

КЛІНІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ У ЖІНОК ІЗ БЕЗПЛІДДЯМ НА ТЛІ ЕНДОМЕТРІОЗУ В ПРОТОКОЛАХ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

ХМІЛЬ С.В., ПІДГАЙНА І.Я.

Тернопільський національний медичний університет
ім.І.Я.Горбачевського МОЗ України

Медичний центр «Клініка професора Стефана Хміля»
м. Тернопіль, Україна

Хірургічна практика лікування ендометріозу яєчників залишається дискусійним питанням. Склеротерапія ендометріоми як малоінвазивний та доступний метод доводить свою ефективність для даної категорії пацієнтів, підтверджуючи це клінічними результатами в протоколах ДРТ.

Мета – вивчити ефективність протоколів контрольованої оваріальної стимуляції з використанням прегравідарної підготовки та склеротерапії у пацієнток із ендометріоз-асоційованим безпліддям в програмах допоміжних репродуктивних технологій.

Матеріали та методи. Обстежено 126 жінок з ендометріоз-асоційованим та трубним фактором безпліддя. Пацієнтки були поділені на 3 клінічні групи. Група 1 – 51 пацієнтка із безпліддям на фоні ендометріозу, яка за 2 місяці до протоколу КОС із антагоністами ГнРГ проходила курс прегравідарної терапії зі склеротерапією ендометріюїдної кісти. Групу 2 склали 45 пацієнток із безпліддям на тлі ендометріозу, які мали в анамнезі оперативне лікування. В 3 групу включено 30 жінок з трубним фактором безпліддя. В залежності від тактики лікування було проаналізовано клінічні результати жінок обох груп дослідження та контрольної групи в протоколах стимуляції овуляції в програмах ДРТ.

Результати. середня кількість отриманих ооцитів від пацієнток із ендометріоз-асоційованим безпліддям, які пройшли консервативне лікування ендометріоми, як і середня кількість зрілих ооцитів (MII), середня кількість незрілих ооцитів (MI), а також середня кількість глибоко незрілих ооцитів (GV) фактично статистично не відрізняються від кількості ооцитів в тому ж самому розподілі в контрольній групі жінок із трубним фактором безпліддя, проте статистично достовірно відрізняється між жінками дослідних груп із ендометріоз-асоційованим безпліддям, які пройшли консервативне та оперативне лікування ендометріозу яєчників. У жінок, у яких була виконана цистектомія ендометріоми, значно знизився овуляторний резерв за рахунок зниження абсолютної кількості фолікулів, а також їх якості, що вплинуло на їхні подальші клінічні результати в протоколах ДРТ.

Висновки. Факт негативного впливу ендометріозу на репродуктивну систему та організм жінки в цілому доведений клінічними результатами пацієнтів. Хірургічна техніка лікування становить серйозний ризик для жінок із низьким овуляторним резервом. Збереження фолікулярного апарату, збереження якості яйцеклітин, що пропонує метод склеротерапії та прегравідарної терапії може піднімати шанси на успіх в жінок із безпліддям на фоні ендометріозу в програмах ДРТ.

Ключові слова: ендометріоз, безпліддя, склеротерапія, допоміжні репродуктивні технології, овуляторний резерв.

Ендометріоз є поширеним, доброякісним, але складним для клінічного рішення гінекологічним захворюванням; вважається мультифакторним, без єдиної теорії етіології, із системною запальною реакцією організму, больовим

синдромом та захворюванням, яке є причиною жіночого безпліддя [4], тому до сьогоднішнього дня залишається загадкою в практиці лікарів та науковців. Загадкою є те, як він виникає в одних жінок, а в інших - ні, чому симптоматика захво-

рювання не завжди відповідає ступеню поширеності процесу, а також в певній мірі дискусійним залишається питання лікування ендометріозу та ендометріоз-асоційованого безпліддя [14].

