

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Чайка Володимир Володимирович

УДК 618.5-089.888.61-048.77-06-084

ДИСЕРТАЦІЯ
КОМБІНОВАНЕ ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ У ЖІНОК З
СИНДРОМОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ ТА ОЖИРІННЯМ

022 «Охорона здоров'я»

222 – медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ В.В. Чайка

Науковий керівник: Камінський В'ячеслав Володимирович, академік
НАМН України, доктор медичних наук, професор.

Київ – 2023

АНОТАЦІЯ

Чайка В.В. Комбіноване лікування безпліддя у жінок з синдромом полікістозних яєчників та ожирінням. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису. Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 222 «Медицина» (022 «Охорона здоров'я»). – Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2022. – Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2022.

Зміст анотації:

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) вражає 5-10% жінок репродуктивного віку, часто асоціюється з ожирінням та інсулінорезистентністю. Одними з основних проявів СПКЯ є хронічна ановуляція і безпліддя. Для жінок, які не можуть самостійно завагітніти, препаратом першої лінії, вважається кломіфену цитрат. При наявності кломіфен-резистентності одним з варіантів лікування безпліддя другої лінії є трансабдомінальний лапароскопічний оваріальний дріллінг, але при ожирінні виникають деякі технічні труднощі при його виконанні. Тому увага хірургів знову звертається до трансвагінального гідролапароскопічного оваріального дріллінгу, але результати його використання у хворих на кломіфен-резистентну форму СПКЯ і ожиріння скудні та суперечливі, відсутні дані про вплив на метаболічні процеси, що обґрунтовує доцільність виконаного дослідження.

Метою проведеного дослідження стало підвищення ефективності та безпечності відновлення репродуктивної функції жінок з кломіфен-резистентною формою СПКЯ та ожирінням шляхом вивчення особливостей гормонального статусу, вуглеводного та ліпідного обмінів і розробки методики комбінованого лікування з проведенням комплексної передопераційної підготовки та застосуванням трансвагінального гідролапароскопічного оваріального дріллінгу.

Для рішення поставленої мети була здійснена клінічна характеристика груп, доведена їх однорідність, визначені особливості гормонального статусу пацієток з кломіфен-резистентною формою СПКЯ та ожирінням, виявлені особливості порушень вуглеводного та ліпідного обміну, досліджений вміст адипокінів у сироватці периферичної крові, встановлені кореляційні взаємозв'язки між отриманими показниками; проведений порівняльний аналіз результативності виконання в жінок з кломіфен-резистентною формою СПКЯ та ожирінням оваріального дріллінгу шляхом трансабдомінальної лапароскопії та трансвагінальної гідролапароскопії; розроблена комбінована методика лікування безпліддя в жінок з кломіфен-резистентною формою СПКЯ та ожирінням з проведенням комплексної передопераційної підготовки та виконанням трансвагінального гідролапароскопічного оваріального дріллінгу, оцінений її вплив на показники гормонального статусу, вуглеводного та ліпідного обміну, метаболізм адипокінів та на відновлення менструальної, овуляторної та репродуктивної функції.

У роботі були використані такі методи дослідження, як загальноклінічні, антропометричні, ультразвукові, відеоскопічні, електрохемілюмінесцентні, гексокіназні, імуноферментні, ферментативно-колориметричні, статистичні.

Матеріал обстеження склали 97 жінок з безпліддям на тлі ожиріння та кломіфен-резистентної форми СПКЯ, які були стратифіковані у три групи: група I (n=34) – лікування безпліддя шляхом хірургічної стимуляції овуляції з виконанням трансабдомінального лапароскопічного оваріального дріллінгу; група II (n=31) – лікування безпліддя шляхом хірургічної стимуляції овуляції з виконанням трансвагінального гідролапароскопічного оваріального дріллінгу, група III (n=32) – лікування безпліддя шляхом розробленої комбінованої методики з проведенням передопераційної корекції гормонального статусу, вуглеводного та ліпідного обмінів і з виконанням трансвагінального гідролапароскопічного оваріального дріллінгу. У

контрольну групу ввійшли 30 умовно здорових нормоовуляторних жінок з $18,5 \text{ кг/м}^2 \leq$ індекс маси тіла $<25 \text{ кг/м}^2$, без клінічних або біохімічних ознак гіперандрогенізму, з об'ємом яєчників менше за 9 см^3 і без раніше відомого ендокринного захворювання

На першому етапі проведено комплексне обстеження 97 пацієток групи СПКЯ з безпліддям на тлі ожиріння та кломіфен-резистентної форми СПКЯ, встановлені характерні особливості гормонального статусу, вуглеводного та ліпідного обміну, метаболізму адипокінів.

На другому етапі проведено порівняння результативності виконання в жінок з кломіфен-резистентною формою СПКЯ та ожирінням оваріального дрільлінгу шляхом трансабдомінальної лапароскопії та трансвагінальної гідролапароскопії. Порівняні показники гормонального статусу, вуглеводного, ліпідного та адипокінового обміну через 3 місяці після операції та репродуктивні результати впродовж року у групі I з виконанням трансабдомінального лапароскопічного оваріального дрільлінгу (n=34), у групі II (n=31) – трансвагінального лапароскопічного оваріального дрільлінгу.

На третьому етапі розроблена комбінована методика лікування безпліддя в жінок на тлі ожиріння та кломіфену цитрат (КЦ) - резистентної форми СПКЯ з проведенням комплексної передопераційної підготовки та виконанням трансвагінального гідролапароскопічного оваріального дрільлінгу.

На четвертому етапі оцінені результати відновлення гормонального статусу, вуглеводного, ліпідного обміну після шестимісячної передопераційної підготовки у групі III (n=32) із застосуванням розробленої комбінованої методики лікування безпліддя в жінок на тлі ожиріння та КЦ-резистентної форми СПКЯ, порівняні показники гормонального статусу, вуглеводного, ліпідного обміну, адипокінового метаболізму через 3 місяці після операції та репродуктивні результати впродовж року у групі III (n=32) відносно аналогічних у групі I з виконанням трансабдомінального

лапароскопічного оваріального дрільнгу (n=34) і у групі II (n=31) з проведенням трансвагінального лапароскопічного оваріального дрільнгу.

Встановлено, що для жінок з кломіфен-резистентною формою СПКЯ та ожирінням характерний підвищений рівень антимюллерова гормону, підвищена базальна продукція гонадотропінів, статевих стероїдів, наднирникових гормонів на тлі зниження продукції прогестерону на 21-й день менструального циклу, глобуліну, який зв'язує статеві стероїди, і 25(OH)D, при цьому розмір ефекту Glass's delta T-тесту для антимюллерового гормону складає 9,840, 17-оксипрогестерону – 7,333, дегідроепіандростерону сульфату – 5,621, лютеїнізуючого гормону – 4,835, прогестерону на 21-й день менструального циклу – 4,660, андростендіону – 4,212, вільного тестостерону – 2,985, співвідношення лютеїнізуючий гормон / фолікулостимулюючий гормон – 2,400, фолікулостимулюючого гормону – 2,180, прогестерону на 2-3-й день менструального циклу – 1,842, глобуліну, який зв'язує статеві стероїди, – 1,840, естрадіолу – 1,593, 25(OH)D – 1,457.

Визначено, що найбільш характерними рисами порушень вуглеводного обміну у кломіфен-резистентних жінок з СПКЯ і ожирінням є підвищення рівня гіпоглікемічного індексу (Glass's delta 70,000), C-пептиду (Glass's delta 23,769), рівня глюкози через 2 год при пероральному глюкозотолерантному тесті (Glass's delta 8,460), індексу НОМА (Glass's delta 5,221); жирового обміну – підвищення коефіцієнта атерогенності (Glass's delta 8,763), рівню тригліцеридів (Glass's delta 7,000), загального холестерину (Glass's delta 6,727).

Виявлено, що дисадипокінемія у пацієток з кломіфен-резистентною формою СПКЯ та ожирінням проявляється зниженням рівнів адипонектину в 5,59 разів (Glass's delta 2,447), вісфатину – в 5,50 (Glass's delta 2,538), оментину – в 1,36 (Glass's delta 0,796) на тлі підвищення продукції лептину у 2,37 разів (Glass's delta 5,748) і васпіну – в 2,74 (Glass's delta 5,188). Існує тісний взаємозв'язок між дисадипокінемією та вісцеральним ожирінням, інсулінорезистентністю, гіперінсулінемією, дисліпідемією: виявлені вірогідні

прямі кореляції рівнів лептину та васпіну з індексом маси тіла ($r=0,53$, $r=0,58$), співвідношенням обвід талії / обвід стегон ($r=0,61$, $r=0,59$), рівнем інсуліну ($r=0,57$, $r=0,63$) та індексом НОМА ($r=0,68$, $r=0,70$), а також зворотні кореляції рівня адипонектину, вісфатину та оментину з індексом маси тіла ($r=-0,55$, $r=-0,49$, $r=-0,41$), співвідношенням обвід талії / обвід стегон ($r=-0,56$, $r=-0,53$, $r=-0,47$), рівнем інсуліну в крові ($r=-0,51$, $r=-0,54$, $r=-0,46$) та індексом НОМА ($r=-0,48$, $r=-0,53$, $r=-0,43$).

Доведено, що виконання в жінок з кломіфен-резистентною формою СПКЯ та з ожирінням оваріального дріллінгу шляхом трансвагінальної гідролапароскопії і трансабдомінальної лапароскопії не має вірогідних відмінностей щодо впливу на гормональний, вуглеводний і ліпідний обмін та репродуктивні результати, але оваріальний дріллінг шляхом трансвагінальної гідролапароскопії має такі переваги, як безпечність, інформативність, малоінвазивність - зменшення тривалості оперативного втручання в 1,11 рази ($p<0,03$, Glass's delta 0,585) і середньої кількості днів перебування в стаціонарі після операції в 1,94 рази ($p<0,01$, Glass's delta 4,000), результативність.

Застосування розробленої комбінованої методики лікування в жінок з кломіфен-резистентною формою СПКЯ та ожирінням приводить до більш позитивних змін вуглеводного статусу порівняно тільки з оваріальним дріллінгом шляхом абдомінальної лапароскопії або тільки оваріальним дріллінгом шляхом трансвагінальної гідролапароскопії, про що свідчить розмір ефекту Glass's delta Т-тесту через 3 місяці після операції: для імунореактивного інсуліну – 6,404 проти 1,559 і 1,478, глюкози натщесерце – 0,750 проти 0,241 і 0,258, індексу НОМА – 6,568 проти 1,263 і 1,589, С-пептиду – 6,162 проти 0,512 і 0,500; ліпідного обміну: загального холестерину – 1,815 проти 0,462 і 0,632, ліпопротеїдів високої щільності – 1,421 проти 1,000 і 0,800, ліпопротеїдів високої щільності – 2,811 проти 1,063 і 0,543, тригліцеридів – 1,850 проти 0,667 і 0,636, коефіцієнту атерогенності – 3,229 проти 1,125 і 1,047; адипокінового метаболізму:

адипонектину – 3,851 проти 0,763 і 1,556, вісфатину – 4,589 проти 1,055 і 0,866, лептину – 1,657 проти 0,367 і 0,588, оментину – 0,412 проти 0,091 і 0,136, васпіну – 2,198 проти 1,128 і 1,117.

Встановлено, що питома вага відновлення регулярного менструального циклу не мала вірогідних відмінностей при застосуванні використаних методик лікування. Відновлення овуляторної функції після запропонованої комбінованої методики лікування було частішим порівняно з таким тільки після трансабдомінального лапароскопічного оваріального дрільнгу у 1,45 раза (відношення шансів (ВШ) 3,42 [1,12-10,45]) і з аналогічним тільки після трансвагінального гідролапароскопічного оваріального дрільнгу – у 1,40 раза (ВШ 3,13 [1,00-9,77]), настання вагітності протягом року – відповідно у 2,02 раза (ВШ 3,49 [1,26-9,61]) і у 1,94 раза (ВШ 3,50 [1,24-9,89]), питома вага живонародження більша у 2,88 раза (ВШ 5,64 [1,90-16,77]) і у 2,63 раза (ВШ 5,01 [1,67-15,03]).

Наукова новизна виконаної дисертаційної роботи полягає у новому рішенні актуального завдання сучасної гінекології – підвищенні ефективності та безпечності відновлення репродуктивної функції жінок з кломіфен-резистентною формою СПКЯ та ожирінням.

Визначені особливості гормонального статусу, порушень вуглеводного та ліпідного обміну в жінок з кломіфен-резистентною формою СПКЯ та ожирінням. Представлені нові дані, щодо вмісту адипокінів у сироватці периферичної крові осіб з кломіфен-резистентною формою СПКЯ та ожирінням, встановлені їх взаємозв'язки з антропометричними показниками, порушеннями вуглеводного та ліпідного обмінів.

Доведена рівноцінність результативності виконання в жінок з кломіфен-резистентною формою СПКЯ та ожирінням оваріального дрільнгу шляхом трансабдомінальної лапароскопії та трансвагінальної гідролапароскопії.

Розроблена комбінована методика лікування безпліддя в жінок з кломіфен-резистентною формою СПКЯ та ожирінням з проведенням

комплексної передопераційної підготовки та виконанням трансвагінального гідролапароскопічного оваріального дрільлінгу, доведений її позитивний вплив на показники вуглеводного та ліпідного обміну.

Вперше оцінено вплив розробленої комбінованої методики лікування безпліддя в жінок з кломіфен-резистентною формою СПКЯ та ожирінням на відновлення менструальної, овуляторної та репродуктивної функції.

Практичне значення виконаної роботи. Запропонована більш безпечна, малоінвазивна, інформативна та результативна методика хірургічної стимуляції овуляції в жінок з кломіфен-резистентною формою СПКЯ та ожирінням, а саме виконання оваріального дрільлінгу шляхом трансвагінальної гідролапароскопії. Для лікарів-гінекологів та репродуктологів запропонована комбінована методика лікування безпліддя в жінок з кломіфен-резистентною формою СПКЯ та ожирінням з проведенням комплексної передопераційної підготовки метаболічними препаратами, інсуліносенситайзерами, вітамінно-мінеральними комплексами з інозитолами та виконанням трансвагінального гідролапароскопічного оваріального дрільлінгу.

Запропонована методика комбінованого лікування безпліддя в жінок з кломіфен-резистентною формою СПКЯ та ожирінням впроваджена в клінічну практику КНП «Київський обласний перинатальний центр» Київської обласної ради м. Києва, КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини» Київської міської ради м. Києва, КНП «Пологовий будинок № 7» Одеської міської ради м. Одеси.

Теоретичні та практичні положення дисертаційної роботи використовуються у навчальному процесі на кафедрах акушерства та гінекології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика МОЗ України при навчанні студентів, інтернів, в програмі безперервного професійного розвитку лікарів акушерів-гінекологів, на курсах тематичного удосконалення, вебінарах.

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників, ожиріння, безпліддя, резистентність до кломіфену цитрату, хірургічна стимуляція овуляції, оваріальний дріллінг, трансабдомінальна лапароскопія, трансвагінальна гідролапароскопія, гормональний статус, ліпідний обмін, адипокіни, вуглеводний обмін, інсулінорезистентність, передопераційна підготовка, овуляторна функція, вагітність, живонародження.

Список публікацій здобувача

Праці, в яких опубліковані основні матеріали дисертації:

1. Чайка В.В. Сучасна роль дрилінгу яєчників шляхом трансвагінальної гідролaparоскопії при хірургічній стимуляції овуляції у безплідних жінок з синдромом полікістозних яєчників та ожирінням. Вісник морської медицини. 2019;2(83):48-53.

2. Чайка В.В. Вплив трансвагінального гідролaparоскопічного оваріального дрилінгу на гормональний профіль пацієток з кломіфен-резистентною формою синдрому полікістозних яєчників та ожирінням. Вісник морської медицини. 2019;3(84):76-81.

3. Чайка В.В. Досвід хірургічної стимуляції овуляції у безплідних жінок з синдромом полікістозних яєчників та ожирінням. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Рівне: ПП Естери, 2019;1(43): 119-124.

4. Камінський В.В, Чайка В.В. Метаболічні особливості жінок з синдромом полікістозних яєчників та ожирінням. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Рівне: ПП Естери, 2019;2(44):97-103. *(Дисертант виконував клінічну частину, брав участь в аналізі результатів та формулюванні висновків, підготував статтю до друку).*

5. Kaminsky V.V, Chaika V.V. Peculiarities of carbohydrate and lipid metabolism in infertile patients with clomifen-resistant form of polycystic ovarian syndrome and obesity. Journal of Education, Health and Sport. 2021;11(10):275-288. doi: 10.12775/JEHS.2021.11.10.026. *(Дисертант виконував клінічну частину, провів аналізі результатів та формулюванні висновків, підготував статтю до друку).*

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Камінський В.В, Жихарський Р.В, Чайка В.В. Трансвагінальна гідролапароскопія у відновленні репродуктивної функції у хворих на ожиріння та СПКЯ. Тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології : від науки до практики». 29-30 листопада 2018 року, м. Яремче. ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», 2018. С. 20. *(Дисертант брав участь в аналізі результатів та формулюванні висновків, підготував тези до друку).*

2. Чайка В.В. Досвід трансвагінальної гідролапароскопії при проведенні хірургічної стимуляції овуляції у жінок з синдромом полікістозних яєчників і надлишковою масою тіла. Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. Чернівці: Медуніверситет, 2019. С. 145-147.

3. Чайка В.В. Сироваткові рівні адипокінів у безплідних пацієнток репродуктивного віку з СПКЯ та ожирінням. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Медичні та фармацевтичні науки: історія, сучасний стан та перспективи досліджень». 19-20 жовтня 2019 року, м. Одеса: ГО «Південна фундація медицини»; 2019, с. 81-86.

Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

ANNOTATION

Chaika V.V. Combination treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome and obesity. - Qualification scientific work as a manuscript. Thesis for the degree of candidate of medical sciences (Ph.D.) in specialty 222 "Medicine" (022 - Health protection). – The Shupyk National Healthcare University of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2022. – The Shupyk National Healthcare University of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2022.

Contents of the annotation

PCOS affects 5-10% of women of reproductive age, often associated with obesity and insulin resistance. One of the main manifestations of PCOS is chronic anovulation and infertility. For women who cannot conceive on their own, clomiphene citrate is considered a first-line drug. In the presence of clomiphene resistance, one of the options for the treatment of second-line infertility is transabdominal laparoscopic ovarian drilling, but in obesity there are some technical difficulties in its implementation. Therefore, surgeons again turn their attention to transvaginal hydrolaparoscopic ovarian drilling, but the results of its use in patients with clomiphene-resistant PCOS and obesity are scarce and contradictory, there is no data on the impact on metabolic processes, which justifies the study.

The aim of the study was to increase the efficiency and safety of reproductive function in women with clomiphene-resistant PCOS and obesity by studying the peculiarities of hormonal status, carbohydrate and lipid metabolism and developing a combination of treatment with comprehensive preoperative preparation and transvaginal ovarian drilling.

To solve this goal, the clinical characteristics of the groups were carried out, their homogeneity was proved, the peculiarities of the hormonal status of patients with clomiphene-resistant PCOS and obesity were determined, the peculiarities of carbohydrate and lipid metabolism disorders were revealed, the

content of adipokines in peripheral blood serum obtained indicators; a comparative analysis of the effectiveness of performance in women with clomiphene-resistant PCOS and obesity ovarian drilling by transabdominal laparoscopy and transvaginal hydrolaparoscopy; developed a combined method of infertility treatment in women with clomiphene-resistant PCOS and obesity with a comprehensive preoperative preparation and transvaginal hydrolaparoscopic ovarian drilling, evaluated its effect on the hormonal status, carbohydrate and lipid metabolism and lipid metabolism functions and to restore menstrual, ovulatory and reproductive function.

The research methods such as general clinical, anthropometric, ultrasonic, videoscopic, electrochemiluminescent, hexokinase, enzyme-linked immunosorbent, enzymatic-colorimetric, statistical were used in the work.

The study consisted of 97 women with infertility on the background of obesity and clomiphene-resistant PCOS, which were stratified into three groups: group I (n = 34) - treatment of infertility by surgical stimulation of ovulation with transabdominal laparoscopic ovarian drilling; group II (n = 31) - treatment of infertility by surgical stimulation of ovulation with transvaginal hydrolaparoscopic ovarian drilling, group III (n = 32) - treatment of infertility by developing a combined technique with preoperative correction of hormonal status, carbohydrate and lipid and with transvaginal hydrolaparoscopic ovarian drilling. The control group included 30 relatively healthy normoovulatory women with $18.5 \text{ kg} / \text{m}^2 \leq \text{body mass index} < 25 \text{ kg} / \text{m}^2$, without clinical or biochemical signs of hyperandrogenism, with ovarian volume less than 9 cm^3 and without previously known endocrine disease/

At the first stage, a comprehensive examination of 97 patients with PCOS with infertility on the background of obesity and clomiphene-resistant PCOS, identified the characteristics of hormonal status, carbohydrate and lipid metabolism, metabolism of adipokines.

In the second stage, the performance was compared in women with clomiphene-resistant PCOS and obesity in ovarian drilling by transabdominal

laparoscopy and transvaginal hydrolaparoscopy. Compared indicators of hormonal status, carbohydrate, lipid and adipokine metabolism 3 months after surgery and reproductive results during the year in group I with transabdominal hydrolaparoscopic ovarian drilling (n = 34), in group II (n = 31) – with

At the third stage, a combined method of infertility treatment in women on the background of obesity and clomiphene-resistant form of PCOS with a comprehensive preoperative preparation and transvaginal hydrolaparoscopic ovarian drilling.

At the fourth stage, the results of recovery of hormonal status, carbohydrate, lipid metabolism after six months of preoperative preparation in group III (n = 32) were evaluated using the developed combined method of infertility treatment in women with obesity and clomiphene-resistant form of PCOS, comparable hormone levels, lipid metabolism, adipokine metabolism 3 months after surgery and reproductive results during the year in group III (n = 32) relatively similar in group I with transabdominal laparoscopic ovarian drilling (n = 34) and in group II (n = 31) with conducting transvaginal hydrolaparoscopic ovarian drilling.

It was found that women with clomiphene-resistant PCOS and obesity are characterized by elevated levels of antimullerian hormone, increased basal production of gonadotropins, sex steroids, adrenal hormones on the background of decreased production of progesterone on the 21st day of the menstrual cycle, globulin, which binds sex steroids, and 25 (OH) D, with the size of the effect of Glass's delta T-test for antimullerian hormone is 9.840, 17-oxyprogesterone – 7.333, dehydroepiandrosterone sulfate – 5.621, luteinizing hormone – 4.835, progesterone on the 21st day of menstruation. androstenedione – 4.212, free testosterone – 2.985, the ratio of luteinizing hormone / follicle-stimulating hormone – 2.400, follicle-stimulating hormone – 2.180, progesterone on the 2-3rd day of the menstrual cycle – 1.842, globulin, which binds sex steroids, - 1.840, estradiol – 1.593, 25 (OH) D - 1.457.

It was determined that the most characteristic features of carbohydrate metabolism disorders in clomiphene-resistant women with PCOS and obesity are

increased levels of hypoglycemic index (Glass's delta 70.000), C-peptide (Glass's delta 23.769), glucose levels after 2 h in oral glucose tolerance Glass's delta 8.460), NOMA index (Glass's delta 5.221); and fat metabolism - an increase in atherogenic factor (Glass's delta 8.763), triglycerides (Glass's delta 7.000), total cholesterol (Glass's delta 6,727).

It was found that disadipokinemia in patients with clomiphene-resistant PCOS and obesity is manifested by a decrease in adiponectin levels by 5.59 times (Glass's delta 2.447), visfatin - by 5.50 (Glass's delta 2,538), omentin - by 1.36 (Glass's delta 0.796) against the background of increased production of leptin by 2.37 times (Glass's delta 5,748) and vaspin - by 2.74 (Glass's delta 5,188). There is a close relationship between disadipokinemia and visceral obesity, insulin resistance, hyperinsulinemia, dyslipidemia: probable direct correlations of leptin and vaspin levels with body mass index ($r = 0.53$, $r = 0.58$), waist circumference / hip circumference ratio ($r = 0.61$, $r = 0.59$), insulin level ($r = 0.57$, $r = 0.63$) and HOMA index ($r = 0.68$, $r = 0.70$), as well as inverse correlations of the level adiponectin, visfatin and omentin with body mass index ($r = -0.55$, $r = -0.49$, $r = -0.41$), waist circumference / hip circumference ratio ($r = -0.56$, $r = -0.53$, $r = -0.47$), blood insulin level ($r = -0.51$, $r = -0.54$, $r = -0.46$) and HOMA index ($r = -0.48$, $r = -0.53$, $r = -0.43$).

It has been shown that the performance in women with clomiphene-resistant PCOS and obesity of ovarian drilling by transvaginal hydrolaparoscopy and transabdominal laparoscopy has no significant differences in the effect on hormonal, carbohydrate and lipid metabolism, reproductive results, but ovarian drilling by transvaginal hydrolaparoscopy has advantages such as greater compliance, convenience for the surgeon, cost-effectiveness, reduction in the duration of surgery by 1.11 times ($p < 0.03$, Glass's delta 0.585) and the average number of days in the hospital after surgery. 1.94 times ($p < 0.01$, Glass's delta 4.000).

The use of the developed combination therapy in women with clomiphene-resistant PCOS and obesity leads to more positive changes in

carbohydrate status compared with only ovarian drilling by abdominal laparoscopy or only by transvaginal hydrolaparoscopy, as evidenced by the Glass's delta for 3 months after surgery: for immunoreactive insulin – 6.404 against 1.559 and 1.478, fasting glucose – 0.750 against 0.241 and 0.258, HOMA index – 6.568 against 1.263 and 1.589, C-peptide – 6.162 against 0.512 and 0.500; total cholesterol – 1.815 against 0.462 and 0.632, high-density lipoprotein – 1.421 against 1.000 and 0.800, high-density lipoprotein – 2.811 against 1.063 and 0.543, triglycerides – 1.850 against 0.667 and 0.636, atherogenic coefficient – 3.229 against 1.125 and 1.047; adiponectin – 3.851 against 0.763 and 1.556, visfatin – 4.589 against 1.055 and 0.866, leptin – 1.657 against 0.367 and 0.588, omentin – 0.412 against 0.091 and 0.136, vaspin – 2.198 against 1.128 and 1.117.

It was found that the proportion of recovery of the regular menstrual cycle had no significant differences in the application of treatment methods. Restoration of ovulatory function after the proposed combination treatment was more frequent compared to that only after transabdominal laparoscopic ovarian drilling 1.45 times (OR 3.42 [1,12-10,45]) and similar only after transvaginal hydrolaparoscopic ovarian drilling - 1.40 times (OR 3.13 [1.00-9.77]), the onset of pregnancy during the year - respectively 2.02 times (OR 3.49 [1.26-9.61]) and 1, 94 times (OR 3.50 [1.24-9.89]), the proportion of live births is 2.88 times higher (OR 5.64 [1.90-16.77]) and 2.63 times higher (OR 5.01 [1.67 - 15.03]).

The scientific novelty of the dissertation is a new solution to the actual task of modern gynecology - increasing the efficiency and safety of restoring reproductive function in women with clomiphene-resistant PCOS and obesity.

Peculiarities of hormonal status, disorders of carbohydrate and lipid metabolism in women with clomiphene-resistant PCOS and obesity have been identified. New data on the content of adipokines in the serum of peripheral blood of people with clomiphene-resistant PCOS and obesity are presented, they are established from the relationship with anthropometric indicators, disorders of carbohydrate and lipid metabolism.

The equivalence of performance in women with clomiphene-resistant PCOS and obesity drilling obesity by transabdominal laparoscopy and transvaginal hydrolaparoscopy has been proven.

A combined method of infertility treatment in women with clomiphene-resistant PCOS and obesity with a comprehensive preoperative preparation and transvaginal hydrolaparoscopic ovarian drilling has been developed, its positive on carbohydrate and lipid metabolism.

For the first time, the effect of the developed combined method of infertility treatment in women with clomiphene-resistant PCOS and obesity on the restoration of menstrual, ovulatory and reproductive function was evaluated.

The practical significance of the presented work is that surgical stimulation of ovulation in women with clomiphene-resistant PCOS and obesity of ovarian drilling by transvaginal hydro laparoscopy is safer, more compliant for the patient, convenient for the surgeon method of. For gynecologists and reproductive specialists, a combined method of infertility treatment in women with clomiphene-resistant form of PCOS and obesity with a comprehensive preoperative preparation of metabolic drugs, insulin sensitizers, vitamin-mineral complexes with inositols and transvaginal hydrolaparoscopic ovarian drilling was suggested.

The proposed method of combined treatment of infertility in women with clomiphene-resistant PCOS and obesity is introduced into the clinical practice of Communal Non-profit Enterprise "Kyiv Regional Perinatal Center" of the Kyiv Regional Council, Communal Non-profit Enterprise "Kyiv City Center for Reproductive and Perinatal Medicine" of Kyiv City Council, Communal Non-profit Enterprise "Maternity Hospital № 7" of Odessa City Council.

Theoretical and practical provisions of the dissertation are used in the educational process at the departments of obstetrics and gynecology of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine in teaching students, interns, in the program of continuous professional development of obstetricians and gynecologists, in courses of thematic improvement, webinars.

Key words: polycystic ovary syndrome, obesity, infertility, resistance to clomiphene citrate, surgical stimulation of ovulation, ovarian drilling, transabdominal laparoscopy, transvaginal hydrolaparoscopy, hormonal status, lipid metabolism, adipokines, carbohydrate metabolism, insulin resistance, preoperative preparation, ovulatory function, pregnancy, live birth.

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ.	19
ВСТУП.	23
РОЗДІЛ 1 ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ В ЖІНОК З СИНДРОМОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ ТА ОЖИРІННЯМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	31
1.1. Сучасні підходи до лікування безпліддя при синдромі полікістозних яєчників.	31
1.2. Патофізіологія синдрому полікістозних яєчників.	37
1.3. Оваріальний дріллінг як метод хірургічної стимуляції овуляції при синдромі полікістозних яєчників.	41
1.4. Ефекти лапароскопічного оваріального дріллінгу.	49
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.	57
2.1. Бази, дизайн і матеріал дослідження.	57
2.2. Методи дослідження.	59
РОЗДІЛ 3 ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ.	66
РОЗДІЛ 4 ОСОБЛИВОСТІ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСУ, ВУГЛЕВОДНОГО ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНІВ У ПАЦІЄНТОК З КЛОМІФЕН-РЕЗИСТЕНТНОЮ ФОРМОЮ СИНДРОМУ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ ТА ОЖИРІННЯМ.	80
4.1. Особливості гормонального статусу пацієнток з кломіфен- резистентною формою синдрому полікістозних яєчників та ожирінням.	80
4.2. Особливості вуглеводного та ліпідного обміну пацієнток з кломіфен-резистентною формою СПКЯ та ожирінням.	85
РОЗДІЛ 5 ЕФЕКТИВНІСТЬ РОЗРОБЛЕНОЇ КОМБІНОВАНОЇ МЕТОДИКИ ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ У ЖІНОК З	

КЛОМІФЕН-РЕЗИСТЕНТНОЮ ФОРМОЮ СИНДРОМУ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ ТА ОЖИРІННЯМ.	90
5.1. Методика лікування безпліддя у жінок з кломіфен- резистентною формою синдрому полікістозних яєчників та ожирінням.	90
5.2. Вплив проведеного лікування на гормональний статус кломіфен-резистентних пацієток з синдромом полікістозних яєчників і ожирінням.	
5.3. Вплив проведеного лікування на показники вуглеводного, ліпідного та адипокінового метаболізму пацієток з кломіфен- резистентною формою синдрому полікістозних яєчників та ожирінням.	98
5.4. Клінічні результати.	109
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.	123
ВИСНОВКИ.	127
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.	161
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.	164
ДОДАТКИ.	166
	194

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ
ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ**

АМГ	–	антимюлерів гормон
ВШ	–	відношення шансів
ГАМК	–	гамма-аміномасляна кислота
ГЗСГ	–	глобулін, що зв'язує статеві гормони
ГнРГ	–	гонадотропін-рилізинг-гормон
ДГЕА-С	–	дегідроепіандростерону сульфат
ДРТ	–	допоміжні репродуктивні технології
ЕКЗ	–	екстракорпоральне запліднення
ЕТ	–	трансфер ембріонів
ІКСІ	–	інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїдів
ІМТ	–	індекс маси тіла
КЦ	–	кломіфену цитрат
ЛГ	–	лютеїнізуючий гормон
ЛОД	–	лапароскопічний оваріальний дріллінг
17-ОП	–	17-оксипрогестерон
ОС	–	обвід стегон
ОТ	–	обвід талії
ПТТГ	–	пероральний тест на толерантність до глюкози
РКД	–	рандомізоване контрольоване дослідження
СГЯ	–	синдром гіперстимуляції яєчників
СПКЯ	–	синдром полікістозних яєчників
Т	–	тестостерон
ТВГЛ	–	трансвагінальна гідролапароскопія
УЗД	–	ультразвукове дослідження
ФСГ	–	фолікулостимулюючий гормон
GLUT	–	транспортер глюкози

IL	–	інтерлейкін
PPAR γ	–	peroxisome proliferator-activated receptor
TNF- α	–	фактор некрозу пухлини альфа
VEGF	–	фактор росту судинного епітелію

ВСТУП

Актуальність. Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ), найбільш розповсюджена ендокринна патологія серед жінок репродуктивного віку з показником поширеності в популяції 6-20 % [1-7]. СПКЯ є переважною причиною ановуляторного безпліддя [8-10],

Кломіфену цитрат (КЦ), селективний модулятор рецепторів естрогенів, залишається першою лінією лікування при індукції овуляції у пацієнтів з СПКЯ [11-13]. КЦ-резистентність визначається як нездатність до овуляції при прийомі 150 мг КЦ протягом щонайменше трьох циклів, тоді як КЦ-недостатність – це нездатність зачати з КЦ, незважаючи на успішну регулярну овуляцію протягом 6-9 циклів [14].

КЦ-резистентність є показанням для хірургічної стимуляції овуляції або контрольованої оваріальної стимуляції гонадотропінами [13].

З моменту свого першого виконання в 1984 р. лапароскопічний оваріальний дріллінг (ЛОД) перетворився на безпечний та ефективний хірургічний варіант оваріальної стимуляції для випадків СПКЯ, резистентних до КЦ. Він настільки ж ефективний, як гонадотропіни з точки зору клінічних показників вагітності та живонароджуваності з очевидними перевагами спонтанної моноовуляції, мінімізації необхідності інтенсивного моніторингу та усунення ризиків синдрому гіперстимуляції яєчників та багатоплідних вагітностей [15]. Однак існують сумніви щодо довгострокового впливу на функцію яєчників, особливо при ятрогенних післяопераційних злуках і зменшенні оваріального резерву, що може потенційно загрожувати майбутній фертильності.

Основним показником ЛОД є КЦ-резистентний СПКЯ – як терапія другої лінії при ановуляторних випадках безпліддя на тлі СПКЯ; зокрема як альтернатива стимуляції овуляції гонадотропінами [16]. Королівський коледж акушерів-гінекологів [17]; Американський коледж акушерів-гінекологів [18], Товариство акушерів-гінекологів Канади [19] та нещодавня

консенсусна робоча група з СПКЯ [13] – рекомендують використовувати ЛОД як другу лінію терапії для жінок з СПКЯ, який є резистентним до КЦ, з ановуляторним безпліддям та іншими факторами безпліддя у сукупності з СПКЯ.

Запропоновані різні модифікації оваріального дріллінгу шляхом абдомінальної лапароскопії і використання класичної технології голчастих електродів, монополярного гачку-електроду, біполярних електрокоагуляторів, гармонічного скальпелю, лазерних інструментів. Застосовані оперативні методики офісного мікролапароскопічного дріллінгу яєчників [16, 20-22]. Більшість гінекологів віддають переваги двосторонньому порівняно з одностороннім дріллінгом [23-26]. Також розроблені різні методики з використанням трансвагінального доступу, такі як оваріальний дріллінг шляхом трансвагінальної гідролапароскопії (фертилоскопії) та трансвагінальна сонографічна голчата інтерференційна лазерна хірургія [27]. Проте, подальші проспективні дослідження необхідні для підтвердження використання, безпеки, ефективності та довгострокових наслідків цих альтернативних доступів і методик, особливо при ожирінні.

Вважається, що ожиріння не слід розглядати як протипоказання для ЛОД, хоча у жінок із ожирінням збільшуються анестезіологічні та хірургічні ризики [28], виникають деякі технічні труднощі при виконанні лапароскопії, пов'язані з тим, що у пацієнтів збільшується відстань між шкірою і апоневрозом, апоневрозом і очеревиною, змінюється співвідношення між пупком і біфуркацією аорти, потрібні спеціальні троакари. Існують певні труднощі та ризики при накладанні карбоксиперитонеуму, розміщенні хворої у положення Тределенбурга.

Поширеність дисліпідемії у пацієнтів із СПКЯ становить близько 70%, а поширеність ожиріння коливається від 30% до 60%. Поширеність порушення толерантності до глюкози у пацієнтів із СПКЯ досягає 31-35%, що приблизно в 20 разів вище, ніж у здорових жінок того ж віку [29]. Ожиріння, особливо абдомінальне ожиріння, як повідомляється, посилює

інсулінорезистентність, гіперандрогенізм та дисліпідемію [30]. У жировій тканині під дією ароматаз в адипоцитах здійснюється позагонадний синтез андрогенів і естрогенів. Є переконливі докази того, що периферична резистентність до інсуліну, що спостерігається при СПКЯ, може бути результатом дисфункції адипоцитів. У ланці робіт показано, що для СПКЯ є характерним збільшення концентрації адипокіну лептину, що пов'язане з ожирінням і порушенням толерантності до глюкози. Існує гіпотеза, згідно з якою лептин спільно з інсуліном може провокувати порушення балансу лютеїнізуючого гормону (ЛГ) і фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) в результаті впливу на рецептори гіпофіза. Крім лептину, є інші адипокіни, які беруть участь в регуляції функцій репродуктивної системи і виникнення в ній порушень, але існують поодинокі роботи щодо вивчення їх експресії при КЦ-резистентній формі СПКЯ і ожирінні [30].

Отже, в терапії СПКЯ важливими є профілактика і лікування порушень ліпідного і вуглеводного обміну. Розпізнавання та лікування ожиріння та пов'язаних з ним метаболічних ускладнень у жінок із СПКЯ мають вирішальне значення. Американський коледж акушерів та гінекологів, Китайська медична асоціація та міжнародні науково обґрунтовані рекомендації запропонували обстежувати всіх пацієток із СПКЯ на предмет виявлення діабету та факторів ризику серцево-судинних захворювань, включаючи індекс маси тіла, обвід талії, пероральний тест на толерантність до глюкози, ліпідний профіль [31-33].

Кілька досліджень продемонстрували відсутність впливу лапароскопічного оваріального дриллінгу (ЛОД) на метаболічні параметри [34]. Тому у пацієток з СПКЯ, ожирінням та метаболічним синдромом окрім ЛОД виникає необхідність в проведенні передопераційної ад'ювантної метаболічної терапії.

Таким чином, перспективним варіантом лікування безпліддя в жінок з КЦ-резистентною формою СПКЯ та ожирінням може бути оваріальний дриллінг трансвагінальним шляхом у сполученні із застосуванням сучасної

метаболической терапии, инсулинорезистентности и инозитолов. Влияние такого комбинированного лечения бесплодия требует дальнейшего исследования для выяснения его эффективности. Это определяет актуальность выбранной темы.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика МОЗ України «Зниження частоти великих акушерських синдромів при вагітності високого ризику з позицій єдиного генезу шляхом впровадження генетично спрямованого комплексу профілактики та лікування» (№ державної реєстрації 0118U001138). Автор був співвиконавцем теми.

Мета дослідження – підвищити ефективність та безпечність відновлення репродуктивної функції жінок з кломіфен-резистентною формою синдрому полікістозних яєчників та ожирінням шляхом вивчення особливостей гормонального статусу, вуглеводного та ліпідного обміну і розробки методики комбінованого лікування з проведенням комплексної передопераційної підготовки та застосуванням трансвагінального гідропараскопічного оваріального дрільлінгу.

Завдання дослідження:

1. Визначити особливості гормонального статусу пацієнок з кломіфен-резистентною формою синдрому полікістозних яєчників та ожирінням.

2. Виявити особливості порушень вуглеводного та ліпідного обміну в жінок з кломіфен-резистентною формою синдрому полікістозних яєчників та ожирінням.

3. Дослідити вміст адипокінів у сироватці периферичної крові осіб з кломіфен-резистентною формою синдрому полікістозних яєчників та ожирінням, встановити їх взаємозв'язки з антропометричними показниками, порушеннями вуглеводного та ліпідного обміну.

4. Провести порівняльний аналіз результативності виконання в жінок з кломіфен-резистентною формою СПКЯ та ожирінням оваріального дріллінгу шляхом трансабдомінальної лапароскопії та трансвагінальної гідролапароскопії.

5. Розробити комбіновану методику лікування безпліддя в жінок з кломіфен-резистентною формою СПКЯ та ожирінням з проведенням комплексної передопераційної підготовки та виконанням трансвагінального гідролапароскопічного оваріального дріллінгу з подальшою оцінкою її впливу на показники вуглеводного та ліпідного обміну.

6. Оцінити вплив розробленої комбінованої методики лікування безпліддя в жінок з кломіфен-резистентною формою СПКЯ та ожирінням на відновлення менструальної, овуляторної та репродуктивної функції.

Об'єкт дослідження – безпліддя у жінок з СПКЯ та ожирінням.

Предмет дослідження клінічні та ехографічні дані, гормональний, ліпідний та вуглеводний профіль сироватки периферичної крові, відео- та ехоструктура яєчників, результати проведеного лікування в жінок з кломіфен-резистентною формою СПКЯ та ожирінням.

Методи дослідження: загальноклінічні, антропометричні, ультразвукові, відеоскопічні, електрохемилюмінесцентні, гексокіназні, імуноферментні, ферментативно-колориметричні, статистичні.

Наукова новизна. В дисертаційній роботі приведено нове рішення актуального завдання сучасної гінекології - підвищити ефективність та безпечність відновлення репродуктивної функції жінок з КЦ-резистентною формою СПКЯ та ожирінням.

Визначені особливості гормонального статусу, порушень вуглеводного та ліпідного обміну в жінок з КЦ-резистентною формою СПКЯ та ожирінням. Представлені нові дані, щодо вмісту адипокінів у сироватці периферичної крові осіб з КЦ-резистентною формою СПКЯ та ожирінням, встановити їх з взаємозв'язки з антропометричними показниками, порушеннями вуглеводного та ліпідного обмінів.

Доведена рівноцінність результативності виконання в жінок з КЦ-резистентною формою СПКЯ та ожирінням оваріального дрільлінгу шляхом трансабдомінальної лапароскопії та трансвагінальної гідролапароскопії.

Розроблена комбінована методика лікування безпліддя в жінок з КЦ-резистентною формою СПКЯ та ожирінням з проведенням комплексної передопераційної підготовки та виконанням трансвагінального гідролапароскопічного оваріального дрільлінгу, доведений її позитивний вплив на показники вуглеводного та ліпідного обміну.

Вперше оцінено вплив розробленої комбінованої методики лікування безпліддя в жінок з КЦ-резистентною формою СПКЯ та ожирінням на відновлення менструальної, овуляторної та репродуктивної функції.

Практичне значення. Запропонована більш безпечна, малоінвазивна, інформативна та результативна методика хірургічної стимуляції овуляції в жінок з КЦ-резистентною формою СПКЯ та ожирінням, а саме виконання оваріального дрільлінгу шляхом трансвагінальної гідролапароскопії. Для лікарів-гінекологів та репродуктологів запропонована комбінована методика лікування безпліддя в жінок з КЦ-резистентною формою СПКЯ та ожирінням з проведенням комплексної передопераційної підготовки метаболічними препаратами, інсуліносенситайзерами, інозитолами та виконанням трансвагінального гідролапароскопічного оваріального дрільлінгу.

Впровадження результатів дослідження. Запропонована методика комбінованого лікування безпліддя в жінок з КЦ-резистентною формою СПКЯ та ожирінням, впроваджена в клінічну практику КНП «Київський обласний перинатальний центр» Київської обласної ради м. Києва, КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини» Київської міської ради м. Києва, КНП «Пологовий будинок № 7» Одеської міської ради м. Одеси.

Теоретичні та практичні положення дисертаційної роботи використовуються у навчальному процесі на кафедрах акушерства та

гінекології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика МОЗ України при навчанні студентів, інтернів, в програмі безперервного професійного розвитку лікарів акушерів-гінекологів, на курсах тематичного удосконалення, вебінарах.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно проаналізовано літературні джерела з обраної теми, проведено інформаційний пошук, аналіз актуальності обраної теми. Здобувачем особисто здійснено планування роботи, проведений відбір пацієнток з КЦ-резистентною формою СПКЯ та ожирінням та жінок, що склали групи контролю. Проведено обстеження та лікування хворих, аналіз та систематизація отриманих під час їх обстеження даних. Виконана хірургічна стимуляція овуляції шляхом трансвагінального гідролапароскопічного оваріального дрілінгу. Розроблена та застосована методика комбінованого лікування безпліддя в жінок з КЦ-резистентною формою СПКЯ та ожирінням, оцінена її ефективність. Статистична обробка, формулювання висновків та практичних рекомендацій, публікація основних положень дисертації виконані автором самостійно.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації оприлюднено на: Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології : від науки до практики» (Яремче, 2018); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети» (Чернівці, 2019); Науково-практичній конференції з міжнародною участю та Пленумі ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України» «Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання» (м. Київ, 2019); Міжнародній науково-практичній конференції «Медичні та фармацевтичні науки: історія, сучасний стан та перспективи досліджень» (Одеса, 2019); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики» (Буковель, 2019); науково-практичній онлайн-конференції «Проблеми оперованої матки» (Київ, 2020).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 8 друкованих робіт, з яких : 5 – статті у фахових журналах (4 – вітчизняні, 1 – іноземний), 3 – тези.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота надрукована на 200 сторінках комп'ютерного тексту і включає вступ, анотації (15 сторінок), аналітичний огляд літературних джерел (розділ 1), матеріали і методи (розділ 2), результати власних досліджень (розділи 3-6, що відображають дані обстеження з їх аналізом, інтерпретацією та узагальненням), висновки, практичні рекомендації, перелік використаних джерел (28 сторінок), додатки (7 сторінок). Список літературних джерел приведений на 28 сторінках і містить 208 робіт (21 - кирилицею, 187 - латиницею). Дисертація ілюстрована 30 таблицями та 19 рисунками, які займають цілих 4 сторінки. Основний текст дисертації займає 150 сторінок.

РОЗДІЛ І

ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ В ЖІНОК З СИНДРОМОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ ТА ОЖИРІННЯМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Сучасні підходи до лікування безпліддя при синдромі полікістозних яєчників

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) – часте порушення обміну речовин, що характеризується хронічною ановуляцією, гіперандрогенізмом і полікістозом яєчників при ультразвуковому дослідженні (УЗД). СПКЯ вражає 5-10 % жінок репродуктивного віку [5, 11, 35-37].

Недавні дослідження показують, що 50 % жінок з СПКЯ відповідають критеріям метаболічного синдрому [38]. СПКЯ часто асоціюється з інсулінорезистентністю і згодом супроводжується компенсаторною гіперінсулінемією, що призводить до підвищеного ризику розвитку цукрового діабету 2-го типу та серцево-судинних захворювань [31-33, 39, 40].

Зниження маси тіла і зміна способу життя постійно рекомендується в якості першої лінії лікування СПКЯ, особливо для жінок з ожирінням [11, 28 41-47]. Зниження маси тіла на 5-10% протягом шести місяців, незалежно від індексу маси тіла (ІМТ), може бути пов'язано з поліпшенням показників ожиріння центрального генезу, гіперандрогенії і частоти овуляції [46, 47]. Для жінок, що бажають завагітніти, препаратом першої лінії довгий час вважався кломіфену цитрат (КЦ) завдяки його економічності та ефективності [11, 47-52], хоча рекомендації міжнародної науково-обґрунтованої спільноти з оцінки та лікування СПКЯ свідчать на користь того, що летрозол слід розглядати як фармакологічний засіб першої лінії для індукції овуляції у жінок з СПКЯ з ановуляторним безпліддям і без інших чинників безпліддя для поліпшення овуляції, вагітності і частоти живонародження [32].

КЦ є конкурентним інгібітором естрогену, який зв'язується з рецепторами естрогену, що призводить до збільшення гіпоталамічного гонадотропін-релізінг-гормону (ГнРГ), частоти викидів та циркулюючих концентрацій фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) і лютеїнізуючого гормону (ЛГ).

Терапевтично КЦ призначається на початку менструального циклу. Зазвичай його призначають, починаючи з 3-го дня і продовжуючи протягом 5 днів. До цього часу рівень ФСГ неухильно збільшується, викликаючи розвиток декількох фолікулів. Ці фолікули, в свою чергу, виробляють естроген. Овуляція найчастіше настає на 9-10-й день після курсу КЦ [47]. У жінок з СПКЯ після шести місяців лікування КЦ частота овуляції складає 49-90%, а частота настання вагітності – 30-50%, 23% жінок з СПКЯ народжують живих дітей. Найголовніше, що вартість КЦ дуже низька. Лікування КЦ також має менше побічних ефектів і більш низьку ймовірність багатоплідної вагітності (2-13%) у порівнянні з іншими видами лікування, такими як використання агоністів або антагоністів ГнРГ, інгібіторів ароматази і гонадотропінів [11, 47-52]. Початкова доза КЦ становить 50 мг на добу. При негативній відповіді на препарат, доза КЦ може бути збільшена до максимальної дози 150 мг в день [47]. Таким чином, КЦ має кілька переваг. Всім пацієнткам з СПКЯ рекомендується спочатку лікування КЦ, щоб завагітніти (кращий вибір для первинної терапії жінок з СПКЯ та ановуляцією).

На жаль, приблизно 15-25% жінок з СПКЯ не реагують на лікування КЦ, навіть коли максимальна доза дається разом з тривалою терапією КЦ [47, 49]. Це явище отримало назву КЦ-резистентності при СПКЯ [47, 49]. Щоб подолати резистентний до КЦ СПКЯ, існує безліч стратегій, що дозволяють поліпшити вплив КЦ на індукцію овуляції. Були випробувані медичні та хірургічні втручання після змін на адекватний спосіб життя [11, 20, 21, 25, 28, 32, 35, 41, 47-66].

Вказується, що усіх жінок з СПКЯ, особливо тих, що страждають на ожиріння, слід заохочувати до зміни стилю життя, а також до оцінки ожиріння і маси тіла [11, 21, 25, 28, 32, 35, 47-66].

Медичні методи лікування, які, як повідомляється, можуть бути корисні для жінок з СПКЯ, включають оральні протизаплідні препарати, фармакологічні засоби проти ожиріння, антиандрогенні фармакологічні засоби і засоби індукції овуляції [32]. Крім добре відомих ліків, були досліджені деякі поживні речовини і антиоксиданти для лікування жінок з СПКЯ [21, 37, 65-67]. Повідомляється також, що ці альтернативні агенти позитивно впливають на посилення відповіді на препарати [21, 37, 65-67]. Дієтична добавка з інозитолом – один з кращих прикладів [37, 56, 65-67].

Крім того, все більш популярним стає додавання ще одного агента до лікуванні СПКЯ, зокрема КЦ. Широко використовується пряме використання іншого агента замість КЦ при веденні жінок з СПКЯ. Ці агенти включають метформін [46, 47, 53, 18, 19, 25, 57-65], розиглітазон або розиглітазон alone [49, 60, 65], інгібітори ароматази, такі як летрозол [49, 51, 67], і гонадотропіни [48, 50-64].

Систематизований огляд Cochrane Database в 2017 р. припустив потенційні переваги комбінації метформіну і КЦ при клінічній вагітності й овуляції у жінок з СПКЯ з безпліддям в порівнянні з використанням тільки КЦ [65]. Однак слід зважити потенційне співвідношення витрат і вигоди цього лікування, оскільки повідомлялося, що комбінована терапія (КЦ + метформін) призводить до більшої кількості побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту у жінок з СПКЯ [65].

Сучасні допоміжні репродуктивні технології (ДРТ), що включають забір ооцитів і подальше екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ) або інтрацитоплазматичну ін'єкцію сперматозоїдів і трансфер ембріонів (ІКСІ-ЕТ), широко використовується для лікування певної популяції жінок з СПКЯ з безпліддям [32, 59, 68-70].

Однак, крім побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту, медикаментозне лікування може мати інші побічні ефекти, такі: як порушення менструального циклу [21], синдром гіперстимуляції яєчників (СГЯ) і багатоплідна вагітність через надмірну реакцію на процедуру ДРТ також частіше зустрічаються у жінок з СПКЯ в порівнянні з жінками без СПКЯ, що викликає побоювання з приводу безпеки використання ДРТ у жінок з СПКЯ.

Захворюваність на СГЯ під час ДРТ у жінок з СПКЯ після використання хірургічного методу лікування СПКЯ коливається від 2 до 21 на 1000 пацієнтів і статистично значимо нижче, ніж частота серед тих, хто раніше не лікувався хірургічним шляхом (23 на 1000 пацієнтів) (ВШ 0,25 [0,07-0,91]) [21].

Ризик багатоплідної вагітності після хірургічного лікування яєчників коливається від 0,9% до 3,4%, тоді як ризик багатоплідної вагітності тільки після медикаментозної індукції овуляції становить 5,0% [21].

