

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ХМІЛЬ ДОСВАЛЬД АННА СТЕФАНІВНА

УДК 618.177-089.888.11:618.11-006.2:618.14-002.5-036.12

ДИСЕРТАЦІЯ
ОПТИМІЗАЦІЯ КРІОПРОТОКОЛІВ У ПАЦІЄНТОК З
ЕНДОКРИННИМ БЕЗПЛІДДЯМ ПРИ СИНДРОМІ ПОЛІКІСТОЗНИХ
ЯЄЧНИКІВ НА ФОНІ ХРОНІЧНОГО ЕНДОМЕТРИТУ

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

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

_____ А.С. Хміль Досвальд

Науковий керівник – Маланчук Лариса Михайлівна, доктор медичних наук,
професор

Тернопіль – 2022

АНОТАЦІЯ

Хміль Досвальд А.С. Оптимізація кріопротоколів у пацієток з ендокринним безпліддям при синдромі полікістозних яєчників на фоні хронічного ендометриту. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). – Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2022.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2022.

У дисертаційній роботі узагальнено і по-новому вирішено наукове завдання, що полягає у підвищенні ефективності лікування безпліддя у жінок із синдромом полікістозних яєчників та хронічним ендометритом, шляхом оптимізації прегравідарної терапії, яка включає вітамінний комплекс з інозитолом та препарат альфа-ліпоєвої кислоти перед проведенням контрольованої овуляторної стимуляції та після пункції фолікулів до ембріотрансферу, лікування хронічного ендометриту за модифікованою схемою, яка включала препарат альфа-ліпоєвої кислоти, PRP-терапію ендометрія та інфузію Ліпофундину на 2-3 день менструального циклу в кріопротоколі та в день кріоембріотрансферу.

Протягом 2018-2022 рр. виконувалось клінічне рандомізоване дослідження на базі Медичного центру «Клініка професора С. Хміля». Дослідження проводилось у два етапи: першим етапом роботи було проведення ретроспективного аналізу медичної документації; другий етап – клінічний, що включав обстеження та лікування подружніх пар відповідно до наказу МОЗ України № 787 від 09.09.2013 «Про затвердження порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні» та наказу Міністерства охорони здоров'я України від 29.11.2013 № 1030/102 «Про

удосконалення системи планування сім'ї та охорони репродуктивного здоров'я в Україні».

Зроблено ретроспективний аналіз медичних карт 140 пацієток, які були поділені на 3 групи. Першу дослідну групу склали 52 жінки з ендокринним безпліддям на тлі синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ), другу – 58 жінок із безпліддям на фоні СПКЯ та хронічного ендометриту (в цю групу були включені пацієтки із невдалими спробами екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) та/або вагітністю, яка перервалася на ранніх термінах), а також 30 пацієток з безпліддям, пов'язаним із чоловічим фактором, які склали групу порівняння (контроль).

Результати дослідження показали, що у жінок із безпліддям на фоні синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту (ХЕ), відносно пацієток із СПКЯ, реєструється висока частота захворюваності на патологію сечостатевої системи з переважанням циститу, уретриту, гідросальпінксу, хронічного сальпінгофориту та кольпіту різної етіології; серед інфекційних патогенів піхви вірогідно більший відсоток жінок з виявленими *Ureaplasma urealyticum, parvum* (25,86 %) та *Chlamydia trachomatis* (20,69 %); вірогідно частіше хронічні запальні захворювання мають безсимптомний перебіг.

У хворих з безпліддям на фоні коморбідності СПКЯ та ХЕ специфічними виявляються характеристики менструального циклу, зокрема, початок менструації після 15-ти років з тривалістю менструального циклу 36 і більше днів, не регулярні, у значного числа жінок менорагії або олігоменореї.

У пацієток із ендокринним безпліддям на фоні коморбідності СПКЯ і хронічного ендометриту, порівняно з групою жінок із СПКЯ, для стимуляції суперовуляції необхідна вища загальна доза рекомбінантного фолікулостимулювального гормону (рФСГ), більша тривалість введення антагоніста гонадотропін-релізинг-гормону (ГнРГ) і тривалість контрольованої овуляторної стимуляції.

