

ПАТОГЕНЕЗ И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕРТИЛЬНОСТИ ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

PATHOGENESIS AND METHODS OF INFERTILITY TREATMENT IN ENDOMETRIOSIS (LITERATURE REVIEW)

**D. Kalimatova
Yu. Dobrokhotova**

Summary. The review examines the causes of infertility in endometriosis. It is indicated that the treatment of infertility associated with endometriosis is a complex and controversial task, since the disease has a negative effect on fertility due to various mechanisms, the most important of which is a decrease in the ovarian reserve of the ovaries. It is noted that the observed changes can be associated both with the indirect effects of various pathogenetic mechanisms of endometriosis on the level of the ovarian reserve, and with the direct effect of surgical intervention on the ovarian tissue in this category of patients. Given the inconsistency of scientific data, the need for further research is noted.

Keywords: endometriosis, infertility, endometrial ovarian cyst, assisted reproductive technologies, intrauterine insemination, ovarian reserve.

Калиматова Донна Магомедовна

К.м.н., ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
9227707@gmail.com

Доброхотова Юлия Эдуардовна

Д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Аннотация. В обзоре рассмотрены причины бесплодия при эндометриозе. Указано, что лечение бесплодия, связанного с эндометриозом, является сложной и неоднозначной задачей, поскольку заболевание оказывает негативное влияние на фертильность за счет различных механизмов, важнейшим из которых является снижение овариального резерва яичников. Отмечено, что наблюдаемые изменения могут связаны как с опосредованным влиянием различных патогенетических механизмов эндометриоза на уровень овариального резерва, так и с непосредственным воздействием хирургического вмешательства на ткань яичников у данной категории пациенток. Учитывая противоречивость научных данных, отмечена необходимость дальнейших исследований.

Ключевые слова: эндометриоз, бесплодие, эндометриальная киста яичника, вспомогательные репродуктивные технологии, внутриматочная инсеминация, овариальный резерв.

Введение

Эндометриоз представляет собой комплексный синдром, в основе патогенеза и клинический проявлений которого лежит эстрогензависимый хронический воспалительный процесс, который поражает преимущественно тазовые органы, в первую очередь — яичники [1, 2]. Заболевание является наиболее распространенной причиной хронической тазовой боли и одним из важнейших факторов бесплодия [2, 3]. У 25–50% женщин с бесплодием диагностируется эндометриоз, и приблизительно 30–50% пациенток с эндометриозом страдают от бесплодия. Частота встречаемости эндометриоза среди всех пациенток, прибегающих к вспомогательным репродуктивным технологиям (ВРТ), составляет в среднем 20–35% [3–5].

Одним из дискуссионных вопросов до настоящего времени остается необходимость хирургического лечения эндометриоза у пациенток с бесплодием. По дан-

ным ряда исследований, операция может привести к повреждению ткани яичника и снижению овариального резерва (ОР) [6, 7]. В связи с этим сегодня перед гинекологами и репродуктологами стоят важные задачи: обеспечить минимальную травматичность хирургических вмешательств на яичниках и оценить их функциональное состояние в послеоперационном периоде. Таким образом, ведение пациенток с бесплодием и эндометриозом — сложная и актуальная задача, требующая поиска эффективных методов ее решения.

Цель работы

Анализ литературных данных о современных подходах в лечении бесплодия у женщин с эндометриозом.

Термин «эндометриоз» изначально описывал гистологический диагноз, однако по мере формирования представлений о клинической картине этой патологии стал применяться для описания симптомокомплекса

поражения различных тканей в области таза. С анатомической точки зрения тазовый эндометриоз характеризуется наличием эндометриальной ткани за пределами полости матки, как правило, в тазовой брюшине, яичниках или других органах (в том числе в кишечнике) [2, 5].

Как показали результаты исследований, фертильность при эндометриозе снижается в результате развития резистентности эндометрия к прогестерону, усилению пролиферации и подавлению апоптоза, которые, в свою очередь, вызваны дисрегуляцией сигнальных путей рецептивности эндометрия, которая наблюдается при эндометриозе [3, 8].