Отже, хірургічне лікування можна розглядати як альтернативне лікування для пацієнтів з СПКЯ, щоб мінімізувати ризик вищезазначених побічних ефектів, пов'язаних з прийомом ліків, які часто відзначаються в жінок з СПКЯ. Хірургічні підходи можуть бути виконані або за допомогою абляційної терапії яєчників, або за допомогою оваріального дрільнгу ЛОД. Останній варіант далі розділяється на лапароскопічний оваріальний дрільніг (ЛОД) і оваріальний дрільніг під ультразвуковим контролем [20, 21, 25, 28, 32, 49, 53-55].

Оскільки жінки з СПКЯ часто страждають на ожиріння, хірургічні методи зниження маси тіла, такі як бариатрична хірургія, стають все більш привабливими [32]. Хоча ця операція безпосередньо не зачіпає цільову ділянку (яєчник), зростає кількість доказів впливу бариатричних операцій на фертильність, частоту живонароджених і ускладнення вагітності [71]. Конкретні механізми, за допомогою яких бариатрична хірургія покращує метаболічні або репродуктивні профілі у жінок з зайвою вагою та СПКЯ,

залишаються невизначеними, але вони, можливо, пов'язані з помітним зниженням маси тіла, пов'язаних з поліпшенням інсулінорезистентності, зниженням рівнів циркулюючого інсуліну і, отже, зниження рівня циркулюючих андрогенів і підвищення рівня глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ) [5].

ЛОД був вперше введений Halvard Gjønnaess з використанням монополярного електроду в 1984 році [72]. Клиноподібна резекція була попередником ЛОД і була вперше застосована Stein і Leventhal для семи ановуляторних жінок з СПКЯ і привела до відновлення менструацій і вагітності [73]. В даний час як лапароскопічна електрокоагуляція яєчників (діатермія за допомогою монополярного або біполярного електроду), так і лазерне випаровування з використанням діоксиду вуглецю (CO₂), аргону або алюміній-ітрієвого допірованого неодимом гранату (Nd: YAG; Nd: Y3A15O12), який зазвичай використовується в кристалічних лазерах.

Процедура ЛОД буває односторонньою або двосторонньою [20, 21, 25, 26, 28, 53, 73-84]. У порівнянні з традиційною клиноподібною двосторонньою резекцією яєчників ЛОД, має багато переваг, через його мінімально інвазійні стратегії. Більш того, обсерваційні дослідження продемонстрували, що ЛОД може значно поліпшити загальну частоту спонтанної овуляції і частоту настання вагітностей, в діапазоні від 30 до 90 % і від 13 до 88 %, відповідно, серед жінок з СПКЯ, резистентних до КЦ [49, 53].

Однак використання ЛОД для лікування жінок з СПКЯ в якості первинної терапії або рутинної практики не рекомендується [14]. Поступове зниження використання ЛОД для молодих жінок з СПКЯ також помітно, навіть незважаючи на те, що були добре відомі: висока ефективність і потенційна довгострокова тривалість ефектів після ЛОД. Головний аргумент проти ЛОД включає високу вартість процедури, можливі ризики анестезії інтраопераційні (а також післяопераційні) ускладнення, а також необхідність госпіталізації. Хоча повністю уникнути цих питань неможливо, більшість

лікарів вже погодилися з тим, що ЛОД – це мінімально інвазійна операція [85, 86].

Ці чинники мали значний негативний вплив на використання ЛОД для лікування жінок з СПКЯ з субфертильністю, коли можна використовувати інший вибір, наприклад, акупунктура яєчників або ліки. Крім того, деякі альтернативні методи лікування, такі як акупунктура [87, 88], можуть опосередковано діяти іншими механізмами для поліпшення картини захворювання СПКЯ. Акупунктура може успішно протидіяти надмірної активності симпатичної нервової системи яєчників, що вважається ще одним можливим типом патофізіології, пов'язаної з СПКЯ [89, 90]. Недавній метааналіз показав, що акупунктура може знизити рівень ЛГ і тестостерону (Т) і сприяти нормалізації менструального циклу у пацієток з СПКЯ [91].

Враховуючи слабкі місця ЛОД, він рідко розглядається в якості першого вибору для жінок з СПКЯ з ановуляцією. Жінки без будь-яких виявлених чинників неплідності, у яких все ще не відбувається овуляція після застосування активних ліків, можуть бути гарними кандидатами на ЛОД. Крім того, у деяких жінок з СПКЯ можуть бути інші хірургічні показання при безплідді, такі як трубні фактори, ендометріоз й інші, що підкреслює використання ЛОД одночасно під час лапароскопічної операції як гарний вибір [86, 91, 92].

Таким чином, варто повернутися до ролі оваріального дріллінгу для жінок з СПКЯ. У цьому огляді робиться спроба пояснити, як оваріальний дріллінг працює у жінок з СПКЯ, включаючи його можливі патогенетичні механізми і, що найбільш важливо, його терапевтичний вплив на репродуктивну функцію і гормональний метаболізм.

1.2. Патофізіологія СПКЯ

Патофізіологія СПКЯ є складною і довгий час була спірною. СПКЯ може мати багатофакторні причини, пов'язані з генетичними, метаболічними, фетальними факторами і факторами навколишнього середовища [94-101].

Існує кілька генів та шляхів передачі, пов'язаних із СПКЯ [95, 98, 100]:

- ✓ антимюллерів гормон (АМГ) – глікопротеїн, що секретується клітинами гранульози преантральних і малих антральних фолікулів, інгібує рекрутування примордіальних фолікулів і має високий рівень експресії у пацієнок з СПКЯ;

- ✓ кальпаїн-10 – кальцій-залежна цистеїнова протеаза. Кластер диференціювання 163 (CD163) являє собою високоафінний скавенджер-рецептор для комплексу гемоглобін-гаптоглобін;

- ✓ регуляторний білок глюкокінази – інгібітором глюкокінази печінки, яка бере участь в гомеостазі глюкози;

- ✓ метілентетрагідрофолатредуктаза – редуктаза, що бере участь у метаболізмі фолієвої кислоти, метилюванні ДНК і синтезі РНК;

- ✓ регулятор росту нейронів-1 – молекула клітинної адгезії, що бере участь в зростанні й розвитку нейронів;

- ✓ фактор росту нервів Nur77 – член суперсімейства стероїдних гормонів і ретиноїдних рецепторів;

- ✓ нікотинамідаденіндинуклеотидзалежна деацетилаза сертуїн-1 – регулятор пошкодження ДНК;

- ✓ нікотинамідфосфорібозілтрансфераза або пре-В-клітинний фактор збільшення колоній-1 (вісфатин) – бере участь в шляху порятунку нікотинамідаденіндинуклеотиду;

- ✓ білок-відповідач рецептора ретиноєвої кислоти 2 – модифікація секретуємого хемотаксисного білку;

- ✓ трансформуючий фактор росту- $\beta 1$ – фактор росту, який бере участь в зростанні, проліферації, диференціювання і апоптозу клітин;
- ✓ Toll-подібний рецептор-2 – Toll-подібний рецептор, який бере участь в імунній відповіді;
- ✓ сімейство матричних металопротеїназ складається як мінімум з 28 членів, які руйнують різні субстрати позаклітинного матриксу і в кінцевому підсумку призводить до ремоделювання тканин;
- ✓ тканинні інгібітори матричних металопротеїназ представляють собою сімейство ендогенних інгібіторів, що контактують принаймні з чотирма ферментами;
- ✓ молекула міжклітинної адгезії-1 – глікопротеїн клітинної поверхні, що бере участь в інтегінах;
- ✓ інші цитокіни, гормони або фактори росту і мікро-РНК також беруть участь в патофізіології СПКЯ, такі як: фактор росту судинного епітелію (VEGF), фактор некрозу пухлини- α (TNF- α), інтерлейкіни (IL), сімейство адипоцитокінів (хемерін, оментін-1, лептин, адипонектин та ін.), лептин, RAS-пов'язаний білок 5b і невеликі некодуючі мікро-рибонуклеїнові кислоти, тканинні інгібітори матричних металопротеїназ [95, 98, 100].

Експресія генів контролюється і модифікується епігенетичними факторами, посттрансляційні модифікації білків, такі як метилювання [102], ацетилювання [103], глікозилювання [104] і сіалірування [105], які беруть участь у включенні перемикача, або «вимикача», і також, як повідомляється, грають роль в патофізіології СПКЯ [98, 100].

Для пояснення патогенезу СПКЯ було запропоновано кілька теорій, часто заснованих на концепції, що стероїдогенез яєчників вимагає стимуляції гонадотропінами і подальшого порушення регуляції або дисфункції гормонів, метаболізму і систем гомеостазу, таких як подальша безальтернативна естрогенемія, інсулінорезистентність, компенсаторна гіперінсулінемія, хронічна запальна реакція, прозапальні цитокіни і оксидативний стрес [94-96].

Порушення функції осі гіпоталамус-гіпофіз-яєчники було вперше запропоновано в якості патогенетичного чинника у пацієнтів з СПКЯ через його чіткі результати [96]. Крім того, дисфункція ефектів негативного зворотного зв'язку прогестерону (P_4) є ключовим відкриттям збільшення частоти пікових викидів і амплітуди ЛГ у пацієнтів з СПКЯ [95, 96]. Гіперактивний нервовий контур гонадотропін-рилізинг-гормону (ГнРГ), включаючи збільшення активності його нейронів, збільшення стимулюючої гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК), ГАМК-ергічна іннервація і постсинаптичні струми на нейрони ГнРГ, як й також підвищена секреція кіспептину, підтримують нейроендокринну основу або етіологію, або фенотип СПКЯ [106]. Вищезазначене порушення здатне підвищувати продукцію ЛГ і обмежувати продукцію ФСГ [95], сприяє порушенню дозрівання фолікулів і формуванню морфології полікістозного яєчника, який містить безліч невеликих, незрілих, але зупиняючих зростання, фолікулів. Все це посилює вираженість ановуляції у жінок з СПКЯ.

Іноді буває непросто відрізнити інсулінорезистентність від гіперандрогенії у жінок з СПКЯ. Обидва стани часто супроводжуються один іншим, що сприяє невизначеності молекулярного механізму інсулінорезистентності при СПКЯ [107]. Два основних молекулярних сигнальних шляхів опосередковані інсуліном, включаючи шлях фосфатидилінозитол-3-кінази, який бере участь в ефектах метаболізму, і шлях мітоген-активованої протеїнкінази, який бере участь в зростанні, проліферації і диференціювання клітин [107]. Коли ці сигнальні шляхи порушуються за певними умовами, виникає інсулінорезистентність. Надмірне або автофосфорилування певних молекул в цих шляхах часто виявляється у жінок з інсулінорезистентністю або СПКЯ [108]. Наприклад, фосфорилування серину субстрату рецептора інсуліну-1 і субстрату рецептора інсуліну-2, а також автофосфорилування рецептора інсуліну може порушувати шлях передачі сигналів інсулін-рецептор інсуліну. Крім того, автофосфорилування рецептора інсуліну також бере участь в придушенні

регуляції транспортера глюкози типу-4 і дефектах в опосередкованому інсуліном видаленні глюкози [108].

Щоб компенсувати інсулінорезистентність, розвивається гіперінсулінемія. Гіперінсулінемія важлива для розвитку або підвищення надлишку андрогенів і також вважається одним з можливих механізмів патофізіології СПКЯ в жінок [96]. Гіперінсулінемія також збільшує продукцію андрогенів яєчниками при СПКЯ за рахунок пригнічення продукції ГЗСГ в печінці [96]. Крім того, інсулін протидіє нормальній гомологічній десенсибілізації, активуючи рецептори ЛГ в гранульозних або тека-клітинах і активність цитохрому P450c17a яєчників, а також діє синергічно з ЛГ для збільшення продукції андрогенів тека-клітинами [96, 99, 107]. У пацієток з СПКЯ андрогени яєчників є основним джерелом гіперандрогенії, складають 70 % від загального рівня андрогенів при СПКЯ. Решта 30 % андрогенів виробляються наднирниками [107].

Останнє погіршує статус гіперандрогенії у жінок з СПКЯ. Повідомлялося, що у жінок з СПКЯ виникає стероїдогенна дисфункція кори надниркових залоз, на підставі виявлення атипового метаболізму продуктів наднирників, такого як високий рівень в сироватці крові 11-оксигенованого андрогену у жінок з СПКЯ [107].

У жінок з СПКЯ були відзначені стани окисного стресу, включаючи ожиріння, дефекти мітохондріального метаболізму, окислення жирних кислот і гіперглікемію [108]. Наприклад, експресія та активність нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату-оксидази і індуцибельної синтази оксиду азоту були значно збільшені у жінок з СПКЯ, особливо у жінок з ожирінням. Крім того, у жінок з СПКЯ згодом збільшувалася генерація активних форм кисню. Крім того, активуються певні протеїнкази і фактори транскрипції. Всі вони надають згубний вплив на динаміку фолікулів і здатність до овуляції [108].

Таким чином, взяті разом, усі вище перераховані фактори призводять до активації і збільшення порочного кола – ановуляція, гіперандрогенія,

хронічне запалення і дисбаланс окислювальних і антиоксидантних процесів, порушення гомеостазу при нормальному розвитку фолікулів, дозріванні та стані овуляції або атрезії; отже, у жінок з СПКЯ спостерігається надмірне продукування андрогенів, більше утворення інсуліну і більш важка інсулінорезистентність.

1.3. Оваріальний дрільлінг як метод хірургічної стимуляції овуляції при синдромі полікістозних яєчників

Оваріальний дрільлінг може проводитися при лапаротомічному, лапароскопічному і кульдоскопічному доступі у черевну порожнину. На сьогоднішній день найбільш поширеним є ЛОД, якому присвячена переважна більшість публікацій щодо хірургічного лікування безпліддя при СПКЯ. Ця процедура виконується в положенні як при літотомії з використанням обладнання для відеоспостереження [83]. З розвитком технологій малоінвазивної хірургії, лапароскопічні операції з використанням меншої кількості портових ран, одиночних розрізів або природного отвору стають все більш популярними [109-111].

Стандартним є використання трьохпортових проколів для ЛОД. Троакар 5-10 мм вставляється в пупкову позицію для розміщення відеоскопу, а два троакара по 5 мм вставляються в правий і лівий нижній квадрант латерально від нижньої епігастральної артерії, на 6-8 см, під кутом до лобкової гілки. Пара затискних щипців вводиться через один з 5-міліметрових троакарів, щоб захопити матково-яєчникову зв'язку і відвести яєчник від кишківника і сечоводу. Як правило, на одному або обох яєчниках роблять від трьох до десяти діатермічних проколів (кожен діаметром 3 мм і глибиною 2-4 мм з використанням енергії 600-800 Дж на кожен прокол.

Однак клінічні результати ЛОД можуть залежати від дози енергії, і пропонується використовувати не менше 600 Дж для кожного яєчника, ґрунтуючись на рекомендації першого дослідження кількості енергії,

використовуваної для ЛОД [112]. Тривалість кожного проникнення близько 2-4 с. Яєчники з двох сторін охолоджують шляхом зрошення фізіологічним розчином і оцінюють наявність кровотечі. Нарешті, рекомендується введення 500-1000 мл фізіологічного розчину в дугласовий простір для охолодження яєчників і запобігання теплового пошкодження сусідніх тканин, зниження ризику утворення післяопераційних спайок і ефективного зменшення післяопераційного болю в плечі [85, 113-115].

Оптимальна кількість електрохірургічної енергії для кожного проколу для досягнення максимальної відповіді на терапію і мінімального пошкодження фолікулів невідомо. L. Hafizi et al. (2020) [76] провів рандомізоване контрольоване дослідження (РКД), щоб порівняти вплив ЛОД на метаболічні ефекти за допомогою двох різних методів коагуляції. У групі А, в залежності від розміру яєчника, використовувалися чотири проколи по 5с. або п'ять по 4 с. з напругою 30 ~ 40 В, щоб отримати енергію 600 Дж на яєчник ($4 \times 5 \times 30 = 600$). У групі В (на основі об'єму яєчників) вимір енергії було засновано на попередніх дослідженнях, в яких використовувалися 640, 450, 600 і 800 Дж для кожного яєчника (середнє значення 625 Дж). Автори виявили, що між двома групами не було значних відмінностей в рівні АМГ, тестостерону (Т) і дегідроепіандростерону сульфату (ДГЕА-С).

Представляють інтерес й інші методи ЛОД, такі як офісний мікролапароскопічний оваріальний дрільлінг, який виконується під посиленою місцевою анестезією без загальної анестезії [116, 117]. Швидке одужання, зменшення болю і зменшення потреби в госпіталізації – переваги офісного мікролапароскопічного оваріального дрільлінгу [117].

Трансвагінальна гідролароскопія (ТВГЛ) (фертилоскопія) також була описана як ефективний доступ для проведення дрільлінгу яєчників [117, 118].

При ожирінні виникають деякі технічні труднощі при виконанні ЛОД, пов'язані з тим, що у пацієнтів збільшується відстань між шкірою і апоневрозом, апоневрозом і очеревиною, змінюється співвідношення між

пупком і біфуркацією аорти, потрібні спеціальні троакари [119]. Існують певні труднощі та ризики при накладанні карбоксиперитонеуму, поміщенні хворої у положення Тределенбурга. Тому сьогодні ендохірурги знову звертаються до методик оваріального дрільлінгу шляхом ТВГЛ [116, 120, 121], запропонованих ще S. Gordts et al. (1998) [122] та A. Watrelot et al. (1999) [123].

Також були запропоновані ЛОД з використанням гармонійного скальпеля і монополярного гачкоподібного електроду [124].

Поки невідомо, скільки точок проколу одного яєчника дає кращий терапевтичний ефект ЛОД для жінок з СПКЯ. Стандартна кількість і / або глибина перфорації, або доза, і / або тривалість дії джерел енергії на яєчник для досягнення максимального терапевтичного ефекту залишаються спірними [125, 126]. У більшості досліджень пропонується використовувати від трьох до десяти проколів одного яєчника і встановлювати потужність 200-300 Вт (Вт) протягом 2-4 с [20, 21, 55, 71, 76, 84, 116]. Пропонується підбирати кількість проколів для кожного яєчника у кожної жінки з СПКЯ в залежності від розміру яєчника [127, 128]. С.М. Farquhar et al. (2002) повідомили, що понад вісім проколів можуть збільшити частоту післяопераційних спайок в області таза і зменшити яєчниковий резерв [54]. З іншого досвіду, десять проколів на яєчник з використанням монополярного коагулюючого струму при потужності 40 Вт в залежності від розміру яєчника, не збільшують ризик передчасної недостатності яєчників після ЛОД [84, 127, 128-129].

Щоб розглянути типові результати двостороннього ЛОД, коли обидва яєчники показують морфологію полікістозних яєчників, важливо знати, чи слід застосовувати ЛОД до одного або до обох яєчників. Одне дослідження показало, що виконання ЛОД з обох сторін з великою кількістю енергії, яка впливала на яєчник під час ЛОД, негативно вплинуло на резерв яєчників [126]. Деякі інші дослідження ставлять під сумнів цей негативний вплив хірургічної білатеральності на яєчниковий резерв на підставі відсутності

статистично значущих відмінностей в частоті овуляції, частоті клінічної вагітності і частоті викиднів між двома групами [25]. Однак немає сумнівів в тому, що велика кількість енергії, що прикладається під час ЛОД, дійсно погіршує функцію яєчників [25, 126]. Крім того, M. Sunj et al. (2014) виявили, що односторонній ЛОД з поправкою на об'єм яєчників може збільшити швидкість овуляції у жінок з СПКЯ [74, 78].

Таким чином, використання ЛОД з фіксованою дозою енергії є методом кращого вибору для безплідних пацієнтів зі СПКЯ, стійким до КЦ.

Важко встановити точний механізм оваріального дріллінгу для лікування жінок з СПКЯ. Особливості морфології полікістозних яєчників лежать в основі молекулярних змін, таких як потовщення білкової оболонки, гіперплазія строми яєчників, лютеїнізація стромальних клітин і наявність багатьох незрілих антральних фолікулів, що може дати деяке пояснення ефектів після оваріального дріллінгу в лікуванні СПКЯ.

Патофізіологічні зміни при СПКЯ включають потовщення кортикального шару і гіперплазію строми, збільшення кількості клітин гранульози / теки і оточуючих стромальних тканин, збільшення кількості фолікулярної рідини в яєчниках (наприклад посилення прозапальної відповіді і зниження протизапальної відповіді), наявність гена, пов'язаного з пригніченням запалення, і лімфоцитів, пов'язаних з текою, дисфункцію ангиогенезу в яєчнику. Очевидно, що всі вони присутні при СПКЯ.

Один з ймовірних механізмів оваріального дріллінгу є утворення «отворів» в дуже товстій кортикальній стінці полікістозного яєчника. Повідомлялося, що товщина кортикальної строми збільшується на одну третину, а підкоркової строми – в п'ять разів [95]. Крім того, потовщення кори і базальних пластинок фолікулів, які містять більше колагену, знижує вміст глікозаміногліканів і знижує експресію проколагену IV [95]. Отже, оваріальний дріллінг, опосередкований безліччю проникнень за допомогою електричної енергії, може послабити тверді і ущільнені коркові шари

полікістозного яєчника. Хоча поки немає досліджень, які підтверджують вищезгадану гіпотезу, ця концепція заслуговує подальшого вивчення.

Другий запропонований механізм – це руйнування незрілих фолікулів яєчника (зі зменшеною кількістю клітин теки і / або гранульози) і частини стромы яєчника через тепловий вплив, що призводить до скорочення цих клітин і структур, що беруть участь і пов'язані з яєчником, або гормонів, цитокінів та факторів росту, що продукують яєчники [95].

Літературні дані показали, що відношення площі стромы яєчника до загальної площі яєчника за даними УЗД є предиктором гіперандрогенії у худих італійських жінок з СПКЯ, хоча співвідношення площі стромы яєчника до загальної площі яєчника не завжди відтворено в інших випадках різної раси [95]. Отже, вважається, що оваріальний дріллінг з використанням теплового ефекту може зруйнувати велику частину стромальної тканини яєчника, яка є основним джерелом продукування андрогенів, за рахунок зниження навантаження на андроген-продукуючі клітини в полікістозних яєчниках. На підтримку цієї ідеї було показано, що продукція андрогенів різко знижується після оваріального дріллінгу [129]. При помітно зниженому продукуванні андрогенів подальше перетворення високої концентрації андрогенів в естрогени також значно знижується, що, можливо, нормалізує порушену вісь гіпоталамус-гіпофіз-яєчники або перезапускає цю вісь у жінок з СПКЯ.

Дисфункція ангиогенезу є невід'ємною рисою полікістозних яєчників, включаючи: підвищену васкуляризацію стромы яєчників, зниження імпедансу кровотоку і зміни ангиогенних факторів [95, 130]. Оваріальний дріллінг руйнує стромальну тканину в полікістозних яєчниках і може потім повернути назад аномалії процесу ангиогенезу яєчників. З можливими наслідками для відновлення належного та адекватного просвіту судин, нормальний розвиток фолікулів відбувається з подальшою успішною овуляцією у жінок з СПКЯ після процедури ЛОД.

Інший можливий механізм – це видалення фолікулярної рідини всередині яєчників, яка накопичується в цих маленьких антральних фолікулах шляхом витікання, кип'ятіння або аспірації. Всі ці механізми сприяють відновленню нормального процесу дозрівання фолікулів. Вищезазначена гіпотеза була перевірена в 2007 році. R. Wu et al. (2007) виявили, що CD45RO + клітини (активовані Т-лімфоцити пам'яті) і ІЛ-6 були низькими в фолікулярній рідині жінок з СПКЯ. Навпаки, TNF- α був вище в фолікулярній рідині при СПКЯ [131]. Повідомлялося, що існує безліч факторів, пов'язаних зі статистично значущим збільшенням фолікулярної рідини у жінок з СПКЯ в порівнянні з жінками без СПКЯ [131].

Існують фактори, що беруть участь у посиленні прозапальної реакції (хронічне запалення середнього ступеня тяжкості), метаболізмі та окислювальному процесі при СПКЯ [35, 107, 131-134]. Це амінокислоти, такі як валін, ізолейцин, лейцин, фенілаланін, лізин, сукцинат і малат. Частина з них представляють собою метаболічні й важливі елементи, які беруть участь в процесах гомеостазу, такі як лізофосфатиділхолін, гліцерофосфохолін, карнітин, d-глутамінова кислота, ферулова кислота, саліцилова кислота, 3-метілгістидін, α -кето- β -метілвалерат, α -кетоізовалерат, α -кетозіокапроат, оксалоацетат, цис-аконітат, ацетат, ацетоацетат, 3-гідробутірат, дезоксикортикостерон, 3-гідроксінонаноїлкарцітін, ейкозапентаєнова кислота, глицеральдегід і N-ацетілнейрамінова кислота. Інтерлейкіни також беруть участь в імунологічних реакціях : ІЛ-1 β , фактор, що стимулює колонії гранулоцитів, білок-5, який кодується однойменним геном, ІЛ-12, ІЛ-18, ІЛ-33, кількість нейтрофілів, співвідношення макрофаг-1 / макрофаг-2 [35, 108, 132-135]. Навпаки, багато факторів, які, як повідомляється, беруть участь в протизапальних відповідях або в антиоксидантному глюконеогенезі у фолікулярній рідині, в жінок з СПКЯ значно знижені. Ці чинники включають лактат, ІЛ-13, ІЛ-15, ІЛ-22, фактор інгібування макрофагів, хемокінетичний ліганд 2 СС Motif, вроджені лімфоїдні клітини, регуляторні Т-клітини, дендритні клітини і цитотоксичні Т-клітини [35, 108, 132-135].

Видалення фолікулярної рідини в чистому вигляді у жінок з СПКЯ може бути ефективним, але користь від нього тимчасова. Крім того, видалення рідини за допомогою оваріального дріллінгу може фактично покрити лише невелику частину всієї фолікулярної рідини. Більш того, немає досліджень, в яких використовувалася б техніка лапароскопічної аспірації для видалення фолікулярної рідини тільки без процедури електрокаутеризації. Наступні дані можуть частково підтвердити переваги видалення надмірної кількості фолікулярної рідини при СПКЯ. А. Р. Ferraretti et al. (2001) використовували аспірацію фолікулярної рідини полікістозного яєчника під контролем ультразвуку, але ця процедура не призвела до додаткового руйнування внутрішніх оточуючих клітин, таких як клітини теки і / або гранульози [136]. Після лікування було виявлено значне поліпшення показників запліднення і настання вагітності під час ЕКЗ, але цей терапевтичний ефект, мабуть, був тимчасовим [137]. Повідомлялося, що вищезгадане лікування дало терапевтичний ефект, який зберігався протягом шести місяців [136].

Неясно, чому оваріальний дріллінг збільшує атрезію фолікулів і, таким чином, зменшує кількість антральних фолікулів в яєчнику. Теоретично в полікістозних яєчниках є багато функціональних антральних фолікулів, і всі ці фолікули містять життєздатні ооцити, але ці фолікули не можуть далі розмножуватися і рости, тому в кінцевому підсумку вони вмирають в результаті спонтанної овуляції. Крім того, ці фолікули не піддаються процесу атрезії, що призводить до морфології СПКЯ. Металоматрична протеїназа-9 може бути відповідальним за виживання цих фолікулів, оскільки секреція металоматричної протеїнази-9 значно збільшується при СПКЯ [95].

Більш того, пов'язана із запаленням експресія генів і деякі типи лейкоцитів, такі як CD45 і тека-асоційовані активовані / Т-лімфоцити пам'яті, знижені в стромі яєчників у пацієнтів з СПКЯ [135]. Таким чином, діатермія може викликати передбачуване раннє посилення місцевого запалення, а також порушити прохідність судинної мережі всередині яєчника. Крім того,

фактори імунної системи, такі як показаний вище розподіл імунних клітин, включаючи макрофаги і їх продукти, можуть грати іншу роль в якості поглинача, пригнічуючи функцію і виживання стероїдогенних клітин, а також в кінцевому підсумку видаляючи стероїдогенні клітини з яєчника, що призводить до втрати маси текальних клітин [135]. Всі ці фактори можуть сприяти процесу самознищення (апоптозу) цих незрілих фолікулів. Згодом рекрутування фолікулів і вибір домінантних фолікулів можуть бути повторно активовані. Всі ці процеси сприяють нормалізації процесу спонтанної овуляції.

Ефект оваріального дрільнгу в реактивації функції овуляції може бути опосередкований зниженням системних і місцевих концентрацій андрогенів, ґрунтуючись на доказах того, що велика кількість андроген-секретуючих клітин, таких як фолікулярні клітини, лютеїнізовані і нелютеїнізовані стромальні клітини, і хілусні клітини призводять до гіперандрогенії, мають сильну гальмівну дію на дозрівання фолікулів за межами антральної стадії. Отже, знижені рівні андрогенів після оваріального дрільнгу можуть поліпшити інгібуючу дію додаткових андрогенів на процес дозрівання фолікула [135].

Нарешті, неясно, чому оваріальний дрільнг може впливати на доплерівський сигнал яєчників і індекс артеріального опору. Фактично, дослідження, що оцінюють зміни VEGF, досить суперечливі, і VEGF є одним з найбільш важливих факторів росту, що бере участь в процесі ангиогенезу, як до, так і після оваріального дрільнгу [5, 79, 81, 134]. У дослідженні T. Tulandi et al. у 2000 році вивчали рівні VEGF у жінок з СПКЯ до та після оваріального дрільнгу і не виявили статистично значимих змін VEGF [34]. Навпаки, M. M. El Behery et al. (2011) виявили, що процедура оваріального дрільнгу може статистично значимо знизити рівні VEGF в сироватці, а також доплерівські рівні стромального кровотоку яєчників у жінок з СПКЯ [138]. Все більше даних вказує на те, що процедури оваріального дрільнгу

можуть успішно знижувати сироватковий VEGF, а також зменшувати швидкість кровотоку в яєчниках [27, 79-81, 139, 140, 141].

Таким чином, існує кілька ймовірних механізмів оваріального дрільнгу для поліпшення овуляції і настання вагітності у жінок з СПКЯ, таких як руйнування клітин гранульози / теки і стромальної тканини і руйнування кортикальних шарів шляхом прямого проникнення і теплового впливу, видалення внутрішньоваріальної фолікулярної рідини, відновлення відповідного й адекватного просвіту судин, а також видалення стероїдних клітин і втрату тека клітин.

1.4. Ефекти лапароскопічного оваріального дрільнгу

Оваріальний дрільніг може викликати загальну спонтанну овуляцію і частоту настання вагітності у 30-90 % і 13-88 % випадків [5, 20, 21, 49, 75, 83, 84, 142]. Більш ранній огляд показав, що немає статистично значущої різниці в частоті овуляції після оваріального дрільнгу з використанням електрокоагуляції і лазера (83% проти 77,5%; ВШ 1,4 [0,9-2,1]) [142]. Результати сильно розрізняються в різних дослідженнях через різну кількість проколів в кожному дослідженні. Крім того, різні рівні теплової енергії в кожному дослідженні можуть викликати різні показники овуляції і настання вагітності.

Н. Gjönnæss (1984) повідомив, що чотирьох проколів на яєчник з використанням потужності 30 В протягом 5 с / прокол (тобто 600 Дж на яєчник) було досить для досягнення 67 % показників спонтанної овуляції і зачаття [72].

Не було значних відмінностей в частоті овуляції (ВШ 0,73 [0,47-1,11]), настанні клінічної вагітності (ВШ 0,56 [0,22-1,41]), живонародженні (ВШ 0,77 [0,28-2,10]), або викиднів (ВШ 0,90 [0,33-2,84]) між одностороннім ЛОД і двостороннім ЛОД в метааналізі восьми РКД (484 жінки). Загальна частота викиднів після ЛОД варіює від 0 % до 36,5 % [25].

S.A. Amer et al. (2002) повідомили, що ЛОД значно знизив частоту викиднів з 54 % до 17 % [143].

Систематичний Кокранівський огляд E.M. Bordewijk et al. (2020), що включає 38 РКД (3 326 жінок) за участю ановуляторних жінок з КЦ-резистентним СПКЯ, яким зробили ЛОД для індукції овуляції, прийшов до висновку, що не було ніяких доказів значних відмінностей в частоті клінічної вагітності, живонароджених, або викиднів в порівнянні з іншими видами медикаментозної індукції овуляції [21].

Однак переваги оваріального дріллінгу в порівнянні з іншими медичними методами індукції овуляції були раніше продемонстровані, включаючи статистично значуще зниження ризику синдрому гіперстимуляції яєчників (СГЯ) і багатоплідної вагітності.

ЛОД рідко розглядається як перша терапія для лікування жінок з СПКЯ, які намагаються завагітніти, через інвазивність процедури, хоча повідомлялося, що деякі менш інвазійні модифіковані процедури, такі як оваріальний дріллінг шляхом ТВГЛ оваріального дріллінгу зменшують післяопераційні наслідки (післяопераційний біль або спайки) [144, 145]. Крім того, в деяких більш ранніх дослідженнях не вдалося показати кращу репродуктивну функцію або результати при порівнянні оваріального дріллінгу та інших медичних методів лікування під час терапії першої лінії [57, 80, 144]. Проте, ЛОД все ж може мати деякі переваги, такі як відсутність побічних ефектів, пов'язаних з тонким ендометрієм і збільшенням щільності цервікального слизу після застосування індукції овуляції КЦ у жінок з СПКЯ з ановуляцією [80].

У дослідженні L. Cleemann et al. (2004), ЛОД забезпечив 61%-ву частоту настання вагітності в якості лікування першої лінії, а середній час настання вагітності після ЛОД склав 135 днів [146]. Однак ЛОД викликав нижчу частоту настання вагітності (27%) в якості лікування першої лінії в порівнянні з КЦ (44%), хоча різниця не досягла статистичної значущості (ВШ 2,1 [0,7-5,8]) [80].

Французьке дослідження E. Debras et al. (2019), в якому оцінювали 289 жінок з СПКЯ після ЛОД із середнім періодом спостереження 28,4 місяця, показало, що майже половина пацієток завагітніли (47,4%, 137/289) та майже одна п'ята (16,6%, 48/289) досягла мінімум двох вагітностей [92]. Серед цих вагітностей більше половини пацієнтів (51,8% (71/137) при одноразовій вагітності та 56,3% (27/48) принаймні у двох вагітностях) завагітніли спонтанно [92].

Для жінок, у яких ановуляторний статус повторився через кілька років після першого ЛОД, повторний ЛОД може бути виконаний, якщо пацієнтка раніше відповіла на перший ЛОД. У цій ситуації частота овуляції може досягати 83%, а частота настання вагітності - до 67% [147].

Табл. 1.1 представляє короткий виклад деяких досліджень, присвячених процедурам ЛОД для поліпшення репродуктивної функції у жінок з КЦ-резистентним СПКЯ [21, 25, 58, 67, 92, 148-154].

Таблиця 1.1

Порівняння репродуктивної функції у жінок з СПКЯ, резистентних до кломіфену-цитрату, які отримували лапароскопічний оваріальний дріллінг яєчників та медикаментозну стимуляцію овуляції

Автор (роки) [джерело]	Вид джерела	Порівняння	Результати
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
Bordewijk E.M. et al. (2020) [21]	Огляд	ЛОД з медичної індукцією овуляції або без неї в порівнянні з однієї тільки медичною індукцією овуляції	Живонародження: незначне покращення після ЛОД (ВШ 0,71 [0,54-0,92])
Yu Q. et al. (2019) [148]	Огляд	Летрозол проти ЛОД	Немає відмінностей в частоті овуляції (ВШ 1,12 [0,93-1,34]) і коефіцієнті живонародження (ВШ 1,27 [0,96-1,68])

Продовження таблиці 1.1

1	2	3	4
Debras E. (2019) [92]	Багато-центрове дослідження	Тільки ЛОД. Середній термін спостереження склав 28,4 місяця (25,3-31,5)	47,4% жінок завагітніли після дріллінгу
Abu Hashim H. et al. (2018) [25]	Огляд	Односторонній ЛОД проти двостороннього ЛОД	Немає значних відмінностей в овуляції (ВШ 0,73 [0,47-1,11]) і живонароджених (ВШ 0,77 [0,28-2,10])
Franik S. et al. (2018) [67]	Огляд	ІА +/- ад'юванти проти ЛОД	Живонародження: ВШ 1,38 [0,95-2,02]
Abu Hashim H. et al. (2015) [31]	Огляд	КЦ + М проти ЛОД	Живонародження: ВШ 2,27 [1,22-4,17]
Kaur M. e al. (2013) [153]	Наглядове дослідження	Тільки ЛОД	Рівень клінічної вагітності: 47,3%; коефіцієнт народжуваності: 40,5%
Nasr A.A.M. et al. (2012) [149]	РКД	Електрокаутерізація проти гармонійного скальпеля	Аналогічна частота овуляції (89% проти 92,9%) і частота настання вагітності (50% проти 57%).
Farquhar C. et al.(2012) [154]	Огляд	ЛОД проти лікування	Живонародження: 34% проти 38%. Ніякої суттєвої різниці.
Abu Hashim H. et al.(2011) [150]	РКД	КЦ + М проти ЛОД	Аналогічна частота овуляції (67% проти 68,4%) і частота настання вагітності (15,4% проти 17%).
Abdellah M.S. (2011) [151]	РКД	Летрозол проти ЛОД	Рівень овуляції: у летрозолу значно вище, ніж у ЛОД (59,0% проти 47,5%). Аналогічний показник живонародження
Roy K.K. et al. (2010) [152]	РКД	Росиглітазон + КЦ проти ЛОД + КЦ	Аналогічна овуляція (80,8 проти 81,5%) і частота настання вагітності (50 проти 42,8%).
Примітка. КЦ - кломіфену цитрат; М - метформін			

Існує кілька молекулярних механізмів, які можуть пояснити метаболічні і гормональні зміни у жінок з СПКЯ після оваріального дрільінгу. Ці зміни ґрунтуються на аномальному прояві параметрів або гормональних / метаболічних профілів у жінок з СПКЯ в порівнянні з жінками без СПКЯ. АМГ - типовий приклад, який використовується у жінок з СПКЯ. Цей параметр часто використовується для оцінки функції яєчників у жінок, які потребують ДРТ, або для дослідження травматичних ефектів різних агентів або процедур [155, 156, 157]. Після процедури ЛОД багато досліджень виявили значне зниження сироваткового рівня АМГ [25, 126]. Крім того, метааналіз виявив середньозважену різницю АМГ з 2,13 нг / мл ([2,97-1,30]) до і після ЛОД [126]. Також відомо, що перегрівання і надмірна електрична коагуляція полікістозних яєчників може в подальшому призвести до постійного зниження АМГ. Багато досліджень показали, що процедури ЛОД можуть успішно знижувати рівень АМГ в сироватці [27, 79-81, 140, 141]. Проте залишається неясним, чи відображає цей результат реальне пошкодження резерву яєчників або забезпечує тільки нормалізацію високого рівня АМГ в сироватці у жінок з СПКЯ до ЛОД.

Зниження продукції андрогенів – одна з найбільш часто виявляємих змін після оваріального дрільінгу [127-130]. Наявні дані вказують на те, що оваріальний дрільінг може успішно знижувати рівні андрогенів в сироватці [79-81, 139-141]. Таким чином, можна корегувати гіперандрогенію, пов'язану з метаболічними подіями [83].

A. Saleh et al. (2001) повідомили, що ЛОД знижує рівень глюкози і покращує чутливість до інсуліну у жінок з гіперінсулінемічним СПКЯ [158]. Спостерігалася значна різниця в рівнях інсуліну і глюкози до і після ЛОД. У цьому дослідженні [158], індекс маси тіла (ІМТ) корелював з рівнями базального інсуліну до ЛОД, але ця кореляція зникла після ЛОД. Інше дослідження показало, що ЛОД може покращувати рівень інсуліну і глюкози

в сироватці у жінок з СПКЯ, як худих, так і тих, що страждають ожирінням [126].

Літературні дані показали що [108, 158, 159], підвищене фосфорилування Ser 312 є важливим механізмом інсулінорезистентності при СПКЯ. Дослідження A. Saleh et al. (2001) показало, що після ЛОД рівні Ser 312-фосфорильованого розчинного рецептору інсуліну-1 у жінок з СПКЯ значно знизилися, тоді як фосфорилування тирозину значно збільшилося, припускаючи, що ЛОД може поліпшити статус інсулінорезистентності [158]. Додатковим підтверджуючим доказом є те, що кількість рецепторів інсуліну GLUT-4 і P13K, були збільшені після ЛОД [126]. Нарешті, інші дані показують, що ЛОД може успішно знижувати рівні сироваткового інсуліноподібного фактору росту-1, що може сприяти поліпшенню статусу інсулінорезистентності в жінок з СПКЯ [27, 79-81, 139-141]. Усе це дає підставу використовувати ЛОД для подолання ановуляції і інсулінорезистентності.

Однак механізм подолання інсулінорезистентності в жінок з СПКЯ після ЛОД не може бути легко пояснений одним шляхом. Наприклад, вищезгадані ефекти зниження інсуліну і / або глюкози не виявляються у нормоінсулінемічних жінок з СПКЯ [158]. У дослідженні T. Tulandi et al. 2000 року також не вдалося виявити будь-яких ефектів поліпшення статусу інсулінорезистентності в жінок після ЛОД [34]. Не встановлено статистично значущих відмінностей в зниженні рівня інсуліну між ЛОД плюс КЦ і розиглітазоном плюс КЦ [152], що дозволяє припустити, що використання ЛОД має ефект, аналогічний застосуванню розиглітазону.

Таким чином, з огляду на вищезгадані суперечливі дані, роль оваріального дріллінгу в подоланні інсулінорезистентності та гіперінсулінемії заслуговує подальшого вивчення.

В жінок з СПКЯ з безпліддям оваріальний дріллінг часто відкладається до тих пір, поки не вдасться пройти первинну терапію, таку як лікування КЦ, через аналогічні репродуктивні характеристики при лікуванні ЛОД і КЦ в

якості терапії першої лінії й більшої інвазивності ЛОД, який є хірургічним методом. Всі ці фактори дозволяють припустити, що в патофізіології СПКЯ існує багато невизначеностей, і вони заслуговують подальшої оцінки, оскільки ці невизначеності сприяють обмеженню нашого розуміння молекулярних і патофізіологічних змін у жінок з СПКЯ після лікування ЛОД. Овуляція може відбуватися в обох яєчниках навіть після виконання одностороннього ЛОД, що вказує на те, що ефекти ЛОД можуть бути опосередковані набагато складнішими механізмами, включаючи прямі місцеві або непрямі системні нейроендокринні, метаболічні і навіть імунологічні або неясні механізми.

Проте, ЛОД є ефективним засобом лікування другої лінії для жінок з СПКЯ та безпліддям, особливо для жінок з СПКЯ, резистентних до КЦ, або жінок, яким потрібні інші хірургічні процедури з приводу безпліддя. Механізми ЛОД чітко не визначені, але можуть бути опосередковані розривом порочного кола, яке включає хронічне запалення, дисбаланс окислювальних і антиоксидантних процесів, гіперандрогенізм, гіперінсулінемію, інсулінорезистентність, зміну функції імунної системи і порушення в системі гіпоталамус-гіпофіз-яєчники. Основними перевагами оваріального дріллінгу є більш короткий час до вагітності, більш високий рівень овуляції і майже половина вагітностей, що відбуваються спонтанно. Іншими перевагами цього методу є його економічна ефективність, нижчий рівень багатоплідної вагітності і довгострокові / стійкі ефекти, вищий рівень овуляції і те, що майже половина вагітностей відбувається спонтанно.

При ожирінні виникають деякі технічні труднощі при виконанні ЛОД, пов'язані з тим, що у пацієнтів збільшується відстань між шкірою і апоневрозом, апоневрозом і очеревиною, змінюється співвідношення між пупком і біфуркацією аорти, потрібні спеціальні троакари, існують певні труднощі та ризики при накладанні карбоксиперитонеуму, поміщенні хворої у положення Тределенбурга. Тому хірурги загострюють свою увагу на трансвагінальній гідролaparоскопії (ТВГЛ), але результати використання

цього хірургічного доступу у хворих на КЦ-резистентну ановуляторну форму СПКЯ і ожиріння скудні та суперечливі, що обґрунтовує доцільність виконаного дослідження.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Бази, дизайн і матеріал дослідження

Робота виконувалася з 2017-2021 рр. на кафедрі акушерства, гінекології та репродуктології (зав. кафедри – академік НАМН України, професор, доктор медичних наук В.В. Камінський) Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (ректор – академік НАМН України, професор, доктор медичних наук Ю.В. Вороненко), на базі Комунального некомерційного підприємства "Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини" виконавчого органу Київської міської ради (директор – академік НАМН України, професор, доктор медичних наук В.В. Камінський).

Робоча гіпотеза проведеного дослідження полягала в наступному:

1. Дрільлінг яєчників – ефективний метод хірургічної стимуляції овуляції у безплідних жінок з КЦ-резистентною формою СПКЯ. Золотим стандартом для проведення такого втручання є трансабдомінальний лапароскопічний доступ. Але в жінок з ожирінням виникають технічні труднощі при його здійсненні, тому переваги можуть належати оваріальному дрільлінгу шляхом трансвагінальної гідролапароскопії.

2. Безпліддя у пацієток з кломіфен - резистентною формою СПКЯ та ожирінням розвивається на тлі порушень гормонального статусу, вуглеводного та ліпідного обмінів, корекція таких порушень на передопераційному етапі може покращити ефективність хірургічної стимуляції овуляції шляхом трансвагінального гідролапароскопічного оваріального дрільлінгу.

Дослідження складалося з чотирьох етапів.

На першому етапі проведено комплексне обстеження 97 пацієток групи СПКЯ з безпліддям на тлі ожиріння та КЦ-резистентної форми СПКЯ,

встановлені характерні особливості гормонального статусу, вуглеводного та ліпідного обміну.

На другому етапі проведено порівняння результативності виконання в жінок з КЦ-резистентною формою СПКЯ та ожирінням оваріального дріллінгу шляхом трансабдомінальної лапароскопії та ТВГЛ. Порівняні показники гормонального статусу, вуглеводного, ліпідного обміну через 3 місяці після операції та репродуктивні результати впродовж року у групі I з виконанням трансабдомінального ЛОД (n=34), у групі II (n=31) – оваріального дріллінгу шляхом ТВГЛ.

На третьому етапі розроблена комбінована методика лікування безпліддя в жінок на тлі ожиріння та КЦ-резистентної форми СПКЯ з проведенням комплексної передопераційної підготовки та виконанням трансвагінального гідролапароскопічного оваріального дріллінгу.

На четвертому етапі оцінені результати відновлення гормонального статусу, вуглеводного, ліпідного обміну після шестимісячної передопераційної підготовки у групі III (n=32) із застосуванням розробленої комбінованої методики лікування безпліддя в жінок на тлі ожиріння та КЦ-резистентної форми СПКЯ, порівняні показники гормонального статусу, вуглеводного, ліпідного обміну, адипокінового метаболізму через 3 місяці після операції та репродуктивні результати впродовж року у групі III (n=32) відносно аналогічних у групі I з виконанням трансабдомінального ЛОД (n=34) і у групі II (n=31) з проведенням оваріального дріллінгу шляхом ТВГЛ.

Таким чином, матеріал обстеження склали 97 жінок з безпліддям на тлі ожиріння та КЦ-резистентної форми СПКЯ, які були стратифіковані у три групи:

група I (n=34) – лікування безпліддя шляхом хірургічної стимуляції овуляції з виконанням трансабдомінального ЛОД,

групі II (n=31) – лікування безпліддя шляхом хірургічної стимуляції овуляції з виконанням трансвагінального гідролапароскопічного оваріального дріллінгу,

групі III (n=32) – лікування безпліддя шляхом розробленої комбінованої методики з проведенням передопераційної корекції гормонального статусу, вуглеводного та ліпідного обмінів і з виконанням трансвагінального гідролапароскопічного оваріального дріллінгу.

У контрольну групу ввійшли 30 умовно здорових нормоовуляторних жінок з $18,5 \leq \text{ІМТ} < 25 \text{ кг/м}^2$, без клінічних або біохімічних ознак гіперандрогенізму, з об'ємом яєчників менше за 9 см^3 і без раніше відомого ендокринного захворювання.

Всі чоловіки мали нормозооспермію.

Критерії включення в групу СПКЯ: КЦ-резистентна форма СПКЯ, $\text{ІМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$. Пацієнтки з генітальним ендометріозом, лейоміомою матки, захворюваннями щитоподібної залози, гіперпролактинемією, нирковою або печінковою дисфункцією, діабетом I або II типу, вродженою гіперплазією наднирників і синдромом Кушинга, пухлинними захворюваннями були виключені з дослідження. Крім того, були виключені пацієнтки, які отримували гормональні препарати за три місяці до дослідження, інсуліносенситайзери або кортикостероїди. Усі випробовувані отримали інформацію про протокол дослідження і підписали письмову інформовану згоду.

2.2. Методи дослідження

У роботі застосовані загальноклінічні, антропометричні, ультразвукові, відеоскопічні, електрохемілюмінесцентні, гексокіназні, імуноферментні, ферментативно-колориметричні, статистичні методи дослідження.

При використанні клініко-анамнестичних методів вивчали характеристики становлення менструальної функції, регулярність і

тривалість циклу, тривалість та інтенсивність менструальної кровотечі, наявність дисменореї, диспареунії, репродуктивний анамнез (тривалість і характер безпліддя, кількість та перебіг вагітностей, абортів, пологів, позаматкових вагітностей), коморбідні соматичні захворювання, інфекційний анамнез усіх жінок, а також їх соціально-економічний стан.

Проведено оцінку антропометричних даних з визначенням маси тіла, росту та ІМТ за формулою Кетле:

$$\text{ІМТ} = m / h^2, \text{ де } m - \text{ маса тіла, } h - \text{ зріст. (2.1)}$$

Відповідно до класифікації ВООЗ 1997 р. [160], діагноз ожирінням I ступеня виставляли жінкам з ІМТ від 30 кг/м² до 34,99 кг/м², II ступеня – від 35 кг/м² до 39,99 кг/м², III ступеня – від 40 кг/м² і більше.

Об'єм талії вимірювали після видалення одягу з живота, розміщували сантиметр на верхівці гребня клубової кістки і вимірювали по горизонталі на кінці орієнтира.

Вираженість гірсутизму оцінювали за Ферріманом-Галвеем (Ferriman D., Gallwey J.D., 1961) [161] за 4-х бальною шкалою відповідно локалізації волосся в 9 зонах, представлених в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

**Гормональна шкала оцінки вираженості гірсутизму
за Ferriman D., Gallwey J.D. (1961) [161]**

Зона	Ступінь	Визначення
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>
А. Верхня губа	1	Поодинокі волосся в кутах губ
	2	Лінійний ріст волосся над губою
	3	Ріст волосся над губою у вигляді смужки
	4	Ріст волосся з залученням середньої лінії
В. Підборіддя	1	Поодинокі пушкове волосся
	2	Пушкове волосся в невеликій кількості
	3&4	Повне покриття волоссям, м'яким і жорстким
С. Грудь	1	Ріст волосся навколо сосків
	2	Те ж і з середньої лінії
	3	Оволосіння ³ / ₄ поверхні
	4	Повне покриття волоссям

Продовження табл. 2.1

1	2	3
Д. Верхня частина живота	1 2 3&4	Поодинокі волосся по середній лінії Пушкове волосся поширено здебільшого Повне покриття волоссям. м'яким і жорстким
Е. Нижня частина живота	1 2 3 4	Поодинокі волосся по середній лінії Тонка смужка по середній лінії Ріст волосся по середній лінії у вигляді смуги V-подібне зростання
Ф. Плече	1 2 3&4	Ріст волосся. зачіпає не більше 1/4 зовнішньої поверхні Більш поширений зростання. не покриває внутрішню поверхню Повне покриття
Г. Стегно	1 2 3 4	Те ж, що й плече
Н. Спина	1 2 3&4	Поодинокі пушкове волосся Пушкове волосся поширено на більшій частині Повне покриття волоссям, м'яким і жорстким
І. Поперек	1 2 3 4	Волосся в області крижів Те ж і латеральна поверхня $\frac{3}{4}$ поверхні Повне покриття

У кожній із зон підраховували кількість балів за ступенем росту волосся. Гірсутне число обчислювали як суму балів за всіма 9 зонами.

При інструментальному обстеженні жінок застосовували УЗД органів малого тазу, абдомінальну лапароскопію і ТВГЛ, за показами - гістероскопію.

УЗД проводилося за допомогою ультразвукових апаратів S20 Exp із застосуванням трансабдомінального і трансвагінального конвексних датчиків частотою 3,5 та 5 МГц за стандартною методикою.

При проведенні УЗД спочатку визначали положення матки, оцінювали характер її контурів та внутрішню структуру. Потім вимірювали розміри матки: довжину (D_1) та товщину матки (D_2) при поздовжньому, а ширину (D_3)

– при поперечному скануванні. Звертали увагу на наявність серединного ехо (М-ехо). При виявленні М-ехо визначали його розміри, локалізацію, ехогенність, звукопровідність, стан контурів, наявність включень.

При дослідженні яєчників вимірювали їх розміри та об'єм за формулою (2.2)

$$V = D_1 \times D_2 \times D_3 \times 0,5 \quad (2.2),$$

де D_1 – довжина яєчника, D_2 – товщина яєчника, D_3 – ширина яєчника [54].

Особливу увагу звертали на структуру яєчника. Визначали локалізацію і кількість антральних фолікулів, вимірювали їх максимальний діаметр, а також ехогенність строми.

