразвукове дослідження органів малого таза з метою оцінки стану овариального резерву на момент початку стимуляції, визначення оптимальної дози для старту та задля виключення протипоказань (наявність функціональних кіст, персистуючих фолікулів, жовтих тіл із попереднього циклу тощо; товщина ендометрія більше 5 мм). Крім того, у медичній документації пацієнток були наявні результати лабораторного дообстеження на момент початку циклу стимуляції, а саме визначено контрольні рівні основних гормонів репродуктивної панелі, зокрема фолікулостимулювального гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), пролактину, прогестерону, естрадіолу. Оцінка цих даних дозволила підтвердити справжню фолікулінову фазу менструального циклу в жінок груп дослідження та контролю, а також передбачити очікувану якість ооцитів та визначити потребу в додаванні до стандартного препарату для стимуляції, що включає рекомбінантний ФСГ, інших гонадотропних препаратів (наприклад, менотропінів – комбінацію менопаузальних ЛГ/ФСГ). Тривалість стимуляції коливалась від 9 до 12 днів та в середньому складала (11,46±0,25) дня в першій групі, (11,10±0,22) дня – в другій групі та (10,45±0,21) дня в групі контролю (табл. 2).

У групах жінок із ендометріозом яєчників показники протоколу стимуляції дещо відрізнялись від контрольної групи. Перш за все, в обох групах жінок із ендометріозом яєчників відзначали тенденцію до більших стартової та, як наслідок, сумарної дози гонадотропінів на цикл КОС. У першій групі це становило (221,46±6,32) МО на початок стимуляції та (2538,10±78,63) МО за всю тривалість протоколу КОС, а в другій групі – (224,31±7,28) і (2489,92±75,98) МО відповідно. У групі контролю параме-

Таблиця 2. **Основні параметри протоколу КОС у групах дослідження та контролю**

Параметри протоколу КОС	I група (n=42)	II група (n=40)	III група (контрольна) (n=30)	p
Початкова доза рФСГ	221,46±6,32	224,31±7,28	205,33±5,59	p_{1-3}>0,05 p_{2-3}<0,05*
Середня сумарна доза рФСГ на цикл стимуляції	2538,10±78,63	2489,92±75,98	2145,69±67,03	p_{1-3}<0,05* p_{2-3}<0,05*
Кількість днів стимуляції	11,46±0,25	11,20±0,22	10,45±0,21	p_{1-3}<0,05* p_{2-3}<0,05*
Кількість днів призначення ант-ГнРГ	5,21±0,19	4,91±0,11	4,15±0,27	p_{1-3}<0,05* p_{2-3}<0,05*

Примітка. * – статистично значуща різниця між групами (p<0,05).

три КОС відповідали поняттю «м'якої» стимуляції як за рахунок меншої стартової дози ((205,33±5,59) МО), меншої сумарної дози на цикл стимуляції ((2145,69±67,03) МО), так і меншої тривалості введення антагоністів ГнРГ ((4,15 ± 0,27) дня).

В усіх групах жінок, включених у ретроспективний аналіз, контрольовану стимуляцію суперовуляції здійснювали за однаковою методикою, яка передбачала від 9 до 13 днів щоденного введення препарату рФСГ у дозі 150–300 МО підшкірно, починаючи з 2–3-го дня менструального циклу з подальшим УЗ-моніторингом росту фолікулів на 5–6-й день стимуляції – для визначення часу призначення антагоніста ГнРГ; на 8-й та 10-й дні стимуляції (за потреби на 11–12-й) – для визначення часу призначення тригера фінального дозрівання ооцитів та призначення дня пункції фолікулів із забором ооцитів через 35–36 год від введення тригера. Критерієм для призначення препарату антагоніста ГнРГ було досягнення більш ніж трьома фолікулами розмірів 14–15 мм. Із того дня 0,5 мл водного розчину гозереліксу в дозі 0,5 мг/мл вводили підшкірно щоденно до останнього дня стимуляції. Критерієм для призначення тригера фінального дозрівання ооцитів було досягнення більш ніж трьома фолікулами розмірів більше 18 мм. Як правило, підбір тригера здійснювали індивідуально, зважаючи на стартовий рівень АМГ та відповідь яєчників на стимуляцію (кількість зрілих фолікулів на обох яєчниках). До вибору були препарати-аналоги хоріонічного гонадотропіну людини в дозі 5000 ОД/6500 ОД/10 000 ОД підшкірно або препарати-аналоги ГнРГ – трипторелін у дозі 0,2 мг та 0,1 мг за 36 та 24 год до пункції.