В популяційних дослідженнях науковці вказують, що загальна поширеність ендометріозу коливається від 5% до 10% [22]; однак у жінок із зниженою фертильністю поширеність, здається, значно вища, і коливається від 20% до 50% в залежності від періодів часу, расової належності та віку пацієнтів [2]. У великому когортному дослідженні жінок репродуктивного віку ризик частоти безпліддя зріс вдвічі у жінок віком до 35 років із ендометріозом порівняно з жінками без ендометріозу [19]. Таким чином, ендометріоз є частою причиною безпліддя, як сам по собі, так і в поєднанні з іншими факторами, що знижують фертильність жінки [1]. Тривають дослідження щодо того, чи існує зв'язок між ступенем захворювання та ступенем зниження спонтанної фертильності при ендометріозі. Серед жінок із легким перебігом ендометріозу приблизно 50% можуть завагітніти без лікування, тоді як у жінок із помірно вираженим захворюванням лише 25% вагітніють спонтанно, і зовсім небагато випадків спонтанного зачаття відбувається при важкому перебігу захворювання [10]. Механізми безпліддя на фоні ендометріозу залишаються в основному невідомими [21], проте, очевидно, що фертильність жінки залежить не лише від абсолютної кількості активних фолікулів. Ряд дослідників наголошує, що багаторазові операції призводять до різкого зниження оваріального резерву, недостатнього кровопостачання, а отже, до порушення овогенезу, що позначається на якості ембріонів, отриманих у програмах ЕКЗ [16, 20]. Одним з альтернативних методів, що дозволяє уникнути хірургічного втручання на яєчниках і зберегти оваріальний резерв жінки, є склеротерапія ендометріоїдних кіст яєчників [5]. Оскільки хірургічна резекція може спричинити додаткове пошкодження яєчників без покращення результатів лікування безпліддя, склеротерапію слід розглянути для жінок із симптомним ендометріозом, які планують завагітніти. Окрім цього, аспірація вмісту ендометріюми перед стимуляцією суперовуляції та пункцією фолікулів з метою отримання ооцитів дозволяє зменшити токсичне навантаження на яйцеклітини і таким чином покращити якість ембріонів в програмах ЕКЗ [17]. Під час огляду результатів мета-аналізу знайдено багато повідомлень про негативний вплив ендометріозу на результати ЕКЗ, такі як частота клінічних вагітностей, частота викиднів або живонароджень, але лише деякі дані наводять оцінку впливу ендометріозу на параметри, які безпосередньо корелюють з якістю ооцитів [23]. Погана якість ооцитів може бути клінічно представлена меншою кількістю отриманих ооцитів МІІ класу та нижчим рівнем запліднення [3]. З цього моменту варто детальніше розглядати, які фактори при наявності ендометріозу критично впливають на зміну процесів овогенезу. В ряді досліджень отримано результати про значно нижчі рівні середньої концентрації тестостерону в сироватці крові у пацієнтів з ендометріозом, ніж без ендометріозу [9]. Призначення препаратів дегідроепіандростерону (ДГЕА) як складова прегравідарної підготовки в програмах ДРТ є сучасним методом покращення результативності ЕКЗ, і особливо у жінок із ендометріозом, які характеризуються зниженим рівнем як тестостерону, так і його попередника в сироватці крові. Основний механізм впливу ДГЕА на покращення репродуктивних результатів пов'язаний зі збільшенням андрогенів після прийому препарату. ДГЕА, як попередник естрадіолу та тестостерону, служить прогормоном тестостерону фолікулярної рідини під час індукції яєчників. Рецептори андрогенів ідентифіковані в гранульозних клітинах на будь-якій фолікулярній стадії, особливо в преантральних та антральних фолікулах. І схоже, що специфічні для гранульозних клітин рецептори андрогенів є основними регуляторами розвитку фолікулів і фертильності жінки. Повідомляється, що андрогени відіграють «ключову» роль у рекрутуванні та ініціації примордіальних фолікулів, сприяють росту фолікулів шляхом підвищення експресії рецепторів ФСГ та запобігання атрезії фолікулів шляхом зменшення апоптозу [18]. Крім того, введення ДГЕА підвищує концентрацію інсуліноподібного фактора росту-1, який корелює з якістю ооцитів і розвитком ембріонів [15].

Склад фолікулярної рідини також є важливим аспектом для дозрівання ооцитів, і зміни в її складі можуть відповідно погіршити їх якість, впливаючи на запліднення, ранній ембріональний розвиток і майбутню вагітність. Фолікулярна рідина є метаболічно активним середовищем, у якому гранульозні клітини, ендотеліальні клітини та лейкоцити вивільняють стероїдні гормони, фактори росту, цитокіни, активні форми кисню (АФК) та антиоксиданти. Окислювальний стрес є одним із найбільш вивчених механізмів

мів, що асоціюється з хронічним запаленням та пов'язаний із зниженням фертильності на фоні ендометріозу [12]. Новітні дослідження показують, що зниження якості яйцеклітин може бути наслідком саме окисного пошкодження [13]. Наприклад, дослідження 2018 року виявило вищі рівні окисного пошкодження та менше антиоксидантів у фолікулах жінок з ендометріозом [6]. З практичної точки зору це означає, що розділ про застосування антиоксидантної терапії може бути особливо актуальним для жінок з ендометріозом. В цьому випадку, альфа-ліпоева кислота покращує якість яйцеклітин, має протизапальну та імунорегулюючу дію, а також покращує якість життя пацієнток за рахунок зменшення хронічного тазового болю [7, 11]. Отже, застосування склеротерапії в комбінації з прегравідарною терапією, що включає препарати ДГЕА та альфа-ліпоевої кислоти, можуть значно покращити результативність ЕКЗ у жінок з ендометріоз-асоційованим безпліддям. Це питання є клінічно значимим, оскільки краще розуміння впливу ендометріозу на функцію яєчників та на якість яйцеклітин дозволить краще зважувати ризики та користь медикаментозного чи хірургічного лікування та адаптовувати стратегію ведення таких жінок, що призведе до покращення їх репродуктивних результатів, а отже підвищить частоту досягнутих клінічних вагітностей та живонароджень і знизить ризик викиднів та невиношування.