Трансабдомінальний ЛОД виконували за стандартною методикою апаратурою фірми "Karl Storz" (Німеччина). Відеомоніторинг здійснювали за допомогою ендовідеоскопічної камери фірми "Karl Storz" (Німеччина) та ендовідеотелевізійної установки фірми "Sony" (Японія). Для накладання пневмоперитонеуму під час ЛОД застосовували вуглекислий газ.

При ТВГЛ використовували офісний гістероскоп 16 Fr фірми "Karl Storz" (Німеччина), 5% розчин глюкози.

Хромосальпінгоскопію виконували розчином барвника (ізотонічний розчин натрію хлориду, пофарбований метиленовим синім).

Концентрації гормонів, таких як лютеїнізуючого (ЛГ), фолікулостимулюючого (ФСГ), пролактину (ПРЛ), вільного тестостерону (T_b), андростендіону (АС), дегідроепіандростерона сульфату (ДГЕА-С), естрадіолу (E_2), прогестерону (P_4), кортизолу, антимюллерового гормону (АМГ), інсуліну у сироватці периферичної крові досліджували на автоматичному аналізаторі Cobas-e411 (Roche Diagnostic, Швейцарія) при застосуванні імунохімічного методу з електрохемілюмінесцентною детекцією та реактивів фірми Roche Diagnostic (Швейцарія) на 2-3-й день менструального циклу перед операцією та через 3 місяці після операції у

групах I та II, перед проведенням передопераційної підготовки, перед операцією та через 3 місяці після операції – у групі III.

Рівень глюкози плазми визначали гексокіназним методом.

Індекс НОМА (індекс інсулінорезистентності) розраховували за формулою:

$$\text{НОМА} = (\text{глікемія натщесерце (ммоль/л)} \times \text{інсулін натщесерце (мкОД/л)}) / 22,5 \quad (2.3).$$

Рівень С-пептиду у венозній крові визначали імунохімічним методом з хемілюмінесцентною детекцією за допомогою аналізатора і тест-систем Immulite (Siemens AG) (Німеччина).

Пероральний тест на толерантність до глюкози (ПТТГ) полягав у вимірі рівня глюкози до і після навантаження глюкозою в стандартній дозі (75 г) натщесерце.

Пробу проводили вранці після 10-14 год голодування. Пацієнтка не обмежувала себе в споживанні води. Куріння в день проведення тесту було заборонено. Вихідну пробу крові забирали натщесерце, потім пацієнтка приймала 75 г глюкози, розчиненої в 200 мл. Повторно забирали зразок крові через 120 хв. – при нормальній толерантності концентрація глюкози в плазмі крові через 2 години після навантаження становила менше 7,8 ммоль/л. Підвищення концентрації глюкози в плазмі крові через 2 години після навантаження $\geq 7,8$ ммоль/л, але нижче 11,1 ммоль/л свідчило про порушення толерантності до глюкози [162].

Для оцінки результатів перорального тесту на толерантність до глюкози (ПТТГ) обчислювали гіпоглікемічний коефіцієнт – відношення концентрації глюкози через 2 години після навантаження до її концентрації натщесерце. У нормі цей коефіцієнт повинен бути менше 1,3 [162].

Для оцінки концентрації загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів високої (ЛПВЩ) та низької щільності (ЛПНЩ) в сироватці

крові використовували ферментативно-колориметричний метод, аналізатор та тест системи Cobas 6000; Roche Diagnostics (Швейцарія).

Коефіцієнт атерогенності обчислювали за формулою:

$$КА = (\text{загальний холестерин} - \text{ЛПВЩ}) / \text{ЛПВЩ} \quad (2.4).$$

За норму КА вважали його рівень ≤ 3 [163, 164].

Рівень сироваткового адипонектину вимірювали імуноферментним методом ELISA з використанням тест-систем Mediagnost GmbH (Німеччина), вісфатину – тест-систем Cusabio (Китай), лептину – тест-систем Diagnostics Biochem Canada Inc (Канада), оментину – тест-систем Human Omentin-1 ELISA фірми BioVendor (Чеська Республіка), васпіну – набору реактивів Human / Mouse / Rat Vaspin Enzyme Immunoassay Kit виробництва фірми RayBio® (Грузія), 17-оксипрогестерону (17-ОП) – тест-систем EUROIMMUN, Demeditec (Німеччина).

Статистичну обробку отриманих цифрових даних проводили із застосуванням методів аналітичної та варіаційної статистики.

Аналіз кількісних показників було проаналізовано за допомогою середньої арифметичної величини (M) та похибки стандартного відхилення ($\pm SE$). Для порівняння параметричних показників використовували Т-критерій Стьюдента. Порівняння кількісних параметрів базувалося на попередній оцінці нормальності розподілу даних за критерієм Шапіро-Уїлка. Для вимірювання розміру ефекту для Т-тесту в групах з СПКЯ застосовували критерій Гласса (Glass's delta).

Аналіз порівнянності розподілів непараметричних ознак у групах проводили з використанням критерію χ^2 . При відхиленні вихідних характеристик від параметрів нормального розподілу використовували непараметричні критерії Манна-Уїтні для попарного порівняння.

Щодо визначення сили та напрямку взаємозв'язку між змінними розраховували ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена (Spearman) (r), а також 95% довірчий інтервал (ДІ) до нього.

Визначали відношення шансів (ВШ) – відношення шансів події в одній

групі жінок до шансів події в іншій групі. Значення ВШ від 0 до 1 відповідало зниженню ризику, більше 1 – його збільшенню, рівний 1 означав відсутність ефекту. Представляли у вигляді ВШ [95%ДІ]. Статистичну значимість відмінностей оцінювали на рівні не нижче за 95 % (ризик помилки – $p < 0,05$).

Розрахунки проводили за допомогою ліцензійного пакету програм Microsoft Excel, а також ліцензійного програмного пакету Start Soft STATISTICA 6.0.

РОЗДІЛ 3

ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ

Вік обстежених жінок коливався від 22 до 35 років і в середньому склав: у групі з СПКЯ – $27,06 \pm 0,28$ років, у тому числі: у групі I – $27,21 \pm 0,41$ років, у групі II – $26,90 \pm 0,64$ років, у групі III – $27,06 \pm 0,43$ років, у контрольній групі – $26,93 \pm 0,58$ років, статистично значимо між групами не відрізнявся.

При аналізі розподілу жінок в групах по вікових категоріях виявлено, що 61 (62,89 %) жінок з СПКЯ і 16 (53,33 %) осіб контрольної групи ($p > 0,05$) відносилися до вікової категорії 26-30 років, відповідно 24 (24,74 %) і 9 (30,00 %) пацієток ($p > 0,05$) – до вікової категорії 19-25 років, 12 (12,37) і 5 (16,67) осіб ($p > 0,05$) – до вікової категорії 31-35 років. Вірогідної статистичної різниці між досліджуваними групами за віком не виявлено ($p > 0,05$) (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Віковий розподіл жінок в досліджуваних групах, n (%)

Група	19-25 років	26-30 років	31-35 років
СПКЯ, n=97	24 (24,74)	61 (62,89)	12 (12,37)
I, n=34	8 (23,53)	23 (67,65)	3 (8,82)
II, n=31	10 (32,26)	15 (48,39)	6 (19,35)
III, n=32	6 (18,75)	23 (71,88)	3 (9,38)
K, n=30	9 (30,00)	16 (53,33)	5 (16,67)
Примітка. Вірогідної статистичної різниці між групами не виявлено ($p > 0,05$).			

76 (78,35 %) жінок з СПКЯ і 26 (86,67 %) осіб контрольної групи мешкали у місті, відповідно 21 (21,65 %, ВШ 13,10 [6,61-25,94]) і 4 (13,33 %, ВШ 42,25 [9,53-187,23]) пацієток були сільськими жителями. Досліджувані групи не мали статистично значимих відмінностей за розподілом місця проживання (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Розподіл жінок за місцем проживання, n (%)

Група	Місце проживання	
	Місто	Село
СПКЯ, n=97	76 (78,35)	21 (21,65)
I, n=34	30 (88,24)	4 (11,76)
II, n=31	22 (70,97)	9 (29,03)
III, n=32	24 (75,00)	8 (25,00)
K, n=30	26 (86,67)	4 (13,33)
Примітка. Вірогідної статистичної різниці між групами не виявлено (p>0,05).		

Досліджувані групи були гомогенні за соціально-економічним статусом. Службовцями були 49 (50,52 %) жінок в групі з СПКЯ і 13 (43,33 %) в групі контролю (p>0,05), домогосподарками – 34 (35,05 %) і 9 (30,00 %) (p>0,05), робочими – 9 (9,28 %) і 6 (20,00 %) (p>0,05), студентками – 5 (5,15 %) і 2 (6,67 %) (p>0,05) (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Розподіл жінок за соціально-економічним статусом, n (%)

Група	Робоча	Службовець	Домогосподарка	Студентка
СПКЯ, n=97	9 (9,28)	49 (50,52)	34 (35,05)	5 (5,15)
I, n=34	3 (8,82)	19 (55,88)	12 (35,29)	0 (0,00)
II, n=31	2 (6,45)	16 (51,61)	10 (32,26)	3 (9,68)
III, n=32	4 (12,50)	14 (43,75)	12 (37,50)	2 (6,25)
K, n=30	6 (20,00)	13 (43,33)	9 (30,00)	2 (6,67)
Примітка. Вірогідної статистичної різниці між групами не виявлено (p>0,05).				

Дослідження антропометричних даних жінок обстежених груп з СПКЯ показало, що розподіл показників росту, маси та ІМТ не мав статистично значимих розходжень (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Антропометричні характеристики обстежених пацієнток, $M \pm SE$

Групи	Маса, кг	Зріст, м	ІМТ, кг/м ²
СПКЯ, n=97	95,93±1,14 ^к	1,63±0,01	36,20±0,44 ^к
I, n=34	99,31±1,78 ^к	1,64±0,01	37,08±0,74 ^к
II, n=31	93,37±2,15 ^к	1,62±0,01	35,66±0,80 ^к
III, n=32	94,83±1,92 ^к	1,63±0,01	35,79±0,77 ^к
K, n=30	57,57±1,17	1,63±0,01	21,80±0,44
Примітка. ^к – вірогідна статистична різниця з контрольною групою (p<0,05).			

У той же час, середня маса пацієнток з СПКЯ (95,93±1,14 кг) перевищувала аналогічну в контрольній групі (57,57±1,17 кг) в 1,67 раза (p<0,01) (Glass's delta для групи СПКЯ порівняно з контрольною групою склав 5,994, для групи I – 6,522, для групи II – 5,594, для групи III – 5,822), ІМТ (36,20±0,44 проти 21,80±0,44 кг/м²) – в 1,66 раза (p<0,01) (Glass's delta для групи СПКЯ порівняно з контрольною групою склав 5,926, для групи I – 6,288, для групи II – 5,704, для групи III – 5,757).

Обвід талії, стегон та їх співвідношення у пацієнток обстежених груп з СПКЯ вірогідно не відрізнялися (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Обвід талії та стегон у обстежених пацієнток, $M \pm SE$

Групи	Обвід талії, см	Обвід стегон, см	Обвід талії / обвід стегон
1	2	3	4
СПКЯ, n=97	96,47±1,05 ^к	105,06±0,84 ^к	0,92±0,01 ^к
I, n=34	99,44±1,76 ^к	107,38±1,53 ^к	0,93±0,02 ^к
II, n=31	93,87±1,71 ^к	102,58±1,28 ^к	0,92±0,02 ^к

Продовження таблиці 3.5

1	2	3	4
Ш, n=32	95,84±1,90 ^к	105,00±1,45 ^к	0,92±0,02 ^к
К, n=30	68,33±0,48	91,00±0,72	0,75±0,01
Примітка. ^к – вірогідна статистична різниця з контрольною групою (p<0,05).			

Але, обвід талії пацієток з СПКЯ (96,47±1,05 см) був більший за такий у жінок контрольної групи (68,33±0,48 см) в 1,41 раза (p<0,01) (Glass's delta для групи СПКЯ порівняно з групою контролю склав 10,823, для групи I – 11,965, для групи II – 9,823, для групи III – 10,581), обвід стегон (105,06±0,84 проти 91,00±0,72 см) – в 1,15 раза (p<0,01) (Glass's delta для групи СПКЯ порівняно з групою контролю дорівнював 26,569, для групи I – 27,161, для групи II – 25,936, для групи III – 26,554), а співвідношення обвід талії / обвід стегон (91,00±0,72 проти 0,75±0,01) – в 1,22 раза (p<0,01) (Glass's delta для групи СПКЯ порівняно з групою контролю був 3,4, для групи I – 3,6, для групи II – 3,4, для групи III – 3,4) (див. табл. 3.5).

Розподіл обстежених пацієток за співвідношенням обвід талії / обвід стегон в групах з СПКЯ був гомогенним. У 90,32 % жінок з СПКЯ це співвідношення було більше за 0,8, у 9,68 % осіб – від 0,7 до 0,8. У контрольній групі співвідношення обвід талії / обвід стегон у 13,33 % випадків було менше за 0,7, у 70,00 % осіб – від 0,7 до 0,8, у 16,67 % жінок – більше за 0,8 (рис. 3.1).

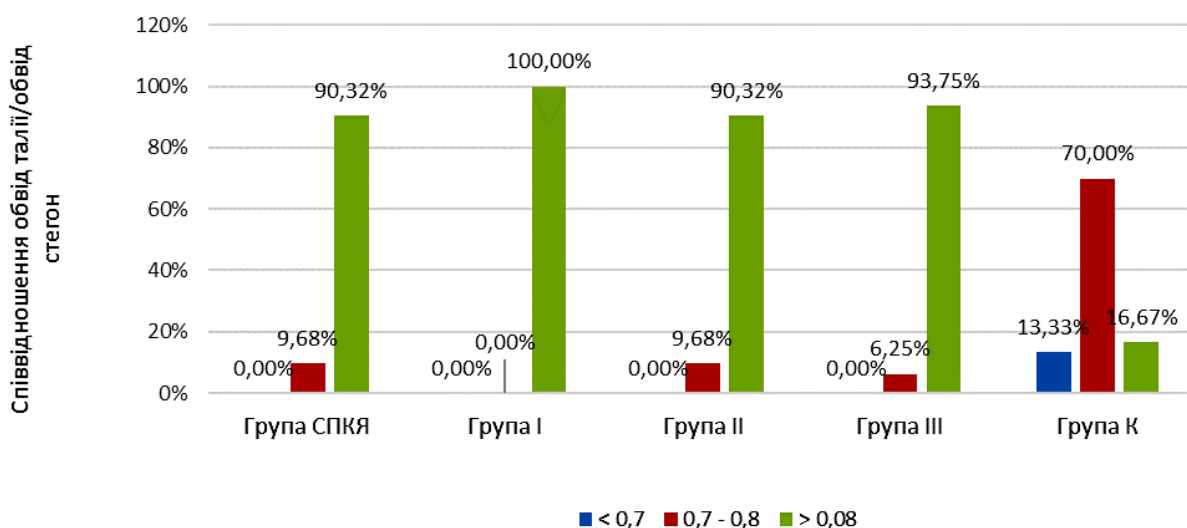


Рисунок 3.1 – Розподіл обстежених пацієнток за співвідношенням обвід талії / обвід стегон.

Жінки з СПКЯ мали надлишковий ріст волосся у всіх зонах «гормональної» шкали Феррімана-Галвея порівняно з обстеженими контрольної групи, середнє гірсутне число ($10,65 \pm 0,26$ бала) перевищувало таке в контрольній групі ($2,63 \pm 0,31$ бала) в 4,04 раза ($p < 0,01$; Glass's delta для групи СПКЯ порівняно з групою контролю дорівнював 4,690) (рис. 3.2).

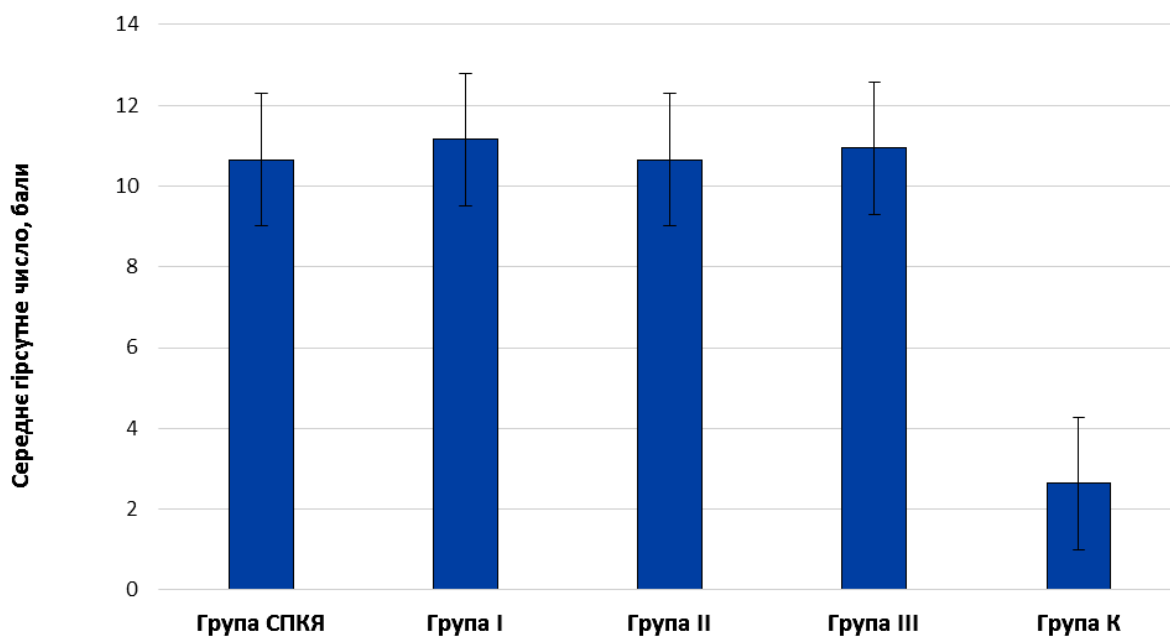


Рисунок 3.2 – Середнє гірсутне число у жінок досліджуваних груп.

Середнє гірсутне число у групі I ($11,15 \pm 0,58$ бала) перевищувало таке в контрольній групі в 4,24 раза ($p < 0,01$; Glass's delta 4,982), у групі II ($10,65 \pm 0,45$ бала) – в 4,05 раза ($p < 0,01$; Glass's delta 4,690), у групі III ($10,94 \pm 0,53$ бала) – в 4,16 раза ($p < 0,01$; Glass's delta 4,860).

Ріст волосся в жінок з СПКЯ у зонах А, В, С, D, E, F, G, H, I вірогідно не відрізнявся і перевершував такий у пацієток контрольної групи в середньому: у зоні А – в 2,13, В – в 3,55, С – в 3,15, D – в 2,90, E – в 3,02, F – в 7,47, G – в 4,26, H – в 6,29, I – в 9,40 раза, тобто найбільш характерною для обстежених жінок з СПКЯ була наявність надлишкового росту пушкового волосся в зонах попереку, спини, плеча і задньої поверхні стегон (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Оцінка росту волосся у обстежених пацієток за гормональною шкалою Феррімана-Галвея, $M \pm SE$

Групи	Зона росту волосся								
	А – верхня губа	В – підборіддя	С – груди	D – верхня частина живота	E – нижня частина живота	F – плече	G – задня поверхня стегон	H – спина	I – попереk
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
СПКЯ, n=97	$1,42 \pm 0,09^k$	$0,71 \pm 0,07^k$	$0,84 \pm 0,08^k$	$0,19 \pm 0,04$	$1,71 \pm 0,08^k$	$1,74 \pm 0,06^k$	$1,42 \pm 0,07^k$	$0,42 \pm 0,06^k$	$2,19 \pm 0,06^k$
I, n=34	$1,41 \pm 0,15^k$	$0,79 \pm 0,16^k$	$0,82 \pm 0,15^k$	$0,24 \pm 0,07$	$1,91 \pm 0,11^k$	$1,85 \pm 0,11^k$	$1,62 \pm 0,12^k$	$0,29 \pm 0,09^k$	$2,21 \pm 0,10^k$
II, n=31	$1,42 \pm 0,17^k$	$0,71 \pm 0,12^k$	$0,84 \pm 0,14^k$	$0,19 \pm 0,07$	$1,71 \pm 0,13^k$	$1,74 \pm 0,11^k$	$1,42 \pm 0,12^k$	$0,42 \pm 0,10^k$	$2,19 \pm 0,10^k$
III, n=32	$1,31 \pm 0,16^k$	$0,88 \pm 0,13^k$	$0,81 \pm 0,15^k$	$0,19 \pm 0,07$	$1,94 \pm 0,13^k$	$1,84 \pm 0,12^k$	$1,50 \pm 0,12^k$	$0,38 \pm 0,10^k$	$2,09 \pm 0,09^k$

Продовження таблиці 3.6

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
K, n=30	0,67± 0,10	0,20± 0,07	0,27± 0,08	0,07± 0,05	0,57± 0,11	0,23± 0,09	0,33± 0,11	0,07± 0,05	0,23± 0,08
Примітка. ^к – вірогідна статистична різниця з контрольною групою (p<0,05).									

Дослідження менструальної функції виявило, що середній вік менархе у пацієток з СПКЯ (13,13±0,13 року) був статистично незначущим в порівнянні з контрольною групою (12,57±0,16 року) (p<0,01, Glass's delta 0,622). У більшості пацієток з СПКЯ менструації були нерегулярними, у зв'язку з чим середня кількість менструальних циклів за останній рік склала 6,65±0,28 і була менше за таку у контрольній групі (12,77±0,15) в 1,80 рази (p<0,01, Glass's delta 7,286). Затримка менструації в жінок з СПКЯ варіювала від 0 до 1 095 днів, в середньому склала 102,90±13,90 днів, у групі I – 164,56±51,47 днів, у групі II – 102,90±24,59 днів, у групі III – 138,41±51,47 днів і вірогідно між групами не відрізнялася (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Характеристика менструального циклу в обстежених жінок, M±SE

Група	Вік менархе, у роках	Тривалість менструації, у днях	Тривалість менструального циклу, у днях	Середня затримка менструації, у днях	Середня кількість менструальних циклів на рік
СПКЯ, n=97	13,13±0,13 ^к	6,10±0,08 ^к	48,74±3,27 ^к	102,90±13,90 ^к	6,65±0,28 ^к
I, n=34	13,47±0,26 ^к	6,06±0,24 ^к	59,44±10,64 ^к	164,56±51,47 ^к	5,85±0,41 ^к
II, n=31	13,13±0,22 ^к	6,10±0,15 ^к	48,74±5,79 ^к	102,90±24,59 ^к	6,65±0,50 ^к
III, n=32	13,06±0,22 ^к	5,97±0,20 ^к	59,00±11,36 ^к	138,41±51,47 ^к	6,28±0,45 ^к
K, n=30	12,57±0,16	5,37±0,23	28,70±0,34	0,63±0,18	12,77±0,15
Примітка. ^к – вірогідна статистична різниця з контрольною групою (p<0,05).					

Тривалість менструальної кровотечі у групі з СПКЯ ($6,10 \pm 0,08$ днів) перевищувала аналогічну у контрольній групі ($5,37 \pm 0,23$) в 1,14 рази ($p < 0,01$, Glass's delta 0,584), статистично значимо між групами I, II і III не відрізнялася (див. табл. 2.8).

Середня тривалість менструального циклу у групі з СПКЯ ($48,74 \pm 3,27$ дня) була більша за таку у контрольній групі ($28,70 \pm 0,34$ дня) в 1,70 рази ($p < 0,01$, Glass's delta 10,774), статистично значимо між групами I, II і III не відрізнялася (див. табл. 3.7).

У всіх пацієток контрольної групи менструальні цикли були овуляторними, що було підтверджено графіками базальної температури і тестами на овуляцію, тоді як у пацієток з СПКЯ менструальні цикли в переважній більшості були ановуляторними.

Характер менструацій за вираженістю больового синдрому і кількістю втрачаємої крові в групах вірогідно не відрізнявся (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Характеристика менструацій в обстежених жінок, n (%)

Група	Характер менструацій			
	болісні	мізерні	помірні	рясні
СПКЯ, n=97	8 (25,81)	2 (6,45)	19 (61,29)	10 (32,26)
I, n=34	13 (38,24)	3 (8,62)	22 (64,71)	9 (26,47)
II, n=31	8 (25,81)	2 (6,45)	19 (61,29)	10 (32,26)
III, n=32	12 (37,50)	1 (3,13)	18 (56,25)	13 (40,63)
K, n=30	6 (20,00)	1 (3,33)	22 (73,33)	7 (23,33)
Примітка. Вірогідної статистичної різниці між групами не виявлено ($p > 0,05$).				

Болісні менструації реєструвалися у 8 (25,81 %) жінок з СПКЯ і у 6 (20,00 %, $p > 0,05$) обстежених контрольної групи, мізерні менструації – відповідно у 2 (6,45 %) і 1 (3,33 %, $p > 0,05$), помірні – у 19 (61,29 %) і у 22 (73,33 %, $p > 0,05$), рясні – у 10 (32,26 %) і у 7 (23,33 %, $p > 0,05$).

Середній вік початку статевого життя вірогідно не відрізнявся в обстежених жінок і склав у групі з СПКЯ $18,15 \pm 0,21$ років, в контролі – $18,23 \pm 0,33$ років ($p > 0,05$). Серед хворих на СПКЯ середній вік початку статевого життя у групі I дорівнював $18,18 \pm 0,34$, у групі II – $18,23 \pm 0,39$, у групі III – $18,06 \pm 0,35$ років.

Усі обстежені жінки з СПКЯ страждали на первинне безпліддя. Тривалість безпліддя варіювала від 1 до 14 років, вірогідно не відрізнялася між групами обстежених жінок і склала: у групі з СПКЯ – $6,24 \pm 0,31$ років, у групі I – $6,56 \pm 0,51$ років, у групі II – $6,13 \pm 0,60$ років, у групі III – $6,00 \pm 0,54$ років. З приводу безпліддя пацієнтки проходили курси протизапального лікування за місцем спостереження, а також стимуляцію овуляції КЦ, до якого були резистентні.

За даними метросальпінгографії прохідність труб у всіх обстежуваних пацієнток не була порушена.

Аналіз анамнезу інфекційних захворювань показав, що 48 (49,48 %) хворих на СПКЯ раніше мали урогенітальні інфекції, тоді як у контрольній групі – 2 (6,90 %) пацієнтки ($p < 0,01$, відношення шансів (ВШ) $13,71 [3,10-60,78]$). Серед інфекцій переважали інфекції, що були викликані умовно-патогенними мікроорганізмами, в першу чергу грибами *Candida spp.* Хламідіоз зустрічався раніше у 4 (4,12 %, $p_k > 0,05$) жінок з СПКЯ, уреаплазмоз – у 9 (9,28 %, $p_k > 0,05$), бактеріальний вагіноз – у 17 (17,53 %, $p_k > 0,05$), аеробний вагініт – у 8 (8,25 %, $p_k > 0,05$), трихомоніаз – у 2 (2,06 %, $p_k > 0,05$), вагінальний кандидоз – у 26 (26,80 %, $p_k < 0,01$, ВШ $10,62 [1,38-81,96]$). Розподіл перенесених урогенітальних інфекцій серед груп з СПКЯ не мав статистично значимих відмінностей (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Перенесені уrogenітальні інфекції у пацієток обстежених груп, n (%)

Група	Хламідіоз	Уреаплазмоз	Бактеріальний вагіноз	Аеробний вагініт	Трихомоніаз	Вагінальний кандидоз
СПКЯ, n=97	4 (4,12)	9 (9,28)	17 (17,53)	8 (8,25)	2 (2,06)	26 (26,80) ^к
I, n=34	1 (2,94)	3 (8,82)	7 (20,59)	2 (5,88)	1 (2,94)	9 (26,47) ^к
II, n=31	1 (3,23)	4 (12,90) ^к	5 (16,13)	3 (9,68)	0 (0,00)	9 (29,03) ^к
III, n=32	2 (6,25)	2 (6,25)	5 (15,63)	3 (9,38)	1 (3,13)	8 (25,00) ^к
K, n=30	0 (0,00)	0 (0,00)	3 (10,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (3,33)
Примітка. ^к – вірогідна статистична різниця з контрольною групою (p<0,05).						

Всі інфіковані пацієтки були сановані за місцем спостереження або перед початком лікування. При проведенні контрольного обстеження у всіх пацієток не було виявлено уrogenітальних інфекцій.

Аналіз гінекологічної захворюваності показав, що переважна більшість пацієток з СПКЯ і ожирінням мали порушення менструального циклу у вигляді рідких менструацій або аменореї. Інші гінекологічні захворювання в анамнезі спостерігалися у групі з СПКЯ у 53 (54,64%) жінок (p<0,01, ВШ 4,82 [1,81-12,84]) у контрольній групі – у 6 (20,00 %) пацієток. У 26 (26,80 %) пацієток з СПКЯ реєструвалася доброякісна патологія шийки матки (p>0,05), у 10 (10,31 %) – гіперплазія ендометрія (p>0,05), у 13 (13,40 %) – поліп ендометрія (p<0,03), у 23 (23,71 %) – сальпінгоофорит (p<0,01). Наявність гінекологічних захворювань в анамнезі пацієток обстежених груп не мала статистично вірогідної різниці (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

**Гінекологічні захворювання в анамнезі пацієнок обстежених груп,
n (%)**

Група	Доброякісні захворювання шийки матки	Гіперплазія ендометрія	Поліп тіла матки	Сальпінго-оофорит
СПКЯ, n=97	26 (26,80)	10 (10,31)	13 (13,40) ^к	23 (23,71) ^к
I, n=34	9 (26,47)	3 (8,82)	3 (8,82)	8 (23,53) ^к
II, n=31	8 (25,81)	3 (9,68)	5 (16,13) ^к	7 (22,58) ^к
III, n=32	9 (28,13)	4 (12,50) ^к	5 (16,13) ^к	8 (25,00) ^к
K, n=30	6 (20,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
Примітка. ^к – вірогідна статистична різниця з контрольною групою (p<0,05).				

Розподіл перенесених раніше оперативних втручань у групах спостереження не носив статистично значимої різниці. У 10 (10,31 %, p>0,05) пацієнок з СПКЯ була в анамнезі апендектомія, у 23 (23,71 %, p<0,01) – тонзилектомія, у контролі відповідно – у 2 (6,67 %) і у 1 (3,33 %) особи.

Вивчення соматичного анамнезу показало, що серед жінок, що мали СПКЯ, 10 (10,31%, p>0,05) пацієнок страждали на вегето-судинну дистонію, розподіл якої в групах був представлений з вірогідно однаковою частотою: у групі I – 4 (11,76 %, p>0,05) випадків, у групі II 2 (6,45 %, p>0,05), у групі III – 4 (12,50 %, p<0,05).

При УЗД органів малого тазу у всіх обстежених пацієнок з СПКЯ яєчники мали не менше за 20 антральних фолікулів, діаметром 2-9 мм, з переважно периферичним розташуванням. Ультразвукова картина не мала динамічних змін в залежності від фази менструального циклу та мала ознаки ановуляторного циклу. Розміри яєчників за даними УЗД перевищували нормативні значення у пацієнок всіх груп (табл. 3.11, табл. 3.12).

Таблиця 3.11

**Розміри яєчників пацієток досліджуваних груп за даними
ультразвукового дослідження на 5-й день менструального циклу,
M±SE, см**

Група	Д ₁ , M±SE, см		Д ₂ , M±SE, см		Д ₃ , M±SE, см	
	правий	лівий	правий	лівий	правий	лівий
СПКЯ, n=97	4,27±0,05 _к	4,13±0,05 _к	2,82±0,05 _к	2,73±0,04 _к	2,66±0,05 _к	2,61±0,04 _к
I, n=34	4,30±0,08 _к	4,16±0,08 _к	2,79±0,09 _к	2,72±0,09 _к	2,68±0,09 _к	2,69±0,07 _к
II, n=31	4,23±0,07 _к	4,08±0,08 _к	2,80±0,09 _к	2,76±0,07 _к	2,65±0,08 _к	2,58±0,06 _к
III, n=32	4,27±0,08 _к	4,15±0,08 _к	2,87±0,09 _к	2,72±0,07 _к	2,65±0,08 _к	2,55±0,07 _к
K, n=30	3,00±0,05	2,92±0,06	1,66±0,03	1,63±0,04	1,57±0,04	1,55±0,03
Примітка. ^к – вірогідна статистична різниця з контрольною групою (p<0,05).						

Таблиця 3.12

**Об'єм яєчників пацієток досліджуваних груп на 5-й день
менструального циклу, см³**

Група	Об'єм яєчників, см ³	
	правий	лівий
СПКЯ, n=97	16,38±0,62 ^к	14,71±0,37 ^к
I, n=34	16,60±1,17 ^к	15,27±0,74 ^к
II, n=31	15,95±0,97 ^к	14,56±0,63 ^к
III, n=32	16,58±1,08 ^к	14,27±0,52 ^к
K, n=30	3,93±1,08 ^к	3,72±0,52 ^к
Примітка. ^к – вірогідна статистична різниця з контрольною групою (p<0,05).		

Середній об'єм правого яєчника (16,38±0,62 см³) при СПКЯ перевищував

аналогічний у контролі ($3,93 \pm 1,08 \text{ см}^3$) в 4,17 рази ($p < 0,01$, Glass's delta 13,833), лівого яєчника ($14,71 \pm 0,37 \text{ см}^3$ проти $3,72 \pm 0,52 \text{ см}^3$) – в 3,95 рази ($p < 0,01$, Glass's delta 12,632). Об'єми яєчників між групами I, II і III вірогідно не відрізнялися (див. табл. 3.12).

Досліджувані групи I, II, III і контрольна група не мали вірогідних відмінностей за шириною, товщиною матки і розмірами ендометрію (табл. 3.13).

Таблиця 3.13

**Розміри матки пацієток досліджуваних груп на 5-й день
менструального циклу, $M \pm SE$**

Група	Д ₁ , см	Д ₂ , см	Д ₃ , см	М-ехо, мм
СПКЯ, n=97	$4,45 \pm 0,05^{\text{к}}$	$3,54 \pm 0,04$	$4,07 \pm 0,06$	$6,42 \pm 0,11^{\text{к}}$
I, n=34	$4,43 \pm 0,08^{\text{к}}$	$3,43 \pm 0,07$	$3,95 \pm 0,08$	$6,32 \pm 0,19^{\text{к}}$
II, n=31	$4,47 \pm 0,09^{\text{к}}$	$3,62 \pm 0,08$	$4,17 \pm 0,11$	$6,48 \pm 0,20^{\text{к}}$
III, n=32	$4,46 \pm 0,08^{\text{к}}$	$3,57 \pm 0,08$	$4,10 \pm 0,10$	$6,47 \pm 0,19^{\text{к}}$
К, n=30	$4,77 \pm 0,09$	$3,68 \pm 0,07$	$4,16 \pm 0,08$	$4,87 \pm 0,16$
Примітка. ^к – вірогідна статистична різниця з групою К ($p < 0,05$).				

Довжина матки в жінок з СПКЯ ($4,45 \pm 0,05 \text{ см}$) була менша за таку у групі контролю – $4,45 \pm 0,05 \text{ см}$, проти $4,77 \pm 0,09 \text{ см}$ ($p < 0,02$, Glass's delta 0,627). Пацієток з КЦ-резистентною формою СПКЯ і ожирінням відрізняла збільшена товщина ендометрія – $6,42 \pm 0,11 \text{ мм}$, проти $4,87 \pm 0,16 \text{ мм}$ ($p < 0,01$, Glass's delta 1,722). 42 (43,30 %) хворих на СПКЯ на 5-й день менструального циклу мали товщину ендометрія $\geq 7 \text{ мм}$.

Таким чином, обстежені групи з СПКЯ були однорідними за віком, антропометричними показниками, обвідом талії і стегон, та їх співвідношенням, вираженістю гірсутизму, ростом волосся у гормонально

залежних зонах, середнім віком менархе, характеристиками менструації і менструального циклу, овуляторної функції, середнім віком початку статевого життя, тривалістю безпліддя, інфекційним, гінекологічним, соматичним анамнезом, перенесеними раніше оперативними втручаннями, ехометричними параметрами матки і яєчників, що дозволяє порівнювати результати подальших досліджень.

Провідними клінічними симптомами СПКЯ у обстежених КЦ-резистентних жінок були: хронічна ановуляція, яка супроводжувалася аменореєю або рідкими менструаціями і клінічним гіперандрогенізмом, проявами якого був надлишковий ріст волосся переважно в зонах підборіддя, плеча, попереку, задньої поверхні стегон.

Матеріали розділу представлені в друкованій праці [157]:

1. Kaminsky V.V, Chaika V.V. Peculiarities of carbohydrate and lipid metabolism in infertile patients with clomifen-resistant form of polycystic ovarian syndrome and obesity. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021;11(10):275-288. doi: 10.12775/JEHS.2021.11.10.026.

РОЗДІЛ 4
ОСОБЛИВОСТІ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСУ, ВУГЛЕВОДНОГО
ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНІВ У ПАЦІЄНТОК З КЛОМІФЕН-
РЕЗИСТЕНТНОЮ ФОРМОЮ СИНДРОМУ ПОЛІКІСТОЗНИХ
ЯЄЧНИКІВ ТА ОЖИРІННЯМ

4.1. Особливості гормонального статусу пацієнток з кломіфен-резистентною формою синдрому полікістозних яєчників та ожирінням

Вихідний базальний рівень гормонів аденогіпофізу у пацієнток з КЦ-резистентною формою СПКЯ та ожирінням характеризувався збільшенням продукції ЛГ у 1,89 рази ($9,99 \pm 0,23$ проти $5,30 \pm 0,18$ МО/л, $p < 0,01$, Glass's delta 4,835), ФСГ – в 1,22 рази ($5,94 \pm 0,11$ проти $4,85 \pm 0,09$ МО/л, $p < 0,01$, Glass's delta 2,180), збільшенням коефіцієнту співвідношення ЛГ/ФСГ в 1,55 рази ($1,71 \pm 0,04$ проти $1,11 \pm 0,08$, $p < 0,01$, Glass's delta 2,400) на фоні рівня ПРЛ, який не мав вірогідних відмінностей з аналогічним показником контрольної групи ($10,45 \pm 0,28$ проти $9,15 \pm 0,53$ нг/мл, $p > 0,05$, Glass's delta 0,444) (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Вихідний рівень гормонів аденогіпофізу у сироватці периферичної крові пацієнток досліджуваних груп на 2-3-й день менструального циклу (M±SE)

Група	ЛГ, МО/л	ФСГ, МО/л	ЛГ/ФСГ	ПРЛ, нг/мл
1	2	3	4	5
СПКЯ, n=97	$9,99 \pm 0,23^k$	$5,94 \pm 0,11^k$	$1,71 \pm 0,04^k$	$10,45 \pm 0,28^k$
I, n=34	$10,00 \pm 0,43^k$	$5,90 \pm 0,06^k$	$1,71 \pm 0,08^k$	$10,53 \pm 0,48^k$
II, n=31	$9,91 \pm 0,33^k$	$5,85 \pm 0,20^k$	$1,74 \pm 0,07^k$	$10,38 \pm 0,49^k$

Продовження таблиці 4.1

1	2	3	4	5
Ш, n=32	10,07±0,45 ^к	6,07±0,25 ^к	1,70±0,10 ^к	10,43±0,50 ^к
К, n=30	5,30±0,18	4,85±0,09	1,11±0,08	9,15±0,53
Примітка. ^к – вірогідна статистична різниця з контрольною групою (p<0,05).				

Аналіз рівнів статевих стероїдів показав, що на 2-3-й день менструального циклу у обстежених жінок з СПКЯ реєструвалося збільшення середньої концентрації E₂ у сироватці крові у 1,49 раза (61,90±2,23 проти 41,59±2,33 пг/мл, p<0,01, Glass's delta 1,593). Рівень P₄ на 2-3-й день менструального циклу був підвищений в 1,97 рази (1,43±0,10 проти 0,73±0,07 нг/мл, p<0,01, Glass's delta 1,842), а на 21-й день – знижений у 2,99 рази (4,55±0,31 проти 13,59±0,35 нг/мл, p<0,01, Glass's delta 4,660). Базальний сироватковий вміст T_в у пацієток з СПКЯ перевищував аналогічний у контрольній групі у 2,24 рази (3,51±0,12 проти 1,57±0,12 пг/мл, p<0,01, Glass's delta 2,985). Зміни рівнів статевих стероїдів відбувалися на тлі зниження сироваткового рівня ГЗСГ в 1,68 рази (31,03±0,67 проти 52,23±2,10 нмоль/л, p<0,01, Glass's delta 1,840) (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Вихідний рівень стероїдних гормонів і глобуліну, який зв'язує статеві гормони, у сироватці периферичної крові пацієток досліджуваних груп

(M±SE)

Група	E ₂ , пг/мл	P ₄ , нг/мл на 2-3-й день менструального циклу	P ₄ , нг/мл на 21-22-й день менструального циклу	T _в , пг/мл	ГЗСГ, нмоль/л
1	2	3	4	5	6

Продовження таблиці 4.2

1	2	3	4	5	6
СПКЯ, n=97	61,90±2,23 ^к	1,43±0,10 ^к	4,55±0,31 ^к	3,51±0,12 ^к	31,03±0,67 ^к
I, n=34	62,38±3,69 ^к	1,40±0,14 ^к	5,79±0,47 ^к	3,47±0,20 ^к	30,20±1,13 ^к
II, n=31	61,09±3,95 ^к	1,56±0,25 ^к	3,70±0,49 ^к	3,45±0,17 ^к	31,17±1,15 ^к
III, n=32	62,16±4,07 ^к	1,34±0,14 ^к	4,07±0,56 ^к	3,61±0,23 ^к	31,79±1,22 ^к
K, n=30	41,59±2,33	0,73±0,07	13,59±0,35	1,57±0,12	52,23±2,10
Примітка. ^к – вірогідна статистична різниця з контрольною групою (p<0,05).					

У жінок з КЦ-резистентною формою СПКЯ та ожирінням відмічалось підвищення продукції надниркових гормонів, таких як АС в 1,88 рази (2,97±0,11 проти 1,58±0,06 нг/мл, p<0,01, Glass's delta 4,212), ДГЕА-С – у 2,88 рази (281,61±13,14 проти 97,76±5,97 μг/дл, p<0,01, Glass's delta 5,621), 17-ОП – у 2,44 рази (1,49±0,05 проти 0,61±0,02 нг/мл, p<0,01, Glass's delta 7,333). Середня кількість кортизолу в сироватці периферичної крові обстежених пацієток з СПКЯ (12,90±0,44 μг/дл) була в межах фізіологічної норми й вірогідно не відрізнялася з показником контролю (13,74±0,85 μг/дл, p>0,05, Glass's delta 0,181) (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Вихідний рівень надниркових гормонів у сироватці периферичної крові пацієток досліджуваних груп (M±SE)

Група	АС, нг/мл	ДГЕА-С, μг/дл	17-ОП, нг/мл	Кортизол, μг/дл
СПКЯ, n=97	2,97±0,11 ^к	281,61±13,14 ^к	1,49±0,05 ^к	12,90±0,44
I, n=34	2,94±0,19 ^к	297,15±25,11 ^к	1,46±0,09 ^к	11,80±0,70
II, n=31	2,97±0,18 ^к	281,52±19,32 ^к	1,44±0,09 ^к	13,98±0,92
III, n=32	2,99±0,22 ^к	265,20±23,25 ^к	1,56±0,10 ^к	13,03±0,76
K, n=30	1,58±0,06	97,76±5,97	0,61±0,02	13,74±0,85
Примітка. ^к – вірогідна статистична різниця з контрольною групою (p<0,05).				

Середній рівень сироваткового АМГ у пацієток з СПКЯ ($4,77 \pm 0,14$ нг/мл) у 2,94 рази перевищував такий у контролі ($2,31 \pm 0,05$ нг/мл, $p < 0,01$, Glass's delta 9,840). Пацієток з КЦ-резистентною формою СПКЯ і ожирінням відрізняла недостатність вітаміну D, що проявлялося зниженням 25(OH)D в 1,56 рази ($17,69 \pm 0,88$ проти $27,67 \pm 1,25$ нг/мл, $p < 0,01$, Glass's delta 1,457) (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Вихідний рівень антимюллерового гормону та 25(OH)D у сироватці периферичної крові пацієток досліджуваних груп ($M \pm SE$)

Група	АМГ, нг/мл	25(OH)D, нг/мл
СПКЯ, n=97	$4,77 \pm 0,14^k$	$17,69 \pm 0,88^k$
I, n=34	$4,22 \pm 0,28^k$	$17,44 \pm 1,63^k$
II, n=31	$5,20 \pm 0,20^k$	$17,65 \pm 1,20^k$
III, n=32	$4,95 \pm 0,23^k$	$17,99 \pm 1,69^k$
K, n=30	$2,31 \pm 0,05$	$27,67 \pm 1,25$
Примітка. ^k – вірогідна статистична різниця з контрольною групою ($p < 0,05$).		

Аналіз розміру ефекту Glass's delta Т-тесту для показників гормонального статусу жінок з КЦ-резистентною формою СПКЯ та ожирінням, які статистично значимо відрізнялися від показників контрольної групи, показав що найбільш характерними рисами таких жінок в порядку спадання є підвищений рівень АМГ, 17-ОП, ДГЕА-С, ЛГ, АС, Тв, співвідношення ЛГ/ФСГ на тлі зниження Р₄ на 21-й день менструального циклу. Важливими статистично значимими відмінностями були також підвищені рівні ФСГ, Р₄ на 2-3-й день менструального циклу, Е₂ на тлі знижених рівнів ГЗСГ і 25(ОН)D (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Розмір ефекту Glass's delta Т-тесту для показників гормонального статусу жінок з кломіфен-резистентною формою СПКЯ та ожирінням, які статистично значимо відрізнялися від показників контрольної групи

Показник	Glass's delta
<i>1</i>	<i>2</i>
АМГ	9,840
17-ОП	7,333
ДГЕА-С	5,621
ЛГ	4,835
<i>1</i>	<i>2</i>
Р ₄ на 21-й день менструального циклу	4,660
АС	4,212
Тв	2,985
ЛГ/ФСГ	2,400
ФСГ	2,180
Р ₄ на 2-3-й день менструального циклу	1,842
ГЗСГ	1,840
Е ₂	1,593
25(ОН)D	1,457

Таким чином, для жінок з КЦ-резистентною формою СПКЯ та ожирінням характерний підвищений рівень АМГ, підвищена базальна продукція гонадотропінів, статевих стероїдів, наднирникових гормонів, вітаміну D на тлі зниження продукції P₄ на 21-й день менструального циклу, ГЗСГ і 25(OH)D, при цьому розмір ефекту Glass's delta Т-тесту для АМГ складає 9,840, 17-ОП – 7,333, ДГЕА-С – 5,621, ЛГ – 4,835, P₄ на 21-й день менструального циклу – 4,660, АС – 4,212, Т_в – 2,985, співвідношення ЛГ/ФСГ – 2400, ФСГ – 2,180, P₄ на 2-3-й день менструального циклу – 1,842, ГЗСГ – 1,840, E₂ – 1,593, 25(OH)D – 1,457.

Середні показники усіх досліджуваних гормонів у групах I, II і III не мали статистично значимих відмінностей, що дозволяє проводити подальші порівняльні дослідження.

4.2. Особливості вуглеводного та ліпідного обміну пацієток з кломіфен-резистентною формою СПКЯ та ожирінням

Аналіз особливостей вуглеводного обміну показав, що у КЦ-резистентних пацієток з СПКЯ та ожирінням рівень імунореактивного інсуліну натщесерце перевищував аналогічний в контрольній групі у 3,80 рази (19,66±0,34 проти 5,17±0,58 μМО/мл, p<0,01, Glass's delta 4,571), глюкози натщесерце – в 1,13 раза (5,35±0,09 проти 4,73±0,09 ммоль/л p<0,01, Glass's delta 1,240), глюкози через 2 год при ПТТГ – в 1,88 рази (9,05±0,12 проти 1,10±0,12 ммоль/л, p<0,01, Glass's delta 8,460), індекс НОМА – у 4,24 рази (4,65±0,10 проти 1,10±0,12, p<0,01, Glass's delta 5,221), рівень С-пептиду – у 3,18 рази (4,50±0,25 проти 1,41±0,02, Glass's delta 23,769) (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

**Вихідний рівень показників вуглеводного обміну пацієнток
досліджуваних груп, М±SE**

Група	Інсулін натщесерце, μМО/мл	Глюкоза натщесерце, ммоль/л	ПТТГ, глюкоза через 2 год, ммоль/л	Індекс НОМА	С-пептид, нг/мл
СПКЯ, n=97	19,66±0,34 ^к	5,35±0,09 ^к	9,05±0,12 ^к	4,65±0,10 ^к	4,50±0,25 ^к
I, n=34	19,87±0,71 ^к	5,43±0,16 ^к	9,30±0,22 ^к	4,73±0,16 ^к	4,51±0,41 ^к
II, n=31	20,09±0,53 ^к	5,26±0,17 ^к	9,05±0,23 ^к	4,69±0,19 ^к	4,69±0,49 ^к
III, n=32	19,02±0,48 ^к	5,36±0,17 ^к	8,79±0,19 ^к	4,52±0,18 ^к	4,31±0,41 ^к
K, n=30	5,17±0,58	4,73±0,09	4,82±0,09	1,10±0,12	1,41±0,02
Примітка. ^к – вірогідна статистична різниця з контрольною групою (p<0,05).					

Гіпоглікемічний індекс у групі з СПКЯ перевищував аналогічний в контролі в 1,68 раза (1,72±0,02 проти 1,02±0,01, p<0,01, Glass's delta 70,0) і складав у групі I – 1,74±0,04 (p<0,01), у групі II – 1,75±0,05 (p<0,01), у групі III – 1,66±0,03 (p<0,01), вірогідно між цими групами не відрізнявся.

Індекс НОМА при СПКЯ та ожирінні прямо корелював з глікемією натщесерце (r=0,53; p<0,01), ІМТ (r=0,49; p<0,01), ОТ (r=0,47; p<0,01), відношенням ОТ/ОС (r=0,31; p<0,05), вмістом в крові тригліцеридів (r=0,27; p<0,05). Визначено також прямі кореляційні залежності рівня інсуліну в сироватці крові натще з глікемією натщесерце (r=0,32; p<0,01), ІМТ (r=0,53; p<0,01), ОТ (r=0,51; p<0,01), відношенням ОТ/ОС (r=0,28; p<0,01), вмістом в крові тригліцеридів (r=0,27; p<0,05), індексом НОМА (r = 0,88; p<0,01).

Дисліпідемія у групі жінок з СПКЯ проявлялася підвищенням рівню загального холестерину в 2,15 раза (5,54±0,08 проти 2,58±0,08 ммоль/л, p<0,01, Glass's delta 6,727), ЛПНЩ – в 1,68 раза (3,77±0,04 проти 2,24±0,06 ммоль/л, p<0,01, Glass's delta 4,636), тригліцеридів – в 2,03 раза (1,65±0,02 проти 0,81±0,02 ммоль/л, p<0,01, Glass's delta 7,0), коефіцієнта атерогенності

– в 5,36 раза ($4,09 \pm 0,10$ проти $0,76 \pm 0,07$, $p < 0,01$, Glass's delta 8,763) на тлі зниження вмісту ЛПВЩ в 1,35 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,727) (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Вихідний рівень показників ліпідного обміну пацієнток досліджуваних груп, $M \pm SE$

Група	Холестерин, ммоль/л	ЛПВЩ, ммоль/л	ЛПНЩ, ммоль/л	Тригліцериди, ммоль/л	Коефіцієнт атерогенності
СПКЯ, n=97	$5,54 \pm 0,08$ к	$1,11 \pm 0,01$ к	$3,77 \pm 0,04$ к	$1,65 \pm 0,02$ к	$4,09 \pm 0,10$ к
I, n=34	$5,61 \pm 0,13$ к	$1,11 \pm 0,02$ к	$3,78 \pm 0,06$ к	$1,65 \pm 0,04$ к	$4,14 \pm 0,18$ к
II, n=31	$5,54 \pm 0,13$ к	$1,09 \pm 0,03$ к	$3,73 \pm 0,07$ к	$1,62 \pm 0,04$ к	$4,18 \pm 0,17$ к
III, n=32	$5,48 \pm 0,15$ к	$1,12 \pm 0,02$ к	$3,80 \pm 0,06$ к	$1,66 \pm 0,04$ к	$3,96 \pm 0,17$ к
K, n=30	$2,58 \pm 0,08$	$1,49 \pm 0,04$	$2,24 \pm 0,06$	$0,81 \pm 0,02$	$0,76 \pm 0,07$
Примітка. ^к – вірогідна статистична різниця з контрольною групою ($p < 0,05$).					

Як видно з табл. 4.7, групи I, II і III були однорідними за показниками ліпідного обміну.