Причинная связь между эндометриозом и бесплодием была подтверждена результатами ряда рандомизированных клинических исследований (РКИ), проведенных на основании принципов доказательной медицины. Так, в крупном когортном исследовании, в которое были включены женщины моложе 35 лет, было показано, что при наличии эндометриоза риск бесплодия в два раза выше, чем у женщин без признаков заболевания [9]. Ежемесячный коэффициент рождаемости у пациенток с эндометриозом составил 2–10% по сравнению с 15–20% у здоровых женщин, при этом было показано, что уровень данного показателя обратно пропорционален тяжести эндометриоза. При легком эндометриозе зачатие без каких-либо вмешательств возможно примерно в 50% случаев, при эндометриозе средней тяжести — в 25% случаев, при тяжелой форме заболевания спонтанное зачатие происходит в единичных случаях [10].

В ряде исследований показано, что поражение тканей яичников при эндометриозе негативно сказывается на их функции, нарушает работу естественных репродуктивных механизмов [4, 11–13]. Установлено, что эндометриоз и ассоциированные с ним структурные изменения коры яичников снижают ОР [14, 15]. Предложено несколько потенциальных механизмов повреждения тканей яичников при этом заболевании. Так, показано, что растущая эндометриальная киста яичника (ЭКЯ) может механически повреждать его ткань, в том числе фолликулы; кроме того, кисты нарушают микроциркуляцию в органе за счет сдавления окружающей коры яичников [5].

Предполагается также, что важную роль в повреждении ткани яичников играет воспалительная реакция при эндометриозе. Кистозная жидкость в больших концентрациях содержит токсические вещества, в частности, активные формы кислорода (АФК), протеолитические ферменты и свободное железо [12, 15]. В экспериментальных моделях было показано, что со-

держимое ЭКЯ негативно влияет на рост фолликулов [5]. Продемонстрировано, что неблагоприятные эффекты в отношении прилежащих к очагам эндометриоза тканей обусловлено изменениями экспрессии цитокинов, снижением уровней тестостерона и антимюллерова гормона (АМГ), а также нарушениями липидного и белкового обмена в ткани яичника [2, 12].

Продемонстрировано, что стресс, вызванный АФК, вызывает апоптоз яйцеклеток и некроз фолликулов на ранних стадиях их развития. Более того, АФК вместе с трансформирующим фактором роста бета индуцируют фиброз тканей, сопровождающийся утратой фолликулов. Хронический фиброз вызывает прогрессирующее снижение фолликулярного резерва яичников и качества яйцеклеток [13–15].

В ряде РКИ продемонстрировано отрицательное влияние эндометриоза на ОР [10, 16–18]. Для анализа взаимосвязи между резервом яичников и тяжестью эндометриоза используется система American Society for Reproductive Medicine (ASRM), согласно которой заболевание подразделяется на 4 категории: минимальную (стадия I), легкую (II), среднюю (III) и тяжелую (IV).

Almog B. et al. (2011) показали, что в яичнике с неоперированными эндометриозами значение показателя количества антральных фолликулов ниже, чем в контралатеральном здоровом яичнике, чего не наблюдается при других доброкачественных кистах яичников [16]. Kim J.Y. et al. (2013) сравнили две группы сопоставимых по возрастному составу и индексу массы тела женщин, которым выполнялись резекции эндометриом либо зрелых кистозных тератом яичников. Было показано, что сывороточная концентрация АМГ у женщин с тяжелым эндометриозом (IV степень по ASRM) значительно ниже, чем у женщин с тератомами [19].

Kasapoglu I. et al. (2018) оценивали, носит ли снижение ОР, обусловленное эндометриозом, прогрессирующий характер, сопоставив в своей работе скорость этого процесса с естественным снижением исследуемого показателя. Было показано, что концентрации АМГ, являющегося маркером уровня ОР, при эндометриозе снижаются быстрее, чем в контрольной группе женщин (без эндометриоза) [17].

На сегодняшний день **лечение бесплодия**, ассоциированного с эндометриальными кистами яичников (ЭКЯ), включает выжидательную тактику, хирургическое удаление кист и применение ВРТ, в частности, экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [20, 21]. Медикаментозное лечение не играет существенной роли в терапии бесплодия, однако может применяться перед планируемым ЭКО с целью улучшения его исходов.