МЕТА – вивчити ефективність протоколів контрольованої оваріальної стимуляції з використанням прегравідарної підготовки та склеротерапії у пацієнток із ендометріоз-асоційованим безпліддям в програмах допоміжних репродуктивних технологій.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Клінічне обстеження було проведено на кафедрі акушерства та гінекології №1 Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України, базою якої є медичний центр “Клініка професора С.Хміля”. Нами клінічно було обстежено 126 жінок з ендометріоз-асоційованим та трубним фактором безпліддя. Пацієнтки були поділені на 3 клінічні групи. Група 1 – 51 пацієнтка із безпліддям на фоні ендометріозу, які за 2 місяці до протоколу контрольованої оваріальної стимуляції (КОС) отримували препарат дієногест” по 1 таблетці 1 раз на добу, препарат альфа-ліпоевої кислоти по 1 таблетці 2 рази в день, препарат дегідроєпіандро-

стерону (ДГЕА) 25 мг по 1 таблетці 3 рази в день, а також було проведено склеротерапію. Групу 2 склали 45 пацієнток з безпліддям на тлі ендометріозу, які мали в анамнезі оперативне лікування. В 3 групу включено 30 жінок з трубно-перитонеальним безпліддям, які становили групу контролю. У всіх трьох групах жінок контролювану оваріальну стимуляцію суперовуляції здійснювали за допомогою рекомбінантного ФСГ з 2-3 дня менструального циклу до кінцевого дозрівання ооцитів (3 фолікули \geq 18 мм). Залежно від реакції яєчників на стимуляцію на 5-7 день протоколу стимуляції при розмірах фолікулів, які досягали 14-15 мм, пацієнткам призначали щоденно антагоніст гонадотропін-релізінг гормону (ант-ГнРГ по 0,25 мг). В якості тригера овуляції використовували хоріонічний гонадотропін. Аспірацію ооцитів проводили через 36 годин після введення тригера овуляції. Під контролем вагінального датчика УЗД за допомогою спеціальної голки проводили аспірацію кожного фолікула. У ламінарній шафі під світловим мікроскопом оцінювали вміст фолікулярної рідини у чашках Петрі для виявлення кумулюс-ооцитних комплексів. Одразу виявлені ооцити переносили на живильне середовище та поміщали їх в інкубатор. В умовах IVF-лабораторії здійснювали запліднення яйцеклітин та культивування ембріонів до стадії бластоцисти. Перед процедурою ICSI проводили оцінку ооцитів після денудації. Оцінювали мейотичний стан ооцитів (GV – незрілий ооцит на стадії профазі першого мейотичного поділу, MI – незрілий ооцит на стадії метафазі першого мейотичного поділу, MII – зрілий ооцит на стадії метафазі другого мейотичного поділу). Характеристику ооцитів у циклах IVF-ICSI здійснювали за морфологічними параметрами: оцінка прозорої оболонки (zona pellucida), якості характеристики перивітелінового простору, стану полярного тіла, змін у величині та формі самого ооцита. Через 16-19 годин після процедури ICSI оцінювали результати запліднення за наявністю 2 пронуклеусів, показники дроблення на 3-ю добу та вихід бластоцист на 5-6-ту добу. Якісну морфокінетичну характеристику ембріонів на стадії бластоцисти проводили за системою Gardner через 48, 96, 120 годин після запліднення [8]. Ми враховували показники швидкості дроблення ембріонів, ступінь цитоплазматичної фрагментації, кількість ядер та симетричність бластомерів. Ембріони класифікували на 4 групи: А, В – ембріони високого класу; А – ембріони не містять фрагментації, В – ембріони мають

незначну фрагментацію до 10%, С – ембріони мають виражену фрагментацію до 50%, D – фрагментація ембріонів складає більше 50%.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами дослідження, середня кількість ооцитів, які були отримані від пацієнок із ендометріоз-асоційованим безпліддям, та яким була виконана склеротерапія у поєднанні із прегравідарною підготовкою перед протоколом стимуляції овуляції із антагоністами ГнРГ, становила $11,90 \pm 3,18$, та статистично не відрізнялася від середньої кількості отриманих ооцитів пацієнок із трубним фактором безпліддя $13,40 \pm 4,15$, проте статистично значима різниця була між середньою кількістю ооцитів першої

та другої групи жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям, які перенесли консервативне та оперативне лікування ендометріомі відповідно (табл. 1).