Дисадипокінемія у пацієнток з КЦ-резистентною формою СПКЯ та ожирінням проявлялася зниженням рівнів адипонектину в 5,59 рази ($3,39 \pm 0,29$ проти $18,98 \pm 1,16$ $\mu\text{г/мл}$, $p < 0,01$, Glass's delta 2,447), вісфатину – в 5,50 рази ($4,48 \pm 0,37$ проти $24,66 \pm 1,45$ $\mu\text{г/мл}$, $p < 0,01$, Glass's delta 2,538), оментину – в 1,36 рази ($235,75 \pm 18,51$ проти $237,62 \pm 33,28$ нг/мл , $p < 0,01$, Glass's delta 0,796) на тлі підвищення продукції лептину у 2,37 рази ($37,86 \pm 2,07$ проти $15,96 \pm 0,70$ нг/мл , $p < 0,01$, Glass's delta 5,748) і васпіну – в 2,74 рази ($528,09 \pm 41,46$ проти $192,66 \pm 11,80$ нг/мл , $p < 0,01$, Glass's delta 5,188) (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

**Вихідний рівень сироваткових адипокінів у пацієнток
досліджуваних груп, M±SE**

Група	Адипонектин, $\mu\text{г/мл}$	Вісфатин, $\mu\text{г/мл}$	Лептин, нг/мл	Оментин, нг/мл	Васпін, нг/мл
СПКЯ, n=97	3,39±0,29 _к	4,48±0,37 _к	37,86±2,07 _к	235,75±18,51 _к	528,09±41,46 _к
I, n=34	3,11±0,47 _к	4,19±0,63 _к	37,36±4,06 _к	238,11±28,41 _к	533,37±63,65 _к
II, n=31	3,59±0,55 _к	4,73±0,67 _к	38,87±2,97 _к	231,24±35,68 _к	517,98±79,93 _к
III, n=32	3,51±0,52 _к	4,56±0,62 _к	37,41±3,66 _к	237,62±33,28 _к	532,27±74,55 _к
K, n=30	18,98±1,16	24,66±1,45	15,96±0,70	321,74±19,71	192,66±11,80
Примітка. ^к – вірогідна статистична різниця з контрольною групою (p<0,05).					

Групи I, II і III не мали статистично значимих відмінностей у рівнях сироваткових адипокінів (див. табл. 4.8).

Виявлені зворотні кореляції рівня адипонектину, вісфатину та оментину з індексом маси тіла ($r=-0,55$, $p<0,01$; $r=-0,49$, $p<0,01$; $r=-0,41$, $p<0,01$), співвідношенням обвід талії / обвід стегон ($r=-0,56$, $p<0,01$; $r=-0,53$, $p<0,01$; $r=-0,47$, $p<0,01$), рівнем інсуліну в крові ($r=-0,51$, $p<0,01$; $r=-0,54$, $p<0,01$; $r=-0,46$, $p<0,05$) та індексом НОМА ($r=-0,48$, $p<0,01$; $r=-0,53$, $p<0,01$; $r=-0,43$; $p<0,05$), прямі кореляційні зв'язки рівня лептину та васпіну з індексом маси тіла ($r=0,53$, $p<0,01$; $r=0,0,58$, $p<0,01$), співвідношенням обвід талії / обвід стегон ($r=0,61$, $p<0,01$; $r=0,59$, $p<0,01$), рівнем інсуліну ($r=0,57$, $p<0,01$; $r=0,63$, $p<0,01$) та індексом НОМА ($r=0,68$, $p<0,01$; $r=0,70$, $p<0,01$).

Таким чином, існує тісний взаємозв'язок між дисадипокінемією та вісцеральним ожирінням, інсулінорезистентністю, гіперінсулінемією, дисліпідемією.

Особливостями ліпідного обміну у хворих на СПКЯ та ожиріння є дисліпідемія і дисфункція жирової тканини, яка проявляється змінами

секреції адипокінів. Відбувається зниження продукції адипонектину, зниження вісфатину, підвищення продукції лептину, зниження оментину, підвищення васпіну. Експресія інсулін-сенсibiliзуючих адипокінів варіює в залежності від кількості жирової тканини. При надлишку вісцерального жиру адипоцити запускають сигнали, які сприяють розвитку діабетогенного та атерогенного профілю сироватки крові.

Найбільш характерними рисами порушень вуглеводного обміну у КЦ-резистентних жінок з СПКЯ і ожирінням є підвищення рівня глікемічного індексу (Glass's delta 70,000), С-пептиду (Glass's delta 23,769), рівня глюкози через 2 год при ПТТГ (Glass's delta 8,460), індексу НОМА (Glass's delta 5,221); жирового обміну – підвищення коефіцієнта атерогенності (Glass's delta 8,763), рівню тригліцеридів (Glass's delta 7,000), загального холестерину (Glass's delta 6,727) на тлі збільшення продукції лептину (Glass's delta 5,748) і васпіну (Glass's delta 5,188) та зниженню продукції адипонектину, вісфатину, оментину.

Матеріали розділу викладені в друкованих працях [165-167]:

1. Камінський В.В, Чайка В.В. Метаболічні особливості жінок з синдромом полікістозних яєчників та ожирінням. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Рівне: ПП Естеро, 2019;2(44):97-103.

2. Чайка В.В. Сироваткові рівні адипокінів у безплідних пацієнок репродуктивного віку з СПКЯ та ожирінням. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Медичні та фармацевтичні науки: історія, сучасний стан та перспективи досліджень». 19-20 жовтня 2019 року, м. Одеса: ГО «Південна фундація медицини»; 2019, с. 81-86.

3. Kaminsky V.V, Chaika V.V. Peculiarities of carbohydrate and lipid metabolism in infertile patients with clomifen-resistant form of polycystic ovarian syndrome and obesity. Journal of Education, Health and Sport. 2021;11(10):275-288. doi: 10.12775/JEHS.2021.11.10.026.

РОЗДІЛ 5

ЕФЕКТИВНІСТЬ РОЗРОБЛЕНОЇ КОМБІНОВАНОЇ МЕТОДИКИ ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ У ЖІНОК З КЛОМІФЕН-РЕЗИСТЕНТНОЮ ФОРМОЮ СИНДРОМУ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ ТА ОЖИРІННЯМ

5.1. Методика лікування безпліддя у жінок з кломіфен-резистентною формою синдрому полікістозних яєчників та ожирінням

Серед 97 жінок з ожирінням та КЦ-резистентною формою СПКЯ у групі I виконаний ЛОД (n=34), у групі II (n=31) – оваріальний дріллінг шляхом ТВГЛ, у групі III (n=32) застосована розроблена комбінована методика лікування безпліддя в жінок на тлі ожиріння та КЦ-резистентної форми СПКЯ з проведенням комплексної передопераційної підготовки впродовж 6 місяців і оваріального дріллінгу шляхом ТВГЛ. Комплексна шестимісячна передопераційна підготовка включала дідрогестерон, вітамінно-мінеральні комплекси з інозитолом з продовженням прийому після операції, препарати вітаміну D, метаболічну терапію (препарати метформіну, орлістату, піоглітазону).

Усе препарати були зареєстровані в Україні.

Трансабдомінальна лапароскопія виконувалася в умовах стаціонарного перебування під ендотрахеальним наркозом, а ТВГЛ – під внутрішньовенним наркозом, інколи – під епідуральною анестезією, що є важливим для безпечності здійснення знеболення у жінок з ІМТ ≥ 30 кг/м². У однієї жінки (2,78 %) з масою тіла 132 кг у групі I проведена конверсія на лапаротомію внаслідок технічних ускладнень, пов'язаних з ожирінням.

Трансабдомінальний ЛОД виконувався в умовах стаціонару. При його проведенні використовувалася стандартна методика проведення трансабдомінальної лапароскопії з накладанням трьох портів: центральний 10 мм для використання оптичної системи, два бокових по 5 мм – для маніпуляторів. Пневмоперитонеум накладався за допомогою інсуфляції

вуглекислого газу. Дріллінг капсули яєчника здійснювали 5 Fr ріжучою та коагулюючою біполярною голкою (Karl Storz, Tuttlingen, Німеччина) діаметром 0,19–0,20 мм з вільною (неізолюваною) довжиною 8 мм (рис. 5.1).



Рисунок 5.1 - Лапароскопічний оваріальний дріллінг: А – дріллінг правого яєчника, права маткова труба зафарбована у синій колір після

хромосальпінгоскопії; Б – дрільлінг лівого яєчника, В – контрольна візуалізація органів малого тазу після ЛОД.

ТВГЛ проводилася в умовах стаціонару одного дня і була заснована на використанні вагінального доступу, режиму гідрофлотації та мікроендоскопічної техніки. На відміну від кульдоскопії, пацієнтка перебувала в дорсолітотомічній позиції, і розтягнення порожнини малого тазу досягалось шляхом введення розчину Турусол. Оперативні втручання проводили в першій фазі менструального циклу.

При ТВГЛ доступ до Дугласового простору отримували за допомогою техніки проколу заднього склепіння піхви на 15 мм нижче перехідної складки слизової заднього склепіння піхви (рис. 5.2 А), розширювали отриманий отвір затискачем (рис. 5.2 Б), вводили офісний гістерорезектоскоп 16 Fr (рис. 5.2 В).

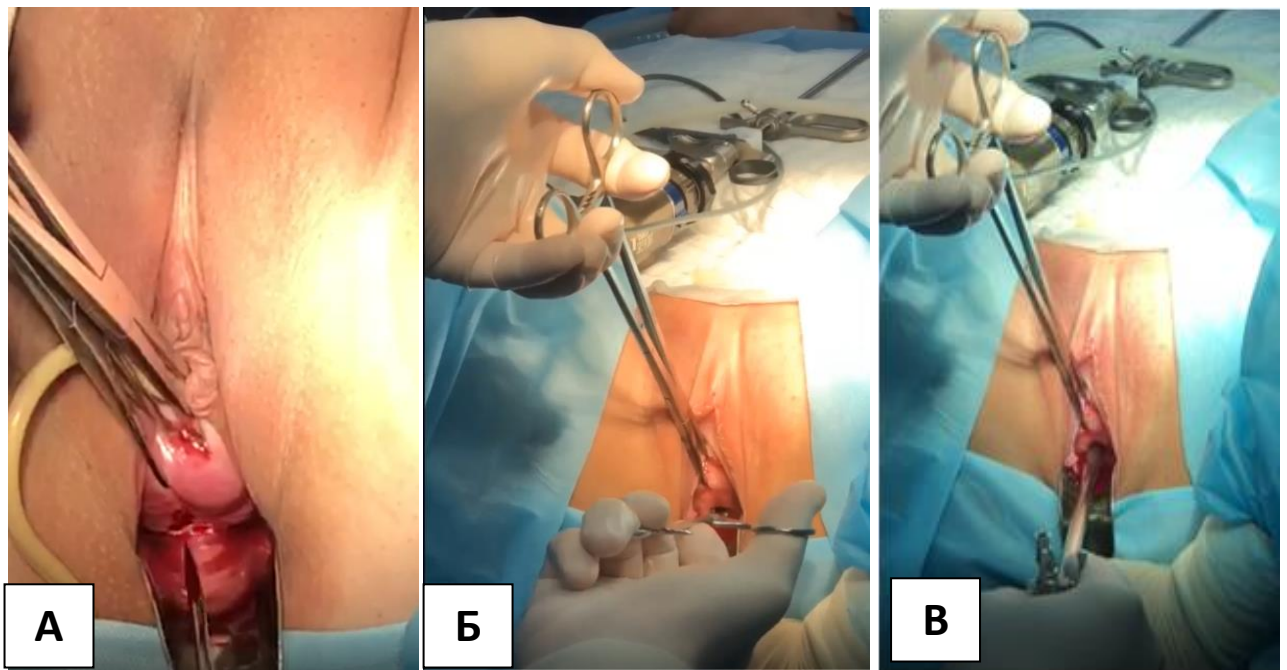


Рисунок 5.2 – А. Прокол заднього склепіння піхви на 15 мм нижче перехідної складки слизової заднього склепіння піхви; Б. Розширення отриманого отвору затискачем; В. Введення офісного гістерорезектоскопу 16 Fr.

Використання розчину Турусол у якості розріджувального середовища зберігало органи на плаву і забезпечувало чітку, контрастну і точну візуалізацію. З метою полегшення діагностичних заходів і зменшення тривалості процедури в малому тазу, задню стінку матки розглядали як основний орієнтир. Після її ідентифікації крок за кроком обстежували інші анатомічні структури. Через операційний канал 5 мм вводили офісний гістерорезектоскоп 16 Fr. Після інстиляції 300 см³ розчину Турусол загальна поверхня яєчників легко ідентифікувалася та перевірялася, при цьому петлі кишківника було видно на певній відстані, тому що вміст у них газу змушував їх плавати у розчині Турусол (рис. 5.3, рис. 5.3.1).

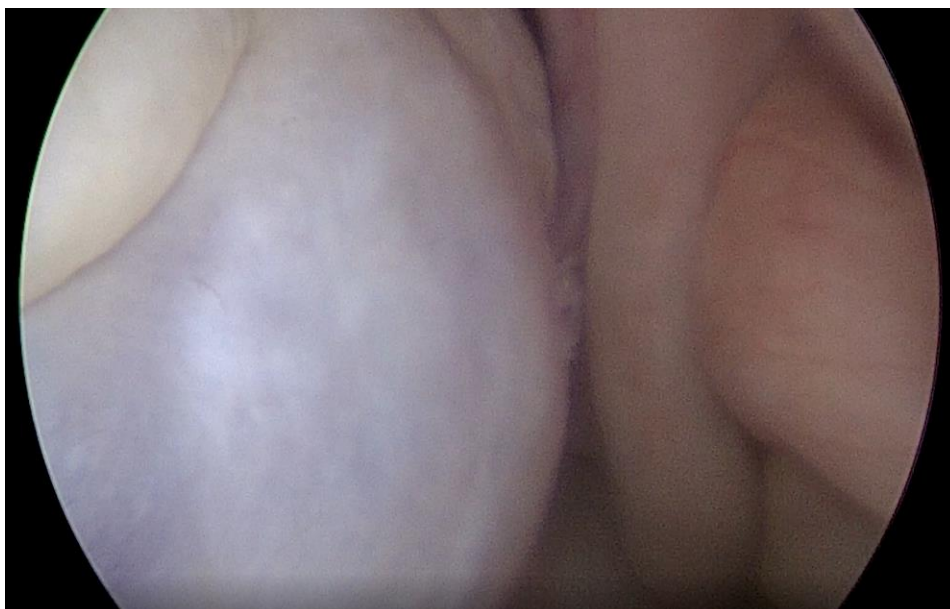


Рисунок 5.3. Візуалізація під час трансвагінальної гідролaparоскопії правого яєчника (зліва) та на відстані петель кишківника (справа).

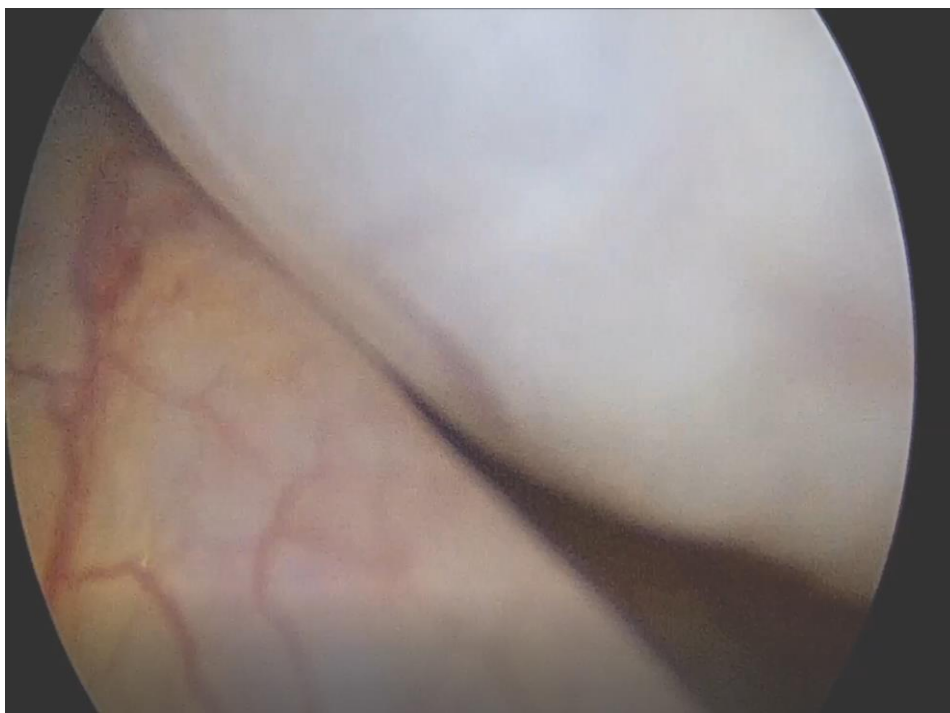


Рисунок 5.3.1 Візуалізація під час трансвагінальної гідролaparоскопії лівого яєчника (справа) в яєчниковій ямці.

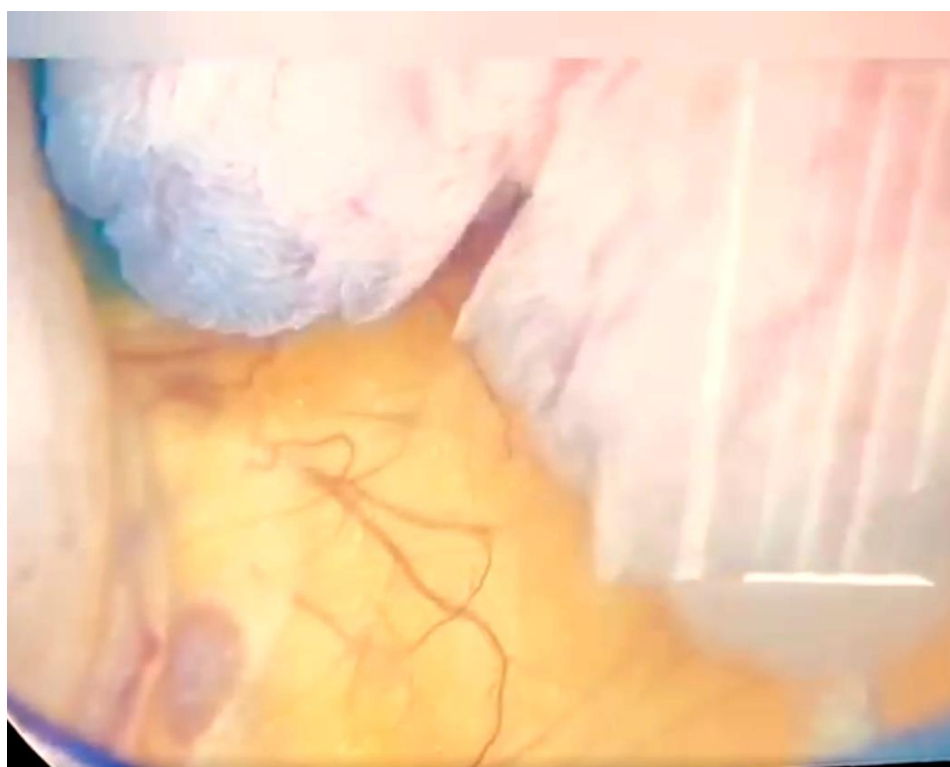


Рисунок 5.4. Проведення хромосальпінгоскопії під час трансвагінальної гідролaparоскопії.

Використовували біполярний електричний струм, оскільки процедура виконувалася у водяному витяжному середовищі. Дріллінг капсули яєчника здійснювали офісним гістерорезектоскопом з робочим елементом - біполярним гачком. Обертали 30°-кутовий ендоскоп для того щоб, біполярний гачок був розміщений перпендикулярно до поверхні яєчника перед будь-якою активацією електричної енергії (рис. 5.5).



Рисунок 5.5. Трансвагінальна гідролaparоскопія. Оваріальний дріллінг. Біполярний гачок розміщений перпендикулярно до поверхні яєчника перед активацією електричної енергії

Обережно притискали гачок до поверхні яєчника без будь-якої механічної сили, капсула швидко перфоровалася коротким вибухом

електричної енергії потужністю 60 Вт і гачок у той же самий момент вводили на всю довжину 7-8-мм усередину строми яєчника (рис. 5.6).

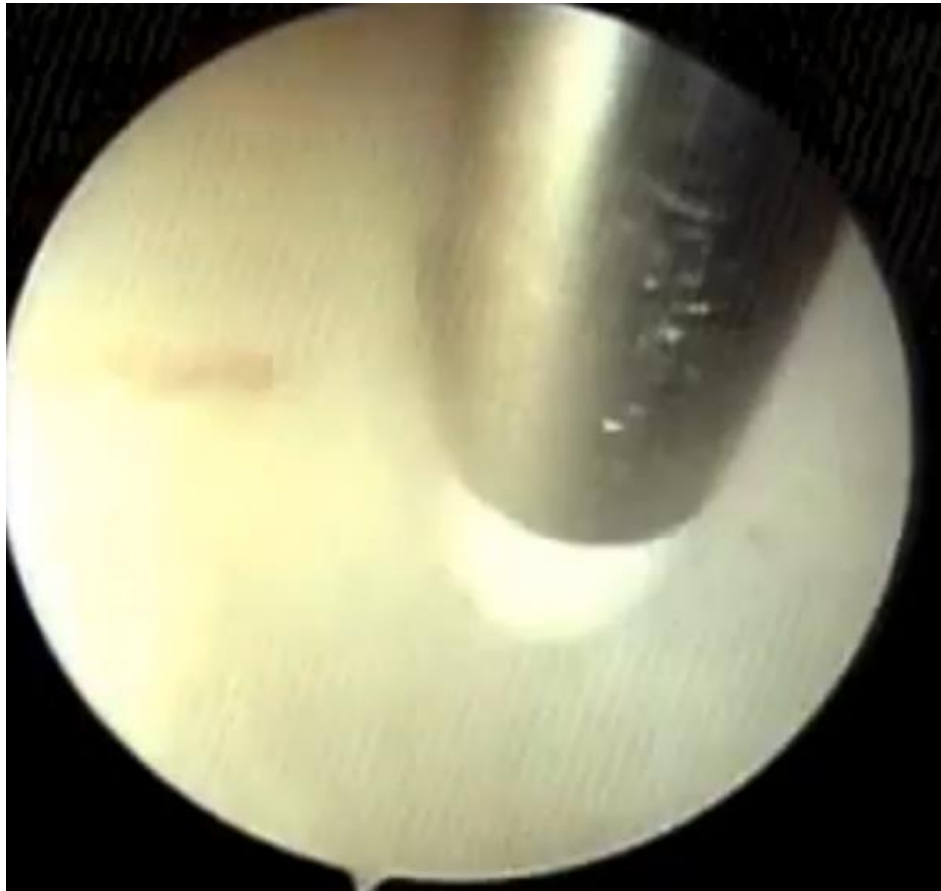


Рисунок 5.6. Трансвагінальна гідролароскопія. Оваріальний дрільлінг. Після активації електричної енергії біполярний гачок введений на всю довжину 7-8-мм усередину строми яєчника.

Електрокоагуляцію проводили з використанням Erbotom ICC 350 (Erbe, Бельгія). Для отримання максимального ефекту від подачі електричної енергії безперервне зрошення розчином Турусол припиняли під час активації струму. Це давало можливість легко вставляти гачок в тканину яєчника на глибину 0,8 см до ізолюваної частини. При знаходженні гачка всередині яєчника, подавали струм у режимі коагуляції струму, при виході 60 Вт, активувався на 10-15 секунд. В середньому створювали 6-8 дрібних отворів переважно на передньобоківій стороні кожного яєчника (рис. 5.7).



Рисунок 5.7. Трансвагінальна гідролaparоскопія. Яєчник після біполярного оваріального дрільнігу.

Слід відмітити, що за відсутності панорамного виду, як при стандартній лапароскопії, інстиляція достатньої кількості розтягувального водного середовища є вкрай важливою, оскільки вона тримає петлі кишківника на відстані, а це у свою чергу дозволяє чітко ідентифікувати поверхню яєчника. Перевіряли контур, вид і орієнтири кожного яєчника, щоб переконатися, що це не помилка, і це не петля кишківника.

Трансвагінальна процедура дозволяла здійснити повне дослідження малого тазу жінки, тобто фертилоскопію, хромосальпінгоскопію і гістероскопію, все під час одного і того ж знеболювання. В якості антибіотикопрофілактики пацієнткам призначали по 1000 мг амоксициліну під час операції.

5.2. Вплив проведеного лікування на гормональний статус кломіфен-резистентних пацієток з синдромом полікістозних яєчників і ожирінням

Проведення передопераційної підготовки у КЦ-резистентних пацієток з СПКЯ і ожирінням у групі III привело через 6 місяців до покращення показників гормонального статусу (рис. 5.8).

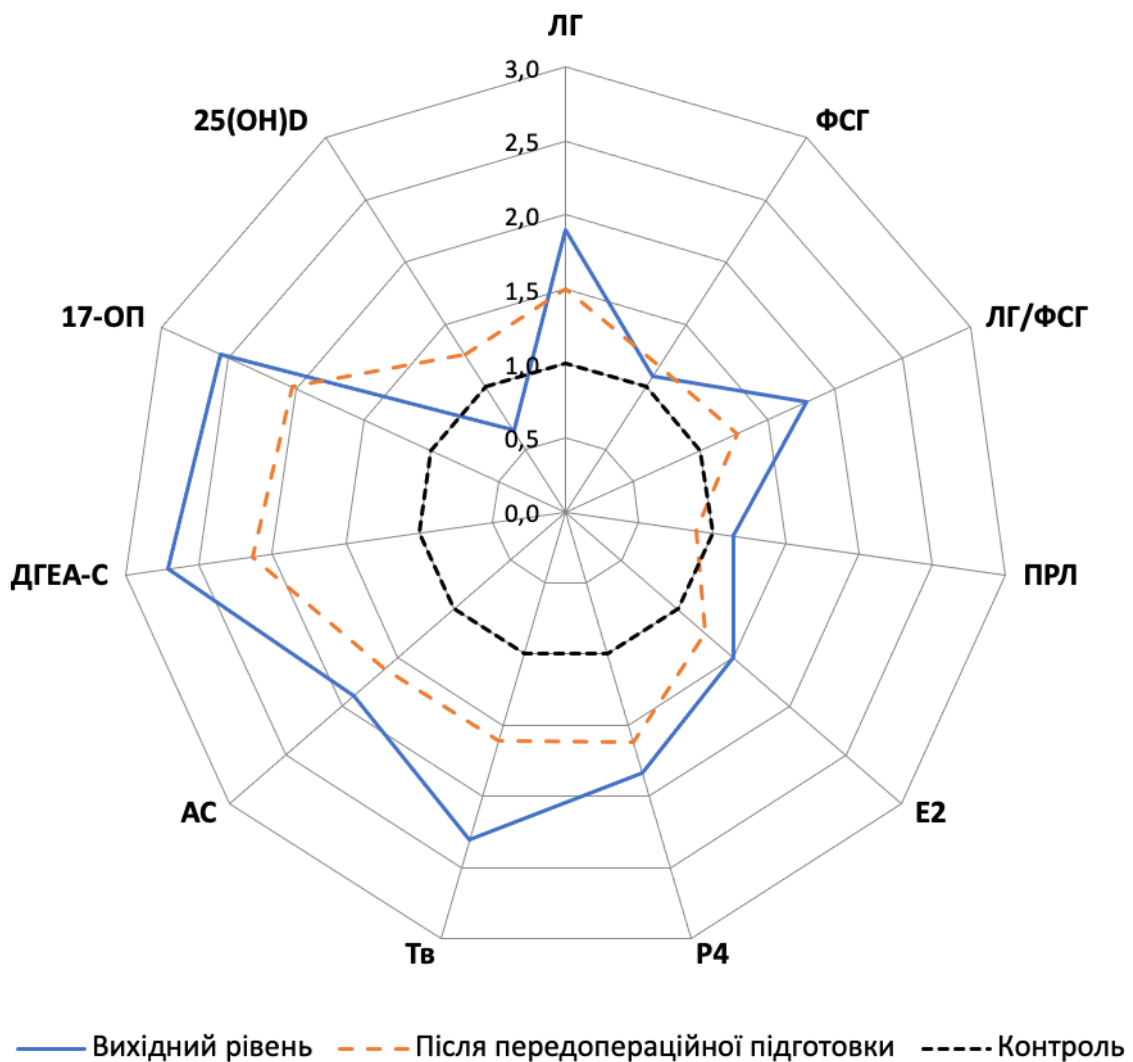


Рисунок 5.8. Динаміка показників гормонального статусу у групі III після проведення комплексної шестимісячної передопераційної підготовки.

У групі III на 2-3-й день менструального циклу відмічали зменшення ЛГ в 1,26 раза – з $10,07 \pm 0,45$ до $7,97 \pm 0,18$ МО/л ($p < 0,01$, Glass's delta 2,079), ЛГ/ФСГ в 1,40 раза – з $1,98 \pm 0,10$ до $1,41 \pm 0,03$ ($p < 0,01$, Glass's delta 3,167),

пролактину в 1,27 раза – з $10,43 \pm 0,50$ до $8,18 \pm 0,50$ нг/мл ($p < 0,01$, Glass's delta 0,798), E_2 в 1,20 раза – з $62,16 \pm 4,07$ до $51,66 \pm 1,66$ пг/мл ($p < 0,02$, Glass's delta 1,115), P_4 в 1,13 раза – з $1,34 \pm 0,14$ до $1,18 \pm 0,13$ нг/мл ($p > 0,05$, Glass's delta 0,213), T_b в 1,43 раза – з $3,61 \pm 0,23$ до $2,53 \pm 0,23$ пг/мл ($p < 0,01$, Glass's delta 0,837), АС в 1,17 раза – з $2,99 \pm 0,22$ до $2,56 \pm 0,22$ нг/мл ($p > 0,05$, Glass's delta 0,347), ДГЕА-С в 1,27 раза – з $265,20 \pm 23,25$ до $209,03 \pm 23,12$ мкг/дл ($p < 0,01$, Glass's delta 2,429), 17-ОП в 1,26 раза – з $1,56 \pm 0,10$ до $1,24 \pm 0,06$ нг/мл ($p < 0,01$, Glass's delta 0,970) на тлі невірогідного підвищення рівня ФСГ в 1,07 раза – з $5,27 \pm 0,25$ до $5,66 \pm 0,06$ МО/л ($p > 0,05$, Glass's delta 1,219) та вірогідного збільшення 25(OH)D в 1,94 раза – з $17,99 \pm 1,69$ до $34,82 \pm 0,51$ нг/мл ($p < 0,01$, Glass's delta 5,864) (див. рис. 5.8).

Проведення оперативного втручання у всіх групах привело до позитивних змін гормонального профілю сироватки периферичної крові (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Динаміка вмісту сироваткових гормонів аденогіпофізу у пацієнок досліджуваних груп на 2-3-й день менструального циклу ($M \pm SE$)

Група	Час обстеження	ЛГ, МО/л	ФСГ, МО/л	ЛГ/ФСГ	ПРЛ, нг/мл
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>
I, n=34	1	$10,00 \pm 0,43$ ^{к,III}	$5,10 \pm 0,06$ ^{к,III}	$1,98 \pm 0,09$ ^{к,III}	$10,53 \pm 0,48$ ^{III}
	2	$7,94 \pm 0,25$ _{к,III,д}	$5,65 \pm 0,13$ _{к,д}	$1,42 \pm 0,05$ _{к,III,д}	$9,40 \pm 0,42$ ^{III}
	3	$8,73 \pm 0,17$ _{к,III,д}	$5,92 \pm 0,17$ _{к,д}	$1,51 \pm 0,05$ _{к,III,д}	$9,19 \pm 0,54$
II, n=31	1	$9,91 \pm 0,33$ ^{к,III}	$5,05 \pm 0,20$ ^{к,III}	$2,03 \pm 0,09$ ^{к,III}	$10,38 \pm 0,49$ ^{III}
	2	$7,77 \pm 0,21$ _{к,III,д}	$5,71 \pm 0,16$ _{к,д}	$1,38 \pm 0,05$ _{к,III,д}	$9,25 \pm 0,47$ ^{III}

Продовження таблиці 5.1

1	2	3	4	5	6
	3	8,79±0,18 к,ІІІ,д	5,90±0,16 ^{к,д}	1,52±0,05 к,ІІІ,д	9,22±0,42 ^{ІІІ}
ІІІ, n=32	1	7,97±0,18 ^{к,І,ІІ}	5,66±0,06 ^{к,І,ІІ}	1,41±0,03 ^{к,І,ІІ}	8,18±0,50 ^{І,ІІ}
	2	7,11±0,17 к,І,ІІ,д	5,91±0,05 ^{к,д}	1,21±0,03 к,І,ІІ,д	7,76±0,46 ^{І,ІІ}
	3	6,32±0,14 к,І,ІІ,д	5,98±0,16 ^{к,д}	1,06±0,06 к,І,ІІ,д	7,97±0,46 ^{І,ІІ}
К, n=30		6,30±0,18	4,85±0,09	1,11±0,04	9,15±0,53
Примітки: 1. ^{к, І, ІІ, ІІІ} – вірогідна статистична різниця з показниками контрольної групи, І, ІІ, ІІІ (p<0,05); 2. ^д – вірогідна статистична різниця з показниками безпосередньо до операції в динаміці лікування; 3. 1, 2, 3 – час обстеження безпосередньо перед операцією, через місяць після операції, через 3 місяці після операції.					

Через місяць після операції сироватковий рівень ЛГ у групі І (7,94±0,25 МО/л) був нижче за вихідний (10,00±0,43 МО/л) в 1,26 рази (p<0,01, Glass's delta 1,431), через 3 місяці (8,73±0,17 МО/л) – в 1,15 рази (p<0,01, Glass's delta 1,309). Вміст ЛГ у групі ІІ через місяць після операції (7,77±0,21 МО/л) був менше за вихідний (9,91±0,33 МО/л) в 1,28 рази (p<0,01, Glass's delta 1,798), через 3 місяці (8,79±0,18 МО/л) – в 1,13 рази (p<0,01, Glass's delta 1,120). Сироватковий рівень ЛГ в групі ІІІ при застосуванні розробленої комбінованої методики лікування безпліддя через місяць після операції (7,11±0,17 МО/л) був нижче за вихідний (10,07±0,45 МО/л) в 1,42 рази (p<0,01, Glass's delta 3,052) і за безпосередньо передопераційний (7,97±0,18 МО/л) – в 1,12 рази (p<0,01, Glass's delta 0,887), через 3 місяці (6,32±0,14 МО/л) – відповідно в 1,59 рази (p<0,01, Glass's delta 4,630) і в 1,22 рази (p<0,01, Glass's delta 2,037). Концентрація ЛГ в сироватці крові через 1 місяць після операції в групі ІІІ була нижча за таку у групі І в 1,12 рази (p<0,01, Glass's delta 0,856) і за аналогічну у групі ІІ – в 1,10 рази (p<0,02, Glass's delta 0,680), через 3 місяці – відповідно в 1,38 рази (p<0,01,

Glass's delta 2,975) і в 1,39 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 3,049). Вірогідних відмінностей між рівнями ЛГ в сироватці крові через 1 і 3 місяця після операції між групами I та II не відмічалось.

Сироватковий рівень ФСГ в групі I через місяць після операції ($5,65 \pm 0,13$ МО/л) був вище за вихідний ($5,10 \pm 0,06$ МО/л) в 1,11 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 0,733), через 3 місяці ($5,92 \pm 0,17$ МО/л) – в 1,16 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 0,820). Вміст ФСГ в групі II через місяць після операції ($5,71 \pm 0,16$ МО/л) був більший за вихідний ($5,05 \pm 0,20$ МО/л) в 1,13 рази ($p < 0,01$, Glass's delta 0,750), через 3 місяці ($5,90 \pm 0,16$ МО/л) – в 1,17 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 0,934). Сироватковий рівень ФСГ в групі III через місяць після операції ($5,91 \pm 0,05$ МО/л) був вище за вихідний ($5,27 \pm 0,25$ МО/л) в 1,12 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 0,967) і за безпосередньо передопераційний ($5,66 \pm 0,06$ МО/л) – в 1,04 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 0,833), через 3 місяці ($5,98 \pm 0,16$ МО/л) був вище за вихідний в 1,13 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 0,780) і статистично не відрізнявся від безпосередньо передопераційного ($p > 0,05$, Glass's delta 0,352). Середня концентрація ФСГ в сироватці крові через 3 місяця після операції у групах I, II, III не мала вірогідних відмінностей.

Коефіцієнт співвідношення ЛГ/ФСГ в групі I через місяць після операції ($1,42 \pm 0,05$) був нижче за вихідний ($1,98 \pm 0,09$) в 1,39 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 2,000), через 3 місяці ($1,51 \pm 0,05$) – в 1,31 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,808). Коефіцієнт співвідношення ЛГ/ФСГ в групі II через місяць після операції ($1,38 \pm 0,05$) був менший за вихідний ($2,03 \pm 0,09$) в 1,47 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 2,321), через 3 місяці ($1,52 \pm 0,05$) – в 1,34 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,962). Коефіцієнт співвідношення ЛГ/ФСГ в групі III через місяць після операції ($1,21 \pm 0,03$) був нижче за вихідний ($1,98 \pm 0,10$) в 1,64 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 4,529) і за безпосередньо передопераційний ($1,41 \pm 0,03$) – в 1,17 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,176), через 3 місяці ($1,06 \pm 0,06$) був менше за вихідний в 1,87 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 2,788) і від безпосередньо передопераційного – в 1,33 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,317).

Коефіцієнт співвідношення ЛГ/ФСГ через 1 місяць після операції в групі III був нижчий за такий у групі I в 1,17 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 0,044) і за аналогічний у групі II – в 1,14 раза ($p < 0,02$, Glass's delta 0,680), через 3 місяці – відповідно в 1,42 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,364) і в 1,43 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,394). Коефіцієнт співвідношення ЛГ/ФСГ через 1 і 3 місяця після операції у групах I та II не мав вірогідних відмінностей.

Не зареєстровано статистично значимих змін рівнів ПРЛ в динаміці лікування відносно безпосередньо передопераційного сироваткового вмісту в усіх групах. Але проведення передопераційної підготовки у групі III привело до вірогідного зниження рівня ПРЛ відносно аналогічних рівнів у групі I та II безпосередньо перед операцією, і як наслідок, через місяць і через 3 місяці після операції (див. табл. 5.1). Рівень ПРЛ через 1 місяць після операції в групі III ($7,76 \pm 0,46$ нг/мл) був нижчий за такий у групі I ($9,40 \pm 0,42$ нг/мл) в 1,21 раза ($p < 0,03$, Glass's delta 0,628) і за аналогічний у групі II ($9,25 \pm 0,47$ нг/мл) – в 1,19 раза ($p < 0,03$, Glass's delta 0,571), через 3 місяці – відповідно в 1,15 раза ($p < 0,04$, Glass's delta 0,467) і в 1,16 раза ($p < 0,04$, Glass's delta 0,479).

Аналіз рівнів статевих стероїдів показав, що на 2-3-й день менструального циклу у обстежених жінок з СПКЯ та ожирінням через місяць після операції середня концентрація E_2 у сироватці крові у групі I ($47,17 \pm 1,40$ пг/мл) була нижче за вихідну ($62,38 \pm 3,69$ пг/мл) в 1,32 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,862), через 3 місяці ($50,58 \pm 1,19$ пг/мл) – в 1,23 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,695). Вміст E_2 у групі II через місяць після операції ($46,39 \pm 0,97$ пг/мл) був менше за вихідний ($61,09 \pm 3,95$ пг/мл) в 1,33 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 2,727), через 3 місяці ($49,48 \pm 1,04$ пг/мл) – в 1,23 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 2,002). Сироватковий рівень E_2 в групі III при застосуванні розробленої комбінованої методики лікування безпліддя через місяць після операції ($41,69 \pm 1,66$ пг/мл) був нижче за вихідний ($62,16 \pm 4,07$ пг/мл) в 1,49 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 2,178) і за безпосередньо передопераційний ($51,66 \pm 1,66$ пг/мл) – в 1,24 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,061), через 3 місяці ($45,09 \pm 1,88$ пг/мл) – відповідно в 1,38 раза ($p < 0,01$,

Glass's delta 1,601) і в 1,15 разів ($p < 0,02$, Glass's delta 0,616). Концентрація E_2 в сироватці крові через 1 місяць після операції в групі III була нижча за таку у групі I в 1,13 разів ($p < 0,01$, Glass's delta 0,583) і за аналогічну у групі II – в 1,11 разів ($p < 0,02$, Glass's delta 0,500), через 3 місяці – відповідно в 1,12 разів ($p < 0,05$, Glass's delta 0,515) і в 1,10 разів ($p < 0,05$, Glass's delta 0,412). Вірогідних відмінностей між рівнями E_2 в сироватці крові через 1 і 3 місяці після операції між групами I та II не зареєстровано (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Динаміка рівнів стероїдних гормонів у сироватці периферичної крові пацієнток на 2-3-й день менструального циклу ($M \pm SE$)

Група	Час обстеження	E_2 , пг/мл	T_B , пг/мл	АС, нг/мл	ДГЕА-С, мг/дл	17-ОП, нг/мл
I, n=34	1	62,38±3,69 к,III	3,47±0,20 к,III	2,94±0,19 к	297,15± 25,11 к,III	1,46±0,09 к,III
	2	47,17±1,40 к,III,д	2,12±0,17 к,III,д	2,14±0,14 к,д	152,22± 10,87 к,д	1,39±0,09 к,III
	3	50,58±1,19 к,III,д	2,41±0,14 к,III,д	2,19±0,10 к,д	172,01± 12,28 к,д	1,70±0,09 к,III
II, n=31	1	61,09±3,95 к,III	3,45±0,17 к,III	2,97±0,18 к	281,52± 19,32 к,III	1,44±0,09 к,III
	2	46,39±0,97 к,III,д	2,16±0,14 к,III,д	2,25±0,16 к,д	151,54± 10,91 к,д	1,37±0,09 к,III
	3	49,48±1,04 к,III,д	2,24±0,14 к,III,д	2,17±0,11 ^к , д	167,66± 13,59 к,д	1,63±0,09 к,III
III, n=32	1	51,66±1,66 к,I,II	2,53±0,23 к,I,II	2,56±0,22 к	209,03± 23,12 к,I,II	1,24±0,06 к,I,II
	2	41,69±1,66 I,II,д	1,61±0,13 I,II,д	2,19±0,15 к,д	144,97± 9,51 к,д	0,93±0,07 I,II,д
	3	45,09±1,88 I,II,д	1,69±0,08 I,II,д	2,10±0,13 к,д	161,29± 10,44 к,д	1,09±0,07 I,II,д
K, n=30		41,59±2,33	1,57±0,12	1,58±0,06	97,76±5,97	0,61±0,02
Примітки: 1. ^к , I, II, III – вірогідна статистична різниця з показниками контрольної групи, I, II, III ($p < 0,05$); 2. ^д – вірогідна статистична різниця з показниками безпосередньо до						

операції в динаміці лікування;
3. 1, 2, 3 – час обстеження безпосередньо перед операцією, через місяць
після операції, через 3 місяці після операції.

Як видно з табл. 5.2, сироватковий рівень T_b у групі I через місяць після операції ($2,12 \pm 0,17$ пг/мл) був нижче за вихідний ($3,47 \pm 0,20$ пг/мл) в 1,64 рази ($p < 0,01$, Glass's delta 1,350), через 3 місяці ($2,41 \pm 0,14$ пг/мл) – в 1,44 рази ($p < 0,01$, Glass's delta 1,309). Вміст T_b у групі II через місяць після операції ($2,16 \pm 0,14$ пг/мл) був менше за вихідний ($3,45 \pm 0,17$ пг/мл) в 1,60 рази ($p < 0,01$, Glass's delta 1,613), через 3 місяці ($2,24 \pm 0,14$ пг/мл) – в 1,56 ($p < 0,01$, Glass's delta 1,592). Сироватковий рівень T_b у групі III через місяць після операції ($2,19 \pm 0,15$ пг/мл) був нижче за вихідний ($3,61 \pm 0,23$ пг/мл) в 1,65 рази ($p < 0,01$, Glass's delta 2,667) і за безпосередньо передопераційний ($2,53 \pm 0,23$ пг/мл) – в 1,16 рази ($p < 0,01$, Glass's delta 1,227), через 3 місяці ($1,69 \pm 0,08$ пг/мл) – відповідно в 2,14 рази ($p < 0,01$, Glass's delta 4,174) і в 1,50 рази ($p < 0,02$, Glass's delta 1,826). Вміст T_b в сироватці крові через 1 місяць після операції в групі III був менший за такий у групі I в 1,32 рази ($p < 0,02$, Glass's delta 0,680) і за аналогічний у групі II – в 1,34 рази ($p < 0,01$, Glass's delta 0,733), через 3 місяці – відповідно в 1,43 рази ($p < 0,01$, Glass's delta 1,565) і в 1,33 рази ($p < 0,01$, Glass's delta 1,196). Середня концентрація T_b у сироватці крові через 1 і 3 місяця після операції у групах I та II не мала вірогідних відмінностей.

Як видно з табл. 5.2, сироватковий рівень AC у групі I через місяць після операції ($2,14 \pm 0,14$ нг/мл) був нижче за вихідний ($2,94 \pm 0,19$ пг/мл) в 1,37 рази ($p < 0,01$, Glass's delta 1,000), через 3 місяці ($2,19 \pm 0,10$ нг/мл) – в 1,34 ($p < 0,01$, Glass's delta 1,316). Вміст AC у групі II через місяць після операції ($2,25 \pm 0,16$ нг/мл) був менше за вихідний ($2,97 \pm 0,18$ нг/мл) в 1,32 рази ($p < 0,01$, Glass's delta 0,800), через 3 місяці ($2,17 \pm 0,11$ нг/мл) – в 1,37 рази ($p < 0,01$, Glass's delta 1,333). Сироватковий рівень AC в групі III через місяць після операції ($2,19 \pm 0,15$ нг/мл) був нижче за вихідний ($2,99 \pm 0,22$ пг/мл) в 1,37 рази

($p < 0,01$, Glass's delta 0,941) і за безпосередньо передопераційний ($2,56 \pm 0,22$ нг/мл) – в 1,17 рази ($p < 0,01$, Glass's delta 0,435), через 3 місяці ($2,10 \pm 0,13$ нг/мл) – відповідно в 1,42 рази ($p < 0,01$, Glass's delta 1,171) і в 1,21 рази ($p < 0,02$, Glass's delta 0,605). Середня концентрація АС у сироватці крові через 1 і 3 місяці після операції між групами I, II і III вірогідно не відрізнялася.

Через місяць після операції сироватковий рівень ДГЕА-С у групі I ($152,22 \pm 10,87$ нг/дл) був нижче за вихідний ($297,15 \pm 25,11$ нг/дл) в 1,95 рази ($p < 0,01$, Glass's delta 2,287), через 3 місяці ($172,01 \pm 12,28$ нг/дл) – в 1,73 рази ($p < 0,01$, Glass's delta 1,748) (див. табл. 5.2). Вміст ДГЕА-С у групі II через місяць після операції ($151,54 \pm 10,91$ нг/дл) був менше за вихідний ($281,52 \pm 19,32$ нг/дл) в 1,86 рази ($p < 0,01$, Glass's delta 2,140), через 3 місяці ($167,66 \pm 13,59$ нг/дл) – в 1,68 ($p < 0,01$, Glass's delta 1,505). Сироватковий рівень ДГЕА-С в групі III при застосуванні розробленої комбінованої методики лікування безпліддя через 1 місяць після операції ($144,97 \pm 9,51$ нг/дл) був нижче за вихідний ($265,20 \pm 23,25$ нг/дл) в 1,83 рази ($p < 0,01$, Glass's delta 2,235) і за безпосередньо передопераційний ($209,03 \pm 23,12$ нг/дл) – в 1,44 рази ($p < 0,01$, Glass's delta 1,191), через 3 місяці ($161,29 \pm 10,44$ нг/дл) – відповідно в 1,64 рази ($p < 0,01$, Glass's delta 1,759) і в 1,30 рази ($p < 0,01$, Glass's delta 0,808). Вірогідних відмінностей між рівнями ДГЕА-С в сироватці крові через 1 і 3 місяця після операції між групами I та II не відмічалось.

Вміст 17-ОП у сироватці крові у групі I через місяць після операції ($1,39 \pm 0,09$ нг/мл) і через 3 місяці ($1,70 \pm 0,09$ нг/мл) статистично значимо не відрізнявся від вихідного вмісту ($1,46 \pm 0,09$ нг/мл); аналогічно у групі II – $1,37 \pm 0,09$ нг/мл і $1,63 \pm 0,09$ нг/мл проти $1,44 \pm 0,09$ нг/мл. У групі III через місяць після операції ($0,93 \pm 0,07$ нг/мл) рівень 17-ОП був нижчий за вихідний ($1,56 \pm 0,10$ нг/мл) в 1,68 рази ($p < 0,01$, Glass's delta 1,658) і за безпосередньо передопераційний ($1,24 \pm 0,06$ нг/мл) – в 1,33 рази ($p < 0,01$, Glass's delta 0,816), через 3 місяці ($1,09 \pm 0,07$ нг/мл) – відповідно в 1,43 рази ($p < 0,01$, Glass's delta 1,237) і в 1,14 рази ($p < 0,05$, Glass's delta 0,395). Вміст 17-ОП в сироватці крові через 1 місяць після операції у групі III був менший за такий у групі I в

1,49 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,211) і за аналогічний у групі II – в 1,47 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,158), через 3 місяці – відповідно в 1,56 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,605) і в 1,50 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,421). Середня концентрація 17-ОП у сироватці крові через 1 і 3 місяця після операції у групах I та II не мала вірогідних відмінностей.

Сироватковий рівень АМГ у групі I через місяць після операції ($4,22 \pm 0,28$ нг/мл) був нижче за вихідний ($6,66 \pm 0,31$ нг/мл) в 1,58 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,506), через 3 місяці ($4,35 \pm 0,14$ нг/мл) – в 1,53 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 2,750). Вміст АМГ у групі II через місяць після операції ($4,19 \pm 0,24$ нг/мл) був менше за вихідний ($6,83 \pm 0,22$ нг/мл) в 1,63 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 2,000), через 3 місяці ($4,29 \pm 0,19$ нг/мл) – в 1,59 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 2,442). Сироватковий рівень АМГ у групі III через місяць після операції ($4,11 \pm 0,25$ нг/мл) був нижче за вихідний ($6,90 \pm 0,23$ нг/мл) в 1,52 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,938), через 3 місяці ($4,46 \pm 0,15$ нг/мл) – в 1,55 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 2,837). Середня концентрація АМГ у сироватці крові через 1 і 3 місяці після операції у групах I, II і III вірогідно не відрізнялася.

Прийом вітаміну D з лікувальною та профілактичною метою збільшив середній рівень 25(OH) D у групі III перед операцією порівняно з вихідним з $17,99 \pm 1,69$ нг/мл до $34,82 \pm 0,51$ нг/мл ($p < 0,01$, Glass's delta 5,846), через 3 місяці після операції вміст 25(OH) D складав $37,93 \pm 0,51$ нг/мл ($p < 0,01$, Glass's delta 6,948).

Аналіз розміру ефекту Glass's delta Т-тесту для показників гормонального статусу жінок з КЦ-резистентною формою СПКЯ та ожирінням відносно вихідних даних показав переваги застосування розробленої комбінованої методики лікування (табл. 5.3, рис. 5.9).

Таблиця 5.3

Розмір ефекту Glass's delta T-тесту для показників гормонального статусу жінок з КЦ-резистентною формою СПКЯ та ожирінням в динаміці лікування відносно вихідних даних

Показник	Група	Glass's delta		
		Після перед-операційної підготовки	Через місяць після операції	Через 3 місяці після операції
1	2	3	4	5
ЛГ	I	-	1,431	1,309
	II	-	1,798	1,120
	III	2,079	3,052	4,630
ФСГ	I	-	0,733	0,820
	II	-	0,750	0,934
	III	1,219	0,967	0,780
ЛГ/ФСГ	I	-	2,000	1,808
	II	-	2,321	1,962
	III	3,167	4,529	2,788
E ₂	I	-	1,862	1,695
	II	-	2,727	2,002
	III	1,115	2,178	1,601
T _B	I	-	1,350	1,309
	II	-	1,613	1,592
	III	0,837	2,667	4,174
АС	I	-	1,000	1,316
	II	-	0,800	1,333
	III	0,347	0,941	1,171
ДГЕА-С	I	-	2,287	1,748
	II	-	2,140	1,505
	III	2,429	2,235	1,759

Продовження таблиці 5.3

1	2	3	4	5
17-ОП	III	0,970	1,658	1,237
АМГ	I	-	1,506	2,750
	II	-	2,000	2,442
	III	-	1,938	2,837
25(OH)D	III	5,864	5,846	6,948

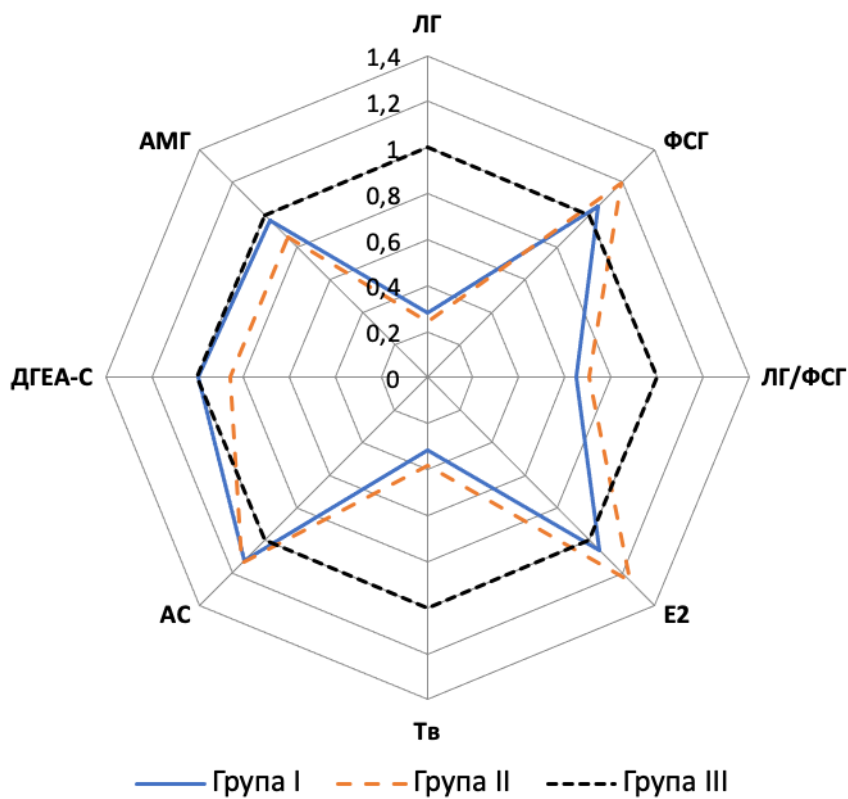


Рисунок 5.9. Розмір ефекту Glass's delta T-тесту для показників гормонального статусу жінок груп I та II через 3 місяці після операції відносно аналогічних у групі III, прийнятих за одиницю.