У всіх жінок даного ретроспективного дослідження перенос ембріонів було проведено в кріоциклах. Результативність оцінювали за показниками настання вагітності, переривання вагітності і частотою пологів (табл. 3).

Найменша кількість як досягнутих клінічних вагітностей (27,50 %), так і пологів (15,00 %) зареєстрована у групі жінок з активним на момент стимуляції ендометріозом яєчників, що свідчить про низьку ефективність КОС у даної когорти пацієнток. У жінок із ендометріозасоційо-

Таблиця 3. **Основні клінічні результати циклу ЕКЗ у групах дослідження та контролю**

Результати циклу ЕКЗ	I група (n=42)	II група (n=40)	III група (контрольна) (n=30)	p
Частота настання клінічної вагітності, n (%)	13 (30,95)	11 (27,50)	15 (50,00)	$p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$
Частота перерваних вагітностей, n (%)	4 (9,52)	5 (12,50)	2 (6,67)	$p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$
Частота пологів, n (%)	9 (21,43)	6 (15,00)	13 (43,33)	$p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}<0,05$*

Примітка. * – статистично значуща різниця між групами (p<0,05).

ваними оперативними втручаннями в анамнезі показники результативності циклів ЕКЗ були дещо кращими, втім, також достовірно нижчими відносно групи контролю.

ВИСНОВКИ. 1. У жінок із ендометріозасоційованим безпліддям клінічна картина характеризується невідповідністю між віком та станом оваріального резерву, оскільки як ендометріоз, так і перенесені з приводу ендометріозу хірургічні втручання вкрай негативно впливають на запас яєчників. Ятрогенний вплив на зниження оваріального резерву пов'язаний безпосередньо із наявністю оперативних втручань на органах малого таза та самих яєчниках.

2. Цикли контрольованої оваріальної стимуляції у жінок з ендометріозом яєчників характеризуються певними особливостями, а саме негативним кореляційним зв'язком між величиною стимуляції та її результативністю. У жінок із перенесеними хірургічними втручаннями на яєчниках спостережено неповноцінність рецепторної функції фолікулярного апарату та певну резистентність тканин яєчника до гормональної стимуляції, що в подальшому потребує збільшення кількості днів стимуляції та перевищення середніх терапевтичних доз рФСГ для проведення КОС. При порівнянні з ІМТ встановлено, що потреба у вищих дозах препаратів для стимуляції не пов'язана із масою тіла жінок, а отже, основну роль відіграє порушення анатомо-фізіологічної структури яєчників, спричинене як ендометріозом, так і оперативними втручаннями в анамнезі.

3. Низькі показники клінічної ефективності застосування циклів ЕКЗ у жінок з ендометріозом яєчників частково пов'язані із анамнезом оперативних втручань, втім, незалежно від цього результати вказують на виражений негативний вплив ендометріозу на фолікулярний апарат яєчників та обґрунтовують потребу в розробці альтернативних підходів до менеджменту ендометріозасоційованого безпліддя.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Отримані результати доцільно використати з метою вдосконалення тактики ведення жінок з ендометріозасоційованим безпліддям, які планують проходити програми ЕКЗ, а також для розробки оптимального методу прегравідарної підготовки для покращення результативності циклів контрольованої оваріальної стимуляції.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Kiesel L. Diagnosis of endometriosis in the 21st century / L. Kiesel, M. Sourouni // Climacteric: the journal of the International Menopause Society. – 2019. – Т. 22. – С. 296–302. DOI: 10.1080/13697137.2019.1578743.

2. Zondervan K. T. Endometriosis / K. T. Zondervan, C. M. Becker, S. A. Missmer // N Engl J Med. – 2020. – Т. 382. – С. 1244–1256.

3. Epidemiology of infertility in women with endometriosis / Leone Roberti U. Maggiore, V. Chiappa, M. Ceccaroni et al. // Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology. – 2024. – № 92. – С. 102454. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2023.102454.

4. Chapron C. Questioning patients about their adolescent history can identify markers associated with deep infiltrating endometriosis / M. C. Lafay-Pillet, E. Monceau // Fertility and Sterility. – 2019. – Т. 112, № 5. – С. 865–873. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.07.010.