Абсолютно таку ж статистичну тенденцію, як і середня кількість всіх вилучених ооцитів мала середня кількість зрілих (МП), незрілих (МІ) та глибоко незрілих (GV) ооцитів, що вказує на те, що операція цистектомії несе згубний вплив на овуляторний резерв жінок у багатьох планах. По-перше, скорочується абсолютне число фолікулів при оперативній тактиці лікування ендометріозу, по-друге, часткова резекція яєчника знижує рівень концентрації статевих гормонів, що також чинить негативний вплив на рекрутинг яєчників [24].

Таблиця 1. Характеристика отриманих ооцитів у групах жінок з ендометріоз-асоційованим безпліддям

Показник	1 група (n=51)	2 група (n=45)	3 група (n=30)	p
Середня кількість отриманих ооцитів	$11,90 \pm 3,18$	$6,45 \pm 2,25$	$13,40 \pm 4,15$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
Середня кількість зрілих ооцитів (МП)	$9,60 \pm 1,95$	$5,25 \pm 1,35$	$10,5 \pm 2,19$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
Середня кількість незрілих ооцитів (МІ)	$1,40 \pm 0,18$	$0,75 \pm 0,11$	$1,8 \pm 0,38$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
Середня кількість глибоко незрілих ооцитів (GV)	$0,90 \pm 0,15$	$0,45 \pm 0,12$	$1,1 \pm 0,21$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$

Середня кількість ооцитів, які нормально запліднилися (2PN) у групі жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям, які пройшли лікування ендометріомі методом склеротерапії та прегравідарну підготовку перед протоколом стимуляції овуляції із антагоністом ГнРГ, становила $7,61 \pm 1,29$, що статистично не відрізняється від середньої кількості ооцитів жінок із трубним фактором безпліддя $8,02 \pm 1,50$, проте є достовірною різниця між середньою кількістю ооцитів, які нормально запліднилися, жінок першої і другої групи дослідження, тобто жінок, які пройшли консервативне і оперативне лікування ендометріозу яєчників відповідно (табл.2).

Аналіз даних нашого дослідження також показав, що середня кількість незапліднених ооцитів (OPN) мала аналогічну динаміку, як і середня кількість ооцитів, яка нормально запліднилась (2PN) у жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям обох груп дослідження ($2,20 \pm 0,38$ та $1,30 \pm 0,29$ відповідно) та групи контролю ($2,10 \pm 0,33$). Середня кількість ооцитів, яка ненормально запліднилась (1PN) та середня кількість ооцитів, яка ненормально запліднилась (3PN) у жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям обох груп дослідження та жінок із трубним фактором безпліддя групи контролю статистично між собою не відрізнялась.

Таблиця 2. Характеристика отриманих ембріонів у групах жінок з ендометріоз-асоційованим безпліддям

Показник	1 група (n=51)	2 група (n=45)	3 група (n=30)	p
Середня кількість ооцитів, які нормально запліднилися (2PN)	7,61±1,29	3,25±1,17	8,02±1,50	p1-2<0,05 p1-3>0,05
Середня кількість незапліднених ооцитів (0PN)	2,20±0,38	1,30±0,29	2,10±0,33	p1-2<0,05 p1-3>0,05
Середня кількість ооцитів, які ненормально запліднилися (1PN)	0,38±0,16	0,39±0,15	0,43±0,22	p1-2>0,05 p1-3>0,05
Середня кількість ооцитів, які ненормально запліднилися (3PN)	0,41±0,22	0,31±0,19	0,35±0,18	p1-2>0,05 p1-3>0,05
Частота запліднення, %	76,36	65,83	71,54	p1-2>0,05 p1-3>0,05
Частота дроблення зиготи, %	69,18	54,16	65,20	p1-2>0,05 p1-3>0,05
Частота бластуляції, %	35,45	25,0	36,58	p1-2>0,05 p1-3>0,05
Кількість бластоцист	3,9±0,31	1,5±0,21	4,5±0,25	p1-2<0,05 p1-3>0,05

У програмах ЕКЗ середня кількість бластоцист, яку отримали від жінок першої (3,9±0,31) та третьої групи (4,5±0,25) дослідження, тобто від жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям, які пройшли консервативне лікування ендометріоми методом склеротерапії та прегравідарної терапії перед протоколом стимуляції овуляції із антагонісмом ГнРГ та жінок групи контролю із трубним фактором безпліддя статистично не відрізняється, проте є достовірною різниця між пацієнтками першої та другої групи дослідження (1,5±0,21), які пройшли консервативне та оперативне лікування ендометріоми відповідно.

Частота запліднення, частота дроблення зиготи та частота бластуляції є відзеркаленням середньої кількості ооцитів жінок, які запліднювалися в програмах екстракорпорального запліднення, та виявляють ту тенденцію, яка була при-

таманна для жінок окремих груп дослідження та групи контролю на рівні дозрівання фолікулів та отриманні ооцитів шляхом трансвагінальної пункції.