Таким чином, проведення розробленого комплексу передопераційної підготовки у КЦ-резистентних пацієток з СПКЯ і ожирінням приводить через 6 місяців к покращенню показників гормонального статусу: на 2-3-й

день менструального циклу відмічається зменшення рівня ЛГ в 1,26 раза (Glass's delta 2,079), ЛГ/ФСГ – в 1,40 (Glass's delta 3,167), пролактину – в 1,27 (Glass's delta 0,798), E_2 – в 1,20 (Glass's delta 1,115), P_4 – в 1,13 (Glass's delta 0,213), T_b – в 1,43 (Glass's delta 0,837), АС – в 1,17 (Glass's delta 0,347), ДГЕА-С – в 1,27 (Glass's delta 2,429), 17-ОП – в 1,26 (Glass's delta 0,970) на тлі невірогідного підвищення рівня ФСГ в 1,07 (Glass's delta 1,219) та вірогідного збільшення 25(OH)D в 1,94 раза (Glass's delta 5,864).

Вплив на гормональний профіль периферичної крові жінок з КЦ-резистентною формою СПКЯ та ожирінням після проведення ЛОД і після ТВГЛ не має статистично значимих відмінностей.

Застосування розробленої комбінованої методики лікування вказаного контингенту жінок приводить до більш позитивних змін гормонального статусу порівняно тільки з ЛОД або тільки з ТВГЛ, про що свідчить розмір ефекту Glass's delta Т-тесту через місяці після операції: для ЛГ – 4,630 проти 1,309 і 1,120, ЛГ/ФСГ – 2,788 проти 1,808 і 1,962, T_b – 4,174 проти 1,309 і 1,592, ДГЕА-С - 1,759 проти 1,748 і 1,505, АМГ – 2,837 проти 2,750 і 2,442.

5.3. Вплив проведеного лікування на показники вуглеводного, ліпідного та адипокінового метаболізму пацієток з кломіфен-резистентною формою синдрому полікістозних яєчників та ожирінням

Проведення медикаментозної передопераційної підготовки у КЦ-резистентних пацієток з СПКЯ та ожирінням у групі ІІІ привело до покращення показників вуглеводного та ліпідного метаболізму: рівень імунореактивного інсуліну натщесерце став нижчий за вихідний у 1,86 раза ($10,23 \pm 0,26$ μ МО/мл проти $19,02 \pm 0,48$ μ МО/мл, $p < 0,01$, Glass's delta 6,021), глюкози натщесерце – в 1,08 раза ($4,94 \pm 0,13$ ммоль/л проти $5,36 \pm 0,17$ ммоль/л, $p < 0,01$, Glass's delta 0,583), індекс НОМА – у 2,20 раза ($2,24 \pm 0,08$

проти $4,52 \pm 0,18$, $p < 0,01$, Glass's delta $5,0,67$), рівень С-пептиду – у 1,46 раза ($2,96 \pm 0,26$ нг/мл проти $4,31 \pm 0,41$ нг/мл, $p < 0,01$, Glass's delta $0,912$) (рис. 5.10).

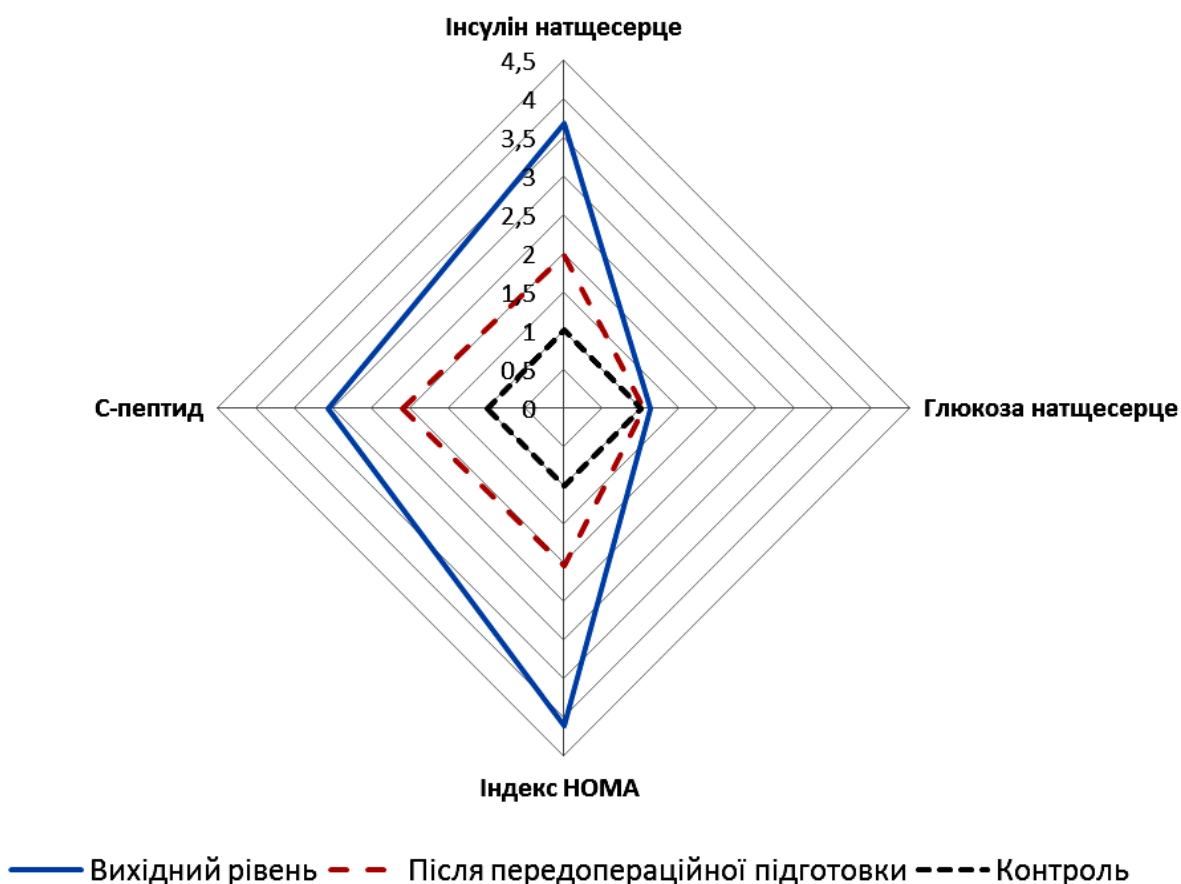


Рисунок 5.10. Рівні показників вуглеводного обміну у групі III відносно контрольних до та після проведення передопераційної підготовки.

Порівняльний аналіз показників вуглеводного обміну пацієток досліджуваних груп з КЦ-резистентною формою СПКЯ і ожирінням до та після проведення оперативного лікування також виявив їх зниження.

Так, рівень імунореактивного інсуліну натщесерце у групі I через 3 місяця після операції був нижче за вихідний в 1,24 раза ($16,05 \pm 0,42$ проти $19,87 \pm 0,71$ $\mu\text{МО/мл}$, $p < 0,01$, Glass's delta $1,559$), у групі II – в 1,26 раза ($15,98 \pm 0,50$ проти $20,09 \pm 0,53$ $\mu\text{МО/мл}$, $p < 0,01$, Glass's delta $1,478$), у групі III – у 3,14 раза ($6,06 \pm 0,28$ проти $19,02 \pm 0,48$ $\mu\text{МО/мл}$, $p < 0,01$, Glass's delta $8,308$) і за безпосередньо передопераційний – в 1,69 раза ($6,06 \pm 0,28$ проти $10,23 \pm 0,26$ $\mu\text{МО/мл}$, $p < 0,01$, Glass's delta $2,673$). Рівень імунореактивного інсуліну

натщесерце через 3 місяця після операції у групі III був менший за такий у групі I у 2,65 рази ($p < 0,01$, Glass's delta 6,404) і за аналогічний у групі II – у 2,64 рази ($p < 0,01$, Glass's delta 6,359). Середня концентрація імунореактивного інсуліну натщесерце через 3 місяця після операції у групах I та II не мала вірогідних відмінностей (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Показники вуглеводного обміну пацієнток досліджуваних груп у динаміці лікування, $M \pm SE$

Група	Час обстеження	Інсулін натщесерце, $\mu\text{МО/мл}$	Глюкоза натщесерце, ммоль/л	Індекс НОМА	С-пептид, нг/мл
I, n=34	1	$19,87 \pm 0,71$ к.,III	$5,43 \pm 0,16$ к.,III	$4,73 \pm 0,16$ к.,III	$4,51 \pm 0,41$ к.,III
	2	$16,05 \pm 0,42$ к.,III,д	$5,23 \pm 0,14$ к.,III	$3,72 \pm 0,14$ к.,III,д	$4,08 \pm 0,14$ к.,III
II, n=31	1	$20,09 \pm 0,53$ к.,III	$5,26 \pm 0,17$ к.,III	$4,69 \pm 0,19$ к.,III	$4,69 \pm 0,49$ к.,III
	2	$15,98 \pm 0,50$ к.,III,д	$5,02 \pm 0,17$ к.,III	$3,53 \pm 0,13$ к.,III,д	$4,21 \pm 0,17$ к.,III
III, n=32	1	$10,23 \pm 0,26$ к.,I,II	$4,94 \pm 0,13$ I,II	$2,24 \pm 0,08$ к.,I,II	$2,96 \pm 0,26$ к.,I,II
	2	$6,06 \pm 0,28$ к.,I,II,д	$4,82 \pm 0,13$ I,II	$1,29 \pm 0,07$ к.,I,II,д	$2,03 \pm 0,07$ к.,I,II,д
K, n=30		$5,17 \pm 0,58$	$4,73 \pm 0,09$	$1,10 \pm 0,12$	$1,41 \pm 0,02$
<p>Примітки: 1. к, I, II, III – вірогідна статистична різниця з показниками контрольної групи, I, II, III ($p < 0,05$);</p> <p>2. д – вірогідна статистична різниця з показниками безпосередньо до операції в динаміці лікування;</p> <p>3. 1, 2 – час обстеження безпосередньо перед операцією, через 3 місяці після операції.</p>					

Через 3 місяці після операції рівень глюкози натщесерце порівняно з передопераційним мав тенденцію до зниження у всіх групах: у групі I він склав $5,23 \pm 0,14$ ммоль/л проти $5,43 \pm 0,16$ ммоль/л до операції ($p > 0,05$, Glass's delta 0,241), у групі II – $5,02 \pm 0,17$ проти $5,26 \pm 0,17$ ммоль/л ($p > 0,05$, Glass's delta 0,258) (див. табл. 5.4). Вміст глюкози натщесерце у групі III при

застосуванні розробленої комбінованої методики лікування безпліддя через 3 місяці після операції був нижче за вихідний в 1,11 раза ($4,82 \pm 0,13$ проти $5,36 \pm 0,17$ ммоль/л, $p < 0,01$, Glass's delta 0,750) і мав тенденцію до зменшення безпосередньо з передопераційним ($4,82 \pm 0,13$ проти $4,94 \pm 0,13$ ммоль/л, $p > 0,05$, Glass's delta 0,167), був менший за такий у групі I у 1,09 раза ($p < 0,04$, Glass's delta 0,569) і статистично не відрізнявся від аналогічного у групі II ($p > 0,05$, Glass's delta 0,278). Вірогідних відмінностей між середніми рівнями глюкози натщесерце через 3 місяці після операції між групами I та II не відмічалось.

Індекс НОМА у пацієток групи I через 3 місяці після операції був нижче за вихідний в 1,27 раза ($3,72 \pm 0,14$ проти $4,73 \pm 0,16$, $p < 0,01$, Glass's delta 1,263), у групі II – в 1,33 раза ($3,53 \pm 0,13$ проти $4,69 \pm 0,19$, $p < 0,01$, Glass's delta 1,589). У групі III через 3 місяці після операції індекс НОМА був менший за вихідний у 3,50 раза ($1,29 \pm 0,07$ проти $4,52 \pm 0,18$, $p < 0,01$, Glass's delta 8,730) і за безпосередньо передопераційний – в 1,74 раза ($1,29 \pm 0,07$ проти $2,24 \pm 0,08$, $p < 0,01$, Glass's delta 2,568). Індекс НОМА через 3 місяці після операції у групі III був менший за такий у групі I в 2,88 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 6,568) і за аналогічний у групі II – в 2,74 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 6,054). Індекс НОМА через 3 місяці після операції у групах I та II не мав вірогідних відмінностей.

Сироватковий рівень С-пептиду у групі I через 3 місяці після операції був нижче за вихідний в 1,11 раза ($4,08 \pm 0,14$ проти $4,51 \pm 0,41$ нг/мл, $p < 0,01$, Glass's delta 0,512). Вміст С-пептиду у групі II через 3 місяці після операції був менше за вихідний в 1,11 раза ($4,21 \pm 0,17$ проти $4,69 \pm 0,49$ нг/мл, $p < 0,01$, Glass's delta 0,500). Сироватковий рівень С-пептиду у групі III через 3 місяці після операції був нижче за вихідний в 3,18 раза ($1,29 \pm 0,07$ проти $4,31 \pm 0,41$ нг/мл, $p < 0,01$, Glass's delta 6,162) і за безпосередньо передопераційний – в 1,74 раза ($1,29 \pm 0,07$ проти $2,24 \pm 0,08$, $p < 0,01$, Glass's delta 2,514). Середня концентрація С-пептиду у сироватці крові через 1 і 3 місяці після операції у групах I, II і III вірогідно не відрізнялася.

Аналіз розміру ефекту Glass's delta Т-тесту для показників вуглеводного обміну в жінок з КЦ-резистентною формою СПКЯ та ожирінням відносно вихідних даних підтвердив переваги застосування саме розробленої комбінованої методики лікування (рис. 5.11).

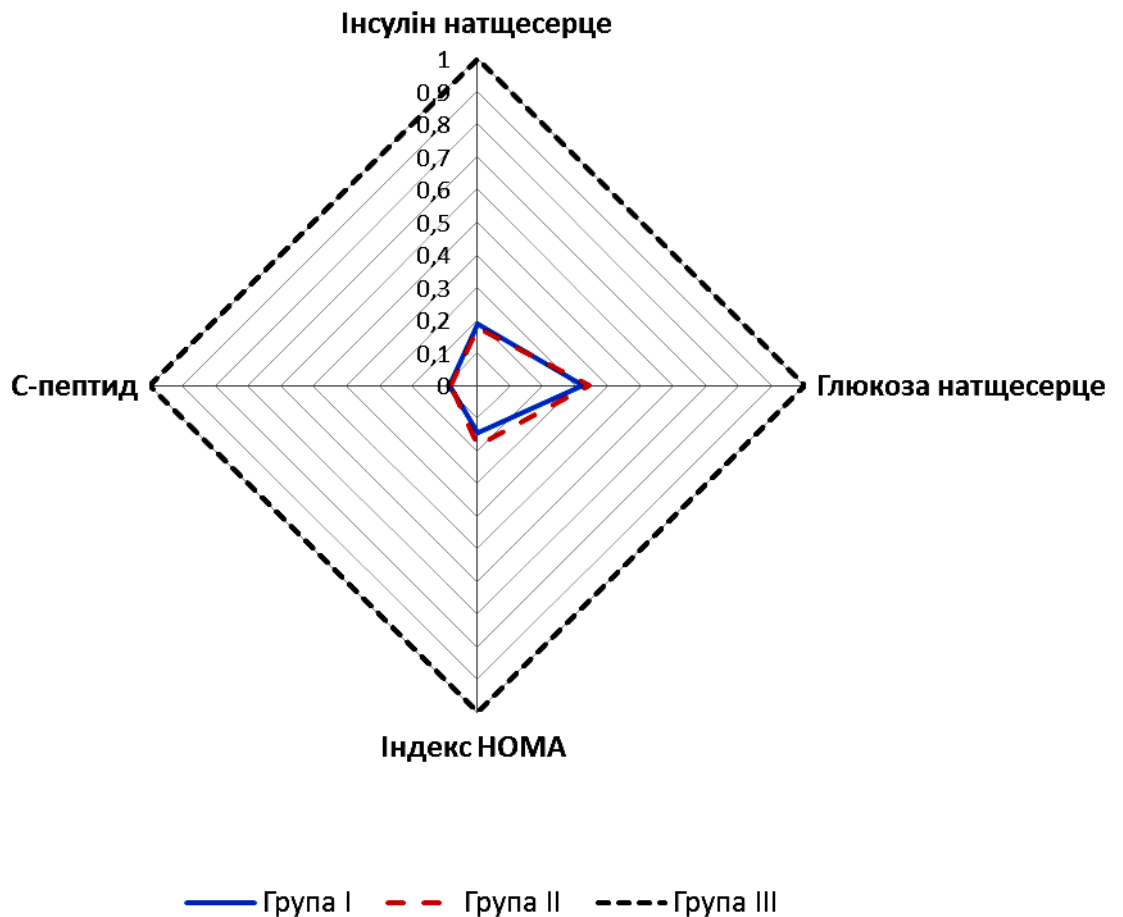


Рисунок 5.11. Розмір ефекту Glass's delta Т-тесту для показників вуглеводного обміну жінок груп I та II через 3 місяці після операції відносно аналогічних даних у групі III, прийнятих за одиницю.

Проведення передопераційної підготовки в жінок групи III знизило вираженість дисліпідемії. Відмічено, що рівень холестерину став нижчий за вихідний у 1,11 раза ($4,93 \pm 0,14$ ммоль/л проти $5,48 \pm 0,15$ ммоль/л, $p < 0,01$, Glass's delta 0,714), вміст ЛПВЩ підвищився в 1,18 раза ($1,32 \pm 0,02$ ммоль/л проти $1,12 \pm 0,02$ ммоль/л, $p < 0,01$, Glass's delta 1,538), рівень ЛПНЩ знизився

у 1,29 раза ($2,95 \pm 0,06$ ммоль/л проти $3,80 \pm 0,06$ ммоль/л, $p < 0,01$, Glass's delta 2,429), рівень тригліцеридів – у 1,16 раза ($1,43 \pm 0,04$ ммоль/л проти $1,66 \pm 0,04$ ммоль/л, $p < 0,01$, Glass's delta 1,150), коефіцієнт атерогенності – у 1,46 раза ($2,72 \pm 0,13$ проти $3,96 \pm 0,17$, $p < 0,01$, Glass's delta 1,699) (рис. 5.12).

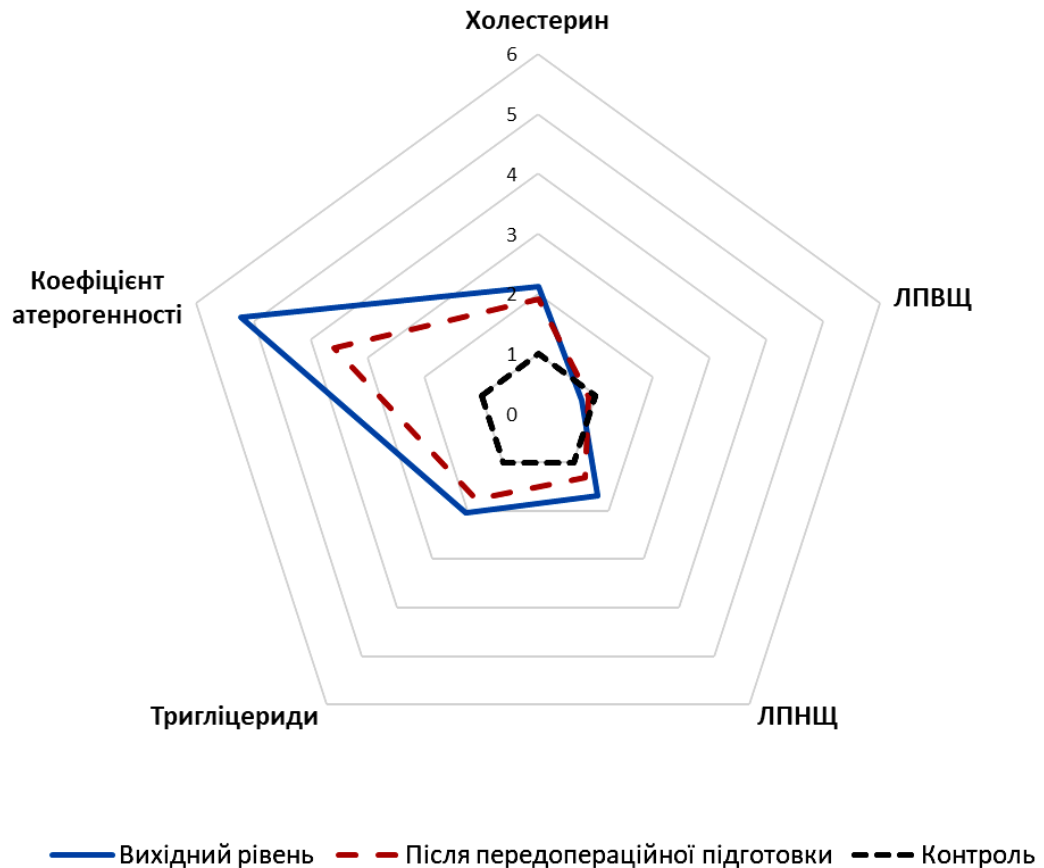


Рисунок 5.12. Рівні показників ліпідного обміну у групі III відносно контрольних до та після проведення передопераційної підготовки.

Вивчення змін ліпідного продемонструвало, що у групі I рівень загального холестерину через 3 місяця після операції був нижче за вихідний в 1,07 раза ($5,25 \pm 0,13$ проти $5,61 \pm 0,13$ ммоль/л, $p < 0,05$, Glass's delta 0,462), у групі II – в 1,08 раза ($5,11 \pm 0,12$ проти $5,54 \pm 0,13$ ммоль/л, $p < 0,02$, Glass's delta 0,632), у групі III – у 1,45 раза ($3,78 \pm 0,14$ проти $5,48 \pm 0,15$ ммоль/л, $p < 0,01$, Glass's delta 2,099) і за безпосередньо передопераційний – в 1,28 раза

($3,78 \pm 0,14$ проти $4,85 \pm 0,15$ ммоль/л, $p < 0,01$, Glass's delta 1,321). Рівень загального холестерину через 3 місяця після операції у групі III був менший за такий у групі I у 1,39 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,815) і за аналогічний у групі II – у 1,35 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,642). Середня концентрація загального холестерину через 3 місяця після операції у групах I та II не мала вірогідних відмінностей (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

**Рівень показників ліпідного обміну пацієнток досліджуваних груп
у динаміці лікування, $M \pm SE$**

Група	Час обстеження	Холестерин, ммоль/л	ЛПВЩ, ммоль/л	ЛПНЩ, ммоль/л	Тригліцериди, ммоль/л	Коефіцієнт атерогенності
I, n=34	1	$5,61 \pm 0,13$ ^{к,III}	$1,11 \pm 0,02$ ^{к,III}	$3,78 \pm 0,06$ ^{к,III}	$1,65 \pm 0,04$ ^{к,III}	$4,14 \pm 1,05$ ^{к,III}
	2	$5,25 \pm 0,13$ ^{к,III,д}	$1,25 \pm 0,02$ ^{к,III,д}	$3,44 \pm 0,06$ ^{к,III,д}	$1,51 \pm 0,04$ ^{к,III,д}	$3,24 \pm 0,14$ ^{к,III,д}
II, n=31	1	$5,54 \pm 0,13$ ^{к,III}	$1,09 \pm 0,03$ ^{к,III}	$3,73 \pm 0,07$ ^{к,III}	$1,62 \pm 0,04$ ^{к,III}	$4,18 \pm 0,17$ ^{к,III}
	2	$5,11 \pm 0,12$ ^{к,III,д}	$1,21 \pm 0,03$ ^{к,III,д}	$3,54 \pm 0,06$ ^{к,III,д}	$1,48 \pm 0,04$ ^{к,III,д}	$3,29 \pm 0,15$ ^{к,III,д}
III, n=32	1	$4,85 \pm 0,15$ ^{к,I,II}	$1,12 \pm 0,02$ ^{к,I,II}	$2,95 \pm 0,06$ ^{к,I,II}	$1,43 \pm 0,20$ ^{к,I,II}	$2,72 \pm 0,13$ ^{к,I,II}
	2	$3,78 \pm 0,14$ ^{к,I,II,д}	$1,39 \pm 0,03$ ^{к,I,II,д}	$2,76 \pm 0,06$ ^{к,I,II,д}	$1,20 \pm 0,04$ ^{к,I,II,д}	$1,75 \pm 0,12$ ^{к,I,II,д}
K, n=30		$2,58 \pm 0,08$	$1,49 \pm 0,04$	$2,24 \pm 0,06$	$0,81 \pm 0,02$	$0,76 \pm 0,07$
Примітки: 1. ^{к, I, II, III} – вірогідна статистична різниця з показниками контрольної групи, I, II, III ($p < 0,05$); 2. ^д – вірогідна статистична різниця з показниками безпосередньо до операції в динаміці лікування; 3. 1, 2 – час обстеження безпосередньо перед операцією, через 3 місяці після операції.						

Через 3 місяці після операції рівень ЛПВЩ порівняно з передопераційним у групі I був вищий у 1,13 раза ($1,25 \pm 0,02$ проти $1,11 \pm 0,02$ ммоль/л, $p < 0,01$, Glass's delta 1,000), у групі II – у 1,13 раза ($1,21 \pm 0,03$ проти $1,09 \pm 0,03$ ммоль/л, $p < 0,01$, Glass's delta 0,800) (див. табл. 5.5). Вміст ЛПВЩ у

групі III при застосуванні розробленої комбінованої методики лікування безпліддя через 3 місяці після операції був більше за вихідний в 1,24 раза ($1,39 \pm 0,03$ проти $1,12 \pm 0,02$ ммоль/л, $p < 0,01$, Glass's delta 1,421) і мав тенденцію до збільшення безпосередньо з передопераційним вмістом ($1,39 \pm 0,03$ проти $1,32 \pm 0,02$ ммоль/л, $p > 0,05$, Glass's delta 0,368), був більший за такий показник у групі I у 1,11 раза ($p < 0,05$, Glass's delta 0,737) і у групі II – у 1,15 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 0,947). Вірогідних відмінностей між середніми рівнями ЛПВЩ через 3 місяці після операції між групами I та II не відмічалось.

Вміст ЛПНЩ у пацієток групи I через 3 місяці після операції був нижче за вихідний в 1,10 раза ($3,44 \pm 0,06$ проти $3,78 \pm 0,06$ ммоль/л, $p < 0,01$, Glass's delta 1,063), у групі II – в 1,05 раза ($3,54 \pm 0,06$ проти $3,73 \pm 0,07$ ммоль/л, $p < 0,01$, Glass's delta 0,543). У групі III через 3 місяці після операції рівень ЛПНЩ був менший за вихідний у 3,50 раза ($2,76 \pm 0,07$ проти $3,80 \pm 0,06$ ммоль/л, $p < 0,01$, Glass's delta 2,811) і за безпосередньо передопераційний – в 1,74 раза ($1,29 \pm 0,07$ проти $2,24 \pm 0,08$ ммоль/л, $p < 0,01$, Glass's delta 0,514). Концентрація ЛПНЩ через 3 місяці після операції у групі III була менша за таку у групі I в 1,24 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,838) і за аналогічну у групі II – в 1,28 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 2,108). Вміст ЛПНЩ через 3 місяці після операції у групах I та II не мав вірогідних відмінностей.

Сироватковий рівень тригліцеридів у групі I через 3 місяці після операції був нижче за вихідний в 1,11 раза ($1,51 \pm 0,04$ проти $1,65 \pm 0,04$ ммоль/л, $p < 0,01$, Glass's delta 0,667). Вміст тригліцеридів у групі II через 3 місяці після операції був менше за вихідний в 1,10 раза ($1,48 \pm 0,04$ проти $1,62 \pm 0,04$ ммоль/л, $p < 0,01$, Glass's delta 0,636). Сироватковий рівень тригліцеридів у групі III через 3 місяці після операції був нижче за вихідний в 1,29 раза ($1,29 \pm 0,04$ проти $1,66 \pm 0,04$ ммоль/л, $p < 0,01$, Glass's delta 1,850) і за безпосередньо передопераційний – в 1,11 раза ($1,29 \pm 0,04$ проти $1,43 \pm 0,04$ ммоль/л, $p < 0,01$, Glass's delta 0,700). Вміст тригліцеридів через 3 місяці після операції у групі III був нижчий за аналогічний у групі I в 1,17 раза ($p < 0,01$,

Glass's delta 1,100) і за аналогічний у групі II – в 1,15 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 0,950). Середня концентрація тригліцеридів у сироватці крові через 1 і 3 місяці після операції у групах I та II вірогідно не відрізнялася.

Через 3 місяці після операції коефіцієнт атерогенності порівняно з передопераційним у групі I був вищий у 1,13 раза ($3,24 \pm 0,14$ проти $4,14 \pm 0,18$, $p < 0,01$, Glass's delta 1,125), у групі II – у 1,13 раза ($3,29 \pm 0,15$ проти $4,18 \pm 0,17$, $p < 0,01$, Glass's delta 1,047) (див. табл. 5.5). Коефіцієнт атерогенності у групі III при застосуванні розробленої комбінованої методики лікування безпліддя через 3 місяці після операції був більше за вихідний в 1,24 раза ($1,75 \pm 0,12$ проти $3,96 \pm 0,17$, $p < 0,01$, Glass's delta 3,299) і безпосередньо з передопераційним вмістом – в 1,24 раза ($1,75 \pm 0,12$ проти $2,72 \pm 0,13$, $p > 0,05$, Glass's delta 1,448), був більший за такий показник у групі I у 1,11 раза ($p < 0,05$, Glass's delta 2,224) і у групі II – у 1,15 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 2,299). Вірогідних відмінностей між значеннями коефіцієнту атерогенності через 3 місяці після операції між групами I та II не відмічалось.

Аналіз розміру ефекту Glass's delta T-тесту для показників ліпідного обміну в жінок з КЦ-резистентною формою СПКЯ та ожирінням відносно вихідних даних також продемонстрував переваги застосування розробленої комбінованої методики лікування (рис. 5.13).

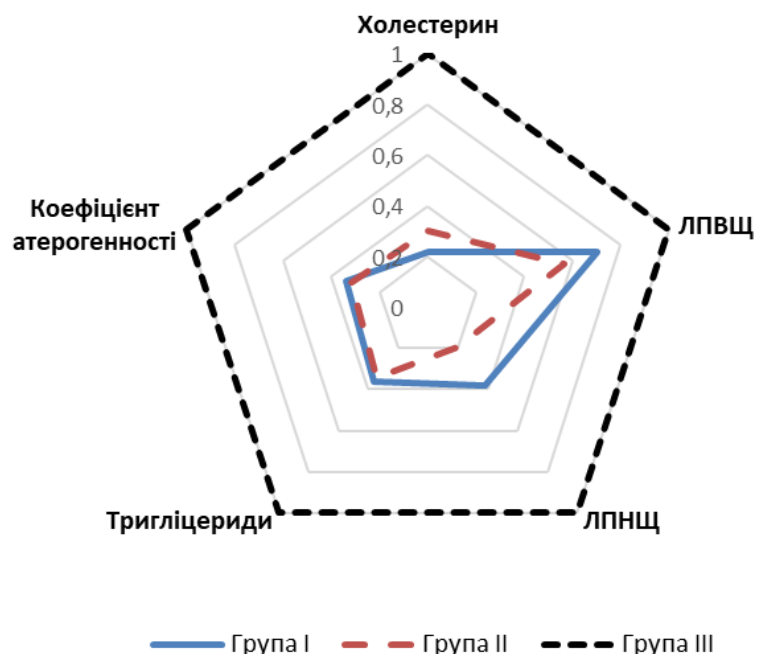


Рисунок 5.13. Розмір ефекту Glass's delta Т-тесту для показників ліпідного обміну жінок груп I та II через 3 місяці після операції відносно аналогічних даних у групі III, прийнятих за одиницю.

Під впливом проведеної передопераційної підготовки у обстежених жінок групи III зменшилися прояви дисадипокінемії: адипонектин підвищився в 3,02 раза ($10,95 \pm 0,52$ проти $3,51 \pm 0,52$ $\mu\text{г/мл}$, $p < 0,01$, Glass's delta 2,548), вісфатин – в 3,27 раза ($14,93 \pm 0,60$ проти $4,56 \pm 0,62$ $\mu\text{г/мл}$, $p < 0,01$, Glass's delta 3,050), оментин – в 1,18 раза ($279,89 \pm 27,63$ проти $237,62 \pm 33,28$ $\mu\text{г/мл}$, $p < 0,01$, Glass's delta 0,270) на тлі зниження продукції лептину у 1,55 раза ($24,12 \pm 2,02$ проти $37,41 \pm 3,66$ нг/мл , $p < 0,01$, Glass's delta 1,637) і васпіну – в 1,29 раза ($413,72 \pm 70,32$ проти $532,27 \pm 74,55$ пг/мл , $p < 0,01$, Glass's delta 0,298) (рис. 5.14).

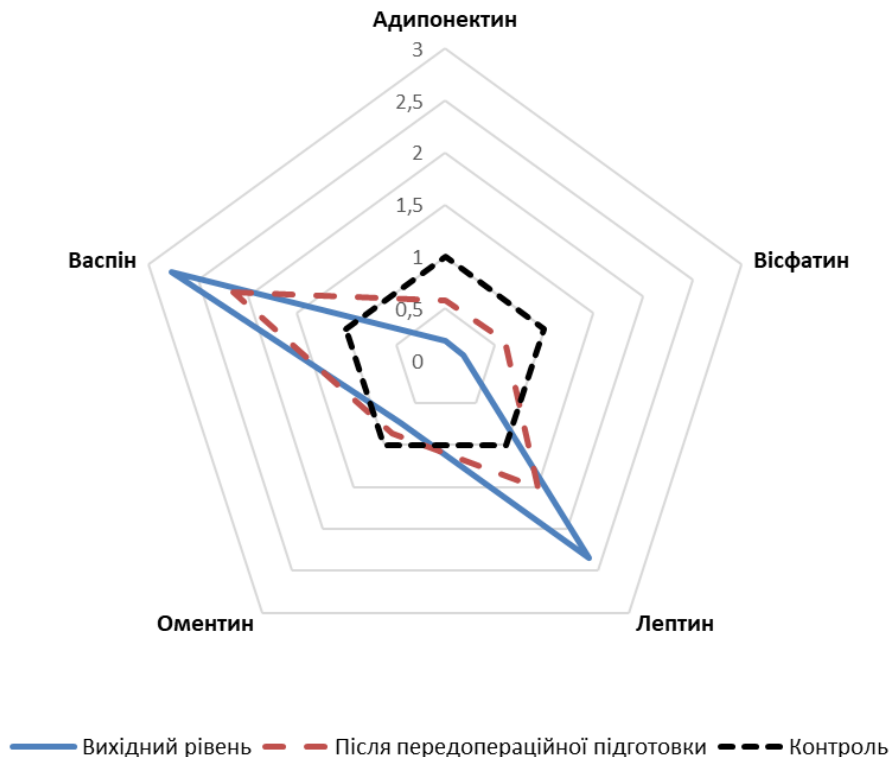


Рисунок 5.14. Рівні адипокінів у групі III відносно контрольних до та після проведення передопераційної підготовки.

Порівняльний аналіз виявив, що у групі I рівень адипонектину через 3 місяця після операції був нижче за вихідний 2,48 раза ($7,71 \pm 1,03$ проти $3,11 \pm 0,47$ $\mu\text{г/мл}$, $p < 0,01$, Glass's delta 0,763), у групі II – в 2,12 раза ($7,62 \pm 0,47$ проти $3,59 \pm 0,55$ $\mu\text{г/мл}$, $p < 0,02$, Glass's delta 1,556), у групі III – у 4,09 раза ($14,37 \pm 0,50$ проти $3,51 \pm 0,52$ $\mu\text{г/мл}$, $p < 0,01$, Glass's delta 3,851) і за безпосередньо передопераційний – в 1,31 раза ($14,37 \pm 0,50$ проти $10,95 \pm 0,52$ $\mu\text{г/мл}$, $p < 0,01$, Glass's delta 1,213). Рівень адипонектину через 3 місяця після операції у групі III був більший за такий у групі I у 1,81 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 2,362) і за аналогічний у групі II – у 1,31 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 2,394). Середня концентрація адипонектину через 3 місяця після операції у групах I та II не мала вірогідних відмінностей (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Рівень сироваткових адипокінів у пацієнтів досліджуваних груп в динаміці лікування, $M \pm SE$

Гру-па	Час обстеження	Адипонектин, $\mu\text{г/мл}$	Вісфатин, $\mu\text{г/мл}$	Лептин, нг/мл	Оментин, нг/мл	Васпін, пг/мл
I, n=34	1	$3,11 \pm 0,47$ ^{к,III}	$4,19 \pm 0,63$ ^{к,III}	$37,36 \pm 4,06$ ^{к,III}	$238,11 \pm 28,41$ ^к	$533,37 \pm 63,65$ ^{к,III}
	2	$7,71 \pm 1,03$ ^{к,III,д}	$7,81 \pm 0,59$ ^{к,III,д}	$29,40 \pm 3,72$ ^{к,III,д}	$251,90 \pm 25,91$ ^к	$461,21 \pm 57,32$ ^{к,III,д}
II, n=31	1	$3,59 \pm 0,55$ ^{к,III}	$4,73 \pm 0,67$ ^{к,III}	$38,87 \pm 2,97$ ^{к,III}	$231,24 \pm 35,68$ ^к	$517,98 \pm 79,93$ ^{к,III}
	2	$7,62 \pm 0,47$ ^{к,III,д}	$8,01 \pm 0,66$ ^{к,III,д}	$31,10 \pm 2,37$ ^{к,III,д}	$257,14 \pm 24,14$ ^к	$437,75 \pm 50,98$ ^{к,III,д}
III, n=32	1	$10,95 \pm 0,52$ ^{к,I,II}	$14,93 \pm 0,60$ ^{к,I,II}	$24,12 \pm 2,02$ ^{к,I,II}	$279,89 \pm 27,63$ ^к	$413,72 \pm 70,32$ ^{к,I,II}
	2	$14,37 \pm 0,50$ ^{к,I,II,д}	$17,64 \pm 0,50$ ^{к,I,II,д}	$19,85 \pm 1,87$ ^{к,I,II,д}	$299,60 \pm 22,58$ ^к	$366,42 \pm 53,66$ ^{к,I,II,д}
K, n=30		$18,98 \pm 1,16$	$24,66 \pm 1,45$	$15,96 \pm 0,70$	$321,74 \pm 19,71$	$192,66 \pm 11,80$

Примітки: 1.^{к, I, II, III} – вірогідна статистична різниця з показниками контрольної групи, I, II, III ($p < 0,05$); 2.^д – вірогідна статистична різниця з показниками безпосередньо до операції в динаміці лікування; 3. 1, 2 – час обстеження безпосередньо перед операцією, через 3 місяці після операції.

Через 3 місяці після операції рівень вісфатину порівняно з передопераційним у групі I був вищий у 1,86 раза ($7,81 \pm 0,59$ проти $4,19 \pm 0,63$ $\mu\text{г/мл}$, $p < 0,01$, Glass's delta 1,055), у групі II – у 1,69 раза ($8,01 \pm 0,66$ проти $4,73 \pm 0,67$ $\mu\text{г/мл}$, $p < 0,01$, Glass's delta 0,866) (див. табл. 5.6). Вміст вісфатину у групі III при застосуванні розробленої комбінованої методики лікування безпліддя через 3 місяці після операції був більше за вихідний в 3,87 раза ($17,64 \pm 0,50$ проти $4,56 \pm 0,62$ $\mu\text{г/мл}$, $p < 0,01$, Glass's delta 4,589) і з безпосередньо з передопераційним вмістом – в 1,18 раза ($17,64 \pm 0,50$ проти $14,93 \pm 0,60$ $\mu\text{г/мл}$, $p < 0,01$, Glass's delta 0,951), був більший за такий показник у групі I у 2,26 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 3,449) і у групі II – у 2,20 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 3,379). Вірогідних відмінностей між середніми рівнями вісфатину через 3 місяці після операції між групами I та II не відмічалось.

Вміст лептину у пацієток групи I через 3 місяці після операції був нижче за вихідний в 1,27 раза ($29,40 \pm 3,72$ проти $37,36 \pm 4,06$ нг/мл , $p < 0,01$, Glass's delta 0,367), у групі II – в 1,25 раза ($31,10 \pm 2,37$ проти $38,87 \pm 2,97$ нг/мл , $p < 0,01$, Glass's delta 0,588) (див. табл. 5.6). У групі III через 3 місяці після операції рівень лептину був менший за вихідний у 1,88 раза ($19,85 \pm 1,87$ проти $37,41 \pm 3,66$ нг/мл , $p < 0,01$, Glass's delta 1,657) і за безпосередньо передопераційний – в 1,22 раза ($19,85 \pm 1,87$ проти $24,12 \pm 2,02$ нг/мл , $p < 0,01$, Glass's delta 0,403). Концентрація лептину через 3 місяці після операції у групі III була менша за таку у групі I в 1,48 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 0,901) і за аналогічну у групі II – в 1,57 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,061). Вміст лептину через 3 місяці після операції у групах I та II не мав вірогідних відмінностей.

Сироватковий рівень оментину через 3 місяці після операції мав тенденцію до збільшення відносно вихідного рівня у групі I ($251,90 \pm 25,21$

проти $238,11 \pm 28,41$ нг/мл, $p > 0,05$, Glass's delta 0,091), у групі II ($257,14 \pm 34,14$ проти $231,24 \pm 35,68$ нг/мл, $p > 0,05$, Glass's delta 0,136), у групі III ($299,60 \pm 26,58$ проти $237,62 \pm 33,28$ нг/мл, $p > 0,05$, Glass's delta 0,412) і у групі III за безпосередньо передопераційний рівень ($299,60 \pm 26,58$ проти $279,89 \pm 27,63$ нг/мл, $p > 0,05$, Glass's delta 0,131) (див. табл. 5.6). Середня концентрація оментину у сироватці крові через 1 і 3 місяці після операції у групах I, II і III вірогідно не відрізнялася.

Через 3 місяці після операції вміст васпіну порівняно з передопераційним у групі I був нижчий у 1,16 раза ($461,21 \pm 57,32$ проти $533,37 \pm 63,65$ нг/мл, $p < 0,01$, Glass's delta 1,128), у групі II – у 1,18 раза ($437,75 \pm 50,98$ проти $517,98 \pm 79,93$, $p < 0,01$, Glass's delta 1,117) (див. табл. 5.5). Рівень васпіну у групі III при застосуванні розробленої комбінованої методики лікування безпліддя через 3 місяці після операції був менше за вихідний в 1,46 раза ($366,42 \pm 53,66$ проти $532,27 \pm 74,55$ нг/мл, $p < 0,01$, Glass's delta 2,198) і безпосередньо з передопераційним вмістом – в 1,13 раза ($366,42 \pm 53,66$ проти $413,72 \pm 70,32$ нг/мл, $p < 0,01$, Glass's delta 1,012), був менший за аналогічний показник у групі I у 1,26 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 2,224) і у групі II – у 1,19 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,987). Вірогідних відмінностей між рівнями вісфатину через 3 місяці після операції між групами I та II не відмічалось.

Аналіз розміру ефекту Glass's delta Т-тесту для рівнів адипокінів в жінок з КЦ-резистентною формою СПКЯ та ожирінням відносно вихідних даних продемонстрував відсутність розміру ефекту при використанні при хірургічному лікуванні ЛОД і ТВГЛ, а також переваги застосування розробленої комбінованої методики лікування (рис. 5.15).



Рисунок 5.15. Розмір ефекту Glass's delta T-тесту для рівнів адипокінів груп I та II через 3 місяці після операції відносно аналогічних даних у групі III, прийнятих за одиницю.

Таким чином, аналіз розміру ефекту Glass's delta T-тесту для показників, вуглеводного, ліпідного і адипокінового обміну в жінок з КЦ-резистентною формою СПКЯ та ожирінням відносно вихідних даних продемонстрував відсутність розміру ефекту при використанні під час хірургічного лікування ЛОД і ТВГЛ, а також переваги застосування розробленої комбінованої методики лікування. Доведено, що застосування розробленої комбінованої методики лікування у вказаного контингенту жінок приводить до більш позитивних змін вуглеводного статусу порівняно тільки з ЛОД або тільки з ТВГЛ, про що свідчить розмір ефекту Glass's delta T-тесту через 3 місяці після операції: для імунореактивного інсуліну – 6,404 проти 1,559 і 1,478, для глюкози натщесерце – 0,750 проти 0,241 і 0,258, для індексу НОМА – 6,568 проти 1,263 і 1,589, для С-пептиду – 6,162 проти 0,512 і 0,500; ліпідного метаболізму: для загального холестерину – 1,815 проти 0,462 і 0,632, для ЛПВЩ – 1,421 проти 1,000 і 0,800, для ЛПНЩ – 2,811 проти 1,063 і 0,543, для тригліцеридів – 1,850 проти 0,667 і 0,636, для коефіцієнту атерогенності – 3,229 проти 1,125 і 1,047; адипокінового метаболізму: для

адипонектину – 3,851 проти 0,763 і 1,556, для вісфатину – 4,589 проти 1,055 і 0,866, для лептину – 1,657 проти 0,367 і 0,588, для оментину – 0,412 проти 0,091 і 0,136, для васпіну – 2,198 проти 1,128 і 1,117.

5.4. Клінічні результати

Середня тривалість оперативного втручання шляхом ЛОД сягала $33,06 \pm 1,14$ хв., тоді як шляхом ТВГЛ у групі II – $29,71 \pm 1,03$ хв. ($p < 0,03$, Glass's delta 0,585) і у групі III – $28,16 \pm 0,82$ хв. ($p < 0,01$, Glass's delta 1,052). Середня кількість днів перебування в стаціонарі після операції відповідно склала $2,06 \pm 0,04$ днів, $1,06 \pm 0,04$ днів ($p < 0,01$, Glass's delta 4,000) і $1,03 \pm 0,03$ днів ($p < 0,01$, Glass's delta 5,722) (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

Результати оперативного втручання у досліджуваних групах

Група	Тривалість оперативного втручання, хв.	Середня тривалість перебування в стаціонарі після операції, дні	Ускладнення, n (%)
I	$33,06 \pm 1,14$ ^{II,III}	$2,06 \pm 0,04$ ^{II,III}	14 (41,18) ^{II,III}
II	$29,71 \pm 1,03$ ^I	$1,06 \pm 0,04$ ^I	0 (0,00) ^I
III	$28,16 \pm 0,82$ ^I	$1,03 \pm 0,03$ ^I	0 (0,00) ^I

Примітка. I, II, III – статистично значима різниця з показниками груп I, II, III ($p < 0,05$).

У жодної з пацієток з ТВГЛ не виникало необхідності конверсії до стандартної лапароскопії або лапаротомії, у пацієток з ЛОД – до лапаротомії. У прооперованих пацієток з ТВГЛ не було ускладнень, 41,18 % (14) пацієток групи I ($p_{I-II} < 0,01$, $p_{I-III} < 0,01$) у післяопераційному періоді відмічали відчуття підпирання в епігастрії, біль у правій підключичній області, незначне утруднення при вдиху і у 35,29 % (12) спостерігали явища підшкірної емфіземи ($p_{I-II} < 0,01$, $p_{I-III} < 0,01$).

Питома вага відновлення регулярного менструального циклу становила у групі I – 85,29 % (29), у групі II – 80,65 % (25) і у групі III – 90,63 % (29) і не мала вірогідних відмінностей між групами. Овуляторна функція відновилася після ЛОД у 55,88 % (19), після ТВГЛ – у 58,06 % (18) та після запропонованої методики (передопераційної підготовки і ТВГЛ) – у 81,25 % (26) (ВШ_{III-I} 3,42, 95 % ДІ 1,12-10,45; ВШ_{III-II} 3,13, 95 % ДІ 1,00-9,77) (рис. 5.16), вагітність протягом року настала відповідно у 32,35 % (11) пацієнток, у 32,26 % (10) і у 62,50 % (20) (ВШ_{III-I} 3,49, 95 % ДІ 1,26-9,61; ВШ_{III-II} 3,50, 95 % ДІ 1,24-9,89). Вагітність завершилася викиднем у I групі у 11,76 % (4) жінок, у II групі – у 9,68 % (3), у III групі – у 3,13 % (1) ($p_{III-I} > 0,05$, $p_{III-II} > 0,05$, $p_{I-II} > 0,05$), пологами відповідно – у 20,59 % (7) осіб, у 22,58 % (7), у 19 (59,38 %) (ВШ_{III-I} 5,64, 95 % ДІ 1,90-16,77; ВШ_{III-II} 5,01, 95 % ДІ 1,67-15,03) (рис. 5.17).

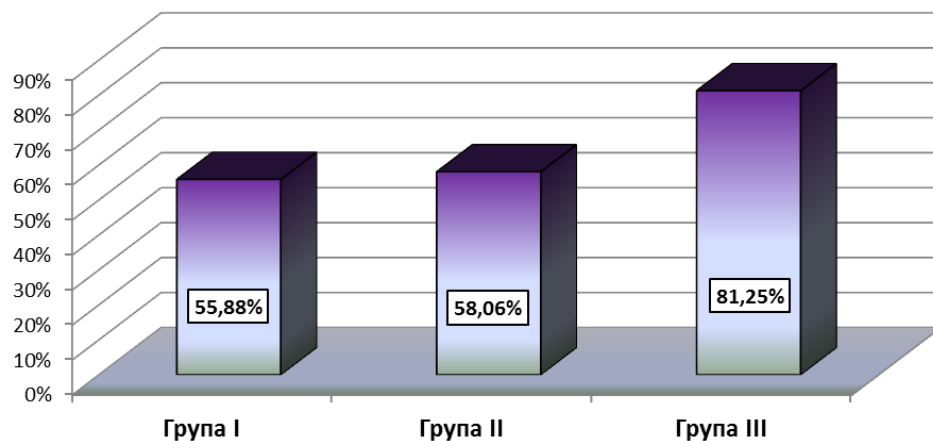


Рисунок 5.16. Питома вага відновлення овуляторної функції у прооперованих групах пацієнток.

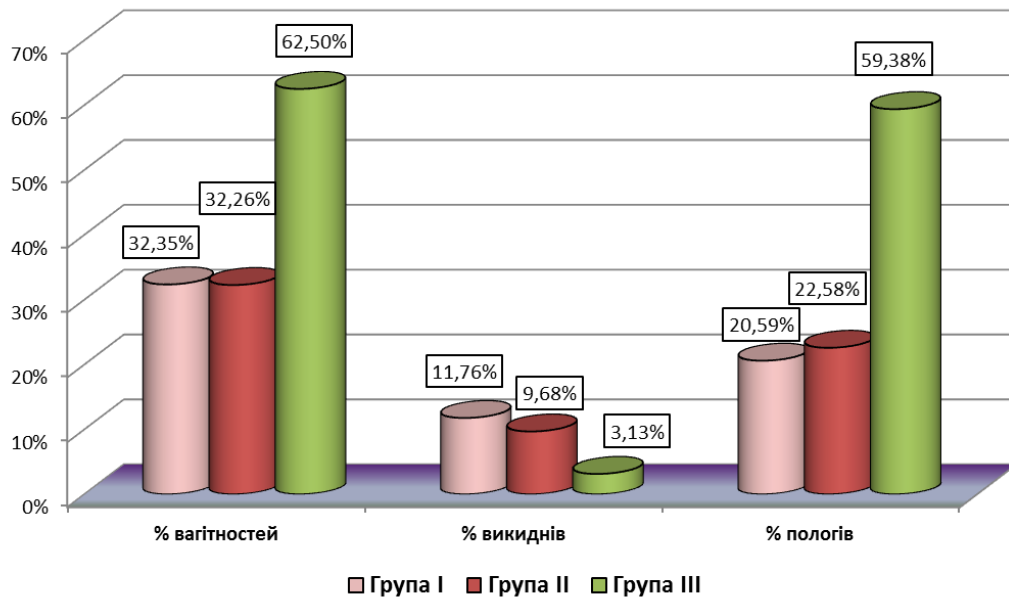


Рисунок 5.17. Питома вага настання вагітностей, викиднів і пологів у досліджуваних групах пацієнток протягом року після оперативного втручання.

Таким чином, середня тривалість оперативного втручання шляхом ТВГЛ і за розробленою комбінованою методикою була менша за аналогічну при ЛОД в 1,11 раза ($p < 0,03$, Glass's delta 0,585) і в 1,17 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,052), середня кількість днів перебування в стаціонарі після операції – в 1,94 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 4,000) і в 2,0 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 5,722).