Несмотря на то, что риск снижения ОР в результате операции по удалению эндометриомы, очевидно, превышает таковой при дренировании или абляции кисты, обобщение данных ряда РКИ в рамках Кокрановского обзора показало, что удаление эндометриомы ассоциируется с повышением шансов наступления беременности в естественном цикле и снижением частоты рецидивов ЭКЯ [22]. В то же время до настоящего времени не доказано, что наличие ЭКЯ связано напрямую с высоким риском бесплодия. В доступной литературе практически отсутствуют сведения о результатах РКИ по сравнительной оценке эффективности оперативного лечения ЭКЯ и выжидательной тактики у этого контингента пациенток с бесплодием, планирующих ЭКО. Нет четких данных о том, что хирургическое удаление ЭКЯ оказывает негативное влияние на ОР: наряду с его снижением после хирургического лечения показано и частичное восстановление уровня ОР после выполненной операции [19, 20, 22].

У пациенток с тяжелым эндометриозом (стадии III и IV по классификации ASRM) коэффициент рождаемости, вероятность клинической беременности и среднее количество яйцеклеток, получаемое в течение цикла фертилизации *in vitro* существенно ниже, чем у женщин без эндометриоза [18]. Показано, что индукция овуляции в сочетании с внутриматочной инсеминацией достоверно повышает риск рецидива тазовой боли и прогрессирования заболевания, поэтому фертилизация *in vitro* является наиболее предпочтительным методом лечения бесплодия при эндометриозе.

Хирургические вмешательства при эндометриозе выполняются лапароскопически и лапаротомически, а также с применением методов роботизированной хирургии. Лапароскопический доступ обладает рядом преимуществ, к которым относится более короткий период реабилитации и низкая стоимость лечения. В то же время хирургическое лечение эндометриоза, как отмечено выше, сопровождается риском повреждения яичников, в связи с чем предлагаются методы минимизации повреждения тканей при выполнении вмешательства, в частности, метод «стриппинга» (вылущивание ЭКЯ), который тем не менее может приводить к повреждению непораженных тканей яичника [23].

Электрокоагуляция паренхимы яичников после удаления стенки кисты может приводить к термическому повреждению ткани органа, в результате чего происходит снижение концентрации АМГ. Повреждение тканей яичника может затрагивать сосудистые структуры, нарушая микроциркуляцию. К факторам, снижающим функцию яичников в течение первой недели после различных видов хирургических вмешательств, относятся

воспаление, отек и ишемия. Наблюдаемое впоследствии долгосрочное прогрессивное снижение ОР связывают с нарушениями васкуляризации ткани яичника [24].

Raffi F. et al. (2012) проанализировали результаты 8 проспективных исследований и установили, что уровень АМГ после оперативного вмешательства значительно снизился (в среднем на 38%). При односторонней резекции эндометриомы уровень АМГ уменьшался на 30%, при билатеральной резекции — на 44% [25]. Somigliana E. et al. (2012) проанализировали результаты 11 исследований, в 9 из которых авторы сообщили о значительном снижении концентрации АМГ после удаления ЭКЯ [26].

Показано, что при лечении минимального или легкого эндометриоза (степени I и II по ASRM) применение лапароскопических вмешательств с выполнением резекции или абляции эндометриоидных очагов способствует увеличению вероятности спонтанной беременности и живорождения по сравнению с использованием выжидательной тактики лечения [25].

При сравнении методов лапароскопического лечения эндометриом яичников размером более 3–4 см было выявлено, что резекция кисты превосходит по эффективности дренирование и абляцию ЭКЯ в отношении вероятности возникновения спонтанной беременности у субфертильных пациенток [23, 24].

В ряде исследования показано, что у женщин с эндометриозом и бесплодием кумулятивная вероятность беременности через 3 года после хирургического вмешательства составила 47%, при этом вероятность беременности не зависела от стадии заболевания по ASRM. Отмечают, что частота спонтанной беременности после хирургического лечения значительно выше, чем при выжидательной тактике, при умеренном эндометриозе и тяжелом эндометриозе [27, 28]. С учетом этих результатов хирургическое лечение данной категории пациенток следует рассматривать в качестве альтернативы использованию консервативной тактики. В то же время в подобных случаях необходимо учитывать вероятность послеоперационного снижения функции яичников и информировать об этом пациенток.

Установлено, что использование биполярной коагуляции для гемостаза после резекции эндометриомы яичника снижает ОР яичника в большей степени, чем применение гемостатических швов и герметиков. Таким образом, при выполнении операции следует стремиться к минимизации термического поражения, обусловленного применением вышеуказанного метода [29].