Частота настання вагітності, а також частота клінічної вагітності у жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям, котрі пройшли консервативне лікування ендометріозу яєчників та прегравідарну терапію, були близькими до частоти настання вагітності та клінічної вагітності у жінок контрольної групи із трубним фактором безпліддя, що в подальшому повпливало на частоту пологів жінок, проте очевидна відмінність була між жінками обох дослідних груп із ендометріоз-асоційованим безпліддям, які пройшли консервативне та оперативне лікування ендометріозу яєчників (табл. 3).

Таблиця 3. Клінічні результати у групах жінок з ендометріоз-асоційованим безпліддям, абс.ч. (%)

Показник	1 група (n=51)	2 група (n=45)	3 група (n=30)
Настання вагітності, %	23 (45,1)	17 (37,8)	16 (53,3)
Частота клінічних вагітностей, %	20 (39,2)	11 (24,4)*	14 (46,7)
Частота перерваних вагітностей, %	3 (5,9)	3 (6,7)	2 (6,7)
Частота багатоплідних вагітностей, %	4 (7,8)	2 (4,4)	2 (6,7)
Частота пологів, %	17 (33,3)	8 (17,8)*	12 (40,0)

Примітка.* – вірогідна різниця між 2 і 3 групами

У жінок із проведеною цистектомією ендометріоми клінічні результати настання вагітності були гірші в порівнянні з жінками, яким була виконана склеротерапія ендометріодної кісти, що свідчить про те, що даний малоінвазивний метод може вважатися ефективним для категорії жінок зі зниженим овуляторним резервом та давати непогані клінічні результати стосовно групи контролю.

ВИСНОВКИ

Факт негативного впливу ендометріозу на репродуктивну систему та організм жінки в цілому доведений клінічними результатами пацієнтів. Хірургічна техніка лікування становить серйозний ризик для жінок із низьким овуляторним резервом, тому вимагає перегляду її доцільності у багатьох випадках. Збереження фолікулярного апарату, збереження якості яйцеклітин, що пропонує малоінвазивний та щадний метод склеротерапії та прегравідарної терапії може піднімати шанси на успіх в жінок із безпліддям на фоні ендометріозу в програмах ДРТ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Broi MGD, Ferriani RA, Navarro PA. Ethio-pathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility. *JBRA Assist Reprod.* 2019 Aug 22;23(3):273-280. doi: 10.5935/1518-0557.20190029. PMID: 31091056; PMCID: PMC6724396
2. Carpinello, Olivia J, et al. Endometriosis. Endotext, edited by Kenneth R Feingold et. al., MDText.com, Inc., 22 October 2017.
3. Chamayou S. Oocyte quality in assisted reproduction techniques. *Minerva Endocrinol (Torino).* 2022 Mar;47(1):89-98. doi: 10.23736/S2724-6507.21.03507-7. PMID: 35420005
4. Christian M Becker, Attila Bokor, Oskari Heikinheimo, Andrew Horne, Femke Jansen, Ludwig Kiesel, Kathleen King, Marina Kvaskoff, Annemiek Nap, Katrine Petersen, Ertan Saridogan, Carla Tomassetti, Nehalennia van Hanegem, Nicolas Vulliamoz, Nathalie Vermeulen, ESHRE Endometriosis Guideline Group, ESHRE guideline: endometriosis, Human Reproduction Open, Volume 2022, Issue 2, 2022, hoac009, <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac009>
5. Cohen A, Almog B, Tulandi T. Sclerotherapy in the management of ovarian endometrioma: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2017 Jul;108(1):117-124.e5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.015. Epub 2017 Jun 1. PMID: 28579409
6. Da Broi MG, Jordro AA Jr, Ferriani RA, Navarro PA. Oocyte oxidative DNA damage may be involved in minimal/mild endometriosis-related infertility. *Mol Reprod Dev.* 2018 Feb;85(2):128-136. doi: 10.1002/mrd.22943. Epub 2018 Jan 17. PMID: 29247565
7. Di Nicuolo F, Castellani R, Ticconi C, Scambia G, Pontecorvi A, Di Simone N. α -Lipoic Acid and its Role on Female Reproduction. *Curr Protein Pept Sci.* 2021 Dec 29;22(11):767-774. doi: 10.2174/1389203722666211029102417. PMID: 34719371
8. Gardner DK, Lane M, Stevens J, Schlenker T, Schoolcraft WB. Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer. *Fertil Steril.* 2000 Jun;73(6):1155-8. doi: 10.1016/s0015-0282(00)00518-5. PMID: 10856474
9. Huang L, Chen M, Long L, Tuo Y, Wang Z, Zhou C, Li Y. Low basal serum testosterone level is detrimental to the embryo implantation in the patients with severe endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021 Jun;47(6):2166-2174. doi: 10.1111/jog.14791. Epub 2021 Apr 5. PMID: 33819929
10. Lee D, Kim SK, Lee JR, Jee BC. Management of