Отримані результати вказують на вірогідно нижчу кількість зрілих ооцитів, кількість усіх запліднених клітин та нормально запліднених клітин, кількість бластоцист, а також частоту настання вагітності у пацієнок із поєднаним перебігом СПКЯ та хронічного ендометриту, стосовно даних пацієнок із СПКЯ. Встановлено найвищу частоту перерваних вагітностей серед досягнутих клінічних вагітностей у пацієнок з коморбідним перебігом СПКЯ та ХЕ.

У другому етапі роботи було проведено обстеження 140 пацієнок з ендокринним безпліддям на фоні СПКЯ та ХЕ. Пацієнтки були розділені на три клінічні групи залежно від схеми лікування безпліддя. Першу клінічну групу склали 43 жінки (30,71 %) із ендокринним безпліддям на фоні коморбідності СПКЯ та ХЕ, яким було запропоновано загальноприйняте лікування хронічного ендометриту та проведено відтермінований перенос ембріонів у кріоциклах через 2-4 місяці із використанням замісної гормональної терапії та в природньому циклі. Другу клінічну групу склали 62 жінки (44,29 %) із ендокринним безпліддям на фоні СПКЯ та ХЕ. Перед проведенням контрольованої овуляторної стимуляції (КОС), протягом 2 місяців та після пункції фолікулів до ембріотрансферу пацієнтки отримували комбіновану терапію вітамінним комплексом з інозитолом «FT 500 Plus» 1 пакетик 1 раз на добу та препарат Pelvidol (600 мг альфа-ліпоєвої кислоти та 241,2 мг магнію) у середньотерапевтичних дозах 1 таблетка 1 раз на добу протягом 2-4 місяців. Ці препарати використовували з метою прегравідарної підготовки в протоколах КОС та в комплексі лікування хронічного ендометриту.

Пацієнткам було зроблено відтермінований кріоперенос – через 2-4 місяці після проведеного лікування хронічного ендометриту за модифікованою нами схемою, яка включала препарат альфа-ліпоєвої кислоти, PRP-терапію ендометрія та інфузію Ліпофундину – на 2-3 день

менструального циклу та в день кріоембріотрансферу. Кріопротокол вели із використанням замісної гормональної терапії та в природньому циклі.

Контрольну групу (25,0 %) склали 35 пацієнок з безпліддям, пов'язаним із чоловічим фактором.

Середній вік жінок, включених у дослідження, коливався в межах 26–36 років. Індекс маси тіла у першій дослідній групі становив $(27,83 \pm 5,96)$ кг/м², та вірогідно не відрізнявся від даних другої групи ($p=0,974$), а також групи порівняння ($p=0,888$).

Тривалість безпліддя у жінок з діагностованим безпліддям на фоні СПКЯ та хронічного ендометриту, яким проводили стандартну терапію, становила $(6,00 \pm 3,29)$ роки, та вірогідно не відрізнялася від тривалості безпліддя пацієнтів з СПКЯ та ХЕ, яким застосовували модифіковану терапію ($p=0,971$).

Під час ембріотрансферу у першій та другій дослідних групах, а також групі порівняння здійснювали перенос 2-ох ембріонів (відповідно, у 65,12 %, 66,13 % та 62,86 % жінок). Варто відмітити, що у 100 % жінок з безпліддям на тлі коморбідності СПКЯ та ХЕ перенос ембріонів здійснювали у кріоциклі, тоді як у групі порівняння 34,29 % жінкам проводили «свіжий» перенос ембріонів, що вірогідно відрізняється від даних дослідних груп. Преімплантаційна генетична діагностика виконувалась у 13,95 % осіб першої групи, у 14,52 % осіб – другої групи та у 11,43 % осіб групи порівняння.

Аналіз частоти гінекологічних захворювань у пацієнок із безпліддям на тлі СПКЯ та ХЕ, яким проводили стандартну і модифіковану терапію, показав вірогідно більший відсоток пацієнок з інфекціями, що передаються статевим шляхом (ІПСШ) (гонорея, хламідіоз, трихомоніаз) (30,23 % (1 група) та 33,87 % (2 група)) стосовно групи порівняння.

Під час виконання гістероскопії візуально проводили оцінку форми та розмірів порожнини матки, її деформації, наявності внутрішньоматкових синехій, ендометріюїдних ходів, складчастості ендометрія, огляд вічка

маткових труб, оцінювали наявність та локалізацію патологічних утворів, цервікальний канал.