Питома вага відновлення регулярного менструального циклу не мала вірогідних відмінностей при застосуванні використаних методик лікування. Відновлення овуляторної функції після запропонованої методики лікування було частішим порівняно з таким після ЛОД у 1,45 раза (ВШ 3,42, 95 % ДІ 1,12-10,45) і після тільки ТВГЛ – у 1,40 раза (ВШ 3,13, 95 % ДІ 1,00-9,77), настання вагітності протягом року – відповідно у 2,02 раза (ВШ 3,49, 95 % ДІ 1,26-9,61) і у 1,94 раза (ВШ 3,50, 95 % ДІ 1,24-9,89), питома вага пологів більша – у 2,88 раза (ВШ 5,64, 95 % ДІ 1,90-16,77) і у 2,63 раза (ВШ 5,01, 95 % ДІ 1,67-15,03).

Матеріали розділу представлені в друкованих працях [168-172] :

1. Чайка В.В. Сучасна роль дрилінгу яєчників шляхом трансвагінальної гідролaparоскопії при хірургічній стимуляції овуляції у безплідних жінок з синдромом полікістозних яєчників та ожирінням. Вісник морської медицини. 2019;2(83):48-53.

2. Чайка В.В. Вплив трансвагінального гідролaparоскопічного оваріального дрилінгу на гормональний профіль пацієток з кломіфен-резистентною формою синдрому полікістозних яєчників та ожирінням. Вісник морської медицини. 2019;3(84):76-81.

3. Чайка В.В. Досвід хірургічної стимуляції овуляції у безплідних жінок з синдромом полікістозних яєчників та ожирінням. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Рівне: ПП Естери, 2019;1(43): 119-124.

4. Камінський В.В, Жихарський Р.В, Чайка В.В. Трансвагінальна гідролaparоскопія у відновленні репродуктивної функції у хворих на ожиріння та СПКЯ. Тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології : від науки до практики». 29-30 листопада 2018 року, м. Яремче. ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», 2018. С. 20.

5. Чайка В.В. Досвід трансвагінальної гідролaparоскопії при проведенні хірургічної стимуляції овуляції у жінок з синдромом полікістозних яєчників і надлишковою масою тіла. Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. Чернівці: Медуніверситет, 2019. С. 145-147.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

СПКЯ характеризується наявністю двох з трьох симптомів: гіперандрогенізм, оліго- або ановуляція та полікістозні яєчники [47]. Це один з найпоширеніших репродуктивних ендокринних розладів у жінок. Жінки з СПКЯ мають порушення регуляції менструального циклу, гіперандрогенні дерматопатії (гірсутизм, акне, алопеція, себорея), біохімічну гіперандрогенію, ановуляцію і у половині випадків – ожиріння. Оліго- та ановуляція, гіперандрогенія ведуть до безпліддя та інших репродуктивних порушень [168]. У цій групі для індукції овуляції пацієнткам рекомендується проходити 3-6 циклів контрольованої стимуляції яєчників КЦ або гонадотропінами. Однак деякі жінки не реагують на гормональне лікування. Вважається, що у випадках безпліддя у КЦ-резистентних пацієток слід розглядати хірургічну стимуляцію овуляції [170].

Хірургічна стимуляція овуляції у вигляді ЛОД може бути другою лінією терапії безпліддя для жінок з СПКЯ, які є КЦ-резистентними, з ановуляторним безпліддям та без інших факторів безпліддя. Вагоме значення має той факт, що СПКЯ часто характеризується наявністю надлишкової ваги або ожиріння. При ожирінні виникають технічні труднощі при виконанні трансабдомінального ЛОД, пов'язані з тим, що у пацієнтів збільшується відстань між шкірою і апоневрозом, апоневрозом і очеревиною, змінюється співвідношення між пупком і біфуркацією аорти, потрібні спеціальні троакари, є ризики при накладанні карбоксиперитонеуму, поміщенні хворої у положення Тренделенбурга [168].

Тому метою представленої роботи стало підвищити ефективність та безпечність відновлення репродуктивної функції жінок з КЦ-резистентною формою СПКЯ та ожирінням шляхом вивчення особливостей гормонального статусу, вуглеводного та ліпідного обмінів і розробки методики комбінованого лікування з проведенням комплексної передопераційної

підготовки та застосуванням трансвагінального гідролапароскопічного оваріального дрільнгу.

Для рішення поставленої мети була здійснена клінічна характеристика груп, доведена їх однорідність, визначені особливості гормонального статусу пацієток з КЦ-резистентною формою СПКЯ та ожирінням, виявлені особливості порушень вуглеводного та ліпідного обміну, досліджений вміст адипокінів у сироватці периферичної крові, встановлені кореляційні взаємозв'язки між отриманими показниками; проведений порівняльний аналіз результативності виконання в жінок з КЦ-резистентною формою СПКЯ та ожирінням оваріального дрільнгу шляхом трансабдомінальної лапароскопії та трансвагінальної гідролапароскопії; розроблена комбінована методика лікування безпліддя в жінок з КЦ-резистентною формою СПКЯ та ожирінням з проведенням комплексної передопераційної підготовки та виконанням трансвагінального гідролапароскопічного оваріального дрільнгу, оцінений її вплив на показники гормонального статусу, вуглеводного та ліпідного обміну та на відновлення менструальної, овуляторної та репродуктивної функції.

Дослідження складалося з чотирьох етапів.

На першому етапі проведено комплексне обстеження 97 пацієток групи СПКЯ з безпліддям на тлі ожиріння та КЦ-резистентної форми СПКЯ, встановлені характерні особливості гормонального статусу, вуглеводного та ліпідного обміну.

Вік обстежених жінок коливався від 22 до 35 років і в середньому склав: у групі з СПКЯ – $27,06 \pm 0,28$ років, у тому числі: у групі I – $27,21 \pm 0,41$, у групі II – $26,90 \pm 0,64$, у групі III – $27,06 \pm 0,43$ років, у контрольній групі – $26,93 \pm 0,58$ років, статистично значимо між групами не відрізнявся.

При аналізі розподілу жінок в групах по вікових категоріях виявлено, що 62,89 % жінок з СПКЯ і 53,33 % осіб контрольної групи ($p > 0,05$) відносилися до вікової категорії 26-30 років, відповідно 24,74 % і 30,00 %

пацієток ($p > 0,05$) – до вікової категорії 19-25 років, 12,37 % і 96,67 % осіб ($p > 0,05$) – до вікової категорії 31-35 років.

78,35 % жінок з СПКЯ і 86,67 % осіб контрольної групи мешкали у місті, відповідно 21,65 % (ВШ 13,10 [6,61-25,94]) і 13,33 % (ВШ 42,25 [9,53-187,23]) пацієток були сільськими жительками.

Досліджувані групи були гомогенні за соціально-економічним статусом. Службовцями були 50,52 % жінок в групі з СПКЯ і 43,33 % в групі К ($p > 0,05$), домогосподарками – 35,05 % і 30,00 % ($p > 0,05$), робочими – 9,28 % і 20,00 % ($p > 0,05$), студентками – 5,15 % і 6,67 % ($p > 0,05$).

Дослідження антропометричних даних жінок з СПКЯ та ожирінням показало, що розподіл показників росту, маси, ІМТ не мав статистично значимих розходжень. У той же час, середня маса пацієток з СПКЯ ($95,93 \pm 1,14$ кг) перевищувала аналогічну в контрольній групі ($57,57 \pm 1,17$ кг) в 1,67 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 5,994), ІМТ ($36,20 \pm 0,44$ проти $21,80 \pm 0,44$ кг/м²) – в 1,66 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 5,926).

Обвід талії, стегон та їх співвідношення у пацієток обстежених груп з СПКЯ вірогідно не відрізнялися. Але, обвід талії пацієток з СПКЯ ($96,47 \pm 1,05$ см) був більше за такий у жінок контрольної групи ($68,33 \pm 0,48$ см) в 1,41 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 10,823), обвід стегон ($105,06 \pm 0,84$ проти $91,00 \pm 0,72$ см) – в 1,15 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 26,569), а співвідношення обвід талії / обвід стегон ($91,00 \pm 0,72$ проти $0,75 \pm 0,01$) – в 1,22 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 3,400).

Розподіл обстежених пацієток за співвідношенням обвід талії / обвід стегон в групах з СПКЯ був гомогенним. У 90,32 % жінок з СПКЯ це співвідношення було більше за 0,8, у 9,68 % осіб – від 0,7 до 0,8. У контрольній групі співвідношення обвід талії / обвід стегон у 13,33 % випадків було менше за 0,7, у 70,00 % осіб – від 0,7 до 0,8, у 16,67 % жінок – більше за 0,8.

Жінки з КЦ-резистентною формою СПКЯ та ожирінням мали надлишковий ріст волосся у всіх зонах «гормональної» шкали Феррімана-Галвея порівняно з обстеженими контрольної групи, середнє гірсутне число ($10,65 \pm 0,26$ бала) перевищувало таке в контрольній групі ($2,63 \pm 0,31$ бала) в 4,04 рази ($p < 0,01$, Glass's delta 4,690). Ріст волосся в жінок з СПКЯ у зонах А, В, С, D, Е, F, G, Н, І вірогідно не відрізнявся і перевершував такий у пацієток контрольної групи в середньому: у зоні А – в 2,13, В – в 3,55, С – в 3,15, D – в 2,90, Е – в 3,02, F – в 7,47, G – в 4,26, Н – в 6,29, І – в 9,40 рази, тобто найбільш характерною для обстежених жінок з СПКЯ була наявність надлишкового росту пушкового волосся в зонах попереку, спини, плеча і задньої поверхні стегон.

Дослідження менструальної функції виявило, що середній вік менархе у пацієток з СПКЯ ($13,13 \pm 0,13$ року) вірогідно перевищував такий у контролі ($12,57 \pm 0,16$ року) ($p < 0,01$, Glass's delta 0,622). У більшості пацієток з СПКЯ менструації були нерегулярними, у зв'язку з чим середня кількість менструальних циклів за останній рік склала $6,65 \pm 0,28$ і була менше за таку у контролі ($12,77 \pm 0,15$) в 1,80 рази ($p < 0,01$, Glass's delta 7,286). Затримка менструації в жінок з СПКЯ варіювала від 0 до 1 095 днів, в середньому склала $102,90 \pm 13,90$ днів, у групі І – $164,56 \pm 51,47$ днів, у групі ІІ – $102,90 \pm 24,59$ днів, у групі ІІІ – $138,41 \pm 51,47$ днів і вірогідно між групами не відрізнялася. Тривалість менструальної кровотечі у групі з СПКЯ ($6,10 \pm 0,08$ днів) перевищувала аналогічну у контрольній групі ($5,37 \pm 0,23$) в 1,14 рази ($p < 0,01$, Glass's delta 0,584). Середня тривалість менструального циклу у групі з СПКЯ ($48,74 \pm 3,27$ дня) була більша за таку у контрольній групі ($28,70 \pm 0,34$ дня) в 1,70 рази ($p < 0,01$, Glass's delta 10,774).

У всіх пацієток контрольної групи менструальні цикли були овуляторними, що було підтверджено графіками базальної температури і тестами на овуляцію, тоді як у пацієток з СПКЯ менструальні цикли в переважній більшості були ановуляторними. Характер менструацій за

вираженістю больового синдрому і кількістю втрачаємої крові в групах вірогідно не розрізнявся.

Болісні менструації реєструвалися у 25,81 % жінок з СПКЯ і у 20,00 % ($p > 0,05$) обстежених групи контролю, мізерні менструації – відповідно у 6,45 % і 3,33 % ($p > 0,05$), помірні – у 61,29 % і у 73,33 % ($p > 0,05$), рясні – у 32,26 % і у 23,33 % ($p > 0,05$).

Середній вік початку статевого життя вірогідно не відрізнявся в обстежених жінок і склав у групі з СПКЯ $18,15 \pm 0,21$ років, в контролі – $18,23 \pm 0,33$ років ($p > 0,05$).

Усі обстежені жінки з СПКЯ страждали на первинне безпліддя. Тривалість безпліддя варіювала від 1 до 14 років, вірогідно не відрізнялася між групами обстежених жінок і склала: у групі з СПКЯ – $6,24 \pm 0,31$ років, у групі I – $6,56 \pm 0,51$ років, у групі II – $6,13 \pm 0,60$ років, у групі III – $6,00 \pm 0,54$ років. З приводу безпліддя пацієнтки проходили курси протизапального лікування за місцем спостереження, а також стимуляцію овуляції КЦ, до якого були резистентні.

За даними метросальпінгографії, прохідність труб обстежуваних пацієнток не була порушена.

Аналіз інфекційного анамнезу показав, що 49,48 % хворих на СПКЯ раніше мали уrogenітальні інфекції, тоді як у контрольній групі – 6,90 % пацієнток ($p < 0,01$, ВШ 13,71 [3,10-60,78]). Серед інфекцій переважали інфекції, які були викликані умовно-патогенними мікроорганізмами, в першу чергу грибами *Candida spp.* Хламідіоз зустрічався раніше у 4,12 % ($p > 0,05$) жінок з СПКЯ, уреapлазмоз – у 9,28 % ($p > 0,05$), бактеріальний вагіноз – у 17,53 % ($p > 0,05$), аеробний вагініт – у 8,25 % ($p > 0,05$), трихомоніаз – у 2,06 % ($p > 0,05$), вагінальний кандидоз – у 26,80 % ($p < 0,01$, ВШ 10,62 [1,38-81,96]). Всі інфіковані пацієнтки були сановані за місцем спостереження або перед початком лікування. При проведенні контрольного обстеження у всіх пацієнток не були виявлені уrogenітальні інфекції.

Аналіз гінекологічної захворюваності виявив, що переважна більшість пацієнок з СПКЯ і ожирінням мали порушення менструального циклу у вигляді не регулярних менструацій або аменореї. Інші гінекологічні захворювання в анамнезі спостерігалися у групі з СПКЯ у 54,64%) жінок, у контрольній групі – у 20,00 % пацієнок ($p < 0,01$, ВШ 4,82 [1,81-12,84]). У 26,80 % пацієнок з СПКЯ реєструвалася доброякісна патологія шийки матки ($p > 0,05$), у 10,31 % – гіперплазія ендометрія ($p > 0,05$), у 13,40 % – поліп ендометрія ($p < 0,03$), у 23,71 % – сальпінгоофорит ($p < 0,01$).

У 10,31 %, $p > 0,05$) пацієнок з СПКЯ була в анамнезі апендектомія, у 23,71 % ($p < 0,01$) – тонзилектомія, у контролі відповідно – у 6,67 % і у 3,33 % осіб.

Вивчення соматичного анамнезу показало, що серед жінок, що мали СПКЯ, 10,31% ($p > 0,05$) пацієнок страждали на вегето-судинну дистонію.

При УЗД органів малого тазу у всіх обстежених пацієнок з СПКЯ яєчники мали не менше за 20 антральних фолікулів, діаметром 2-9 мм, з переважно периферичним розташуванням. Ультразвукова картина не мала динамічних змін в залежності від фази менструального циклу та мала ознаки ановуляторного циклу. Розміри яєчників за даними УЗД перевищували нормативні значення у пацієнок всіх груп. Середній об'єм правого яєчника ($16,38 \pm 0,62 \text{ см}^3$) при СПКЯ перевищував аналогічний у контролі ($3,93 \pm 1,08 \text{ см}^3$) в 4,17 рази ($p < 0,01$, Glass's delta 13,833), лівого яєчника ($14,71 \pm 0,37 \text{ см}^3$) проти $3,72 \pm 0,52 \text{ см}^3$) – в 3,95 рази ($p < 0,01$, Glass's delta 12,632).

Довжина матки в жінок з СПКЯ ($4,45 \pm 0,05 \text{ см}$) була менша за таку у групі контролю – $4,45 \pm 0,05 \text{ см}$ проти $4,77 \pm 0,09 \text{ см}$ рази ($p < 0,02$, Glass's delta 0,627). Пацієнок з КЦ-резистентною формою СПКЯ і ожирінням відрізняла збільшена величина ендометрію – $6,42 \pm 0,11 \text{ мм}$ проти $4,87 \pm 0,16 \text{ мм}$ ($p < 0,01$, Glass's delta 1,722). 42 (43,30 %) хворих на СПКЯ на 5-й день менструального циклу мали товщину ендометрія $\geq 7 \text{ мм}$.

Проведена клініко-анамнестична характеристика груп I, II і III з КЦ-резистентною формою СПКЯ та ожирінням, встановлено, що групи були

однорідними за віком, антропометричними показниками, обводом талії і стегон, та їх співвідношенням, вираженістю гірсутизму, ростом волосся у гормонально залежних зонах, середнім віком менархе, характеристиками менструації і менструального циклу, овуляторної функції, за середнім віком початку статевого життя, тривалістю безпліддя, інфекційним, гінекологічним, соматичним анамнезом, перенесеними раніше оперативними втручаннями, ехометричними параметрами матки і яєчників, що дозволили порівнювати результати подальших досліджень.

При аналізі особливостей гормонального статусу пацієток з КЦ-резистентною формою СПКЯ та ожирінням встановлено, що вихідний базальний рівень гормонів аденогіпофізу у них характеризувався збільшенням продукції ЛГ у 1,89 раза ($9,99 \pm 0,23$ проти $5,30 \pm 0,18$ МО/л, $p < 0,01$, Glass's delta 4,835), ФСГ – в 1,23 раза ($5,94 \pm 0,11$ проти $4,85 \pm 0,09$ МО/л, $p < 0,01$, Glass's delta 2,180), збільшення коефіцієнта співвідношення ЛГ/ФСГ в 1,55 раза ($1,71 \pm 0,04$ проти $1,11 \pm 0,08$, $p < 0,01$, Glass's delta 2,400) на фоні рівня ПРЛ, який не мав вірогідних відмінностей з аналогічним показником контрольної групи ($10,45 \pm 0,28$ проти $9,15 \pm 0,53$ нг/мл, $p > 0,05$, Glass's delta 0,444).

СПКЯ – це стан зміненої продукції та активності стероїдних гормонів [164]. Аналіз рівнів статевих стероїдів підтвердив це і показав, що на 2-3-й день менструального циклу у обстежених жінок з СПКЯ реєструвалося збільшення середньої концентрації E_2 у сироватці крові у 1,49 раза ($61,90 \pm 2,23$ проти $41,59 \pm 2,33$ нг/мл, $p < 0,01$, Glass's delta 1,593). Рівень P_4 на 2-3-й день менструального циклу був підвищений в 1,97 раза ($1,43 \pm 0,10$ проти $0,73 \pm 0,07$ нг/мл, $p < 0,01$, Glass's delta 1,842), а на 21-й день знижений у 2,99 раза ($4,55 \pm 0,31$ проти $13,59 \pm 0,35$ нг/мл, $p < 0,01$, Glass's delta 4,660). Базальний сироватковий вміст T_b у пацієток з СПКЯ перевищував аналогічний у контрольній групі у 2,24 раза ($3,51 \pm 0,12$ проти $1,57 \pm 0,12$ нг/мл, $p < 0,01$, Glass's delta 2,985). Зміни рівнів статевих стероїдів відбувалися на тлі

зниження сироваткового рівня ГЗСГ в 1,68 раза ($31,03 \pm 0,67$ проти $52,23 \pm 2,10$ нмоль/л, $p < 0,01$, Glass's delta 1,840).

У жінок з КЦ-резистентною формою СПКЯ та ожирінням відмічалось підвищення продукції наднирникових гормонів, таких як АС в 1,88 раза ($2,97 \pm 0,11$ проти $1,58 \pm 0,06$ нг/мл, $p < 0,01$, Glass's delta 4,212), ДГЕА-С – у 2,88 раза ($281,61 \pm 13,14$ проти $97,76 \pm 5,97$ мкг/дл, $p < 0,01$, Glass's delta 5,621), 17-ОП – у 2,44 раза ($1,49 \pm 0,05$ проти $0,61 \pm 0,02$ нг/мл, $p < 0,01$, Glass's delta 7,333). Середня кількість кортизолу в сироватці периферичної крові обстежених пацієнток з СПКЯ ($12,90 \pm 0,44$ мкг/дл) була в межах фізіологічної норми й вірогідно не відрізнялася з показником контролю ($13,74 \pm 0,85$ мкг/дл, $p > 0,05$, Glass's delta 0,181).

Середній рівень сироваткового АМГ у пацієнток з СПКЯ ($4,77 \pm 0,14$ нг/мл) у 2,94 раза перевищував такий у контролі ($2,31 \pm 0,05$ нг/мл, $p < 0,01$, Glass's delta 9,840).

Пацієнток з КЦ-резистентною формою СПКЯ і ожирінням відрізняла недостатність вітаміну D, що проявлялося зниженням 25(OH)D в 1,56 раза ($17,69 \pm 0,88$ проти $27,67 \pm 1,25$ нг/мл, $p < 0,01$, Glass's delta 1,457).

Аналіз розміру ефекту Glass's delta Т-тесту для показників гормонального статусу жінок з КЦ-резистентною формою СПКЯ та ожирінням, які статистично значимо відрізнялися від показників контрольної групи, показав що найбільш характерними рисами таких жінок в порядку убутання є підвищений рівень АМГ, 17-ОП, ДГЕА-С, ЛГ, АС, Тв, співвідношення ЛГ/ФСГ на тлі зниження P_4 на 21-й день менструального циклу. Важливими статистично значимими відмінностями були також підвищені рівні ФСГ, P_4 на 2-3-й день менструального циклу, E_2 на тлі знижених рівнів ГЗСГ і 25(OH)D.

Аналіз особливостей вуглеводного обміну показав, що у КЦ-резистентних пацієнток з СПКЯ та ожирінням рівень імунореактивного інсуліну натщесерце перевищував аналогічний в контрольній групі у 3,80

раза ($19,66 \pm 0,34$ проти $5,17 \pm 0,58$ $\mu\text{МО/мл}$, $p < 0,01$, Glass's delta 4,571), глюкози через 2 год при ПТТГ – в 1,88 раза ($9,05 \pm 0,12$ проти $1,10 \pm 0,12$ ммоль/л, $p < 0,01$, Glass's delta 8,460), індекс НОМА – у 4,24 раза ($4,65 \pm 0,10$ проти $1,10 \pm 0,12$, $p < 0,01$, Glass's delta 5,221), рівень С-пептиду – у 3,18 раза ($4,50 \pm 0,25$ проти $1,41 \pm 0,02$, Glass's delta 23,769).

Гіпоглікемічний індекс у групі з СПКЯ перевищував аналогічний в контролі в 1,68 раза ($1,72 \pm 0,02$ проти $1,02 \pm 0,01$, $p < 0,01$, Glass's delta 70,0) і складав у групі I – $1,74 \pm 0,04$ ($p < 0,01$), у групі II – $1,75 \pm 0,05$ ($p < 0,01$), у групі III – $1,66 \pm 0,03$ ($p < 0,01$), вірогідно між цими групами не відрізнявся.

Індекс НОМА при СПКЯ та ожирінні позитивно корелював з глікемією натщесерце ($r = 0,53$; $p < 0,01$), ІМТ ($r = 0,49$; $p < 0,01$), ОТ ($r = 0,47$; $p < 0,01$), відношенням ОТ/ОС ($r = 0,31$; $p < 0,05$), вмістом в крові тригліцеридів ($r = 0,27$; $p < 0,05$). Визначено також прямі кореляційні залежності рівня інсуліну в сироватці крові натще з глікемією натщесерце ($r = 0,32$; $p < 0,01$), ІМТ ($r = 0,53$; $p < 0,01$), ОТ ($r = 0,51$; $p < 0,01$), відношенням ОТ/ОС ($r = 0,28$; $p < 0,01$), вмістом в крові тригліцеридів ($r = 0,27$; $p < 0,05$), індексом НОМА ($r = 0,88$; $p < 0,01$).

Дисліпідемія у групі жінок з СПКЯ проявлялася підвищенням рівня загального холестерину в 2,15 раза ($5,54 \pm 0,08$ проти $2,58 \pm 0,08$ ммоль/л, $p < 0,01$, Glass's delta 6,727), ЛПНЩ – в 1,68 раза ($3,77 \pm 0,04$ проти $2,24 \pm 0,06$ ммоль/л, $p < 0,01$, Glass's delta 4,636), тригліцеридів – в 2,03 раза ($1,65 \pm 0,02$ проти $0,81 \pm 0,02$ ммоль/л, $p < 0,01$, Glass's delta 7,0), коефіцієнта атерогенності – в 5,36 раза ($4,09 \pm 0,10$ проти $0,76 \pm 0,07$, $p < 0,01$, Glass's delta 8,763) на тлі зниження вмісту ЛПВЩ в 1,35 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,727). Групи I, II і III були однорідними за показниками ліпідного обміну.

Дисадипокінемія у пацієток з КЦ-резистентною формою СПКЯ та ожирінням проявлялася зниженням рівнів адипонектину в 5,59 раза ($3,39 \pm 0,29$ проти $18,98 \pm 1,16$ $\mu\text{г/мл}$, $p < 0,01$, Glass's delta 2,447), вісфатину – в 5,50 раза ($4,48 \pm 0,37$ проти $24,66 \pm 1,45$ $\mu\text{г/мл}$, $p < 0,01$, Glass's delta 2,538), оментину – в 1,36 раза ($235,75 \pm 18,51$ проти $237,62 \pm 33,28$ нг/мл, $p < 0,01$,

Glass's delta 0,796) на тлі підвищення продукції лептину у 2,37 раза ($37,86 \pm 2,07$ проти $15,96 \pm 0,70$ нг/мл, $p < 0,01$, Glass's delta 5,748) і васпіну в 2,74 раза ($528,09 \pm 41,46$ проти $192,66 \pm 11,80$ нг/мл, $p < 0,01$, Glass's delta 5,188) [167]. Групи I, II і III не мали статистично значимих відмінностей у рівнях сироваткових адипокінів.

Виявлені негативні кореляції рівня адипонектину з рівнем інсуліну в крові ($r = -0,51$; $p < 0,01$) і індексом НОМА ($r = -0,48$; $p < 0,01$), що свідчить про роль інсулінорезистентності в зниженні рівня адипонектину при СПКЯ та ожирінні. У жінок з СПКЯ та ожирінням виявлені прямі кореляції рівня лептину з ІМТ ($r = 0,53$; $p < 0,01$) і співвідношенням ОТ/ОС ($r = 0,61$; $p < 0,01$), рівнем інсуліну в крові ($r = 0,57$; $p < 0,01$) та індексом НОМА ($r = 0,68$; $p < 0,01$); негативні кореляції рівня вісфатину з ІМТ ($r = -0,49$; $p < 0,01$) і співвідношенням ОТ/ОС ($r = -0,53$; $p < 0,01$), рівнем інсуліну в крові ($r = -0,541$; $p < 0,01$) та індексом НОМА ($r = -0,53$; $p < 0,01$); зворотні кореляції рівня оментину з вмістом в крові загального холестерину ($r = -0,42$; $p < 0,05$), коефіцієнтом атерогенності ($r = -0,45$; $p < 0,05$) і рівнем інсуліну ($r = -0,46$; $p < 0,05$), індексом НОМА ($r = -0,43$; $p < 0,05$), а також прямий кореляційний зв'язок між вмістом в крові оментину і адипонектину ($r = 0,68$; $p < 0,01$); прямі кореляції рівня васпіну з ІМТ ($r = 0,58$; $p < 0,01$) і співвідношенням ОТ/ОС ($r = 0,59$; $p < 0,01$), рівнем інсуліну в крові ($r = 0,63$; $p < 0,01$) та індексом НОМА ($r = 0,70$; $p < 0,01$).

На другому етапі розроблена комбінована методика лікування безпліддя в жінок на тлі ожиріння та КЦ-резистентної форми СПКЯ з проведенням комплексної шестимісячної передопераційної підготовки та виконанням трансвагінального гідролaparоскопічного оваріального дріллінгу.

Комплексна шестимісячна передопераційна підготовка включала дідрогестерон по 10 мг два рази на добу з 11-го по 25-й день циклу, вітамінно-мінеральні комплекси з інозитолом з продовженням прийому після

операції, при знижених рівнях 25(OH)D – препарати вітаміну D, метаболічну терапію (препарати метформіну, орлістату, піоглітазону).

Жінки з СПКЯ можуть страждати від низки патологічних процесів, таких як зміна рівнів експресії гормонів та зв'язаних рецепторів, дисбаланс у співвідношенні різних цитокінів, інсулінорезистентність, хронічне запалення слабкого ступеня та морфологічні зміни ендометрія, які зашкоджують сприйнятливості ендометрія і ускладнюють запліднення яйцеклітин та ембріональний розвиток, що призводить до несприятливих наслідків для репродуктивного здоров'я, включаючи безпліддя та викидні [173, 174].

Ановуляція призводить до мінімальної або зниженої продукції P_4 . Настання вагітності також супроводжується зниженим виробленням P_4 . Підвищена експресія рецепторів до P_4 в ендометрії у пацієток з СПКЯ переважно викликана підвищеною експресією прогестеронових рецепторів A або, ймовірно, обумовлена різними регулюючими механізмами (транскрипційними та трансляційними програмами) [175]. Окрім того, при СПКЯ спостерігається ослаблена відповідь на P_4 в ендометрії внаслідок резистентності до біодоступного P_4 [176]. Наслідком резистентності до P_4 є те, що гормональна терапія природним P_4 стає малоефективною для підгрупи жінок із резистентністю до біодоступного P_4 [176, 177]. Окрім того слід враховувати, що біодоступність природних препаратів P_4 становить менше 5 %, а дідрогестерону – 28 % [178].

Тому у проведеному дослідженні ми застосовували *дідрогестерон* для підготовки до наступної вагітності в дозі 10 мг один раз на добу з 11-го по 25-й день циклу 6 місяців.

Вплив *міо-інозиту* на інсулінорезистентність винятково важливий для терапії полікістозних яєчників та покращення якості ооцитів при СПКЯ [179-182]. При аналізі 3 602 безплідних жінок використання міо-інозиту (4 г/добу) та фолієвої кислоти (400 μ г/добу) протягом 2 та 3 міс. достовірно зменшило рівні T (з 96,6 до 43,3 нг/мл). В результаті 70% жінок до кінця курсу лікування відновили овуляторний цикл, якість ооцитів ембріонів була

вищою, у 545 жінок настала вагітність. Побічні ефекти при прийомі міо-інозиту та фолієвої кислоти у обстежених пацієток із СПКЯ були відсутні. Терапія міо-інозитом у жінок із СПКЯ призводить до покращення показників запліднення [183].

Комбінована терапія СПКЯ із включенням міо-інозиту знижує ризик порушення обміну речовин при СПКЯ у пацієток із надмірною масою тіла, надаючи сприятливий вплив на рівень метаболізму, стан гормональної регуляції та функції яєчників. Ефекти міо-інозиту у жінок із СПКЯ були вивчені у систематичному аналізі РКД, результати якого дозволяють рекомендувати використання міо-інозиту для покращення функції яєчників, а також метаболічних та гормональних показників у пацієток із СПКЯ: рівнів тригліцеридів, ЛПВЩ, холестерину та артеріальний тиск [184].

РКД групи, що включало 50 пацієток з надмірною вагою та СПКЯ, показало, що прийом 2 г/добу міо-інозиту та 200 μ г/добу фолієвої кислоти протягом 12 тижнів. достовірно нормалізує рівні ЛГ (в т. ч. відношення ЛГ/ФСГ), пролактину та інсуліну, покращуючи чутливість до інсуліну, та відновлює менструальний цикл. У пацієток, які отримували лише фолієву кислоту, цих змін не зазначено [185].

Застосування препаратів інозиту рекомендовано ESHRE (2018) для лікування безпліддя у пацієток з СПКЯ [186].

Запропонований передопераційний комплекс включав *вітаміно-мінеральні комплекси з міо-інозитом* в добовій дозі 4 г впродовж 6 місяців.

Дефіцит вітаміну D був запропонований як можлива недостатня ланка між резистентністю до інсуліну та СПКЯ [187, 188]. активний комплекс рецепторів вітаміну D-вітаміну D регулює понад 300 генів, включаючи гени, які важливі для метаболізму глюкози та ліпідів, а також функції гонад [189]. Вважається, що вітаміну D впливає розвиток СПКЯ через транскрипцію генів і впливає метаболізм. Вплив статусу вітаміну D на метаболізм глюкози, очевидно, опосередковано прямими і опосередкованими шляхами. Дефіцит

вітаміну D може посилювати системне запалення, яке, як відомо, відіграє важливу роль у патогенезі інсулінорезистентності [190].

Стан інсулінорезистентного ожиріння часто пов'язаний з низькою концентрацією 25(OH)D у кровотоку [190, 191]. Біодоступність вітаміну D може знижуватися при його зв'язуванні з жировою тканиною, що пояснює негативний зв'язок між ІМТ та рівнями вітаміну D [192].

Крім зв'язку вітаміну D з патогенезом СПКЯ, вітамін D також може впливати на результати фертильності при СПКЯ [193]. Добавки вітаміну D можуть поліпшити овуляторну функцію і, отже, фертильність у жінок із СПКЯ [194, 195]. Це можна пояснити тим фактом, що ядерний рецептор вітаміну D був виявлений у кількох тканинах жіночої репродуктивної системи (наприклад, у клітинах яєчників, децидуальної оболонки, плаценти та ендометрія) [192]. Крім того, 1,25(OH)D₂ безпосередньо призводить до продукції естрогенів та P₄ в культивованих клітинах яєчників та плаценти людини. Більше того, повідомлялося про зворотний зв'язок між концентрацією вітаміну D та АМГ. Підвищений рівень АМГ відображає аномальний фолікулогенез у жінок із СПКЯ [189].

У недавньому огляді M. Iervolino et al. (2021) дійшли висновку, що вітамін D, мабуть, ефективний при лікуванні СПКЯ [188]. Відповідно, R. Kalyanaraman, L. Pal (2021) зробили висновок, що на підставі наявних даних додавання вітаміну D має визнаний профіль безпеки і, отже, може вважатися безпечним та економічно ефективним втручанням для пом'якшення біохімічної та клінічної стигми при СПКЯ [196].

Пацієнтки групи III при передопераційній підготовці одержували вітамін D в дозі по 4 000 МО і після нормалізації рівня 25(OH)D - в профілактичній дозі по 1 000 МО щоденно.

Метформін (1,1-диметилбігуаніду гідрохлорид) – пероральний бігуанід з антигіперглікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози у плазмі крові як натще, так і після прийому їжі, нормалізує вуглеводний та ліпідний обмін та запобігає запаленню та окисному стресу в тканинах [197]. Не стимулює

секрецію інсуліну і не спричиняє гіпоглікемічного ефекту, опосередкованого цим механізмом. Метформін діє трьома шляхами: призводить до зниження продукування глюкози у печінці за рахунок інгібування глікогонеогенезу та глікогенолізу; покращує чутливість до інсуліну у м'язах, що призводить до поліпшення периферичного захоплення та утилізації глюкози; затримує всмоктування глюкози у кишечнику. Метформіну гідрохлорид стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену, впливаючи на глікогенсинтетазу. Збільшує транспортну здібність усіх відомих типів мембранних переносників глюкози (GLUT).

Він зменшує масу жирової тканини та збільшує чутливість тканин до інсуліну, тим самим зменшує гіперглікемію. В даний час є безліч доказів ефективності терапії метформіну у відновленні репродуктивної функції та фертильності в жінок [197-201].

Обстежені пацієнтки групи III отримували на передопераційному етапі *метформіну гідрохлорид по 1000 мг один раз на добу під час прийому їжі ввечері*.

У численних міжнародних дослідженнях було показано, що при лікуванні ожиріння такий препарат, як *орлістат* здатний не тільки ефективно знижувати масу тіла за рахунок блокування всмоктування частини жирів, що надходять із їжею, але й позитивно впливати на такі життєво важливі показники крові, як загальний холестерин, ЛПНЩ, індекс атерогенності [202]. Орлістат має унікальну молекулярну структуру, яка дозволяє йому зв'язуватися з активною ділянкою шлунково-кишкової ліпази та блокувати активність цього ферменту. Таким чином, фермент не може розщеплювати тригліцериди на їх складові [203]. З позиції ефективності лікування особливо важливо відзначити, що орлістат дозволений до застосування у безперервному режимі до 4 років, що дозволяє не лише ефективно знизити масу тіла, а й частково підтримувати досягнутий результат протягом довгого часу [202]. Важливим є те, що орлістат впливає

на секрецію адипокінів і ефективний у збільшенні рівнів адипонектину та зниженні вмісту лептину та С-реактивного білка [203].

Під час передопераційної підготовки пацієнтки з СПКЯ та ожирінням приймали препарати *орлістату по одній капсулі (120 мг)* 3 рази на добу під час основних прийомів їжі.

Тіазолідиндіони (*глітазони*) покращують чутливість до інсуліну безпосередньо за рахунок активації рецепторів PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor), які сприяють ліпогенезу в периферичних адипоцитах, зменшують рівень тригліцеридів, знижують активність вісцеральних адипоцитів та підвищують рівень адипонектину [204].

Основні ефекти тіазолідиндіонів здійснюються за рахунок виборчого зв'язування препаратів з ядерними PPAR γ -рецепторами, які експресуються в адипоцитах, печінці, скелетних м'язах. Їх активація призводить до підвищеної експресії на мембранах клітин печінки та скелетної мускулатури транспортерів глюкози GLUT-1 та GLUT-4, збільшення поглинання вільних жирних кислот та відкладення їх у підшкірній жировій тканині, зменшення вираженості інсулінорезистентності. Також глітазони сприятливо впливають на індекс інсулінорезистентності за рахунок зменшення експресії TNF- α у жировій тканині, зниження рівня ІЛ-6 та резистину. Крім того, зниження концентрації вільних жирних кислот у крові призводить до зменшення концентрації тригліцеридів у печінці. Важливо відзначити, що відбувається нормалізація секреції адипокінів, особливо адипонектину, тим самим покращується ендотеліальна дисфункція, знижується концентрація в крові прокоагулянтного інгібітору активатора плазміногену-1 та прозапального медіатора С-реактивного білка. Крім іншого тіазолідиндіони сприяють підтримці функціональної активності β -клітин підшлункової залози. Поліпшення їхньої функції пов'язане зі стимуляцією рецепторів PPAR γ на β -клітинах, підвищеною чутливістю β -клітин до глюкози та зменшенням ліпотоксичності. Важливо звернути увагу на позитивний вплив піоглітазону на ліпідний профіль. Він включає зниження вільних жирних кислот та

тригліцеридів, а також збільшення ЛПВЩ та перетворення невеликих щільних частинок ЛПНЩ у більші і рухливі, але при цьому менш атерогенні [204].

Обстежені пацієнтки групи III отримували на передопераційному етапі 30 мг піоглітазону 1 раз на добу незалежно від прийому їжі.

Трансвагінальний гідролапароскопічний оваріальний дріллінг проводився в умовах стаціонару одного дня під внутрішньовенним знеболенням і була заснований на використанні вагінального доступу, режиму гідрофлотації і мікроендоскопічної техніки [166-170]. На відміну від кульдоскопії, пацієнтка перебувала в дорсолітотомічній позиції, і розтягнення порожнини малого таза досягалося шляхом введенням розчину Турусол. Усі оперативні втручання проводили в першій фазі оваріального циклу.

При ТВГЛ доступ до Дугласового простору отримували за допомогою техніки проколу заднього склепіння піхви на 15 мм нижче перехідної складки слизової заднього склепіння піхви, розширювали отриманий отвір затискачем, вводили 5 мм офісний гістерорезектоскоп 16 Fr з робочим елементом. Дріллінг капсули яєчника здійснювали офісним гістерорезектоскопом з робочим елементом - біполярним гачком. Використання розчину Турусол у якості розріджувального середовища зберігало органи на плаву і забезпечувало чітку, контрастну і точну візуалізацію. З метою полегшення діагностичних заходів і зменшення тривалості процедури в малому тазу, задню стінку матки розглядали як основний орієнтир. Після її ідентифікації крок за кроком обстежували інші анатомічні структури. Після інстиляції 300 см³ розчину Турусол загальна поверхня яєчників легко ідентифікувалася та перевірялася, при цьому петлі кишківника було видно на певній відстані, тому що вміст у них газу змушував їх плавати у розчині Турусол.

Використовували біполярний електричний струм, оскільки процедура виконувалася у водяному витяжному середовищі. Обертали 30°-кутовий

ендоскоп для того щоб, біполярний гачок був розміщений перпендикулярно до поверхні яєчника перед будь-якою активацією електричної енергії.

Обережно притискали гачок до поверхні яєчника без будь-якої механічної сили, капсула швидко перфоровалася коротким вибухом електричної енергії потужністю 60 Вт і гачок у той же самий момент вводили на всю довжину 7-8-мм усередину строми яєчника

Електрокоагуляцію проводили з використанням Erbotom ICC 350 (Erbe, Бельгія). Для отримання максимального ефекту від подачі електричної енергії безперервне зрошення розчином Турусол припиняли під час активації струму. Це давало можливість легко вставляти гачок в тканину яєчника на глибину 0,8 см до ізолюваної частини. При знаходженні гачка всередині яєчника, подавали струм у режимі коагуляції струму, при виході 60 Вт, активувався на 10-15 секунд. В середньому створювали 6-8 дрібних отворів переважно на передньобоківій стороні кожного яєчника

Слід відмітити, що за відсутності панорамного виду, як при стандартній лапароскопії, інстиляція достатньої кількості розтягувального водного середовища є вкрай важливою, оскільки вона тримає петлі кишківника на відстані, а це у свою чергу дозволяє чітко ідентифікувати поверхню яєчника. Перевіряли контур, вид і орієнтири кожного яєчника, щоб переконатися, що це не помилка, і це не петля кишківника.

Трансвагінальна процедура дозволяла здійснити повне дослідження малого тазу, тобто фертилоскопію, хромосальпінгоскопію і гістероскопію, все під час одного і того ж знеболювання. В якості антибіотикопрофілактики пацієнткам призначали по 1000 мг амоксициліну під час операції.

На третьому етапі вивчений вплив комплексної передопераційної підготовки на стан гормонального, вуглеводного та ліпідного обмінів.

Проведення передопераційної підготовки у КЦ-резистентних пацієнок з СПКЯ і ожирінням у групі III привело через 6 місяців к покращенню показників гормонального статусу. У групі III на 2-3-й день менструального циклу відмічали зменшення ЛГ в 1,26 раза – з $10,07 \pm 0,45$ до $7,97 \pm 0,18$ МО/л

($p < 0,01$, Glass's delta 2,079), ЛГ/ФСГ в 1,40 рази – з $1,98 \pm 0,10$ до $1,41 \pm 0,03$ ($p < 0,01$, Glass's delta 3,167), пролактину в 1,27 рази – з $10,43 \pm 0,50$ до $8,18 \pm 0,50$ нг/мл ($p < 0,01$, Glass's delta 0,798), E_2 в 1,20 рази – з $62,16 \pm 4,07$ до $51,66 \pm 1,66$ пг/мл ($p < 0,02$, Glass's delta 1,115), P_4 в 1,13 рази – з $1,34 \pm 0,14$ до $1,18 \pm 0,13$ нг/мл ($p > 0,05$, Glass's delta 0,213), T_b в 1,43 рази – з $3,61 \pm 0,23$ до $2,53 \pm 0,23$ пг/мл ($p < 0,01$, Glass's delta 0,837), АС в 1,17 рази – з $2,99 \pm 0,22$ до $2,56 \pm 0,22$ нг/мл ($p > 0,05$, Glass's delta 0,347), ДГЕА-С в 1,27 рази – з $265,20 \pm 23,25$ до $209,03 \pm 23,12$ мкг/дл ($p < 0,01$, Glass's delta 2,429), 17-ОП в 1,26 рази – з $1,56 \pm 0,10$ до $1,24 \pm 0,06$ нг/мл ($p < 0,01$, Glass's delta 0,970) на тлі невірогідного підвищення рівня ФСГ в 1,07 рази – з $5,27 \pm 0,25$ до $5,66 \pm 0,06$ МО/л ($p > 0,05$, Glass's delta 1,219) та вірогідного збільшення 25(OH)D в 1,94 рази – з $17,99 \pm 1,69$ до $34,82 \pm 0,51$ нг/мл ($p < 0,01$, Glass's delta 5,864).

Проведення передопераційної підготовки у КЦ-резистентних пацієнок з СПКЯ та ожирінням у групі III привело до покращення показників вуглеводного та ліпідного метаболізму: рівень імунореактивного інсуліну натщесерце став нижчий за вихідний у 1,86 рази ($10,23 \pm 0,26$ мМО/мл проти $19,02 \pm 0,48$ мМО/мл, $p < 0,01$, Glass's delta 6,021), глюкози натщесерце – в 1,08 рази ($4,94 \pm 0,13$ ммоль/л проти $5,36 \pm 0,17$ ммоль/л, $p < 0,01$, Glass's delta 0,583), індекс НОМА – у 2,20 рази ($2,24 \pm 0,08$ проти $4,52 \pm 0,18$, $p < 0,01$, Glass's delta 5,0,67), рівень С-пептиду – у 1,46 рази ($2,96 \pm 0,26$ нг/мл проти $4,31 \pm 0,41$ нг/мл, $p < 0,01$, Glass's delta 0,912).

Під впливом проведеної передопераційної підготовки у обстежених жінок групи III зменшилися прояви дисадипокінемії: адипонектин підвищився в 3,02 рази ($10,95 \pm 0,52$ проти $3,51 \pm 0,52$ мкг/мл, $p < 0,01$, Glass's delta 2,548), вісфатин – в 3,27 рази ($14,93 \pm 0,60$ проти $4,56 \pm 0,62$ мкг/мл, $p < 0,01$, Glass's delta 3,050), оментин – в 1,18 рази ($279,89 \pm 27,63$ проти $237,62 \pm 33,28$ мкг/мл, $p < 0,01$, Glass's delta 0,270) на тлі зниження продукції лептину у 1,55 рази ($24,12 \pm 2,02$ проти $37,41 \pm 3,66$ нг/мл, $p < 0,01$, Glass's delta 1,637) і васпіну

– в 1,29 раза ($413,72 \pm 70,32$ проти $532,27 \pm 74,55$ пг/мл, $p < 0,01$, Glass's delta 0,298).

Таким чином, пацієнтки групи III перед операцією мали покращений гормональний, вуглеводний, ліпідний і адипокіновий профіль периферичної крові.

На четвертому етапі проведено порівняння результативності застосування в жінок з КЦ-резистентною формою СПКЯ та ожирінням оваріального дріллінгу шляхом трансабдомінальної лапароскопії та трансвагінальної гідролапароскопії, а також розробленої комбінованої методики лікування безпліддя в жінок на тлі ожиріння та КЦ-резистентної форми СПКЯ з проведенням комплексної передопераційної підготовки та виконанням трансвагінального гідролапароскопічного оваріального дріллінгу.

Аналіз гормонального профілю сироватки периферичної крові показав, що через місяць після операції сироватковий рівень ЛГ у групі I ($7,94 \pm 0,25$ МО/л) був нижче за вихідний ($10,00 \pm 0,43$ МО/л) в 1,26 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,431), через 3 місяці ($8,73 \pm 0,17$ МО/л) – в 1,15 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,309). Вміст ЛГ у групі II через місяць після операції ($7,77 \pm 0,21$ МО/л) був менше за вихідний ($9,91 \pm 0,33$ МО/л) в 1,28 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,798), через 3 місяці ($8,79 \pm 0,18$ МО/л) – в 1,13 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,120). Сироватковий рівень ЛГ в групі III при застосуванні розробленої комбінованої методики лікування безпліддя через місяць після операції ($7,11 \pm 0,17$ МО/л) був нижче за вихідний ($10,07 \pm 0,45$ МО/л) в 1,42 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 3,052) і за безпосередньо передопераційний ($7,97 \pm 0,18$ МО/л) – в 1,12 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 0,887), через 3 місяці ($6,32 \pm 0,14$ МО/л) – відповідно в 1,59 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 4,630) і в 1,22 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 2,037). Концентрація ЛГ в сироватці крові через 1 місяць після операції в групі III була нижча за таку у групі I в 1,12 рази ($p < 0,01$, Glass's delta 0,856) і за аналогічну у групі II – в 1,10 раза ($p < 0,02$,

Glass's delta 0,680), через 3 місяці – відповідно в 1,38 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 2,975) і в 1,39 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 3,049). Вірогідних відмінностей між рівнями ЛГ в сироватці крові через 1 і 3 місяця після операції між групами I та II не відмічалось.

Сироватковий рівень ФСГ в групі I через місяць після операції ($5,65 \pm 0,13$ МО/л) був вище за вихідний ($5,10 \pm 0,06$ МО/л) в 1,11 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 0,733), через 3 місяці ($5,92 \pm 0,17$ МО/л) – в 1,16 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 0,820). Вміст ФСГ в групі II через місяць після операції ($5,71 \pm 0,16$ МО/л) був більший за вихідний ($5,05 \pm 0,20$ МО/л) в 1,13 рази ($p < 0,01$, Glass's delta 0,750), через 3 місяці ($5,90 \pm 0,16$ МО/л) – в 1,17 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 0,934). Сироватковий рівень ФСГ в групі III через місяць після операції ($5,91 \pm 0,05$ МО/л) був вище за вихідний ($5,27 \pm 0,25$ МО/л) в 1,12 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 0,967) і за безпосередньо передопераційний ($5,66 \pm 0,06$ МО/л) – в 1,04 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 0,833), через 3 місяці ($5,98 \pm 0,16$ МО/л) був вище за вихідний в 1,13 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 0,780) і статистично не відрізнявся від безпосередньо передопераційного ($p > 0,05$, Glass's delta 0,352). Середня концентрація ФСГ в сироватці крові через 3 місяця після операції у групах I, II, III не мала вірогідних відмінностей.

Коефіцієнт співвідношення ЛГ/ФСГ в групі I через місяць після операції ($1,42 \pm 0,05$) був нижче за вихідний ($1,98 \pm 0,09$) в 1,39 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 2,000), через 3 місяці ($1,51 \pm 0,05$) – в 1,31 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,808). Коефіцієнт співвідношення ЛГ/ФСГ в групі II через місяць після операції ($1,38 \pm 0,05$) був менший за вихідний ($2,03 \pm 0,09$) в 1,47 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 2,321), через 3 місяці ($1,52 \pm 0,05$) – в 1,34 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,962). Коефіцієнт співвідношення ЛГ/ФСГ в групі III через місяць після операції ($1,21 \pm 0,03$) був нижче за вихідний ($1,98 \pm 0,10$) в 1,64 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 4,529) і за безпосередньо передопераційний ($1,41 \pm 0,03$) – в 1,17 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,176), через 3 місяці ($1,06 \pm 0,06$) був менше за вихідний в 1,87 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 2,788) і від

безпосередньо передопераційного – в 1,33 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,317). Коефіцієнт співвідношення ЛГ/ФСГ через 1 місяць після операції в групі III був нижчий за такий у групі I в 1,17 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 0,044) і за аналогічний у групі II – в 1,14 раза ($p < 0,02$, Glass's delta 0,680), через 3 місяці – відповідно в 1,42 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,364) і в 1,43 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,394). Коефіцієнт співвідношення ЛГ/ФСГ через 1 і 3 місяця після операції у групах I та II не мав вірогідних відмінностей.

Не зареєстровано статистично значимих змін рівнів ПРЛ в динаміці лікування відносно безпосередньо передопераційного сироваткового вмісту в усіх групах. Але проведення передопераційної підготовки у групі III привело до вірогідного зниження рівня ПРЛ відносно аналогічних рівнів у групі I та II безпосередньо перед операцією, і як наслідок, через місяць і через 3 місяці після операції. Рівень ПРЛ через 1 місяць після операції в групі III ($7,76 \pm 0,46$ нг/мл) був нижчий за такий у групі I ($9,40 \pm 0,42$ нг/мл) в 1,21 раза ($p < 0,03$, Glass's delta 0,628) і за аналогічний у групі II ($9,25 \pm 0,47$ нг/мл) – в 1,19 раза ($p < 0,03$, Glass's delta 0,571), через 3 місяці – відповідно в 1,15 раза ($p < 0,04$, Glass's delta 0,467) і в 1,16 раза ($p < 0,04$, Glass's delta 0,479).

Аналіз рівнів статевих стероїдів показав, що на 2-3-й день менструального циклу у обстежених жінок з СПКЯ та ожирінням через місяць після операції середня концентрація E_2 у сироватці крові у групі I ($47,17 \pm 1,40$ пг/мл) була нижче за вихідну ($62,38 \pm 3,69$ пг/мл) в 1,32 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,862), через 3 місяці ($50,58 \pm 1,19$ пг/мл) – в 1,23 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,695).

Вміст E_2 у групі II через місяць після операції ($46,39 \pm 0,97$ пг/мл) був менше за вихідний ($61,09 \pm 3,95$ пг/мл) в 1,33 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 2,727), через 3 місяці ($49,48 \pm 1,04$ пг/мл) – в 1,23 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 2,002). Сироватковий рівень E_2 в групі III при застосуванні розробленої комбінованої методики лікування безпліддя через місяць після операції ($41,69 \pm 1,66$ пг/мл) був нижче за вихідний ($62,16 \pm 4,07$ пг/мл) в 1,49 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 2,178) і за безпосередньо передопераційний ($51,66 \pm 1,66$

пг/мл) – в 1,24 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,061), через 3 місяці ($45,09 \pm 1,88$ пг/мл) – відповідно в 1,38 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,601) і в 1,15 раза ($p < 0,02$, Glass's delta 0,616). Концентрація E_2 в сироватці крові через 1 місяць після операції в групі III була нижча за таку у групі I в 1,13 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 0,583) і за аналогічну у групі II – в 1,11 раза ($p < 0,02$, Glass's delta 0,500), через 3 місяці – відповідно в 1,12 раза ($p < 0,05$, Glass's delta 0,515) і в 1,10 раза ($p < 0,05$, Glass's delta 0,412). Вірогідних відмінностей між рівнями E_2 в сироватці крові через 1 і 3 місяця після операції між групами I та II не зареєстровано.