- endometriosis-related infertility: Considerations and treatment options. *Clin Exp Reprod Med.* 2020 Mar;47(1):1-11. doi: 10.5653/cerm.2019.02971. Epub 2020 Feb 24. Erratum in: *Clin Exp Reprod Med.* 2020 Jun;47(2):153. PMID: 32088944; PMCID: PMC7127898
11. Lete I, Mendoza N, de la Viuda E, Carmona F. Effectiveness of an antioxidant preparation with N-acetyl cysteine, alpha lipoic acid and bromelain in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: LEAP study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018 Sep;228:221-224. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.07.002. Epub 2018 Jul 6. PMID: 30007250
 12. Manish Mittal, Mohammad Rizwan Siddiqui, Khiem Tran, Sekhar P. Reddy, and Asrar B. Malik. Reactive Oxygen Species in Inflammation and Tissue Injury. *Antioxidants & Redox Signaling* 2014 20:7, 1126-1167.
 13. Мбтй G, Bernstein LR, Тцрцк AL. 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? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018 Nov 29;9:725. doi: 10.3389/fendo.2018.00725. PMID: 30555421; PMCID: PMC6281964
 14. Mehedintu C, Plotogea MN, Ionescu S, Antonovici M. Endometriosis still a challenge. *J Med Life.* 2014 Sep 15;7(3):349-57. Epub 2014 Sep 25. PMID: 25408753; PMCID: PMC4233437
 15. Mehta BN, Chimote NM, Chimote MN, Chimote NN, Nath NM. Follicular fluid insulin like growth factor-1 (FF IGF-1) is a biochemical marker of embryo quality and implantation rates in in vitro fertilization cycles. *J Hum Reprod Sci.* 2013 Apr;6(2):140-6. doi: 10.4103/0974-1208.117171. PMID: 24082656; PMCID: PMC3778604.
 16. Mekan Rakhimberdievich Orazov, Victor Yevseyevich Radzinsky, Igor Isaakovich Ivanov, Marina Borisovna Khamoshina & Victoriya Borisovna Shustova (2019) Oocyte quality in women with infertility associated endometriosis, *Gynecological Endocrinology*, 35:sup1, 24-26, DOI: 10.1080/09513590.2019.1632088
 17. Miquel L, Preaubert L, Gnisci A, Resseguier N, Pivano A, Perrin J, Courbiere B. Endometrioma ethanol sclerotherapy could increase IVF live birth rate in women with moderate-severe endometriosis. *PLoS One.* 2020 Sep 28;15(9):e0239846. doi: 10.1371/journal.pone.0239846. PMID: 32986747; PMCID: PMC7521758
 18. Ono YJ, Tanabe A, Nakamura Y, Yamamoto H, Hayashi A, Tanaka T, Sasaki H, Hayashi M, Terai Y, Ohmichi M. A low-testosterone state associated with endometrioma leads to the apoptosis of granulosa cells. *PLoS One.* 2014 Dec 23;9(12):e115618. doi: 10.1371/journal.pone.0115618. PMID: 25536335; PMCID: PMC4275210
 19. Prescott J, Farland LV, Tobias DK, Gaskins AJ, Spiegelman D, Chavarro JE, et al. A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility. *Hum Reprod*2016;31:1475–82
 20. Sanchez AM, Vanni VS, Bartiromo L, Papaleo E, Zilberberg E, Candiani M, Orvieto R, Vigant P. Is the oocyte quality affected by endometriosis? A review of the literature. *J Ovarian Res.* 2017 Jul 12;10(1):43. doi: 10.1186/s13048-017-0341-4. PMID: 28701212; PMCID: PMC5508680.
 21. Senapati S, Sammel MD, Morse C, et al. Impact of endometriosis on in vitro fertilization outcomes: an evaluation of the Society for Assisted Reproductive Technologies Database. *Fertil Steril.* 2016;106:164–171
 22. Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations. *Lancet.* 2021 Feb 27;397(10276):839-852. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00389-5. PMID: 33640070.
 23. Yang C, Geng Y, Li Y, Chen C, Gao Y. Impact of ovarian endometrioma on ovarian responsiveness and IVF: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2015 Jul;31(1):9-19. doi: 10.1016/j.rbmo.2015.03.005. Epub 2015 Mar 19. PMID: 25982092.
 24. Zhang Y, Luo S, Gong Z, Feng X, Wang Z, Zhu H, Wang Y. Improvement of hyperandrogenism, oligo-ovulation, and ovarian morphology in a patient with polycystic ovary syndrome: possible role of ovarian wedge resection. *Gynecol Endocrinol.* 2018 Jun;34(6):460-463. doi: 10.1080/09513590.2017.1395840. Epub 2018 Jan 3. PMID: 29298536