Основні структурні зміни ендометрія було виявлено у 64,76 % пацієток першої та другої досліджуваних груп. Серед проявів патології ендометрія спостерігалось 17,14 % випадків із проліферативними змінами, 11,42 % становив аномальний гіпопластичний ендометрій, 14,29 % із гіперплазією ендометрія, 21,91 % становили поліпи ендометрія та у всіх пацієнтів було встановлено ознаки ХЕ. Вони були підтвержені імуногістохімічним дослідженням, а саме маркерами запалення ендометрія CD138+, які верифікують плазмоцити в лімфоїдних інфільтратах. Застосування стандартної терапії за модифікованою нами схемою достовірно знижує прояви ХЕ.

Модифікована схема лікування безпліддя на фоні синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту вірогідно знижує співвідношення лютеїнізуючий гормон (ЛГ) / фолікулостимулювальний гормон (ФСГ) (на 34,57 %), рівень прогестерону в день тригера (на 29,71 %), концентрацію естрадіолу (на 17,46 %) та тестостерону (на 19,58 %) стосовно стандартної схеми лікування.

У результаті індукції суперовуляції у пацієток із безпліддям на тлі СПКЯ та хронічного ендометриту за умови модифікованої схеми терапії вірогідно вищими, стосовно контрольної групи (порівняння), виявляються кількість фолікулів (на 165,98 %), отриманих ооцитів (на 164,25 %), кількість зрілих ооцитів (МІІ) (на 137,82 %), а також кількість запліднених клітин нормальної форми (в 2,30 рази), вихід бластоцист (в 1,94 рази) та кількість клітин високого класу (в 2,17 рази).

У пацієток із СПКЯ та ХЕ застосування стандартної терапії за модифікованою нами схемою, яка включає препарат інозитулу та альфа-ліпоевої кислоти в прегравідарній підготовці, PRP-терапію порожнини матки та інфузію Ліпофундину, підвищує результативність ЕКЗ. У другій групі, де

була запропонована модифікована схема лікування, кількість досягнутих клінічних вагітностей була на 7,42 % вища, стосовно першої групи при стандартному лікуванні. Варто також звернути увагу на нижчу частоту перерваних вагітностей у пацієнок другої групи (18,75 %) порівняно з результатами першої групи (21,05 %). Встановлено вищу частоту пологів у пацієнок другої дослідної групи (41,94 %) відносно першої групи (39,53 %). Варто зазначити переважання термінових пологів над передчасними у жінок з СПКЯ та ХЕ, де була запропонована модифікована схема лікування порівняно з даними групи зі стандартною терапією. Пологи природніми пологовими шляхами зареєстровано у 52,94 % жінок першої групи, у 57,69 % жінок другої групи та у 53,85 % жінок групи порівняння, що перевищувало кількість пологів шляхом кесаревого розтину.

Наукова новизна отриманих результатів. На підставі комплексних анамнестичних та клінічних досліджень отримано нові дані щодо особливостей клінічної картини, лабораторних даних, структури ендометрія та показників протоколу стимуляції у пацієнок з безпліддям на фоні синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту і доведено ефективність модифікованої стандартної терапії у протоколах допоміжних репродуктивних технологій.

Уперше встановлено, що у пацієнок з безпліддям на фоні синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту стимуляція суперовуляції супроводжується вищими загальною дозою рФСГ, тривалістю введення антагоніста ГнРГ, тривалістю контрольованої овуляторної стимуляції, при цьому зафіксована вірогідно нижча кількість ооцитів, бластоцист та запліднених клітин нормальної форми стосовно хворих із СПКЯ. Застосування модифікованої терапії у цих пацієнок у протоколах ДРТ веде до зростання числа фолікулів та отриманих ооцитів, покращення їх якості, а також до підвищення кількості запліднених клітин нормальної форми, виходу бластоцист та кількості клітин високого класу, стосовно стандартної терапії.

Уперше доведено ефективність запропонованої модифікованої схеми терапії на результативність екстракорпорального запліднення, зокрема, збільшується число досягнутих клінічних вагітностей, зменшується частота перерваних вагітностей та зростає відсоток термінових пологів.