Сироватковий рівень T_B у групі I через місяць після операції ($2,12 \pm 0,17$ пг/мл) був нижче за вихідний ($3,47 \pm 0,20$ пг/мл) в 1,64 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,350), через 3 місяці ($2,41 \pm 0,14$ пг/мл) – в 1,44 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,309). Вміст T_B у групі II через місяць після операції ($2,16 \pm 0,14$ пг/мл) був менше за вихідний ($3,45 \pm 0,17$ пг/мл) в 1,60 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,613), через 3 місяці ($2,24 \pm 0,14$ пг/мл) – в 1,56 ($p < 0,01$, Glass's delta 1,592). Сироватковий рівень T_B у групі III через місяць після операції ($2,19 \pm 0,15$ пг/мл) був нижче за вихідний ($3,61 \pm 0,23$ пг/мл) в 1,65 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 2,667) і за безпосередньо передопераційний ($2,53 \pm 0,23$ пг/мл) – в 1,16 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,227), через 3 місяці ($1,69 \pm 0,08$ пг/мл) – відповідно в 2,14 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 4,174) і в 1,50 раза ($p < 0,02$, Glass's delta 1,826). Вміст T_B в сироватці крові через 1 місяць після операції в групі III був менший за такий у групі I в 1,32 раза ($p < 0,02$, Glass's delta 0,680) і за аналогічний у групі II – в 1,34 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 0,733), через 3 місяці – відповідно в 1,43 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,565) і в 1,33 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,196). Середня концентрація T_B у сироватці крові через 1 і 3 місяця після операції у групах I та II не мала вірогідних відмінностей.

Сироватковий рівень AC у групі I через місяць після операції ($2,14 \pm 0,14$ нг/мл) був нижче за вихідний ($2,94 \pm 0,19$ пг/мл) в 1,37 рази ($p < 0,01$, Glass's delta 1,000), через 3 місяці ($2,19 \pm 0,10$ нг/мл) – в 1,34 ($p < 0,01$,

Glass's delta 1,316). Вміст АС у групі II через місяць після операції ($2,25 \pm 0,16$ нг/мл) був менше за вихідний ($2,97 \pm 0,18$ нг/мл) в 1,32 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 0,800), через 3 місяці ($2,17 \pm 0,11$ нг/мл) – в 1,37 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,333). Сироватковий рівень АС в групі III через місяць після операції ($2,19 \pm 0,15$ нг/мл) був нижче за вихідний ($2,99 \pm 0,22$ нг/мл) в 1,37 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 0,941) і за безпосередньо передопераційний ($2,56 \pm 0,22$ нг/мл) – в 1,17 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 0,435), через 3 місяці ($2,10 \pm 0,13$ нг/мл) – відповідно в 1,42 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,171) і в 1,21 раза ($p < 0,02$, Glass's delta 0,605). Середня концентрація АС у сироватці крові через 1 і 3 місяці після операції між групами I, II і III вірогідно не відрізнялася.

Через місяць після операції сироватковий рівень ДГЕА-С у групі I ($152,22 \pm 10,87$ мкг/дл) був нижче за вихідний ($297,15 \pm 25,11$ мкг/дл) в 1,95 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 2,287), через 3 місяці ($172,01 \pm 12,28$ мкг/дл) – в 1,73 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,748) (див. табл. 5.2). Вміст ДГЕА-С у групі II через місяць після операції ($151,54 \pm 10,91$ мкг/дл) був менше за вихідний ($281,52 \pm 19,32$ мкг/дл) в 1,86 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 2,140), через 3 місяці ($167,66 \pm 13,59$ мкг/дл) – в 1,68 ($p < 0,01$, Glass's delta 1,505). Сироватковий рівень ДГЕА-С в групі III при застосуванні розробленої комбінованої методики лікування безпліддя через 1 місяць після операції ($144,97 \pm 9,51$ мкг/дл) був нижче за вихідний ($265,20 \pm 23,25$ мкг/дл) в 1,83 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 2,235) і за безпосередньо передопераційний ($209,03 \pm 23,12$ мкг/дл) – в 1,44 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,191), через 3 місяці ($161,29 \pm 10,44$ мкг/дл) – відповідно в 1,64 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,759) і в 1,30 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 0,808). Вірогідних відмінностей між рівнями ДГЕА-С в сироватці крові через 1 і 3 місяця після операції між групами I та II не відмічалось.

Вміст 17-ОП у сироватці крові у групі I через місяць після операції ($1,39 \pm 0,09$ нг/мл) і через 3 місяці ($1,70 \pm 0,09$ нг/мл) статистично значимо не відрізнявся від вихідного вмісту ($1,46 \pm 0,09$ нг/мл); аналогічно у групі II – $1,37 \pm 0,09$ нг/мл і $1,63 \pm 0,09$ нг/мл проти $1,44 \pm 0,09$ нг/мл. У групі III через місяць після операції ($0,93 \pm 0,07$ нг/мл) рівень 17-ОП був нижчий за вихідний

($1,56 \pm 0,10$ нг/мл) в 1,68 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,658) і за безпосередньо передопераційний ($1,24 \pm 0,06$ нг/мл) – в 1,33 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 0,816), через 3 місяці ($1,09 \pm 0,07$ нг/мл) – відповідно в 1,43 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,237) і в 1,14 раза ($p < 0,05$, Glass's delta 0,395). Вміст 17-ОП в сироватці крові через 1 місяць після операції у групі III був менший за такий у групі I в 1,49 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,211) і за аналогічний у групі II – в 1,47 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,158), через 3 місяці – відповідно в 1,56 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,605) і в 1,50 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,421). Середня концентрація 17-ОП у сироватці крові через 1 і 3 місяця після операції у групах I та II не мала вірогідних відмінностей.

Сироватковий рівень АМГ у групі I через місяць після операції ($4,22 \pm 0,28$ нг/мл) був нижче за вихідний ($6,66 \pm 0,31$ нг/мл) в 1,58 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,506), через 3 місяці ($4,35 \pm 0,14$ нг/мл) – в 1,53 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 2,750). Вміст АМГ у групі II через місяць після операції ($4,19 \pm 0,24$ нг/мл) був менше за вихідний ($6,83 \pm 0,22$ нг/мл) в 1,63 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 2,000), через 3 місяці ($4,29 \pm 0,19$ нг/мл) – в 1,59 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 2,442). Сироватковий рівень АМГ у групі III через місяць після операції ($4,11 \pm 0,25$ нг/мл) був нижче за вихідний ($6,90 \pm 0,23$ нг/мл) в 1,52 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,938), через 3 місяці ($4,46 \pm 0,15$ нг/мл) – в 1,55 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 2,837). Середня концентрація АМГ у сироватці крові через 1 і 3 місяці після операції у групах I, II і III вірогідно не відрізнялася.

Прийом вітаміну D з лікувальною та профілактичною метою збільшив середній рівень 25(OH) D у групі III перед операцією порівняно з вихідним з $17,99 \pm 1,69$ нг/мл до $34,82 \pm 0,51$ нг/мл ($p < 0,01$, Glass's delta 5,846), через 3 місяці після операції вміст 25(OH) D складав $37,93 \pm 0,51$ нг/мл ($p < 0,01$, Glass's delta 6,948).

Аналіз розміру ефекту Glass's delta Т-тесту для показників гормонального статусу жінок з КЦ-резистентною формою СПКЯ та ожирінням відносно вихідних даних показав переваги застосування розробленої комбінованої методики лікування.

Проаналізований вплив проведеного лікування на показники вуглеводного, ліпідного та адипокінового метаболізму пацієток з КЦ-резистентною формою СПКЯ та ожирінням.

Порівняльний аналіз показників вуглеводного обміну пацієток досліджуваних груп з КЦ-резистентною формою СПКЯ і ожирінням до та після проведення оперативного лікування також виявив їх зниження [166].

Так, рівень імунореактивного інсуліну натщесерце у групі I через 3 місяця після операції був нижче за вихідний в 1,24 рази ($16,05 \pm 0,42$ проти $19,87 \pm 0,71$ $\mu\text{МО/мл}$, $p < 0,01$, Glass's delta 1,559), у групі II – в 1,26 рази ($15,98 \pm 0,50$ проти $20,09 \pm 0,53$ $\mu\text{МО/мл}$, $p < 0,01$, Glass's delta 1,478), у групі III – у 3,14 рази ($6,06 \pm 0,28$ проти $19,02 \pm 0,48$ $\mu\text{МО/мл}$, $p < 0,01$, Glass's delta 8,308) і за безпосередньо передопераційний – в 1,69 рази ($6,06 \pm 0,28$ проти $10,23 \pm 0,26$ $\mu\text{МО/мл}$, $p < 0,01$, Glass's delta 2,673). Рівень імунореактивного інсуліну натщесерце через 3 місяця після операції у групі III був менший за такий у групі I у 2,65 рази ($p < 0,01$, Glass's delta 6,404) і за аналогічний у групі II – у 2,64 рази ($p < 0,01$, Glass's delta 6,359). Середня концентрація імунореактивного інсуліну натщесерце через 3 місяця після операції у групах I та II не мала вірогідних відмінностей.

Через 3 місяці після операції рівень глюкози натщесерце порівняно з передопераційним мав тенденцію до зниження у всіх групах: у групі I він склав $5,23 \pm 0,14$ ммоль/л проти $5,43 \pm 0,16$ ммоль/л до операції ($p > 0,05$, Glass's delta 0,241), у групі II – $5,02 \pm 0,17$ проти $5,26 \pm 0,17$ ммоль/л ($p > 0,05$, Glass's delta 0,258) (див. табл. 5.4). Вміст глюкози натщесерце у групі III при застосуванні розробленої комбінованої методики лікування безпліддя через 3 місяці після операції був нижче за вихідний в 1,11 рази ($4,82 \pm 0,13$ проти $5,36 \pm 0,17$ ммоль/л, $p < 0,01$, Glass's delta 0,750) і мав тенденцію до зменшення безпосередньо з передопераційним ($4,82 \pm 0,13$ проти $4,94 \pm 0,13$ ммоль/л, $p > 0,05$, Glass's delta 0,167), був менший за такий у групі I у 1,09 рази ($p < 0,04$, Glass's delta 0,569) і статистично не відрізнявся від аналогічного у групі II ($p > 0,05$, Glass's delta 0,278). Вірогідних відмінностей між середніми рівнями

глюкози натщесерце через 3 місяці після операції між групами I та II не відмічалось.

Індекс НОМА у пацієток групи I через 3 місяці після операції був нижче за вихідний в 1,27 раза ($3,72 \pm 0,14$ проти $4,73 \pm 0,16$, $p < 0,01$, Glass's delta 1,263), у групі II – в 1,33 раза ($3,53 \pm 0,13$ проти $4,69 \pm 0,19$, $p < 0,01$, Glass's delta 1,589). У групі III через 3 місяці після операції індекс НОМА був менший за вихідний у 3,50 раза ($1,29 \pm 0,07$ проти $4,52 \pm 0,18$, $p < 0,01$, Glass's delta 8,730) і за безпосередньо передопераційний – в 1,74 раза ($1,29 \pm 0,07$ проти $2,24 \pm 0,08$, $p < 0,01$, Glass's delta 2,568). Індекс НОМА через 3 місяці після операції у групі III був менший за такий у групі I в 2,88 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 6,568) і за аналогічний у групі II – в 2,74 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 6,054). Індекс НОМА через 3 місяці після операції у групах I та II не мав вірогідних відмінностей.

Сироватковий рівень С-пептиду у групі I через 3 місяці після операції був нижче за вихідний в 1,11 раза ($4,08 \pm 0,14$ проти $4,51 \pm 0,41$ нг/мл, $p < 0,01$, Glass's delta 0,512). Вміст С-пептиду у групі II через 3 місяці після операції був менше за вихідний в 1,11 раза ($4,21 \pm 0,17$ проти $4,69 \pm 0,49$ нг/мл, $p < 0,01$, Glass's delta 0,500). Сироватковий рівень С-пептиду у групі III через 3 місяці після операції був нижче за вихідний в 3,18 раза ($1,29 \pm 0,07$ проти $4,31 \pm 0,41$ нг/мл, $p < 0,01$, Glass's delta 6,162) і за безпосередньо передопераційний – в 1,74 раза ($1,29 \pm 0,07$ проти $2,24 \pm 0,08$, $p < 0,01$, Glass's delta 2,514). Середня концентрація С-пептиду у сироватці крові через 1 і 3 місяці після операції у групах I, II і III вірогідно не відрізнялася.

Аналіз розміру ефекту Glass's delta Т-тесту для показників вуглеводного обміну в жінок з КЦ-резистентною формою СПКЯ та ожирінням відносно вихідних даних підтвердив переваги застосування саме розробленої комбінованої методики лікування.

Проведення передопераційної підготовки в жінок групи III знизило вираженість дисліпідемії [165]. Відмічено, що рівень холестерину став нижчий за вихідний у 1,11 раза ($4,93 \pm 0,14$ ммоль/л проти $5,48 \pm 0,15$ ммоль/л, $p < 0,01$, Glass's delta 0,714), вміст ЛПВЩ підвищився в 1,18 раза ($1,32 \pm 0,02$

ммоль/л проти $1,12 \pm 0,02$ ммоль/л, $p < 0,01$, Glass's delta 1,538), рівень ЛПНЩ знизився у 1,29 раза ($2,95 \pm 0,06$ ммоль/л проти $3,80 \pm 0,06$ ммоль/л, $p < 0,01$, Glass's delta 2,429), рівень тригліцеридів – у 1,16 раза ($1,43 \pm 0,04$ ммоль/л проти $1,66 \pm 0,04$ ммоль/л, $p < 0,01$, Glass's delta 1,150), коефіцієнт атерогенності – у 1,46 раза ($2,72 \pm 0,13$ проти $3,96 \pm 0,17$, $p < 0,01$, Glass's delta 1,699).

Вивчення змін ліпідного метаболізму продемонструвало, що у групі I рівень загального холестерину через 3 місяця після операції був нижче за вихідний в 1,07 раза ($5,25 \pm 0,13$ проти $5,61 \pm 0,13$ ммоль/л, $p < 0,05$, Glass's delta 0,462), у групі II – в 1,08 раза ($5,11 \pm 0,12$ проти $5,54 \pm 0,13$ ммоль/л, $p < 0,02$, Glass's delta 0,632), у групі III – у 1,45 раза ($3,78 \pm 0,14$ проти $5,48 \pm 0,15$ ммоль/л, $p < 0,01$, Glass's delta 2,099) і за безпосередньо передопераційний – в 1,28 раза ($3,78 \pm 0,14$ проти $4,85 \pm 0,15$ ммоль/л, $p < 0,01$, Glass's delta 1,321). Рівень загального холестерину через 3 місяця після операції у групі III був менший за такий у групі I у 1,39 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,815) і за аналогічний у групі II – у 1,35 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,642). Середня концентрація загального холестерину через 3 місяця після операції у групах I та II не мала вірогідних відмінностей.

Через 3 місяці після операції рівень ЛПВЩ порівняно з передопераційним у групі I був вищий у 1,13 раза ($1,25 \pm 0,02$ проти $1,11 \pm 0,02$ ммоль/л, $p < 0,01$, Glass's delta 1,000), у групі II – у 1,13 раза ($1,21 \pm 0,03$ проти $1,09 \pm 0,03$ ммоль/л, $p < 0,01$, Glass's delta 0,800) (див. табл. 5.5). Вміст ЛПВЩ у групі III при застосуванні розробленої комбінованої методики лікування безпліддя через 3 місяці після операції був більше за вихідний в 1,24 раза ($1,39 \pm 0,03$ проти $1,12 \pm 0,02$ ммоль/л, $p < 0,01$, Glass's delta 1,421) і мав тенденцію до збільшення безпосередньо з передопераційним вмістом ($1,39 \pm 0,03$ проти $1,32 \pm 0,02$ ммоль/л, $p > 0,05$, Glass's delta 0,368), був більший за такий показник у групі I у 1,11 раза ($p < 0,05$, Glass's delta 0,737) і у групі II – у 1,15 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 0,947). Вірогідних відмінностей між

середніми рівнями ЛПВЩ через 3 місяці після операції між групами I та II не відмічалось.

Вміст ЛПНЩ у пацієнок групи I через 3 місяці після операції був нижче за вихідний в 1,10 раза ($3,44 \pm 0,06$ проти $3,78 \pm 0,06$ ммоль/л, $p < 0,01$, Glass's delta 1,063), у групі II – в 1,05 раза ($3,54 \pm 0,06$ проти $3,73 \pm 0,07$ ммоль/л, $p < 0,01$, Glass's delta 0,543). У групі III через 3 місяці після операції рівень ЛПНЩ був менший за вихідний у 3,50 раза ($2,76 \pm 0,07$ проти $3,80 \pm 0,06$ ммоль/л, $p < 0,01$, Glass's delta 2,811) і за безпосередньо передопераційний – в 1,74 раза ($1,29 \pm 0,07$ проти $2,24 \pm 0,08$ ммоль/л, $p < 0,01$, Glass's delta 0,514). Концентрація ЛПНЩ через 3 місяці після операції у групі III була менша за таку у групі I в 1,24 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,838) і за аналогічну у групі II – в 1,28 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 2,108). Вміст ЛПНЩ через 3 місяці після операції у групах I та II не мав вірогідних відмінностей.

Сироватковий рівень тригліцеридів у групі I через 3 місяці після операції був нижче за вихідний в 1,11 раза ($1,51 \pm 0,04$ проти $1,65 \pm 0,04$ ммоль/л, $p < 0,01$, Glass's delta 0,667). Вміст тригліцеридів у групі II через 3 місяці після операції був менше за вихідний в 1,10 раза ($1,48 \pm 0,04$ проти $1,62 \pm 0,04$ ммоль/л, $p < 0,01$, Glass's delta 0,636). Сироватковий рівень тригліцеридів у групі III через 3 місяці після операції був нижче за вихідний в 1,29 раза ($1,29 \pm 0,04$ проти $1,66 \pm 0,04$ ммоль/л, $p < 0,01$, Glass's delta 1,850) і за безпосередньо передопераційний – в 1,11 раза ($1,29 \pm 0,04$ проти $1,43 \pm 0,04$ ммоль/л, $p < 0,01$, Glass's delta 0,700). Вміст тригліцеридів через 3 місяці після операції у групі III був нижчий за аналогічний у групі I в 1,17 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,100) і за аналогічний у групі II – в 1,15 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 0,950). Середня концентрація тригліцеридів у сироватці крові через 1 і 3 місяці після операції у групах I та II вірогідно не відрізнялася.

Через 3 місяці після операції коефіцієнт атерогенності порівняно з передопераційним у групі I був вищий у 1,13 раза ($3,24 \pm 0,14$ проти $4,14 \pm 0,18$, $p < 0,01$, Glass's delta 1,125), у групі II – у 1,13 раза ($3,29 \pm 0,15$ проти $4,18 \pm 0,17$, $p < 0,01$, Glass's delta 1,047) (див. табл. 5.5). Коефіцієнт атерогенності у групі

III при застосуванні розробленої комбінованої методики лікування безпліддя через 3 місяці після операції був більше за вихідний в 1,24 раза ($1,75 \pm 0,12$ проти $3,96 \pm 0,17$, $p < 0,01$, Glass's delta 3,299) і безпосередньо з передопераційним вмістом – в 1,24 раза ($1,75 \pm 0,12$ проти $2,72 \pm 0,13$, $p > 0,05$, Glass's delta 1,448), був більший за такий показник у групі I у 1,11 раза ($p < 0,05$, Glass's delta 2,224) і у групі II – у 1,15 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 2,299). Вірогідних відмінностей між значеннями коефіцієнту атерогенності через 3 місяці після операції між групами I та II не відмічалось.

Аналіз розміру ефекту Glass's delta T-тесту для показників ліпідного обміну в жінок з КЦ-резистентною формою СПКЯ та ожирінням відносно вихідних даних також продемонстрував переваги застосування розробленої комбінованої методики лікування.

Порівняльний аналіз впливу проведеного лікування на експресію адипокінів [157] виявив, що у групі I рівень адипонектину через 3 місяці після операції був нижче за вихідний 2,48 раза ($7,71 \pm 1,03$ проти $3,11 \pm 0,47$ $\mu\text{г/мл}$, $p < 0,01$, Glass's delta 0,763), у групі II – в 2,12 раза ($7,62 \pm 0,47$ проти $3,59 \pm 0,55$ $\mu\text{г/мл}$, $p < 0,02$, Glass's delta 1,556), у групі III – у 4,09 раза ($14,37 \pm 0,50$ проти $3,51 \pm 0,52$ $\mu\text{г/мл}$, $p < 0,01$, Glass's delta 3,851) і за безпосередньо передопераційний – в 1,31 раза ($14,37 \pm 0,50$ проти $10,95 \pm 0,52$ $\mu\text{г/мл}$, $p < 0,01$, Glass's delta 1,213). Рівень адипонектину через 3 місяці після операції у групі III був більший за такий у групі I у 1,81 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 2,362) і за аналогічний у групі II – у 1,31 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 2,394). Середня концентрація адипонектину через 3 місяці після операції у групах I та II не мала вірогідних відмінностей.

Через 3 місяці після операції рівень вісфатину порівняно з передопераційним у групі I був вищий у 1,86 раза ($7,81 \pm 0,59$ проти $4,19 \pm 0,63$ $\mu\text{г/мл}$, $p < 0,01$, Glass's delta 1,055), у групі II – у 1,69 раза ($8,01 \pm 0,66$ проти $4,73 \pm 0,67$ $\mu\text{г/мл}$, $p < 0,01$, Glass's delta 0,866). Вміст вісфатину у групі III при застосуванні розробленої комбінованої методики лікування безпліддя через 3 місяці після операції був більше за вихідний в 3,87 раза ($17,64 \pm 0,50$ проти

4,56±0,62 $\mu\text{г/мл}$, $p < 0,01$, Glass's delta 4,589) і з безпосередньо з передопераційним вмістом – в 1,18 раза (17,64±0,50 проти 14,93±0,60 $\mu\text{г/мл}$, $p < 0,01$, Glass's delta 0,951), був більший за такий показник у групі I у 2,26 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 3,449) і у групі II – у 2,20 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 3,379). Вірогідних відмінностей між середніми рівнями вісфатину через 3 місяці після операції між групами I та II не відмічалось.

Вміст лептину у пацієток групи I через 3 місяці після операції був нижче за вихідний в 1,27 раза (29,40±3,72 проти 37,36±4,06 нг/мл , $p < 0,01$, Glass's delta 0,367), у групі II – в 1,25 раза (31,10±2,37 проти 38,87±2,97 нг/мл , $p < 0,01$, Glass's delta 0,588). У групі III через 3 місяці після операції рівень лептину був менший за вихідний у 1,88 раза (19,85±1,87 проти 37,41±3,66 нг/мл , $p < 0,01$, Glass's delta 1,657) і за безпосередньо передопераційний – в 1,22 раза (19,85±1,87 проти 24,12±2,02 нг/мл , $p < 0,01$, Glass's delta 0,403). Концентрація лептину через 3 місяці після операції у групі III була менша за таку у групі I в 1,48 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 0,901) і за аналогічну у групі II – в 1,57 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,061). Вміст лептину через 3 місяці після операції у групах I та II не мав вірогідних відмінностей.

Сироватковий рівень оментину через 3 місяці після операції мав тенденцію до збільшення відносно вихідного рівня у групі I (251,90±25,21 проти 238,11±28,41 нг/мл , $p > 0,05$, Glass's delta 0,091), у групі II (257,14±34,14 проти 231,24±35,68 нг/мл , $p > 0,05$, Glass's delta 0,136), у групі III (299,60±26,58 проти 237,62±33,28 нг/мл , $p > 0,05$, Glass's delta 0,412) і у групі III за безпосередньо передопераційний рівень (299,60±26,58 проти 279,89±27,63 нг/мл , $p > 0,05$, Glass's delta 0,131) (див. табл. 5.6). Середня концентрація оментину у сироватці крові через 1 і 3 місяці після операції у групах I, II і III вірогідно не відрізнялася.

Через 3 місяці після операції вміст васпіну порівняно з передопераційним у групі I був нижчий у 1,16 раза (461,21±57,32 проти 533,37±63,65 нг/мл , $p < 0,01$, Glass's delta 1,128), у групі II – у 1,18 раза (437,75±50,98 проти 517,98±79,93, $p < 0,01$, Glass's delta 1,117) (див. табл. 5.5).

Рівень васпіну у групі III при застосуванні розробленої комбінованої методики лікування безпліддя через 3 місяці після операції був менше за вихідний в 1,46 раза ($366,42 \pm 53,66$ проти $532,27 \pm 74,55$ нг/мл, $p < 0,01$, Glass's delta 2,198) і безпосередньо з передопераційним вмістом – в 1,13 раза ($366,42 \pm 53,66$ проти $413,72 \pm 70,32$ нг/мл, $p < 0,01$, Glass's delta 1,012), був менший за аналогічний показник у групі I у 1,26 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 2,224) і у групі II – у 1,19 раза ($p < 0,01$, Glass's delta 1,987). Вірогідних відмінностей між рівнями вісфатину через 3 місяці після операції між групами I та II не відмічалось.

Оцінка клінічних результатів показала, що середня тривалість оперативного втручання шляхом ЛОД сягала $33,06 \pm 1,14$ хв., тоді як шляхом ТВГЛ у групі II – $29,71 \pm 1,03$ хв. ($p < 0,03$, Glass's delta 0,585) і у групі III – $28,16 \pm 0,82$ хв. ($p < 0,01$, Glass's delta 1,052). Середня кількість днів перебування в стаціонарі після операції відповідно складала $2,06 \pm 0,04$ днів, $1,06 \pm 0,04$ днів ($p < 0,01$, Glass's delta 4,000) і $1,03 \pm 0,03$ днів ($p < 0,01$, Glass's delta 5,722).

У жодної з пацієнок з ТВГЛ не виникало необхідності конверсії до стандартної лапароскопії або лапаротомії, у пацієнок з ЛОД – до лапаротомії. У прооперованих пацієнок з ТВГЛ не було ускладнень, 41,18 % (14) пацієнок групи I ($p_{I-II} < 0,01$, $p_{I-III} < 0,01$) у післяопераційному періоді відмічали відчуття підпирання в епігастрії, біль у правій підключичній області, незначне утруднення при вдиху і у 35,29 % (12) спостерігали явища підшкірної емфіземи ($p_{I-II} < 0,01$, $p_{I-III} < 0,01$).

Питома вага відновлення регулярного менструального циклу становила у групі I – 85,29 % (29), у групі II – 80,65 % (25) і у групі III – 90,63 % (29) і не мала вірогідних відмінностей між групами. Овуляторна функція відновилася після ЛОД у 55,88 % (19), після ТВГЛ – у 58,06 % (18) та після запропонованої методики (передопераційної підготовки і ТВГЛ) – у 81,25 % (26) (ВШ_{III-I} 3,42, 95 % ДІ 1,12-10,45; ВШ_{III-II} 3,13, 95 % ДІ 1,00-9,77), вагітність протягом року настала відповідно у 32,35 % (11) пацієнок, у 32,26

% (10) і у 62,50 % (20) (ВШ_{III-I} 3,49, 95 % ДІ 1,26-9,61; ВШ_{III-II} 3,50, 95 % ДІ 1,24-9,89). Вагітність завершилася викиднем у I групі у 11,76 % (4) жінок, у II групі – у 9,68 % (3), у III групі – у 3,13 % (1) ($p_{III-I} > 0,05$, $p_{III-II} > 0,05$, $p_{II-I} > 0,05$), пологами відповідно – у 20,59 % (7) осіб, у 22,58 % (7), у 19 (59,38 %) (ВШ_{III-I} 5,64, 95 % ДІ 1,90-16,77; ВШ_{III-II} 5,01, 95 % ДІ 1,67-15,03).

Отримані у проведеному дослідженні дані співпадають з результатами інших дослідників. Спонтанні овуляції та показники вагітності після різних методів ЛОД варіюють від 30-90 % до 13-88 % відповідно протягом 1 року після процедури [27]. Загальна частота викиднів коливається від 0% до 36,5% [153]. Значне зниження частоти викиднів після ЛОД спостерігали S.A. Amer et al. (2002) (з 54 до 17 %) [205]. Проте Кокранівський систематичний огляд 2012 р. не виявив суттєвих відмінностей у показниках мимовільних абортів між ЛОД та іншими медичними процедурами (7,3 % проти 6,6 %) [154].

Покращені репродуктивні результати обумовлені сприятливим внутрішньооваріальним та системним ендокринним середовищем після ЛОД – зниження рівня ЛГ плазми та його пульсацій, збільшення ФСГ, зниження співвідношення ЛГ/ФСГ, збільшення ГЗСГ та постійне падіння рівня андрогенів, вільного індексу андрогенів та оцінки гірсутизму за шкалою Феррімана-Гальвея. Більше того, ці корисні репродуктивні та ендокринні ефекти спостерігаються та тривалий час зберігаються [143, 206].

Деякі жінки з КЦ-резистентним СПКЯ не реагували на проведення ЛОД. За даними літератури, від 20 до 30 % жінок з КЦ-резистентним СПКЯ після процедури ЛОД все ще не можуть завагітніти [75]. Неясно, чому ці жінки з КЦ-резистентним СПКЯ не реагують на лікування ЛОД. Деякі дослідження постулювали, що неадекватні проколи або неадекватне руйнування стромы яєчника і можлива наявність вродженої резистентності яєчників є можливими причинами цього явища [75, 207, 209]. Крім того, були оцінені кілька предикторів підвищення репродуктивної здатності для прогнозування успішних результатів ЛОД у жінок з СПКЯ. Мета-аналіз

показав, що у худих жінок з СПКЯ частота овуляції вище, ніж у нормостенічних жінок з СПКЯ після ЛОД [28].

H. Abu Hashim et al. (2015) виявили, що погана репродуктивна здатність жінок з КЦ-резистентним СПКЯ після ЛОД може бути передбачена, якщо у пацієток тривалий період безпліддя > 3 років, низький базальний рівень ЛГ < 10 МО / л, виражений біохімічний гіперандрогенізм (рівні Т $\geq 4,5$ нмоль / л, індекс вільних андрогенів > 15) і високий базальний АМГ $\geq 7,7$ нг/мл [58].

E. Seyam, E. Hefzy (2018) вказують, що більш високий ІМТ (≥ 25 кг/м²), більш тривала тривалість безпліддя (≥ 3 років), виражений біохімічний гіперандрогенізм (рівень Т $\geq 4,5$ нмоль/л, індекс вільних андрогенів > 15) і високий індекс інсулінорезистентності пов'язані з поганою відповіддю після ЛОД [140].

E. Debras et al. (2019) виявили кілька прогностичних факторів ефективності використання ЛОД при лікуванні жінок з СПКЯ, включаючи нормальний ІМТ, період безпліддя менше трьох років, кількість антральних фолікулів < 50 і вік < 35 років [92]. E. Seyam, E. Hefzy (2018) також встановили, що жінки з СПКЯ з більш високими передопераційної рівнями TNF- α , ЛГ і АС мали статистично значимо більш високу частоту спонтанної овуляції протягом перших трьох місяців після процедури ЛОД [140].

Отримані нами дані дозволяють стверджувати, що виконання в жінок з КЦ-резистентною формою СПКЯ та з ожирінням оваріального дріллінгу шляхом абдомінальної лапароскопії і ТВГЛ не має вірогідних відмінностей щодо впливу на гормональний, вуглеводний і ліпідний обмін та репродуктивні результати, але ТВГЛ має такі переваги, як більший комфорт, економічність, зменшення тривалості оперативного втручання і середньої кількості днів перебування в стаціонарі після операції.

Питома вага відновлення регулярного менструального циклу не мала вірогідних відмінностей при застосуванні використаних методик лікування. Відновлення овуляторної функції після запропонованої методики лікування

було частішим порівняно з таким після ЛОД у 1,45 раза (ВШ 3,42 [1,12-10,45]) і після тільки ТВГЛ – у 1,40 раза (ВШ 3,13 [1,00-9,77]), настання вагітності протягом року – відповідно у 2,02 раза (ВШ 3,49 [1,26-9,61]) і у 1,94 раза (ВШ 3,50 [1,24-9,89]), питома вага живонародження більша у 2,88 раза (ВШ 5,64 [1,90-16,77]) і у 2,63 раза (ВШ 5,01 [1,67-15,03]).

Таким чином, оваріальний дрілінг з використанням трансабдомінальної лапароскопії та ТВГЛ є ефективними методами відновлення репродуктивної функції в жінок з КЦ-резистентною формою СПКЯ та ожирінням, хоча ТВГЛ має ланку переваг саме в жінок з ожирінням стосовно безпечності, косметичності, комплаєнтності та зручності для хірурга та анестезіолога. Застосування розробленої комбінованої методики порівняно тільки з ЛОД різними доступами значно покращує гормональні, вуглеводні, ліпідні та адипокінові показники в жінок з КЦ-резистентною формою СПКЯ та ожирінням [165, 171, 172], що сприяє покращенню репродуктивних результатів і тому може рекомендуватися до впровадження в широку клінічну практику.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено нове рішення актуального завдання сучасної гінекології – підвищити ефективність та безпечність відновлення репродуктивної функції жінок з кломіфен-резистентною формою СПКЯ та ожирінням. На підставі вивчення показників гормонального статусу, вуглеводного, ліпідного обміну, результатів виконання оваріального дрільінгу різними хірургічними доступами, розробки комбінованої методики лікування безпліддя в жінок з кломіфен-резистентною формою СПКЯ та ожирінням вдалося підвищити питому вагу відновлення овуляторної функції, настання вагітності протягом року і частоту живонародження.

1. Визначено, що для жінок, з кломіфен- резистентною формою СПКЯ та ожирінням характерний підвищений рівень антимюллерового гормону, підвищена базальна продукція гонадотропінів, статевих стероїдів, наднирникових гормонів на тлі зниження продукції прогестерону на 21-й день менструального циклу, глобуліну, який зв'язує статеві стероїди, і 25(OH)D, при цьому розмір ефекту Glass's delta T-тесту для антимюллерового гормону складає 9,840, 17-оксипрогестерону - 7,333, дегідроепіандростерону сульфату - 5,621, лютеїнізуючого гормону - 4,835, прогестерону на 21-й день менструального циклу - 4,660, андростендіону - 4,212, вільного тестостерону - 2,985, співвідношення лютеїнізуючий гормон / фолікулостимулюючий гормон - 2,400, фолікулостимулюючого гормону - 2,180, прогестерону на 2-3й день менструального циклу - 1,842, глобуліну, який зв'язує статеві стероїди - 1,840, естрадіолу - 1,593, 25 (OH)D – 1,457.

2. Встановлено, що найбільш характерними рисами порушень вуглеводного обміну у кломіфен-резистентних жінок з СПКЯ з ожирінням є підвищення рівня глікемічного індексу (Glass's delta 70,000 %), С-пептиду

(Glass's delta 23,769 %), рівня глюкози через 2 год при пероральному глюкозо-толерантному тесті (Glass's delta 8,460 %), індексу НОМА (Glass's delta 5,221 %); жирового обміну – підвищення коефіцієнта атерогенності (Glass's delta 8,763 %), рівню тригліцеридів (Glass's delta 7,000%), загального холестерину (Glass's delta 6,727 %).

3. Застосування розробленої комбінованої методики лікування в жінок з кломіфен-резистентною формою СПКЯ та ожирінням приводить до позитивних змін вуглеводного статусу порівняно з тільки оваріальним дріллінгом шляхом абдомінальної лапароскопії або тільки шляхом трансвагінальної гідролапароскопії, про що свідчить розмір ефекту Glass's delta Т-тесту через 3 місяці після операції: для імунореактивного інсуліну – 6,404 проти 1,559 і 1,478, глюкози натщесерце – 0,750 проти 0,241 і 0,258, індексу НОМА – 6,568 проти 1,263 і 1,589, С-пептиду – 6,162 проти 0,512 і 0,500; ліпідного метаболізму: загального холестерину – 1,815 проти 0,462 і 0,632, ліпопротеїдів високої щільності – 1,421 проти 1,000 і 0,800, ліпопротеїдів високої щільності – 2,811 проти 1,063 і 0,543, тригліцеридів – 1,850 проти 0,667 і 0,636, коефіцієнту атерогенності – 3,229 проти 1,125 і 1,047; обміну адипокінів: адипонектину – 3,851 проти 0,763 і 1,556, вісфатину – 4,589 проти 1,055 і 0,866, лептину – 1,657 проти 0,367 і 0,588, оментину – 0,412 проти 0,091 і 0,136, васпіну – 2,198 проти 1,128 і 1,117.

4. Виявлено, що дисадипокінемія у пацієток з кломіфен-резистентною формою СПКЯ та ожирінням проявляється зниженням рівнів адипонектину в 5,59 раза (Glass's delta 2,447), вісфатину – в 5,50 (Glass's delta 2,538), оментину – в 1,36 (Glass's delta 0,796) на тлі підвищення продукції лептину у 2,37 раза (Glass's delta 5,748) і васпіну – в 2,74 (Glass's delta 5,188). Встановлено тісний взаємозв'язок між дисадипокінемією та вісцеральним ожирінням, інсулінорезистентністю, гіперінсулінемією, дисліпідемією: виявлені вірогідні прямі кореляції рівня лептину та васпіну з індексом маси тіла ($r=0,53$, $r=0,58$), співвідношенням обвід талії / обвід стегон ($r=0,61$, $r=0,59$), рівнем інсуліну ($r=0,57$, $r=0,63$) та індексом НОМА ($r=0,68$, $r=0,70$), а

також зворотні кореляції рівня адипонектину, вісфатину та оментину з індексом маси тіла ($r=-0,55$, $r=-0,49$, $r=-0,41$), співвідношенням обвід талії / обвід стегон ($r=-0,56$, $r=-0,53$, $r=-0,47$), рівнем інсуліну в крові ($r=-0,51$, $r=-0,54$, $r=-0,46$) та індексом НОМА ($r=-0,48$, $r=-0,53$, $r=-0,43$).

5. Встановлено, що методика вагінального гідролaparоскопічного оваріального дрлінгу є ефективними методом відновлення репродуктивної функції в жінок з КЦ-резистентною формою СПКЯ та ожирінням. ТВГЛ має ланку переваг, саме в жінок з ожирінням стосовно безпечності, інформативності, малоінвазивності - зменшення тривалості оперативного втручання в 1,11 рази ($p<0,03$, Glass's delta 0,585) і середньої кількості днів перебування в стаціонарі після операції в 1,94 рази ($p<0,01$, Glass's delta 4,000). ТВГЛ дає можливість здійснити повне дослідження малого тазу: фертилоскопію, хромосальпінгоскопію і гістероскопію під час одного знеболення.

6. Встановлено, що питома вага відновлення регулярного менструального циклу не має вірогідних відмінностей при застосуванні використаних методик лікування. Відновлення овуляторної функції після запропонованої комбінованої методики лікування було частішим порівняно з таким тільки після трансабдомінального лапароскопічного оваріального дрлінгу у 1,45 рази (ВШ 3,42 [1,12-10,45]) і з аналогічним тільки після трансвагінального гідролaparоскопічного оваріального дрлінгу – у 1,40 рази (ВШ 3,13 [1,00-9,77]), настання вагітності протягом року – відповідно у 2,02 рази (ВШ 3,49 [1,26-9,61]) і у 1,94 рази (ВШ 3,50 [1,24-9,89]), питома вага живонародження більша у 2,88 рази (ВШ 5,64 [1,90-16,77]) і у 2,63 рази (ВШ 5,01 [1,67-15,03]).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Ретельне клініко-лабораторне обстеження жінок з кломіфен-резистентною формою СПКЯ та з ожирінням для виявлення порушень показників гормонального статусу, вуглеводного, ліпідного обміну, ефективна діагностика та подальше комбіноване лікування.

2. Перед проведенням хірургічної стимуляції овуляції у пацієнок з кломіфен-резистентною формою СПКЯ та з ожирінням слід проводити шестимісячну передопераційну підготовку, яка включає дідрогестерон по 10 мг двічі на добу з 11-го по 25-й день циклу, вітамінно-мінеральні комплекси з міо-інозитолом з продовженням прийому після операції, препарати вітаміну D по 4 000 МО щоденно, після нормалізації рівня 25(OH)D до операції і/або після операції – профілактичну дозу вітаміну D – по 1 000 МО, метаболічну терапію (препарати метформіну - 1000 мг 1 раз на добу, орлістату - 120 мг 3 рази на добу, піоглітазону 30 мг 1 раз на добу).

3. Комплексна оцінка соматичного статусу з консультацією суміжних фахівців, лікування екстрагенітальної патології.

4. Трансвагінальний гідролапароскопічний оваріальний дріллінг проводиться в умовах стаціонару одного дня під внутрішньовенним знеболенням в першій фазі менструального циклу. Пацієнтка перебуває в дорсолітотомічній позиції, і розтягнення порожнини малого таза досягається шляхом введенням розчину Турусол. Доступ до Дугласового простору отримується за допомогою техніки проколу заднього склепіння піхви на 15 мм нижче перехідної складки та розширення отриманого отвору затискачем, введення ендоскопу. Після візуалізації органів малого тазу, через операційний канал 5 мм вводять офісний гістерорезектоскоп 16 Fr. Дріллінг капсули яєчника здійснюється робочим елементом офісного гістерорезектоскопа - біполярним гачком. Обертають 30°-ний кутовий

ендоскоп для того щоб, біполярний гачок був розміщений перпендикулярно до поверхні яєчника перед будь-якою активацією електричної енергії. Обережно притискають гачок до поверхні яєчника без будь-якої механічної сили, капсула швидко перфорується коротким вибухом електричної енергії потужністю 60 Вт і голку у той же самий момент вводять на всю довжину 7-8-мм усередину строми яєчника. Для отримання максимального ефекту від подачі електричної енергії безперервне зрошення розчином Турисол припиняють під час активації струму, що дає можливість легко вставляти гачок в тканину яєчника на глибину 7-8-мм до ізолюваної частини. При знаходженні гачка всередині яєчника, подають струм у режимі коагуляції потужністю 60 Вт на 10-15 секунд. В середньому створюється 6-8 дрібних отворів переважно на передньобоківій стороні кожного яєчника.

4. Планування вагітності рекомендується з першого менструального циклу після проведення хірургічної стимуляції овуляції.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Salmanov A.G., Vitiuk A.D., Kovalyshyn O.A., Baksheev S.M., Kututska T.V., Korniyenko S.M. Prevalence and risk factors of infertility in Ukraine: results of a multicenter study. *Wiadomości Lekarskie*, Volume LXXV, 2022 May;5 (2):1234-1241. doi: 10.36740/WLek202205202.
2. Lakatosh V.P., Lakatosh P.V., Kupchik V.I., Antoniuk M.I., CLAP – a new organ-preserving surgery for combined placenta praevia accreta vera into the uterine cicatrix after the previous cesarean section. *Reproductive Endocrinology*. 2021 September; 60. doi: 10.18370/2309-4117.2021.60.15-19.
3. Камінський В.В, Татарчук Т.Ф, Дубоссарська Ю.О, Булавенко О.В, Ганжий І.Ю, Грищенко О.В та ін. Національний консенсус щодо пацієнок з гіперандрогенією (2016). *Репродуктивна ендокринологія*. 2016 вер;4(30):19-41.
1. Татарчук Т.Ф. Перспективы использования инозитолов у женщин с синдромом поликистозных яичников. *Здоров'я України. Тематичний номер «Акушерство, Гінекологія, Репродуктологія»*. 2018 груд; № 4 (32): 3.
2. Sanchez-Garrido M.A., Tena-Sempere M. Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: Pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies. *Mol. Metab.* 2020;35:100937. doi: 10.1016/j.molmet.2020.01.001.
3. Zhao X, Feng X, Zhao X, Jiang Y, Li X, Niu J, et al. How to Screen and Prevent Metabolic Syndrome in Patients of PCOS Early: Implications From Metabolomics. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Jun 2;12:659268. doi: 10.3389/fendo.2021.659268.
4. Хміль М.С, Хміль-Досвальд А.С, Хміль С.В. Синдром полікістозних яєчників як чинник ендокринного безпліддя. *Вісник медичних*

і біологічних досліджень. 2019;2:77-83. doi: 10.11603/bmbr.2706-6290.2019.2.10607.

5. Дубоссарская З.М. Обсуждение нового подхода к менеджменту синдрома полистозных яичников. *Здоровье женщины*. 2017 июнь;6(122):45-48.

6. Белодед О.А. Синдром поликистозных яичников. Управление рисками, или риск-менеджмент. *Жіночий лікар*. 2018 квіт;4(78):8-14.

7. Cunha A, Póvoa AM. Infertility management in women with polycystic ovary syndrome: a review. *Porto Biomed J*. 2021 Jan 26;6(1):e116. doi: 10.1097/j.pbj.000000000000116.

8. Wang R., Li W., Bordewijk E.M., Legro R.S., Zhang H., Wu X., et al. Reproductive Medicine Network; International Ovulation Induction IPDMA Collaboration. First-line ovulation induction for polycystic ovary syndrome: An individual participant data meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019 Nov 5;25(6):717-732. doi: 10.1093/humupd/dmz029.

9. Lie Fong S, Douma A, Verhaeghe J. Implementing the international evidence-based guideline of assessment and management of polycystic ovary syndrome (PCOS): how to achieve weight loss in overweight and obese women with PCOS? *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021 Jun;50(6):101894. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.101894.

10. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018. Monash University on behalf of the NHMRC, Centre for Research Excellence in PCOS and the Australian PCOS Alliance, 2018. 198 p.

11. Amer SA, Li TC, Metwally M, Emarh M, Ledger WL. Randomized controlled trial comparing laparoscopic ovarian diathermy with clomiphene citrate as a first-line method of ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2009 Jan;24(1):219-25. doi: 10.1093/humrep/den325.

12. Abu Hashim H. Clomiphene citrate alternatives for the initial management of polycystic ovary syndrome: An evidence-based approach. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 Jun;285(6):1737-45. doi: 10.1007/s00404-012-2261-2.
13. Fernandez H, Morin-Surruca M, Torre A, Faivre E, Deffieux X, Gervaise A. Ovarian drilling for surgical treatment of polycystic ovarian syndrome: A comprehensive review. *Reprod Biomed Online*. 2011 Jun;22(6):556-68. doi: 10.1016/j.rbmo.2011.03.013.
14. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Longterm consequences of polycystic ovary syndrome. (Green-top Guideline; No. 33). London, (UK): Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) 2007:1–11.
15. ACOG Committee on Practice Bulletins – Gynecology. ACOG Practice Bulletin No 108: Polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*. 2009 Oct;114(4):936. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181bd12cb.
16. Vause TD, Cheung AP, Sierra S, Claman P, Graham J, Guillemin JA, et al.; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome: No. 242, May 2010. *Int J Gynaecol Obstet*. 2010 Oct;111(1):95-100. doi: 10.1016/j.ijgo.2010.07.001.
17. Zhang J, Zhou K, Luo X, Yang M, Shen X, Xu L. Variation of Laparoscopic Ovarian Drilling for Clomiphene Citrate-resistant Patients with Polycystic Ovary Syndrome and Infertility: A Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020 Jul-Aug;27(5):1048-1058. doi: 10.1016/j.jmig.2019.06.022.
18. Bordewijk EM, Ng KYB, Rakic L, Mol BWJ, Brown J, Crawford TJ, van Wely M. Laparoscopic ovarian drilling for ovulation induction in women with anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Feb 11;2(2):CD001122. doi: 10.1002/14651858.CD001122.pub5.
19. Mitra S, Nayak PK, Agrawal S. Laparoscopic ovarian drilling: An alternative but not the ultimate in the management of polycystic ovary syndrome. *J Nat Sci Biol Med*. 2015 Jan-Jun;6(1):40-8. doi: 10.4103/0976-9668.149076.

20. Amer SA. Laparoscopic ovarian surgery for polycystic ovarian syndrome. In: Dunlop W, Ledger WL, editors. *Recent Advances in Obstetrics and Gynaecology*. 24th ed. London: Royal Society of Medicine Press Ltd; 2009. pp. 227–43.
21. I-Sayed MLM, Ahmed MA, Mansour MAA, Mansour SAA. Unilateral Versus Bilateral Laparoscopic Ovarian Drilling Using Thermal Dose Adjusted According to Ovarian Volume in CC-Resistant PCOS, A Randomized Study. *J Obstet Gynaecol India*. 2017 Oct;67(5):356-362. doi: 10.1007/s13224-017-1010-7.
22. Abu Hashim H, Foda O, El Rakhawy M. Unilateral or bilateral laparoscopic ovarian drilling in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Gynecol Obstet*. 2018 Apr;297(4):859-870. doi: 10.1007/s00404-018-4680-1.
23. Sunj M, Canic T, Baldani DP, Tandara M, Jeroncic A, Palada I. Does unilateral laparoscopic diathermy adjusted to ovarian volume increase the chances of ovulation in women with polycystic ovary syndrome? *Hum Reprod*. 2013 Sep;28(9):2417-24. doi: 10.1093/humrep/det273.
24. Giampaolino P, Morra I, De Rosa N, Cagnacci A, Pellicano M, Di Carlo C, Nappi C, Bifulco G. Impact of transvaginal hydrolaparoscopy ovarian drilling on ovarian stromal blood flow and ovarian volume in clomiphene citrate-resistant PCOS patients: a case-control study. *Gynecol Endocrinol*. 2017 Sep;33(9):690-693. doi: 10.1080/09513590.2017.1310837.
25. Baghdadi LR, Abu Hashim H, Amer SA, Palomba S, Falbo A, Al-Ojaimi E, et al. Impact of obesity on reproductive outcomes after ovarian ablative therapy in PCOS: A collaborative meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2012 Sep;25(3):227-41. doi: 10.1016/j.rbmo.2012.05.010.
26. Xu K, Wang J, Hu F, Lv S, Zhang Y, Yang Q, et al. Effects of moxibustion on reproduction and metabolism of polycystic ovary syndrome: a protocol for meta-analysis and systematic review. *BMJ Open*. 2021 Aug 25;11(8):e049039. doi: 10.1136/bmjopen-2021-049039.

27. Ma R, Zou Y, Wang W, Zheng Q, Feng Y, Dong H, et al. Obesity management in polycystic ovary syndrome: disparity in knowledge between obstetrician-gynecologists and reproductive endocrinologists in China. *BMC Endocr Disord*. 2021 Sep 6;21(1):182. doi: 10.1186/s12902-021-00848-w.
28. Simsir C, Pekcan MK, Aksoy RT, Ecemis T, Coskun B, Kilic SH, et al. The ratio of anterior anogenital distance to posterior anogenital distance: A novel-biomarker for polycystic ovary syndrome. *J Chin Med Assoc*. 2019 Oct;82(10):782-786. doi: 10.1097/JCMA.000000000000150.
29. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018 Aug;110(3):364-379. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.004.
30. Aydın GA, Turan Özsoy HG, Ankaralı H, Özgen G, Neşelioğlu S. The association of dynamic thiol-disulfide homeostasis and inflammatory markers in patients with polycystic ovary syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2020 Jan;59(1):79-84. doi: 10.1016/j.tjog.2019.11.012.
31. Tulandi T, Saleh A, Morris D, Jacobs HS, Payne NN, Tan SL. Effects of laparoscopic ovarian drilling on serum vascular endothelial growth factor and on insulin responses to the oral glucose tolerance test in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2000 Sep;74(3):585-8. doi: 10.1016/s0015-0282(00)00684-1.
32. Rajska A, Buszewska-Forajta M, Rachoń D, Markuszewski MJ. Metabolomic Insight into Polycystic Ovary Syndrome-An Overview. *Int J Mol Sci*. 2020 Jul 9;21(14):4853. doi: 10.3390/ijms21144853.
33. Cadagan D, Khan R, Amer S. Thecal cell sensitivity to luteinizing hormone and insulin in polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biol*. 2016 Mar;16(1):53-60. doi: 10.1016/j.repbio.2015.12.006.
34. Wojciechowska A, Osowski A, Józwik M, Górecki R, Rynkiewicz A, Wojtkiewicz J. Inositols' Importance in the Improvement of the Endocrine-

Metabolic Profile in PCOS. *Int J Mol Sci.* 2019 Nov 18;20(22):5787. doi: 10.3390/ijms20225787.

35. Al Wattar BH, Teede H, Garad R, Franks S, Balen A, Bhide P, et al. Harmonising research outcomes for polycystic ovary syndrome: an international multi-stakeholder core outcome set. *Hum Reprod.* 2020 Feb 29;35(2):404-412. doi: 10.1093/humrep/dez272.

36. Forslund M, Landin-Wilhelmsen K, Trimpou P, Schmidt J, Brännström M, Dahlgren E. Type 2 diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome during a 24-year period: importance of obesity and abdominal fat distribution. *Hum Reprod Open.* 2020 Jan 15;2020(1):hoz042. doi: 10.1093/hropen/hoz042.

37. Oliver-Williams C, Vassard D, Pinborg A, Schmidt L. Risk of cardiovascular disease for women with polycystic ovary syndrome: results from a national Danish registry cohort study. *Eur J Prev Cardiol.* 2020 Aug 2:2047487320939674. doi: 10.1177/2047487320939674.