При выполнении лапароскопического вмешательства следует проводить тканесберегающие операции, целью которых является сохранение ОР. Так, Donpez J. et al. (2010) предложили метод, который заключается в удалении части кисты яичника, расположенной дальше всего от ворот органа, путем традиционной резекции ЭКЯ, оставшиеся 10–20% стенки эндометриомы удаляются с помощью воздействия энергии углекислотного лазера [23].

В целом следует отметить, что к настоящему времени отсутствуют однозначные свидетельства о превосходстве того или иного метода лечения бесплодия при эндометриозе. Для минимизации негативного влияния традиционного «стриппинга» были предложены двух- и трехэтапные варианты вмешательства, в ходе которых на первом этапе выполняется дренирование кистозной жидкости, ирригация и биопсия, затем на протяжении 3 месяцев пациентка получает агонист гонадотропин-рилизинг гормона для подавления очага эндометриоза. При этом диаметр кисты уменьшается примерно на 50%. Через 3 месяца выполняется вторая операция, в ходе которой происходит удаление стенки кисты с помощью углекислотного лазера [27].

Полученные данные свидетельствуют, что использование многоэтапного подхода позволяет избежать удаления нормальной ткани яичника и минимизировать термическое поражение за счет использования энергии лазерного излучения, благодаря чему обеспечивается сохранение ОР яичников [30].

Применение вспомогательных репродуктивных технологий в лечении бесплодия при эндометриозе

Внутриматочная инсеминация (ВМИ) является относительно простой процедурой по сравнению с ЭКО, ее эффективность была продемонстрирована в многочисленных исследованиях, в которые были включены пары, в которых у женщин был минимальный и легкий эндометриоз, у партнеров — нормальное качество спермы. Полагают, что у пациенток с эндометриозом I и II стадий по ASRM контролируемая стимуляция яичников (с помощью кломифена цитрата или гонадотропинов) в сочетании с ВМИ может рассматриваться в качестве альтернативы проведению только ВМИ, ЭКО или дальнейшего хирургического лечения [31].

Выполнение резекции ЭКЯ при лечении бесплодия в отличие от абляции сопровождается повышением фолликулярного ответа яичников на стимуляцию гонадотропинами. В то же время данные, однозначно подтверждающие превосходство резекции ЭКЯ

по сравнению с абляцией в отношении вероятности беременности после последующих ВМИ и стимуляции яичников, отсутствуют. Необходимо отметить, что ВМИ, как правило, не выполняется при среднем и тяжелом эндометриозе в связи с высоким риском спаечного процесса и поражения фаллопиевых труб. В таких случаях следует рассмотреть возможность выполнения ЭКО.

Как отмечено выше, эндометриоз яичников сопровождается снижением ОР, в связи с чем ответ на стимуляцию гонадотропинами при данной патологии может быть снижен. Показано, что у женщин с односторонними эндометриомами яичников наблюдается снижение ответа на контролируемую гиперстимуляцию, выполняемую в рамках цикла ЭКО [26]. Ответ яичников в значительной степени зависел от размера и количества эндометриом. В то же время, по результатам ретроспективного анализа, выполненного Esinler I. et al. (2012), было показано, что в циклах ЭКО у пациенток с односторонними эндометриомами количество антральных фолликулов и общее количество полученных ооцитов были такими же, как у женщин без признаков эндометриоза. При этом не отмечено зависимости между размерами и количеством эндометриом, с одной стороны, и количеством полученных ооцитов, с другой [32].

По данным мета-анализа Hamdan M. et al. (2015), было показано, что вероятность возникновения беременности у пациенток с эндометриозом в результате ЭКО без хирургического вмешательства была такой же, как у женщин без эндометриоза, однако среднее количество полученных ооцитов у пациенток с наличием признаков заболевания ниже, а вероятность прекращения цикла была значительно выше, чем у здоровых пациенток [18].

В некоторых работах было показано, что резекция эндометриомы не оказывает отрицательного влияния на их ответ при выполнении циклов ЭКО. Benaglia L. et al. (2011) представили результаты исследования, в которое были включены 93 женщины, которым выполнялась резекция односторонней эндометриомы. У 12 пациенток, принявших участие в исследовании, в оперированном яичнике полностью отсутствовал фолликулярный рост, однако в контралатеральном яичнике процессы фолликулообразования оставались без изменений [33].