5. Systematic review of quality of life measures in patients with endometriosis / N. Bourdel, P. Chauvet, V. Billone et al. // PLOS ONE. – 2020. – Т. 16, № 1. DOI: 10.1371/journal.pone.0246488.

6. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action / S. K. Agarwal, C. Chapron, L. C. Giudice et al. // Am J Obstet Gynecol. – 2019. – С. 354–364.

7. Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer / D. K. Gardner, M. Lane, J. Stevens et al. // Fertility and sterility. – 2000. – Т. 73, № 6. – С. 1155–1158. DOI: 10.1016/s0015-0282(00)00518-5.

8. Máté G. Endometriosis Is a Cause of Infertility. Does Reactive Oxygen Damage to Gametes and Embryos Play a Key Role in the Pathogenesis of Infertility Caused by Endometriosis?/ G. Máté, L. R. Bernstein, A. L. Török // Frontiers in endocrinology. – 2018. – Т. 9, № 1. – С. 725. DOI: 10.3389/fendo.2018.00725.

9. Management of endometriosis-related infertility: Considerations and treatment options / D. Lee, S. K. Kim, J. R. Lee, B. C. Jee // Clinical and experimental reproductive medicine. – 2020. – Т. 47, № 1. – С. 1–11. DOI: 10.5653/cerm.2019.02971.

10. Donnez J. Endometriosis and medical therapy: from progestogens to progesterone resistance to GnRH antagonists: a review / J. Donnez, M. M. Dolmans // Journal of Clinical Medicine. – 2021. – Т. 10, № 5. – С. 1085. DOI: 10.3390/jcm10051085.

11. Role of surgery in endometriosis-associated subfertility / N. Berlanda, E. Somigliana, P. Vercellini et al. // Seminars in Reproductive Medicine. – 2020. – Т. 38, № 2-03. – С. 125–133. DOI: 10.1055/s-0040-1701255.

12. Oocyte oxidative DNA damage may be involved in minimal/mild endometriosis-related infertility / M. G. Da Broi, A. A. Jr. Jordão, R. A. Ferriani et al. // Molecular reproduction and development. – 2018. – Т. 85, № 2. – С. 128–136. DOI: 10.1002/mrd.22943

13. IVF – ICSI outcome in women operated on for bilateral endometriomas / E. Somigliana, G. Ragni, F. Benedetti et al. // Human Reproduction. – 2008. – Т. 23, № 7. – С. 1526–1530.

14. The Effect of Laparoscopic Endometrioma Surgery on Anti-Mullerian Hormone: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis / J. Moreno-Sepulveda, C. Romeral, G. Nino, A. Perez-Benavente // JBRA Assisted Reproductive. – 2022. – Т. 26, № 1. – С. 88–104. DOI: 10.5935/1518-0557.20210060.

15. Endometriosis, recurrent miscarriage and implantation failure: Is there an immunological link? / C. Tomassetti, C. Meuleman, A. Pexsters et al. // Reproductive BioMedicine Online. – 2020. – Т. 41, № 3. – С. 231–244. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.04.018.

16. Cohen A. Sclerotherapy in the management of ovarian endometrioma: systematic review and meta-analysis / A. Cohen, B. Almog, T. Tulandi // Fertility and sterility. – 2017. – Т. 108, № 1. – С. 117–124.e5. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.015.

17. Broi M. G. D. Ethiopathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility / M. G. D. Broi, R. A. Ferriani, P. A. Navarro // JBRA assisted reproduction. – 2019. – Т. 23, № 3. – С. 273–280. DOI: 10.5935/1518-0557.20190029.