REFERENCES

1. Broi MGD, Ferriani RA, Navarro PA. Ethio-pathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility. *JBRA Assist Reprod.* 2019 Aug 22;23(3):273-280. doi: 10.5935/1518-0557.20190029. PMID: 31091056; PMCID: PMC6724396
2. Carpinello, Olivia J, et al. Endometriosis. Endotext, edited by Kenneth R Feingold et. al., MDText.com, Inc., 22 October 2017.
3. Chamayou S. Oocyte quality in assisted reproduction techniques. *Minerva Endocrinol (Torino).* 2022 Mar;47(1):89-98. doi: 10.23736/S2724-6507.21.03507-7. PMID: 35420005
4. Christian M Becker, Attila Bokor, Oskari Heikinheimo, Andrew Horne, Femke Jansen, Ludwig Kiesel, Kathleen King, Marina Kvaskoff, Annemiek Nap, Katrine Petersen, Ertan Saridogan, Carla Tomassetti, Nehalennia van Hanegem, Nicolas Vulliamoz, Nathalie Vermeulen, ESHRE Endometriosis Guideline Group, ESHRE guideline:

- endometriosis, *Human Reproduction Open*, Volume 2022, Issue 2, 2022, hoac009, <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac009>
5. Cohen A, Almog B, Tulandi T. Sclerotherapy in the management of ovarian endometrioma: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2017 Jul;108(1):117-124.e5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.015. Epub 2017 Jun 1. PMID: 28579409
 6. Da Broi MG, Jordro AA Jr, Ferriani RA, Navarro PA. Oocyte oxidative DNA damage may be involved in minimal/mild endometriosis-related infertility. *Mol Reprod Dev*. 2018 Feb;85(2):128-136. doi: 10.1002/mrd.22943. Epub 2018 Jan 17. PMID: 29247565
 7. Di Nicuolo F, Castellani R, Ticconi C, Scambia G, Pontecorvi A, Di Simone N. α -Lipoic Acid and its Role on Female Reproduction. *Curr Protein Pept Sci*. 2021 Dec 29;22(11):767-774. doi: 10.2174/1389203722666211029102417. PMID: 34719371
 8. Gardner DK, Lane M, Stevens J, Schlenker T, Schoolcraft WB. Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer. *Fertil Steril*. 2000 Jun;73(6):1155-8. doi: 10.1016/s0015-0282(00)00518-5. PMID: 10856474
 9. Huang L, Chen M, Long L, Tuo Y, Wang Z, Zhou C, Li Y. Low basal serum testosterone level is detrimental to the embryo implantation in the patients with severe endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021 Jun;47(6):2166-2174. doi: 10.1111/jog.14791. Epub 2021 Apr 5. PMID: 33819929
 10. Lee D, Kim SK, Lee JR, Jee BC. Management of endometriosis-related infertility: Considerations and treatment options. *Clin Exp Reprod Med*. 2020 Mar;47(1):1-11. doi: 10.5653/term.2019.02971. Epub 2020 Feb 24. Erratum in: *Clin Exp Reprod Med*. 2020 Jun;47(2):153. PMID: 32088944; PMID: PMC7127898
 11. Lete I, Mendoza N, de la Viuda E, Carmona F. Effectiveness of an antioxidant preparation with N-acetyl cysteine, alpha lipoic acid and bromelain in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: LEAP study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018 Sep;228:221-224. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.07.002. Epub 2018 Jul 6. PMID: 30007250
 12. Manish Mittal, Mohammad Rizwan Siddiqui, Khiem Tran, Sekhar P. Reddy, and Asrar B. Malik. Reactive Oxygen Species in Inflammation and Tissue Injury. *Antioxidants & Redox Signaling* 2014 20:7, 1126-1167.
 13. Мотї G, Bernstein LR, Тїрїк AL. 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? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Nov 29;9:725. doi: 10.3389/fendo.2018.00725. PMID: 30555421; PMID: PMC6281964
 14. Mehedintu C, Plotogea MN, Ionescu S, Antonovici M. Endometriosis still a challenge. *J Med Life*. 2014 Sep 15;7(3):349-57. Epub 2014 Sep 25. PMID: 25408753; PMID: PMC4233437
 15. Mehta BN, Chimote NM, Chimote MN, Chimote NN, Nath NM. Follicular fluid insulin like growth factor-1 (FF IGF-1) is a biochemical marker of embryo quality and implantation rates in in vitro fertilization cycles. *J Hum Reprod Sci*. 2013 Apr;6(2):140-6. doi: 10.4103/0974-1208.117171. PMID: 24082656; PMID: PMC3778604.
 16. Mekan Rakhimberdievich Orazov, Victor Yevseyevich Radzinsky, Igor Isaakovich Ivanov, Marina Borisovna Khamoshina & Victoriya Borisovna Shustova (2019) Oocyte quality in women with infertility associated endometriosis, *Gynecological Endocrinology*, 35:sup1, 24-26, DOI: 10.1080/09513590.2019.1632088
 17. Miquel L, Preaubert L, Gnisci A, Resseguier N, Pivano A, Perrin J, Courbiere B. Endometrioma ethanol sclerotherapy could increase IVF live birth rate in women with moderate-severe endometriosis. *PLoS One*. 2020 Sep 28;15(9):e0239846. doi: 10.1371/journal.pone.0239846. PMID: 32986747; PMID: PMC7521758
 18. Ono YJ, Tanabe A, Nakamura Y, Yamamoto H, Hayashi A, Tanaka T, Sasaki H, Hayashi M, Terai Y, Ohmichi M. A low-testosterone state associated with endometrioma leads to the apoptosis of granulosa cells. *PLoS One*. 2014 Dec 23;9(12):e115618. doi: 10.1371/journal.pone.0115618. PMID: 25536335; PMID: PMC4275210
 19. Prescott J, Farland LV, Tobias DK, Gaskins AJ, Spiegelman D, Chavarro JE, et al. A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility. *Hum Reprod* 2016;31:1475-82
 20. Sanchez AM, Vanni VS, Bartiromo L, Papaleo E, Zilberberg E, Candiani M, Orvieto R, Viganò P. Is the oocyte quality affected by endometriosis? A review of the literature. *J Ovarian Res*. 2017 Jul 12;10(1):43. doi: 10.1186/s13048-017-0341-4. PMID: 28701212; PMID: PMC5508680.
 21. Senapati S, Sammel MD, Morse C, et al. Impact of endometriosis on in vitro fertilization outcomes: an evaluation of the Society for Assisted Reproductive Technologies Database. *Fertil Steril*. 2016;106:164-171
 22. Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations. *Lancet*. 2021 Feb 27;397(10276):839-852. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00389-5. PMID: 33640070.
 23. Yang C, Geng Y, Li Y, Chen C, Gao Y. Impact of ovarian endometrioma on ovarian responsiveness and IVF: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2015 Jul;31(1):9-19. doi:

10.1016/j.rbmo.2015.03.005. Epub 2015 Mar 19. PMID: 25982092.

24. Zhang Y, Luo S, Gong Z, Feng X, Wang Z, Zhu H, Wang Y. Improvement of hyperandrogenism, oligo-ovulation, and ovarian morphology in a patient with polycystic ovary syndrome: possible role of ovarian wedge resection. *Gynecol Endocrinol.* 2018 Jun;34(6):460-463. doi: 10.1080/09513590.2017.1395840. Epub 2018 Jan 3. PMID: 29298536

SUMMARY

CLINICAL RESULTS IN WOMEN WITH FERTILITY DUE TO ENDOMETRIOSIS IN THE PROTOCOLS OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

KHMIL S.V., PIDHAINA I.YA.

I.Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University

Medical Center «The Clinic of Professor Stefan Khmil» Ternopil, Ukraine

Surgical treatment of ovarian endometriosis remains a controversial issue. Sclerotherapy of endometrioma as a minimally invasive and affordable method proves its effectiveness for this category of patients, confirming it with clinical results in ART protocols.

The aim is to study the effectiveness of protocols of controlled ovarian stimulation using protocol pretreatment therapy and sclerotherapy in patients with endometriosis-associated infertility in assisted reproductive technology programs.

Materials and methods. 126 women with endometriosis-associated and tubal infertility were examined. The patients were divided into 3 clinical groups. Group 1 – 51 patients with infertility on the background of endometriosis, who, 2 months before the COS protocol with GnRH antagonists, underwent a course of protocol pretreatment therapy with sclerotherapy of the endometrioid cyst. Group 2 consisted of 45 patients with infertility on the

background of endometriosis, who had a history of surgical treatment. Group 3 includes 30 women with tubal factor infertility, who were a control group. Depending on the treatment tactics, the clinical results of women of both research groups and the control group in ovulation stimulation protocols in ART programs were analyzed.

Results. The mean number of retrieved oocytes from patients with endometriosis-associated infertility who underwent conservative endometrioma treatment, as well as the mean number of mature oocytes (MII), the mean number of immature oocytes (MI), and the mean number of deeply immature oocytes (GV) were actually statistically do not differ from the number of oocytes in the same sorting in the control group of women with tubal factor infertility, but it is statistically significantly different between the women of the experimental groups with endometriosis-associated infertility who underwent conservative and operative treatment of ovarian endometriosis, ($p1-2 < 0.05$)*. In women who underwent endometrioma cystectomy, the ovulatory reserve significantly decreased due to a decrease in the absolute number of follicles, as well as their quality, which affected the subsequent clinical results of women in ART protocols.

Conclusions. The fact of the negative impact of endometriosis on the reproductive system and the woman's body as a whole is proven by the clinical results of patients. Surgical treatment poses a serious risk to women with low ovulatory reserve. Preservation of the follicular apparatus, preservation of the quality of eggs offered by the method of sclerotherapy and protocol pretreatment therapy can increase the chances of success in women with infertility due to endometriosis in ART programs.

Key words: endometriosis, infertility, sclerotherapy, assisted reproductive technologies, ovulatory reserve.