Hong S. et al. (2017) установили, что эффективность применения ВРТ у женщин со сниженным ОР была сходной как после выполнения им резекции эндометриомы, так и при отсутствии хирургических вмешательств в анамнезе. В группах этих пациенток не различались

показатели ОР, частоты беременности и живорождения [34].

Очевидно, что при минимальном или легком эндометриозе и вызванном им бесплодии следует рассматривать возможность хирургического лечения и выполнения последующей ВМИ. При средней тяжести и тяжелом эндометриозе хирургическое лечение может приводить к снижению ОР яичников и негативно повлиять на результаты последующего ЭКО [22]. Перед принятием решения о необходимости хирургического лечения эндометриоза у пациенток репродуктивного возраста следует оценивать ОР, а также измерять уровень АМГ минимум через 3 месяца после операции для определения дальнейшей тактики лечения.

Заключение

Анализ данных литературы свидетельствует, что лечение бесплодия, связанного с эндометриозом, является сложной и неоднозначной задачей, поскольку заболевание оказывает негативное влияние на фертильность за счет различных механизмов, важнейшим из которых является снижение ОР яичников. При этом наблюдаемые изменения могут связаны как с опосредованным влиянием различных патогенетических

механизмов эндометриоза на уровень ОР, так и с непосредственным воздействием хирургического вмешательства на ткань яичников у данной категории пациенток.

Медикаментозная терапия эндометриоза практически не влияет на бесплодие, в то время как данных, достоверно подтверждающих оправданность хирургического вмешательства при бесплодии, ассоциированном с эндометриозом, в настоящее время недостаточно. Внутриматочная инсеминация является методом первой линии после хирургического лечения минимального или легкого эндометриоза в связи с относительной простотой ее выполнения. Для пациенток с тяжелым эндометриозом, возможно, наиболее эффективным представляется использование методов экстракорпорального оплодотворения.

С целью совершенствования подходов к лечению эндометриоза и ассоциированного с ним бесплодия актуальным представляется дальнейшее изучение патогенеза инфертильности при этом заболевании, результаты этих исследований будут способствовать углублению понимания патофизиологии эндометриоза и разработке перспективных подходов к лечению бесплодия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Арсланян К.Н., Сонова М.М. и др. Современные тенденции в хирургическом лечении инфильтративных форм эндометриоза. Проблемы репродукции. 2019; 25 (5): 36–41.
2. Gruber TM, Mechsner S. Pathogenesis of Endometriosis: The Origin of Pain and Subfertility. *Cells*. 2021 Jun 3;10(6):1381. doi: 10.3390/cells10061381.
3. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 2017; 96: 659–667.
4. Bulun S.E., Yilmaz B.D., Sison C. Endometriosis. *Endocrine Reviews*. 2019; 40(4): 1048–1079.
5. 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/cepm.2019.02971.
6. Boujenah J, Salakos E, Pinto M. et al. Endometriosis and uterine malformations: infertility may increase severity of endometriosis. *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 2017; 96 (6): 702–706.
7. Tomassetti C., D'Hooghe T. Endometriosis and infertility: insights into the causal link and management strategies. *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol*. 2018; 51: 25–33.
8. Filip L., Duică F., Prădatu A. et al. Endometriosis Associated Infertility: A Critical Review and Analysis on Etiopathogenesis and Therapeutic Approaches. *Medicina (Kaunas)*. 2020 Sep 9;56(9):460. doi: 10.3390/medicina56090460.
9. Malvezzi H., Marengo E.B., Podgaec S., Piccinato C.A. Endometriosis: current challenges in modeling a multifactorial disease of unknown etiology. *J. Transl. Med*. 2020; 18(1): 311. doi: 10.1186/s12967-020-02471-0.
10. Prescott J., Farland L.V., Tobias D.K. et al. A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility. *Hum. Reprod*. 2016; 31: 1475–1482.
11. Llarena N.C., Falcone T., Flyckt R.L. Fertility Preservation in Women With Endometriosis. *Clin. Med. Insights Reprod. Health*. 2019; 13:1179558119873386. doi: 10.1177/1179558119873386.
12. Matsuzaki S., Schubert B. Oxidative stress status in normal ovarian cortex surrounding ovarian endometriosis. *Fertil. Steril*. 2010; 93: 2431–2432.
13. Kimber-Trojnar Ž., Pilszyk A., Niebrzydowska M. et al. The Potential of Non-Invasive Biomarkers for Early Diagnosis of Asymptomatic Patients with Endometriosis. *J. Clin. Med*. 2021; 10 (13): 2762. doi: 10.3390/jcm10132762
14. Wang L., Tang J., Wang L. et al. Oxidative stress in oocyte aging and female reproduction. *J. Cell Physiol*. 2021; Jun 14. doi: 10.1002/jcp.30468.
15. Sanchez A.M., Pagliardini L., Cermisoni G.C. et al. Does Endometriosis Influence the Embryo Quality and/or Development? Insights from a Large Retrospective Matched Cohort Study. *Diagnostics (Basel)*. 2020; 10 (2): 83.