38. Costello MF, Misso ML, Balen A, Boyle J, Devoto L, Garad RM, et al.; International PCOS Network. Evidence summaries and recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome: assessment and treatment of infertility. *Hum Reprod Open.* 2019 Jan 4;2019(1):hoy021. doi: 10.1093/hropen/hoy021.

39. Abdalla MA, Deshmukh H, Atkin S, Sathyapalan T. A review of therapeutic options for managing the metabolic aspects of polycystic ovary syndrome. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2020 Jul 6;11:2042018820938305. doi: 10.1177/2042018820938305.

40. Aversa A, La Vignera S, Rago R, Gambineri A, Nappi RE, Calogero AE, Ferlin A. Fundamental Concepts and Novel Aspects of Polycystic Ovarian Syndrome: Expert Consensus Resolutions. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Aug 11;11:516. doi: 10.3389/fendo.2020.00516.

41. Shang Y, Zhou H, Hu M, Feng H. Effect of Diet on Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Oct 1;105(10):dgaa425. doi: 10.1210/clinem/dgaa425.
42. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, et al; Cooperative Multicenter Reproductive Medicine Network. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2007 Feb 8;356(6):551-66. doi: 10.1056/NEJMoa063971.
43. Utz AL, Schaefer PW, Snuderl M. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 20-2010. A 32-year-old woman with oligomenorrhea and infertility. *N Engl J Med.* 2010 Jul 8;363(2):178-86. doi: 10.1056/NEJMcpc1004359.
44. Berger JJ, Bates GW Jr. Optimal management of subfertility in polycystic ovary syndrome. *Int J Womens Health.* 2014 Jun 13;6:613-21. doi: 10.2147/IJWH.S48527.
45. Weiss NS, Kostova E, Nahuis M, Mol BWJ, van der Veen F, van Wely M. Gonadotrophins for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Jan 16;1(1):CD010290. doi: 10.1002/14651858.CD010290.pub3.
46. Gadalla MA, Norman RJ, Tay CT, Hiam DS, Melder A, Pundir J, et al. Medical and Surgical Treatment of Reproductive Outcomes in Polycystic Ovary Syndrome: An Overview of Systematic Reviews. *Int J Fertil Steril.* 2020 Jan;13(4):257-270. doi: 10.22074/ijfs.2020.5608.
47. Ozelci R, Dilbaz S, Dilbaz B, Cırık DA, Yılmaz S, Tekin OM. Gonadotropin releasing hormone antagonist use in controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination cycles in women with polycystic ovary syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2019 Mar;58(2):234-238. doi: 10.1016/j.tjog.2019.01.012.
48. Shi S, Hong T, Jiang F, Zhuang Y, Chen L, Huang X. Letrozole and human menopausal gonadotropin for ovulation induction in clomiphene resistance

polycystic ovary syndrome patients: A randomized controlled study. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jan;99(4):e18383. doi: 10.1097/MD.00000000000018383.

49. Huang J, Ding Y, Li Z. The regulation of the follicular synchronization and sensitivity of rats with PCOS by AMH during prolonged pituitary downregulation. *Gene*. 2019 Dec 30;721:144106. doi: 10.1016/j.gene.2019.144106.

50. Palomba S, Orio F Jr, Falbo A, Russo T, Caterina G, Manguso F, Tolino A, Colao A, Zullo F. Metformin administration and laparoscopic ovarian drilling improve ovarian response to clomiphene citrate (CC) in oligo-anovulatory CC-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Dec;63(6):631-5. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02392.x.

51. Farquhar CM, Williamson K, Gudex G, Johnson NP, Garland J, Sadler L. A randomized controlled trial of laparoscopic ovarian diathermy versus gonadotropin therapy for women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2002 Aug;78(2):404-11. doi: 10.1016/s0015-0282(02)03225-9.

52. Zhang J, Tang L, Kong L, Wu T, Xu L, Pan X, et al. Ultrasound-guided transvaginal ovarian needle drilling for clomiphene-resistant polycystic ovarian syndrome in subfertile women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Jul 31;7(7):CD008583. doi: 10.1002/14651858.CD008583.pub2.

53. Facchinetti F, Unfer V, Dewailly D, Kamenov ZA, Diamanti-Kandarakis E, Laganà AS, et al; Group of 'Inositol in PCOS and Reproduction'. Inositols in Polycystic Ovary Syndrome: An Overview on the Advances. *Trends Endocrinol Metab*. 2020 Jun;31(6):435-447. doi: 10.1016/j.tem.2020.02.002.

54. Sharpe A, Morley LC, Tang T, Norman RJ, Balen AH. Metformin for ovulation induction (excluding gonadotrophins) in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Dec 17;12(12):CD013505. doi: 10.1002/14651858.CD013505.

55. Abu Hashim H, Foda O, Ghayaty E. Combined metformin-clomiphene in clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome: a systematic

review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015 Sep;94(9):921-30. doi: 10.1111/aogs.12673.

56. Gill S, Gemmell A, Colleran R, Zanuri NB, O'Brien H, Poobalan A. Does metformin combined with clomiphene citrate improve fertility related outcomes in clomiphene resistant women with PCOS: A systematic review. *Middle East Fertil. Soc. J.* 2014;19:81–88. doi: 10.1016/j.mefs.2014.04.002.

57. Rouzi AA, Ardawi MS. A randomized controlled trial of the efficacy of rosiglitazone and clomiphene citrate versus metformin and clomiphene citrate in women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2006 Feb;85(2):428-35. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.07.1312.

58. Kocak M, Caliskan E, Simsir C, Haberal A. Metformin therapy improves ovulatory rates, cervical scores, and pregnancy rates in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2002 Jan;77(1):101-6. doi: 10.1016/s0015-0282(01)02941-7.

59. Ng EH, Wat NM, Ho PC. Effects of metformin on ovulation rate, hormonal and metabolic profiles in women with clomiphene-resistant polycystic ovaries: a randomized, double-blinded placebo-controlled trial. *Hum Reprod.* 2001 Aug;16(8):1625-31. doi: 10.1093/humrep/16.8.1625.

60. Vandermolen DT, Ratts VS, Evans WS, Stovall DW, Kauma SW, Nestler JE. Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone. *Fertil Steril.* 2001 Feb;75(2):310-5. doi: 10.1016/s0015-0282(00)01675-7.

61. Sturrock ND, Lannon B, Fay TN. Metformin does not enhance ovulation induction in clomiphene resistant polycystic ovary syndrome in clinical practice. *Br J Clin Pharmacol.* 2002 May;53(5):469-73. doi: 10.1046/j.1365-2125.2002.01575.x.

62. Morley LC, Tang T, Yasmin E, Norman RJ, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for

women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Nov 29;11(11):CD003053. doi: 10.1002/14651858.CD003053.pub6.

63. Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Hodgson R, Farquhar C. Inositol for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Dec 20;12(12):CD012378. doi: 10.1002/14651858.CD012378.pub2.

64. Franik S, Eltrop SM, Kremer JA, Kiesel L, Farquhar C. Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 May 24;5(5):CD010287. doi: 10.1002/14651858.CD010287.pub3.

65. Wu Y, Tu M, Huang Y, Liu Y, Zhang D. Association of Metformin With Pregnancy Outcomes in Women With Polycystic Ovarian Syndrome Undergoing In Vitro Fertilization: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2020 Aug 3;3(8):e2011995. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.11995.

66. Xu B, Zhou M, Cheng M, Zhang D, Wu X, Si C, et al. Transvaginal ovarian drilling followed by controlled ovarian stimulation from the next day improves ovarian response for the poor responders with polycystic ovary syndrome during IVF treatment: a pilot study. *Reprod Biol Endocrinol.* 2020 Jan 24;18(1):7. doi: 10.1186/s12958-019-0559-7.

67. González-Ortega C, Piña-Aguilar RE, Cancino-Villarreal P, Pérez-Peña E, Gutiérrez-Gutiérrez AM. Natural-cycle in vitro fertilization (IVF) combined with in vitro maturation in infertile patients with polycystic ovarian syndrome (PCOS) requiring IVF. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2019 Mar;58(2):192-195. doi: 10.1016/j.tjog.2019.01.004.

68. Skalecki S, Robson SJ. Trends in metabolic surgery in reproductive-age women in Australia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2020 Aug;60(4):622-624. doi: 10.1111/ajo.13168.

69. Gjönnaess H. Polycystic ovarian syndrome treated by ovarian electrocautery through the laparoscope. *Fertil Steril*. 1984 Jan;41(1):20-5. doi: 10.1016/s0015-0282(16)47534-5.
70. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1935;29:181–191. doi: 10.1016/S0002-9378(15)30642-6.
71. Azziz R, Adashi EY. Stein and Leventhal: 80 years on. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Feb;214(2):247.e1-247.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2015.12.013.
72. Mitra S, Nayak PK, Agrawal S. Laparoscopic ovarian drilling: An alternative but not the ultimate in the management of polycystic ovary syndrome. *J Nat Sci Biol Med*. 2015 Jan-Jun;6(1):40-8. doi: 10.4103/0976-9668.149076.
73. Hafizi L, Amirian M, Davoudi Y, Jaafari M, Ghasemi GH. Comparison of Laparoscopic Ovarian Drilling Success between Two Standard and Dose-Adjusted Methods in Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *Int J Fertil Steril*. 2020 Jan;13(4):282-288. doi: 10.22074/ijfs.2020.5628.
74. Rezk M, Sayyed T, Saleh S. Impact of unilateral versus bilateral laparoscopic ovarian drilling on ovarian reserve and pregnancy rate: a randomized clinical trial. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(5):399-402. doi: 10.3109/09513590.2015.1124262.
75. Sunj M, Kasum M, Canic T, Karelovic D, Tandara M, Tandara L, et al. Assessment of ovarian reserve after unilateral diathermy with thermal doses adjusted to ovarian volume. *Gynecol Endocrinol*. 2014 Nov;30(11):785-8. doi: 10.3109/09513590.2014.929656.
76. Sunj M, Canic T, Jeroncic A, Karelovic D, Tandara M, Juric S, et al. Anti-Müllerian hormone, testosterone and free androgen index following the dose-adjusted unilateral diathermy in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014 Aug;179:163-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.05.011.
77. Amer SA, Li TC, Ledger WL. The value of measuring anti-Mullerian hormone in women with anovulatory polycystic ovary syndrome undergoing

laparoscopic ovarian diathermy. *Hum Reprod.* 2009 Nov;24(11):2760-6. doi: 10.1093/humrep/dep271.

78. Elmashad AI. Impact of laparoscopic ovarian drilling on anti-Müllerian hormone levels and ovarian stromal blood flow using three-dimensional power Doppler in women with anovulatory polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2011 Jun;95(7):2342-6, 2346.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.03.093.

79. Kaya H, Sezik M, Ozkaya O. Evaluation of a new surgical approach for the treatment of clomiphene citrate-resistant infertility in polycystic ovary syndrome: laparoscopic ovarian multi-needle intervention. *J Minim Invasive Gynecol.* 2005 Jul-Aug;12(4):355-8. doi: 10.1016/j.jmig.2005.05.017.

80. Yu Y, Fang L, Zhang R, He J, Xiong Y, Guo X, et al. Comparative effectiveness of 9 ovulation-induction therapies in patients with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome: a network meta-analysis. *Sci Rep.* 2017 Jun 19;7(1):3812. doi: 10.1038/s41598-017-03803-9.

81. Seow KM, Juan CC, Hwang JL, Ho LT. Laparoscopic surgery in polycystic ovary syndrome: reproductive and metabolic effects. *Semin Reprod Med.* 2008 Jan;26(1):101-10. doi: 10.1055/s-2007-992930.

82. Sao CH, Chan-Tiopianco M, Chung KC, Chen YJ, Horng HC, Lee WL, Wang PH. Pain after laparoscopic surgery: Focus on shoulder-tip pain after gynecological laparoscopic surgery. *J Chin Med Assoc.* 2019 Nov;82(11):819-826. doi: 10.1097/JCMA.000000000000190.

83. Chiu CC, Chang WH, Lin IC, Wang PH. Compartment syndrome: A rare but urgent complication after total laparoscopic hysterectomy. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2019 Sep;58(5):725-726. doi: 10.1016/j.tjog.2019.07.030.

84. Johansson J, Redman L, Veldhuis PP, Sazonova A, Labrie F, Holm G, et al. Acupuncture for ovulation induction in polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2013 May 1;304(9):E934-43. doi: 10.1152/ajpendo.00039.2013.

85. Johansson J, Stener-Victorin E. Polycystic ovary syndrome: effect and mechanisms of acupuncture for ovulation induction. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:762615. doi: 10.1155/2013/762615.
86. Lambert EA, Teede H, Sari CI, Jona E, Shorakae S, Woodington K, et al. Sympathetic activation and endothelial dysfunction in polycystic ovary syndrome are not explained by either obesity or insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015 Dec;83(6):812-9. doi: 10.1111/cen.12803.
87. Barra R, Cruz G, Mayerhofer A, Paredes A, Lara HE. Maternal sympathetic stress impairs follicular development and puberty of the offspring. *Reproduction.* 2014 Aug;148(2):137-45. doi: 10.1530/REP-14-0150.
88. Wu J, Chen D, Liu N. Effectiveness of acupuncture in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2020 May 29;99(22):e20441. doi: 10.1097/MD.00000000000020441.
89. Hager M, Wenzl R, Riesenhuber S, Marschalek J, Kuessel L, Mayerhofer D, 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 Aug 14;8(8):1210. doi: 10.3390/jcm8081210.
90. Debras E, Fernandez H, Neveu ME, Deffieux X, Capmas P. Ovarian drilling in polycystic ovary syndrome: Long term pregnancy rate. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X.* 2019 Aug 13;4:100093. doi: 10.1016/j.eurox.2019.100093.
91. Lepine S, Jo J, Metwally M, Cheong YC. Ovarian surgery for symptom relief in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Nov 10;11(11):CD009526. doi: 10.1002/14651858.CD009526.pub2.
92. Kinnear HM, Tomaszewski CE, Chang FL, Moravek MB, Xu M, Padmanabhan V, Shikanov A. The ovarian stroma as a new frontier. *Reproduction.* 2020 Sep;160(3):R25-R39. doi: 10.1530/REP-19-0501.

93. McCartney CR, Marshall JC. CLINICAL PRACTICE. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med*. 2016 Jul 7;375(1):54-64. doi: 10.1056/NEJMcp1514916.
94. Azziz R. Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol*. 2018 Aug;132(2):321-336. doi: 10.1097/AOG.0000000000002698.
95. Patel S. Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018 Sep;182:27-36. doi: 10.1016/j.jsbmb.2018.04.008.
96. Walters KA, Rodriguez Paris V, Aflatounian A, Handelsman DJ. Androgens and ovarian function: translation from basic discovery research to clinical impact. *J Endocrinol*. 2019 Aug;242(2):R23-R50. doi: 10.1530/JOE-19-0096.
97. Rosenfield RL. Current concepts of polycystic ovary syndrome pathogenesis. *Curr Opin Pediatr*. 2020 Oct;32(5):698-706. doi: 10.1097/MOP.0000000000000945.
98. Seow KM, Chang YW, Chen KH, Juan CC, Huang CY, Lin LT, et al. Molecular Mechanisms of Laparoscopic Ovarian Drilling and Its Therapeutic Effects in Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 31;21(21):8147. doi: 10.3390/ijms21218147.
99. Poli G, Fabi C, Bellet MM, Costantini C, Nunziangeli L, Romani L, et al. Epigenetic Mechanisms of Inflammasome Regulation. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug 11;21(16):5758. doi: 10.3390/ijms21165758.
100. Curry AM, Fernández RD, Pagani TD, Abeyawardhane DL, Trahan ML, Lucas HR. Mapping of Photochemically-Derived Dityrosine across Fe-Bound N-Acetylated α -Synuclein. *Life (Basel)*. 2020 Jul 27;10(8):124. doi: 10.3390/life10080124.
101. Mammadova-Bach E, Jaeken J, Gudermann T, Braun A. Platelets and Defective N-Glycosylation. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug 6;21(16):5630. doi: 10.3390/ijms21165630.

102. Lee WL, Wang PH. Aberrant sialylation in ovarian cancers. *J Chin Med Assoc.* 2020 Apr;83(4):337-344. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000252.
103. Coutinho EA, Kauffman AS. The Role of the Brain in the Pathogenesis and Physiology of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Med Sci (Basel).* 2019 Aug 2;7(8):84. doi: 10.3390/medsci7080084.
104. Zeng X, Xie YJ, Liu YT, Long SL, Mo ZC. Polycystic ovarian syndrome: Correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. *Clin Chim Acta.* 2020 Mar;502:214-221. doi: 10.1016/j.cca.2019.11.003.
105. Rostamtabar M, Esmaeilzadeh S, Tourani M, Rahmani A, Bae M, Shirafkan F, et al. Pathophysiological roles of chronic low-grade inflammation mediators in polycystic ovary syndrome. *J Cell Physiol.* 2021 Feb;236(2):824-838. doi: 10.1002/jcp.29912.
106. Sun HD, Horng HC, Liu CH, Hsiao SM, Chen YJ, Chang WH, et al. Comparison of single-port and three-port laparoscopic salpingectomy in the management for tubal pregnancy. *J Chin Med Assoc.* 2018 May;81(5):469-474. doi: 10.1016/j.jcma.2017.11.005.
107. Yang J, Song YJ, Na YJ, Kim HG. Two-port myomectomy using bag-contained manual morcellation: A comparison with three-port myomectomy using power morcellation. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2019 May;58(3):423-427. doi: 10.1016/j.tjog.2019.01.029.
108. Lee YL, Hsu TF, Jiang LY, Chao HT, Wang PH, Chen YJ. Transvaginal Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery for Female-to-Male Transgender Men. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019 Jan;26(1):135-142. doi: 10.1016/j.jmig.2018.04.022.
109. Amer SA, Li TC, Cooke ID. A prospective dose-finding study of the amount of thermal energy required for laparoscopic ovarian diathermy. *Hum Reprod.* 2003 Aug;18(8):1693-8. doi: 10.1093/humrep/deg307.
110. Balen AH, Morley LC, Misso M, Franks S, Legro RS, Wijeyaratne CN, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global

WHO guidance. *Hum Reprod Update*. 2016 Nov;22(6):687-708. doi: 10.1093/humupd/dmw025.

111. Tsai HW, Wang PH, Yen MS, Chao KC, Hsu TF, Chen YJ. Prevention of postlaparoscopic shoulder and upper abdominal pain: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2013 Mar;121(3):526-531. doi: 10.1097/AOG.0b013e318283fcca.

112. Tsai HW, Chen YJ, Ho CM, Hseu SS, Chao KC, Tsai SK, et al. Maneuvers to decrease laparoscopy-induced shoulder and upper abdominal pain: a randomized controlled study. *Arch Surg*. 2011 Dec;146(12):1360-6. doi: 10.1001/archsurg.2011.597.

113. Salah IM. Office microlaparoscopic ovarian drilling (OMLOD) versus conventional laparoscopic ovarian drilling (LOD) for women with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet*. 2013 Feb;287(2):361-7. doi: 10.1007/s00404-012-2526-9.

114. Lebbi I, Ben Temime R, Fadhlaoui A, Feki A. Ovarian Drilling in PCOS: Is it Really Useful? *Front Surg*. 2015 Jul 17;2:30. doi: 10.3389/fsurg.2015.00030.

115. Hatırnaz Ş, Tan SL, Hatırnaz E, Çelik Ö, Kanat-Pektaş M, Dahan MH. Vaginal ultrasound-guided ovarian needle puncture compared to laparoscopic ovarian drilling in women with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet*. 2019 May;299(5):1475-1480. doi: 10.1007/s00404-019-05067-2.

116. Api M. Is ovarian reserve diminished after laparoscopic ovarian drilling? *Gynecol Endocrinol*. 2009 Mar;25(3):159-65. doi: 10.1080/09513590802585605.

117. Zakherah MS, Kamal MM, Hamed HO. Laparoscopic ovarian drilling in polycystic ovary syndrome: efficacy of adjusted thermal dose based on ovarian volume. *Fertil Steril*. 2011 Mar 1;95(3):1115-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.10.037.

118. Gordts S, Gordts S, Puttemans P, Segaert I, Valkenburg M, Campo R. Systematic use of transvaginal hydrolaparoscopy as a minimally invasive

procedure in the exploration of the infertile patient: results and reflections. *Facts Views Vis Obgyn.* 2021 Jun;13(2):131-140. doi: 10.52054/FVVO.13.2.014.

119. Gordts S, Campo R, Rombauts L, Brosens I. Transvaginal salpingoscopy: an office procedure for infertility investigation. *Fertil Steril.* 1998 Sep;70(3):523-6. doi: 10.1016/s0015-0282(98)00186-1.

120. Watrelot A, Dreyfus JM, Andine JP. Evaluation of the performance of fertiloscopy in 160 consecutive infertile patients with no obvious pathology. *Hum Reprod.* 1999 Mar;14(3):707-11. doi: 10.1093/humrep/14.3.707.

121. Ott J, Mayerhofer K, Aust S, Nouri K, Huber JC, Kurz C. A modified technique of laparoscopic ovarian drilling for polycystic ovary syndrome using the monopolar hook electrode. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011 May;90(5):547-50. doi: 10.1111/j.1600-0412.2011.01103.x.

122. Costello MF, Garad RM, Hart R, Homer H, Johnson L, Jordan C, et al. A Review of Second- and Third-line Infertility Treatments and Supporting Evidence in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Med Sci (Basel).* 2019 Jun 26;7(7):75. doi: 10.3390/medsci7070075.

123. Amer SA, Shamy TTE, James C, Yosef AH, Mohamed AA. The impact of laparoscopic ovarian drilling on AMH and ovarian reserve: a meta-analysis. *Reproduction.* 2017 Jul;154(1):R13-R21. doi: 10.1530/REP-17-0063.

124. Seow KM, Lee WL, Wang PH. A challenge in the management of women with polycystic ovary syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2016 Apr;55(2):157-8. doi: 10.1016/j.tjog.2016.02.002.

125. Seow KM, Juan CC, Ho LT, Hsu YP, Lin YH, Huang LW, Hwang JL. Adipocyte resistin mRNA levels are down-regulated by laparoscopic ovarian electrocautery in both obese and lean women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2007 Apr;22(4):1100-6. doi: 10.1093/humrep/del489.

126. Flyckt RL, Goldberg JM. Laparoscopic ovarian drilling for clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med.* 2011 Mar;29(2):138-46. doi: 10.1055/s-0031-1272476.

127. Kamal N, Sanad Z, Elkelani O, Rezk M, Shawky M, Sharaf AE. Changes in ovarian reserve and ovarian blood flow in patients with polycystic ovary syndrome following laparoscopic ovarian drilling. *Gynecol Endocrinol*. 2018 Sep;34(9):789-792. doi: 10.1080/09513590.2018.1459549.
128. Wu R, Fujii S, Ryan NK, Van der Hoek KH, Jasper MJ, Sini I, et al. Ovarian leukocyte distribution and cytokine/chemokine mRNA expression in follicular fluid cells in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2007 Feb;22(2):527-35. doi: 10.1093/humrep/del371.
129. Kahyaoglu I, Yılmaz N, Timur H, Inal HA, Erkaya S. Granulocyte colony-stimulating factor: A relation between serum and follicular fluid levels and in-vitro fertilization outcome in patients with polycystic ovary syndrome. *Cytokine*. 2015 Jul;74(1):113-6. doi: 10.1016/j.cyto.2014.09.002.
130. Inal ZO, Inal HA, Erdem S. The effect of serum and follicular fluid secreted frizzled-related protein-5 on in vitro fertilization outcomes in patients with polycystic ovary syndrome. *Mol Biol Rep*. 2018 Dec;45(6):2037-2044. doi: 10.1007/s11033-018-4360-z.
131. Hu C, Pang B, Ma Z, Yi H. Immunophenotypic Profiles in Polycystic Ovary Syndrome. *Mediators Inflamm*. 2020 Mar 19;2020:5894768. doi: 10.1155/2020/5894768.
132. Connolly F, Rae MT, Butler M, Klivanov AL, Sboros V, McNeilly AS, Duncan WC. The local effects of ovarian diathermy in an ovine model of polycystic ovary syndrome. *PLoS One*. 2014 Oct 24;9(10):e111280. doi: 10.1371/journal.pone.0111280.
133. Ferraretti AP, Gianaroli L, Magli MC, Iammarrone E, Feliciani E, Fortini D. Transvaginal ovarian drilling: a new surgical treatment for improving the clinical outcome of assisted reproductive technologies in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2001 Oct;76(4):812-6. doi: 10.1016/s0015-0282(01)02001-5.

134. Qi X, Yun C, Sun L, Xia J, Wu Q, Wang Y, et al. Gut microbiota-bile acid-interleukin-22 axis orchestrates polycystic ovary syndrome. *Nat Med*. 2019 Aug;25(8):1225-1233. doi: 10.1038/s41591-019-0509-0.
135. El Behery MM, Diab AE, Mowafy H, Ebrahiem MA, Shehata AE. Effect of laparoscopic ovarian drilling on vascular endothelial growth factor and ovarian stromal blood flow using 3-dimensional power Doppler. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011 Feb;112(2):119-21. doi: 10.1016/j.ijgo.2010.08.018.
136. Amin AF, Abd el-Aal DE, Darwish AM, Meki AR. Evaluation of the impact of laparoscopic ovarian drilling on Doppler indices of ovarian stromal blood flow, serum vascular endothelial growth factor, and insulin-like growth factor-1 in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2003 Apr;79(4):938-41. doi: 10.1016/s0015-0282(02)04849-5.
137. Seyam E, Hefzy E. Tumor necrosis factor alpha versus LH and androstendione as a reliable predictor of spontaneous ovulation after laparoscopic ovarian drilling for women with clomiphene citrate resistance polycystic ovarian disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018 Mar;222:126-133. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.01.011.
138. Abuelghar WM, Bayoumy HA, Ellaithy MI, Khalil MS. Women with clomiphene citrate resistant polycystic ovarian disease: predictors of spontaneous ovulation after laparoscopic ovarian drilling. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014 Apr;175:178-85. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.01.016.
139. Saleh AM, Khalil HS. Review of nonsurgical and surgical treatment and the role of insulin-sensitizing agents in the management of infertile women with polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004 Jul;83(7):614-21. doi: 10.1111/j.0001-6349.2004.00481.x.
140. Amer SA, Gopalan V, Li TC, Ledger WL, Cooke ID. Long term follow-up of patients with polycystic ovarian syndrome after laparoscopic ovarian drilling: clinical outcome. *Hum Reprod*. 2002 Aug;17(8):2035-42. doi: 10.1093/humrep/17.8.2035.

141. Giampaolino P, Morra I, Tommaselli GA, Di Carlo C, Nappi C, Bifulco G. Post-operative ovarian adhesion formation after ovarian drilling: a randomized study comparing conventional laparoscopy and transvaginal hydrolaparoscopy. *Arch Gynecol Obstet.* 2016 Oct;294(4):791-6. doi: 10.1007/s00404-016-4146-2.

142. Giampaolino P, Morra I, Della Corte L, Sparice S, Di Carlo C, Nappi C, et al. Serum anti-Mullerian hormone levels after ovarian drilling for the second-line treatment of polycystic ovary syndrome: a pilot-randomized study comparing laparoscopy and transvaginal hydrolaparoscopy. *Gynecol Endocrinol.* 2017 Jan;33(1):26-29. doi: 10.1080/09513590.2016.1188280.

143. Cleemann L, Lauszus FF, Trolle B. Laparoscopic ovarian drilling as first line of treatment in infertile women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2004 Mar;18(3):138-43. doi: 10.1080/09513590410001667869.

144. Amer SA, Li TC, Cooke ID. Repeated laparoscopic ovarian diathermy is effective in women with anovulatory infertility due to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2003 May;79(5):1211-5. doi: 10.1016/s0015-0282(02)04960-9.

145. Yu Q, Hu S, Wang Y, Cheng G, Xia W, Zhu C. Letrozole versus laparoscopic ovarian drilling in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biol Endocrinol.* 2019 Feb 6;17(1):17. doi: 10.1186/s12958-019-0461-3.

146. Nasr AAM, El-Naser A, Ali AE, Abdelsattar M, Mgeed A, Abolfotouh M. A modified technique of laparoscopic ovarian drilling for polycystic ovary syndrome using harmonic scalpel. *J Diabetes Metab.* 2012;1:S6.

147. Abu Hashim H, El Lakany N, Sherief L. Combined metformin and clomiphene citrate versus laparoscopic ovarian diathermy for ovulation induction in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011 Mar;37(3):169-77. doi:

10.1111/j.1447-0756.2010.01383.x. Erratum in: *J Obstet Gynaecol Res.* 2021 Aug;47(8):2935.

148. Abdellah MS. Reproductive outcome after letrozole versus laparoscopic ovarian drilling for clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011 Jun;113(3):218-21. doi: 10.1016/j.ijgo.2010.11.026.

149. Roy KK, Baruah J, Sharma A, Sharma JB, Kumar S, Kachava G, Karmakar D. A prospective randomized trial comparing the clinical and endocrinological outcome with rosiglitazone versus laparoscopic ovarian drilling in patients with polycystic ovarian disease resistant to ovulation induction with clomiphene citrate. *Arch Gynecol Obstet.* 2010 May;281(5):939-44. doi: 10.1007/s00404-009-1305-8.

150. Kaur M, Pranesh G, Mittal M, Gahlan A, Deepika K, Sashikala T, et al. Outcome of laparoscopic ovarian drilling in patients of clomiphene resistant polycystic ovary syndrome in a tertiary care center. *Int J Infertil Fetal Med.* 2013 May ;4(2):39–44. doi: 10.5005/jp-journals-10016-1059.

151. Farquhar C, Brown J, Marjoribanks J. Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Jun 13;(6):CD001122. doi: 10.1002/14651858.CD001122.pub4. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Feb 11;2:CD001122.

152. Seckin B, Tokmak A, Yumusak OH. The role of anti-Müllerian hormone in prediction of pregnancy in young and older women with unexplained infertility undergoing intrauterine insemination. *J Chin Med Assoc.* 2019 Apr;82(4):300-304. doi: 10.1097/JCMA.000000000000023.

153. Wu S, Zhang Q, Li Y. Effect comparison of salpingectomy versus proximal tubal occlusion on ovarian reserve: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020 Jul 24;99(30):e20601. doi: 10.1097/MD.00000000000020601.

154. Ahmed N, Batarfi AA, Bajouh OS, Bakhashab S. Serum Anti-Müllerian Hormone in the Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome in Association

with Clinical Symptoms. *Diagnostics* (Basel). 2019 Oct 1;9(4):136. doi: 10.3390/diagnostics9040136.

155. Saleh A, Morris D, Tan SL, Tulandi T. Effects of laparoscopic ovarian drilling on adrenal steroids in polycystic ovary syndrome patients with and without hyperinsulinemia. *Fertil Steril*. 2001 Mar;75(3):501-4. doi: 10.1016/s0015-0282(00)01736-2.

156. Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest*. 1995 Aug;96(2):801-10. doi: 10.1172/JCI118126.

157. Obesity : preventing and managing the global epidemic : report of a WHO Consultation on Obesity, Geneva, 3-5 June 1997. WHO/NUT/NCD/98.1:1-158.

158. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1961 Nov;21:1440-7. doi: 10.1210/jcem-21-11-1440.

159. Міщенко І.В. Оцінка вуглеводного обміну. Принципи діагностики порушень вуглеводного обміну. Методичні вказівки для самостійної роботи студентів під час підготовки до практичного заняття. Українська медична стоматологічна академія. Полтава, 2019. 11 с.

160. Ahmadian M, Roshan VD, Aslani E, Stannard SR. Taurine supplementation has anti-atherogenic and anti-inflammatory effects before and after incremental exercise in heart failure. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2017 Jul;11(7):185-194. doi: 10.1177/1753944717711138.

161. Василос ЛВ, Арамэ МГ, Кожокару АН, Хородиштяну-Банух АИ, Кырстя ОН. Атерогенный потенциал крови как предиктор развития артериальной гипертензии у детей, проживающих в экологически неблагоприятных территориях Молдовы. *Российский кардиологический журнал*. 2013;3(101):29-34.

162. Kaminsky V.V, Chaika V.V. Peculiarities of carbohydrate and lipid metabolism in infertile patients with clomifen-resistant form of polycystic ovarian syndrome and obesity. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021;11(10):275-288. doi: 10.12775/JEHS.2021.11.10.026.

163. Камінський В.В, Чайка В.В. Метаболічні особливості жінок з синдромом полікістозних яєчників та ожирінням. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Рівне: ПП Естеро, 2019;2(44):97-103.

164. Чайка В.В. Сироваткові рівні адипокінів у безплідних пацієнток репродуктивного віку з СПКЯ та ожирінням. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Медичні та фармацевтичні науки: історія, сучасний стан та перспективи досліджень». 19-20 жовтня 2019 року, м. Одеса: ГО «Південна фундація медицини»; 2019, с.81-86.

165. Чайка В.В. Досвід хірургічної стимуляції овуляції у безплідних жінок з синдромом полікістозних яєчників та ожирінням. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Рівне: ПП Естеро, 2019;1(43): 119-124.

166. Чайка В.В. Сучасна роль дрингу яєчників шляхом трансвагінальної гідролароскопії при хірургічній стимуляції овуляції у безплідних жінок з синдромом полікістозних яєчників та ожирінням. Вісник морської медицини. 2019;2(83):48-53.

167. Чайка В.В. Вплив трансвагінального гідролароскопічного оваріального дрингу на гормональний профіль пацієнток з кломіфен-резистентною формою синдрому полікістозних яєчників та ожирінням. Вісник морської медицини. 2019;3(84):76-81.

168. Камінський В.В, Жихарський Р.В, Чайка В.В. Трансвагінальна гідролароскопія у відновленні репродуктивної функції у хворих на ожиріння та СПКЯ. Тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології : від науки до практики». 29-30 листопада 2018 року, м. Яремче.

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», 2018. С. 20.

169. Чайка В.В. Досвід трансвагінальної гідролапароскопії при проведенні хірургічної стимуляції овуляції у жінок з синдромом полікістозних яєчників і надлишковою масою тіла. Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. Чернівці: Медуніверситет, 2019. С. 145-147.

170. Bai X, Zheng L, Li D, Xu Y. Research progress of endometrial receptivity in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021 Aug 6;19(1):122. doi: 10.1186/s12958-021-00802-4.

171. Hosseinzadeh P, Barsky M, Gibbons WE, Blesson CS. Polycystic Ovary Syndrome and the Forgotten Uterus. *F S Rev*. 2021 Jan;2(1):11-20. doi: 10.1016/j.xfnr.2020.12.001.

172. Hu M, Li J, Zhang Y, Li X, Brännström M, Shao LR, Billig H. Endometrial progesterone receptor isoforms in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Transl Res*. 2018 Aug 15;10(8):2696-2705.

173. Носенко ЕН. Профилактика больших акушерских синдромов у беременных с резистентностью к биодоступному прогестерону. *Здоровье женщины*. 2020;2(148):1-6.

174. Федотчева ТА, Шимановский НЛ. Роль гестагенов в лечении эндометриоза. *Проблемы эндокринологии*. 2018;64;1:54-61.

175. Stanczyk FZ, Hargood JP, Winer S, Mishell DR Jr. Progestogens used in postmenopausal hormone therapy: differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects. *Endocr Rev*. 2013 Apr;34(2):171-208. doi: 10.1210/er.2012-1008.

176. Miñambres I, Cuixart G, Gonçalves A, Corcoy R. Effects of inositol on glucose homeostasis: Systematic review and meta-analysis of randomized

controlled trials. *Clin Nutr.* 2019 Jun;38(3):1146-1152. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.957.

177. Caputo M, Bona E, Leone I, Samà MT, Nuzzo A, Ferrero A, et al. Inositols and metabolic disorders: From farm to bedside. *J Tradit Complement Med.* 2020 Mar 24;10(3):252-259. doi: 10.1016/j.jtcme.2020.03.005.

178. Lepore E, Lauretta R, Bianchini M, Mormando M, Di Lorenzo C, Unfer V. Inositols Depletion and Resistance: Principal Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 24;22(13):6796. doi: 10.3390/ijms22136796.

179. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К. Роли мио-инозитола в поддержании репродуктивного здоровья женщины. Повышение эффективности технологий экстракорпорального оплодотворения. *РМЖ. Мать и дитя.* 2018 сент;1:88-95. doi: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-88-95.

180. Regidor PA, Schindler AE, Lesoine B, Druckman R. Management of women with PCOS using myo-inositol and folic acid. New clinical data and review of the literature. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2018 Mar 2;34(2):/j/hmbci.2018.34.issue-2/hmbci-2017-0067/hmbci-2017-0067.xml. doi: 10.1515/hmbci-2017-0067.

181. Giordano D, Corrado F, Santamaria A, Quattrone S, Pintaudi B, Di Benedetto A, D'Anna R. Effects of myo-inositol supplementation in postmenopausal women with metabolic syndrome: a perspective, randomized, placebo-controlled study. *Menopause.* 2011 Jan;18(1):102-4. doi: 10.1097/gme.0b013e3181e8e1b1.

182. Artini PG, Di Berardino OM, Papini F, Genazzani AD, Simi G, Ruggiero M, et al. Endocrine and clinical effects of myo-inositol administration in polycystic ovary syndrome. A randomized study. *Gynecol Endocrinol.* 2013 Apr;29(4):375-9. doi: 10.3109/09513590.2012.743020.

183. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al.; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary

syndrome. *Hum Reprod.* 2018 Sep 1;33(9):1602-1618. doi: 10.1093/humrep/dey256. Erratum in: *Hum Reprod.* 2019 Feb 1;34(2):388.

184. Nandi A, Sinha N, Ong E, Sonmez H, Poretsky L. Is there a role for vitamin D in human reproduction? *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2016 Jan;25(1):15-28. doi: 10.1515/hmbci-2015-0051.

185. Iervolino M, Lepore E, Forte G, Laganà AS, Buzzaccarini G, Unfer V. Natural Molecules in the Management of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): An Analytical Review. *Nutrients.* 2021 May 15;13(5):1677. doi: 10.3390/nu13051677.

186. Krul-Poel YHM, Koenders PP, Steegers-Theunissen RP, Ten Boekel E, Wee MMT, Louwers Y, et al. Vitamin D and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome (PCOS): A cross-sectional study. *PLoS One.* 2018 Dec 4;13(12):e0204748. doi: 10.1371/journal.pone.0204748.

187. Contreras-Bolívar V, García-Fontana B, García-Fontana C, Muñoz-Torres M. Mechanisms Involved in the Relationship between Vitamin D and Insulin Resistance: Impact on Clinical Practice. *Nutrients.* 2021 Oct 1;13(10):3491. doi: 10.3390/nu13103491.

188. Barrea L, Frias-Toral E, Verde L, Ceriani F, Cucalón G, Garcia-Velasquez E, et al. PCOS and nutritional approaches: Differences between lean and obese phenotype. *Metabol Open.* 2021 Sep 13;12:100123. doi: 10.1016/j.metop.2021.100123.

189. Lumme J, Sebert S, Pesonen P, Piltonen T, Järvelin MR, Herzig KH, et al. Vitamin D Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Population-Based Study. *Nutrients.* 2019 Nov 19;11(11):2831. doi: 10.3390/nu11112831.

190. Franasiak J, Shapses S, Sun W, Scott R, Wang X. Vitamin D binding protein is lower in infertile patients compared to fertile controls: a case control study. *Fertil Res Pract.* 2017 Oct 10;3:14. doi: 10.1186/s40738-017-0042-0.

191. Fung JL, Hartman TJ, Schleicher RL, Goldman MB. Association of vitamin D intake and serum levels with fertility: results from the Lifestyle and

Fertility Study. Fertil Steril. 2017 Aug;108(2):302-311. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.037.

192. Trummer C, Pilz S, Schwetz V, Obermayer-Pietsch B, Lerchbaum E. Vitamin D, PCOS and androgens in men: a systematic review. *Endocr Connect.* 2018 Mar;7(3):R95-R113. doi: 10.1530/EC-18-0009.

193. Kalyanaraman R, Pal L. A Narrative Review of Current Understanding of the Pathophysiology of Polycystic Ovary Syndrome: Focus on Plausible Relevance of Vitamin D. *Int J Mol Sci.* 2021 May 5;22(9):4905. doi: 10.3390/ijms22094905.

194. Shpakov AO. Improvement Effect of Metformin on Female and Male Reproduction in Endocrine Pathologies and Its Mechanisms. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021 Jan 8;14(1):42. doi: 10.3390/ph14010042.

195. Foretz M, Guigas B, Viollet B. Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2019 Oct;15(10):569-589. doi: 10.1038/s41574-019-0242-2.

196. He L. Metformin and Systemic Metabolism. *Trends Pharmacol Sci.* 2020 Nov;41(11):868-881. doi: 10.1016/j.tips.2020.09.001.

197. Pradas I, Rovira-Llopis S, Naudí A, Bañuls C, Rocha M, Hernandez-Mijares A, et al. Metformin induces lipid changes on sphingolipid species and oxidized lipids in polycystic ovary syndrome women. *Sci Rep.* 2019 Nov 5;9(1):16033. doi: 10.1038/s41598-019-52263-w.

198. Wu Y, Li P, Zhang D, Sun Y. Metformin and pioglitazone combination therapy ameliorate polycystic ovary syndrome through AMPK/PI3K/JNK pathway. *Exp Ther Med.* 2018 Feb;15(2):2120-2127. doi: 10.3892/etm.2017.5650.

199. Вербовой А.Ф. Новые подходы в медикаментозной терапии ожирения. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2019 янв; 8; 1:17–24. doi: 10.24411/2304-9529-2019-11002.

200. Derosa G, Maffioli P, Sahebkar A. Improvement of plasma adiponectin, leptin and C-reactive protein concentrations by orlistat: a systematic

review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 May;81(5):819-34. doi: 10.1111/bcp.12874.

201. Пешева ЕД, Фадеев ВВ. Пиоглитазон – забытый сахароснижающий препарат с доказанными кардиопротективными и нефропротективными свойствами. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (4): 366–71. doi: 10.26442/20751753.2021.4.200892.

202. Amer SA, Li TC, Cooke ID. A prospective dose-finding study of the amount of thermal energy required for laparoscopic ovarian diathermy. *Hum Reprod*. 2003 Aug;18(8):1693-8. doi: 10.1093/humrep/deg307.

203. Nahuis MJ, Oude Lohuis E, Kose N, Bayram N, Hompes P, Oosterhuis GJ, et al. Long-term follow-up of laparoscopic electrocautery of the ovaries versus ovulation induction with recombinant FSH in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome: an economic evaluation. *Hum Reprod*. 2012 Dec;27(12):3577-82. doi: 10.1093/humrep/des336.

204. Zhu W, Fu Z, Chen X, Li X, Tang Z, Zhou Y, Geng Q. Transvaginal ultrasound-guided ovarian interstitial laser treatment in anovulatory women with polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial on the effect of laser dose used on the outcome. *Fertil Steril*. 2010 Jun;94(1):268-75. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.03.010.

205. Stegmann BJ, Craig HR, Bay RC, Coonrod DV, Brady MJ, Garbaciak JA Jr. Characteristics predictive of response to ovarian diathermy in women with polycystic ovarian syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 May;188(5):1171-3. doi: 10.1067/mob.2003.289.

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача

1. Чайка В.В. Сучасна роль дрилінгу яєчників шляхом трансвагінальної гідролапароскопії при хірургічній стимуляції овуляції у безплідних жінок з синдромом полікістозних яєчників та ожирінням. Вісник морської медицини. 2019;2(83):48-53.

2. Чайка В.В. Вплив трансвагінального гідролапароскопічного оваріального дрилінгу на гормональний профіль пацієток з кломіфен-резистентною формою синдрому полікістозних яєчників та ожирінням. Вісник морської медицини. 2019;3(84):76-81.

3. Чайка В.В. Досвід хірургічної стимуляції овуляції у безплідних жінок з синдромом полікістозних яєчників та ожирінням. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Рівне: ПП Естеро, 2019;1(43): 119-124.

4. Камінський В.В, Чайка В.В. Метаболічні особливості жінок з синдромом полікістозних яєчників та ожирінням. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Рівне: ПП Естеро, 2019;2(44):97-103.

5. Kaminsky V.V, Chaika V.V. Peculiarities of carbohydrate and lipid metabolism in infertile patients with clomifene-resistant form of polycystic ovarian syndrome and obesity. Journal of Education, Health and Sport. 2021;11(10):275-288. doi: 10.12775/JEHS.2021.11.10.026.

6. Камінський В.В., Жихарський Р.В., Чайка В.В. Трансвагінальна гідролапароскопія у відновленні репродуктивної функції у хворих на ожиріння та СПКЯ. Тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології : від

науки до практики». 29-30 листопада 2018 року, м. Яремче. ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», 2018. С. 20.

7. Чайка В.В. Досвід трансвагінальної гідролaparоскопії при проведенні хірургічної стимуляції овуляції у жінок з синдромом полікістозних яєчників і надлишковою масою тіла. Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. Чернівці: Медуніверситет, 2019. С. 145-147.

8. Чайка В.В. Сироваткові рівні адипокінів у безплідних пацієнток репродуктивного віку з СПКЯ та ожирінням. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Медичні та фармацевтичні науки: історія, сучасний стан та перспективи досліджень». 19-20 жовтня 2019 року, м. Одеса: ГО «Південна фундація медицини»; 2019, с.81-86.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації:

- Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології : від науки до практики». м. Яремче, 29-30 листопада 2018 р. (*публікація тез*);
- науково-практична конференція з міжнародною участю «Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети», м. Чернівці, 21-22 лютого 2019 р. (*публікація тез*);
- науково-практична конференція з міжнародною участю та Пленум ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України» «Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання», м. Київ, 3-4 жовтня 2019 р. (*усна доповідь*);
- Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Іноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики», м. Буковель, 12-13 грудня 2019 р. (*усна доповідь*);
- міжнародна науково-практична конференція «Медичні та фармацевтичні науки: історія, сучасний стан та перспективи досліджень», м. Одеса, 19-20 жовтня 2019 р. (*публікація тез*);
- науково-практична онлайн конференція «Проблеми оперованої матки», м. Київ, 08 грудня 2020 р. (*усна доповідь*).

Додаток В
Акти впровадження
Додаток В 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заступник Директора Київського міського центру
репродуктивної та перинатальної медицини

к.мед.н.

Голікова О.С.

«17» 11 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції про впровадження: методика хірургічної стимуляції овуляції у безплідних жінок з СПКЯ та ожирінням.

2. Ким запропонований: Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України, 9, вулиця Дорогожицька, Київ, 04112; кафедра акушерства, гінекології і репродуктології; Камінський В'ячеслав Володимирович, Чайка Володимир Володимирович.

3. Джерело інформації: Камінський В.В, Жихарський Р.В, Чайка В.В. Трансвагінальна гідролaparоскопія у відновленні репродуктивної функції у хворих на ожиріння та СПКЯ. Тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології : від науки до практики». 29-30 листопада 2018 року, м. Яремче. ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», 2018. С. 20.

Чайка В.В. Сучасна роль дрилінгу яєчників шляхом трансвагінальної гідролaparоскопії при хірургічній стимуляції овуляції у безплідних жінок з синдромом полікістозних яєчників та ожирінням. Вісник морської медицини. 2019;2(83):48-53.

4. Місце та термін впровадження: Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини, з листопада 2018 по жовтень 2021 р.

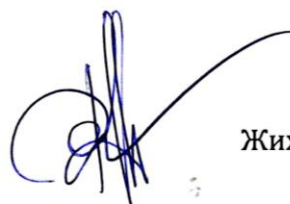
5. Результати впровадження: застосована методика хірургічної стимуляції овуляції у безплідних жінок з СПКЯ та ожирінням.

6. Ефективність впровадження: підвищення кількості овуляторних циклів, збільшення частоти настання вагітності та пологів.

7. Заключення і пропозиції (ефективність впровадження):

Зауважень немає. Впроваджена методика хірургічної стимуляції овуляції в жінок з СПКЯ та ожирінням може бути використаною у широкій клінічній практиці.

Завідувач відділення ендометріозу
та тазової хірургії, к.мед.н.



Жихарський Р.В.

Додаток В 2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний Директор Київського
 обласного перинатального центру
 Київської обласної ради
 д.мед.н.
 Качур О.Ю.
 «10» _____ 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції про впровадження:** методика хірургічної стимуляції овуляції у безплідних жінок з СПКЯ та ожирінням.
- 2. Ким запропонований:** Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України, 9, вулиця Дорогожицька, Київ, 04112; кафедра акушерства, гінекології і репродуктології; Камінський В'ячеслав Володимирович, Чайка Володимир Володимирович.
- 3. Джерела інформації:** Камінський В.В, Жихарський Р.В, Чайка В.В. Трансвагінальна гідролапароскопія у відновленні репродуктивної функції у хворих на ожиріння та СПКЯ. Тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології : від науки до практики». 29-30 листопада 2018 року, м. Яремче. ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», 2018. С. 20.
 Чайка В.В. Сучасна роль дринінгу яєчників шляхом трансвагінальної гідролапароскопії при хірургічній стимуляції овуляції у безплідних жінок з синдромом полікістозних яєчників та ожирінням. Вісник морської медицини. 2019;2(83):48-53.
- 4. Місце та термін впровадження:** Київський обласний перинатальний центр, Київської обласної ради, з лютого 2020 по жовтень 2021 р.
- 5. Результати впровадження:** застосована методика хірургічної стимуляції овуляції у безплідних жінок з СПКЯ та ожирінням.
- 6. Ефективність впровадження:** підвищення кількості овуляторних циклів, збільшення частоти настання вагітності та пологів.
- 7. Заключення і пропозиції (ефективність впровадження):**
 Зауважень немає. Впроваджена методика хірургічної стимуляції овуляції в жінок з СПКЯ та ожирінням може бути використаною у широкій клінічній практиці.

Медичний директор
 к.мед.н.



Гейнц Н.Є.



ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор


КНП «Пологовий будинок № 7»
Одеської міської ради

Т.Я. Москаленко

» *Вересень* 2021 р.**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Назва пропозиції про впровадження: методика хірургічної стимуляції овуляції у безплідних жінок з СПКЯ та ожирінням.
2. Ким запропонований: Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗУ, 9, вулиця Дорогожицька, Київ, 04112; кафедра акушерства, гінекології та репродуктології; Камінський В'ячеслав Володимирович, Чайка Володимир Володимирович.
3. Джерела інформації: Камінський ВВ, Жихарський РВ, Чайка ВВ. Трансвагінальна гідролароскопія у відновленні репродуктивної функції у хворих на ожиріння та СПКЯ. Тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології : від науки до практики». 29-30 листопада 2018 року, м. Яремче. ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», 2018. С. 20.
Чайка ВВ. Сучасна роль дрилінгу яєчників шляхом трансвагінальної гідролароскопії при хірургічній стимуляції овуляції у безплідних жінок з синдромом полікістозних яєчників та ожирінням. Вісник морської медицини. 2019;2(83):48-53.
4. Місце та термін впровадження: КНП «Пологовий будинок № 7» Одеської міської ради, з січня 2020 по вересень 2021 р.
5. Результати впровадження: застосована методика хірургічної стимуляції овуляції у безплідних жінок з СПКЯ та ожирінням.
6. Ефективність впровадження: підвищення кількості овуляторних циклів, збільшення частоти настання вагітності та пологів.
7. Заключення і пропозиції (ефективність впровадження): Зауважень немає. Впроваджена методика хірургічної стимуляції овуляції в жінок з СПКЯ та ожирінням може бути використаною у широкій клінічній практиці.

Відповідальний за впровадження заступник директора з медичної частини


 Чернівєцька С.Г.
(посада, підпис)



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Перший проректор Національного університету охорони здоров'я України
 імені П.Л. Шупика МОЗ України, чл.-кор. НАМН України, д.мед.н.,
 професор Ю.П. Вдовиченко
 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції про впровадження:** методика хірургічної стимуляції овуляції у безплідних жінок з СПКЯ та ожирінням
- 2. Ким запропонований:** Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України, 9, вулиця Дорогожицька, Київ, 04112; кафедра акушерства, гінекології та репродуктології; Камінський В'ячеслав Володимирович, Чайка Володимир Володимирович.
- 3. Джерела інформації:**
 Трансвагінальна гідролaparоскопія у відновленні репродуктивної функції у хворих на ожиріння та СПКЯ. Тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології : від науки до практики». 29-30 листопада 2018 року, м. Яремче. ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», 2018. С. 20.
 Чайка В.В. Сучасна роль дрилінгу яєчників шляхом трансвагінальної гідролaparоскопії при хірургічній стимуляції овуляції у безплідних жінок з синдромом полікістозних яєчників та ожирінням. Вісник морської медицини. 2019;2(83):48-53.
- 4. Місце та термін впровадження:** кафедра акушерства, гінекології і репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України при проведенні лекційного курсу, семінарських та практичних занять; 2018-2021 рр.
- 5. Результати впровадження:** розширення знання студентів, інтернів та курсантів щодо оптимізації хірургічної стимуляції овуляції у безплідних жінок з СПКЯ та ожирінням
- 6. Заключення і пропозиції (ефективність впровадження):** Зауважень немає. Використання результатів наукових досліджень Чайки В.В. доцільно в навчальному процесі на кафедрах акушерства та гінекології.

Завідувач кафедри
 акушерства, гінекології і репродуктології
 НУОЗ України імені П.Л. Шупика
 академік НАМН України,
 д.мед.н., професор

В.В. Камінський