REFERENCES

1. Kiesel, L., & Sourouni, M. (2019). Diagnosis of endometriosis in the 21st century. *Climacteric*, 2**2**(3), 296–302. https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1578743

2. Zondervan, K. T., Becker, C. M., & Missmer, S. A. (2020). Endometriosis. *The New England Journal of Medicine*, 382(13), 1244–1256. https://doi.org/10.1056/NEJMra1810764

3. Leone Roberti Maggiore, U., Chiappa, V., Ceccaroni, M., Roviglione, G., Savelli, L., Ferrero, S., Raspagliesi, F., & Spanò Bascio, L. (2024). Epidemiology of infertility in women with endometriosis. *Best Practice & Research: Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 92, 102454. https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2023.102454

4. Chapron, C., Lafay-Pillet, M. C., Monceau, E., Borghese, B., Ngô, C., Souza, C., & de Ziegler, D. (2011). Questioning patients about their adolescent history can identify markers associated with deep infiltrating endometriosis. *Fertility and Sterility*, 95(3), 877–881. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.10.027

5. Bourdel, N., Chauvet, P., Billone, V., Douridas, G., Fauconnier, A., Gerbaud, L., & Canis, M. (2019). Systematic review of quality of life measures in patients with endometriosis. *PLoS ONE*, 14(1), e0208464. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208464

6. Agarwal, S. K., Chapron, C., Giudice, L. C., Laufer, M. R., Leyland, N., Missmer, S. A., Singh, S. S., & Taylor, H. S. (2019). Clinical diagnosis of endometriosis: A call to action. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 220(4), 354.e1–354.e12. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.12.039

7. Gardner, D. K., Lane, M., Stevens, J., Schlenker, T., & Schoolcraft, W. B. (2000). Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: Towards a single blastocyst transfer. *Fertility and Sterility*, 73(6), 1155–1158. https://doi.org/10.1016/S0015-0282(00)00518-5

8. Máté, G., Bernstein, L. R., & Török, A. L. (2018). Endometriosis is a cause of infertility. Does reactive oxygen damage to gametes and embryos play a key role in the pathogenesis of infertility caused by endometriosis? *Frontiers in Endocrinology*, 9, 725. https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00725

9. Lee, D., Kim, S. K., Lee, J. R., & Jee, B. C. (2020). Management of endometriosis-related infertility: Considerations and treatment options. *Clinical and Experimental Reproductive Medicine*, 47(1), 1–11. https://doi.org/10.5653/cerm.2019.02971

10. Donnez, J., & Dolmans, M. M. (2021). Endometriosis and medical therapy: From progestogens to progesterone resistance to GnRH antagonists: A review. *Journal of Clinical Medicine*, 10(5), 1085. https://doi.org/10.3390/jcm1005108

11. Berlanda, N., Vercellini, P., Somigliana, E., Frattaruolo, M. P., Buggio, L., & Gattei, U. (2013). Role of surgery in endometriosis-associated subfertility. *Seminars in Reproductive Medicine*, 31(2), 133–143. https://doi.org/10.1055/s-0032-1333478

12. Da Broi, M. G., Jordão, A. A., Jr., Ferriani, R. A., & Navarro, P. A. (2018). Oocyte oxidative DNA damage may be involved in minimal/mild endometriosis-related infertility. *Molecular Reproduction and Development*, 85(2), 128–136. https://doi.org/10.1002/mrd.22943

13. Somigliana, E., Arnoldi, M., Benaglia, L., Iemmello, R., Nicolosi, A. E., & Ragni, G. (2008). IVF-ICSI outcome in women operated on for bilateral endometriomas. *Human Reproduction*, **23**(7), 1526–1530. https://doi.org/10.1093/humrep/den133

14. Moreno-Sepulveda, J., Romeral, C., Niño, G., & Pérez-Benavente, A. (2022). The effect of laparoscopic endometrioma surgery on anti-Müllerian hormone: A systematic review of the literature and meta-analysis. *JBRA Assisted Reproduction*, 26(1), 88–104. https://doi.org/10.5935/1518-0557.20210060

15. Tomassetti, C., Meuleman, C., Pexsters, A., Mihalyi, A., Kyama, C., Simsa, P., & D'Hooghe, T. M. (2006). Endometriosis, recurrent miscarriage and implantation failure: Is there an immunological link? *Reproductive BioMedicine Online*, 13(1), 58–64. https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)62016-0

16. Cohen, A., Almog, B., & Tulandi, T. (2017). Sclerotherapy in the management of ovarian endometrioma: Systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*, 108(1), 117–124.e5. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.05.015

17. Broi, M. G. D., Ferriani, R. A., & Navarro, P. A. (2019). Ethiopathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility. *JBRA Assisted Reproduction*, 23(3), 273–280. https://doi.org/10.5935/1518-0557.20190029

Отримано 27.02.2024
Прийнято до друку 21.03.2024
Електронна адреса для листування: viznyak_tebo@tdmu.edu.ua