16. Almog B., Shehata F., Sheizaf B. et al. Effects of ovarian endometrioma on the number of oocytes retrieved for in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 2011; 95: 525–527.
17. Kasapoglu I., Ata B., Uyaniklar O. et al. Endometrioma-related reduction in ovarian reserve (ERROR): a prospective longitudinal study. *Fertil. Steril.* 2018; 110: 122–127.
18. Hamdan M., Omar S.Z., Dunselman G., Cheong Y. Influence of endometriosis on assisted reproductive technology outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 2015; 125 (1): 79–88.
19. Kim J.Y., Jee B.C., Suh C.S., Kim S.H. Preoperative serum anti-Mullerian hormone level in women with ovarian endometrioma and mature cystic teratoma. *Yonsei Med. J.* 2013; 54: 921–926.
20. de Ziegler D., Pirtea P., Carbone M. et al. Assisted reproduction in endometriosis. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019; 3 (1): 47–59.
21. Oliveira R., Adami F., Mafra F.A. et al. Causes of endometriosis and prevalent infertility in patients undergoing laparoscopy without achieving pregnancy. *Minerva Ginecol.* 2016; 68 (3): 250–258.
22. Dunselman G.A., Vermeulen N., Becker C. et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum. Reprod.* 2014; 29: 400–412.
23. Donnez J., Lousse J.C., Jadoul P. et al. Laparoscopic management of endometriomas using a combined technique of excisional (cystectomy) and ablative surgery. *Fertil. Steril.* 2010; 94: 28–32.
24. Duffy J.M., Arambage K., Correa F.J. et al. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014;(4): CD011031.
25. Raffi F., Metwally M., Amer S. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97: 3146–3154.
26. Somigliana E., Benaglia L., Paffoni A. et al. Risks of conservative management in women with ovarian endometriomas undergoing IVF. *Hum. Reprod. Update.* 2015; 21: 486–499.
27. Jadoul P., Kitajima M., Donnez O. et al. Surgical treatment of ovarian endometriomas: state of the art? *Fertil. Steril.* 2012; 98: 556–563.
28. Goldberg J.M., Falcone T., Diamond M.P. Current controversies in tubal disease, endometriosis, and pelvic adhesion. *Fertil. Steril.* 2019; 112(3):417–425. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.06.021.
29. Ata B., Turkgeldi E., Seyhan A., Urman B. Effect of hemostatic method on ovarian reserve following laparoscopic endometrioma excision: comparison of suture, hemostatic sealant, and bipolar desiccation: a systematic review and meta-analysis. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2015; 22: 363–372.
30. Tsolakidis D., Pados G., Vavilis D. et al. The impact on ovarian reserve after laparoscopic ovarian cystectomy versus three-stage management in patients with endometriomas: a prospective randomized study. *Fertil. Steril.* 2010; 94: 71–77.
31. Jeon Y.E., Jung J.A., Kim H.Y. et al. Predictive factors for pregnancy during the first four intrauterine insemination cycles using gonadotropin. *Gynecol. Endocrinol.* 2013; 29: 834–838.
32. Esinler I., Bozdag G., Arkan I. et al. Endometrioma ≤ 3 cm in diameter per se does not affect ovarian reserve in intracytoplasmic sperm injection cycles. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2012; 74: 261–264.
33. Benaglia L., Somigliana E., Santi G. et al. IVF and endometriosis-related symptom progression: insights from a prospective study. *Hum. Reprod.* 2011; 26: 368–372.
34. Hong S.B., Lee N.R., Kim S.K. et al. In vitro fertilization outcomes in women with surgery induced diminished ovarian reserve after endometrioma operation: comparison with diminished ovarian reserve without ovarian surgery. *Obstet. Gynecol. Sci.* 2017; 60: 63–68.