Практичне значення отриманих результатів. Результати проведених досліджень доповнюють уявлення про перебіг хронічного ендометриту при СПКЯ і дають змогу поглибити розуміння розвитку безпліддя у таких хворих. Розроблено модифіковану схему лікування безпліддя на фоні СПКЯ та ХЕ, яка включає препарат інозиту та альфа-ліпоєвої кислоти в прегравідарній підготовці, PRP-терапію порожнини матки та інфузію Ліпофундину і доведено її ефективність, що дозволяє рекомендувати запропоновану схему лікування в протоколах ДРТ у даної когорти пацієнток.

Матеріали дисертаційного дослідження впроваджено в практичну роботу КНП «Тернопільський обласний клінічний перинатальний центр «Мати і дитина» ТОР, ДЗ «Прикарпатський центр репродукції людини» МОЗ України, КПН «Хмельницька обласна лікарня Хмельницької обласної ради», Медичного центру «Клініка професора С. Хміля» (м. Тернопіль) та Медичного центру «Клініка професора С. Хміля» (м. Львів). Наукові розробки, теоретичні положення та практичні рекомендації за матеріалами дисертації використовуються у навчальному процесі на кафедрах акушерства та гінекології № 1, № 2, акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедрі акушерства та гінекології імені І.Д. Ланового Івано-Франківського національного медичного університету.

Ключові слова: безпліддя, допоміжні репродуктивні технології, синдром полікістозних яєчників, хронічний ендометрит, контрольована оваріальна стимуляція, індукція овуляції, запліднення *in vitro*, ооцит, ембріон, криоембріотрансфер, стероїдні гормони, гістероскопія, гіперплазія ендометрія, оваріальний резерв, альфа-ліпоєва кислота, «FT 500 Plus».

ABSTRACT

A.S. Khmil Dosvald Optimization of cryoprotocols in endocrine infertility patients with polycystic ovary syndrome against the background of chronic endometritis. – Qualifying scientific work, manuscript copyright.

A dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 "Medicine" (22 "Health Care") – I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2022.

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2022.

The dissertation summarizes and proposes an innovative solution to the research question of increasing the effectiveness of infertility treatment in women with polycystic ovary syndrome and chronic endometritis. The treatment includes an optimized pregravid therapy with a vitamin complex of inositol and the alpha-lipoic acid preparation, both prior to a controlled ovulatory stimulation and after follicle puncture before embryo transfer, in addition to a therapy for chronic endometritis using a modified protocol that includes alpha-lipoic acid preparation, endometrial PRP therapy and Lipofundin infusion on day 2-3 of the menstrual cycle in the cryoprotocol and on the day cryoembryo transfer.

A randomized clinical study was conducted in 2018-2022 at the Medical Center "Professor S.Khmil Clinic" . The study was carried out in two stages: the first stage involved a retrospective analysis of medical documentation; the second, clinical, stage included examination and treatment of married couples in accordance with the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 787 from 09.09.2013 "On approval of the procedure for the use of assisted reproductive technologies in Ukraine" and the order of the Ministry of Health of Ukraine from 29.11.2013 No. 1030/102 "On improving the system of family planning and reproductive health care in Ukraine."

The retrospective analysis of the medical records reviewed the histories of 140 patients, who comprised 3 groups. The first study group included 52 women with endocrine infertility against the background of polycystic ovary syndrome (PCOS); the second – 58 women with infertility against the background of PCOS and chronic endometritis (this group included patients with unsuccessful *in vitro* fertilization (IVF) attempts and/or pregnancies that ended early); finally, 30 patients with infertility related to male factors, made up the comparison (control) group.

The results of the study showed that women with infertility against the background of polycystic ovary syndrome and chronic endometritis (CE), compared to the patients with only PCOS, had a high frequency of diseases of the genitourinary system, with a predominance of cystitis, urethritis, hydrosalpinx, chronic salpingo-oophoritis and colpitis of various etiologies; among the vaginal infectious pathogens in these women, there was a significantly high proportion of *Ureaplasma urealyticum*, *U. parvum* (25.86 %) and *Chlamydia trachomatis* (20.69%); significantly more cases of these chronic inflammatory diseases had an asymptomatic course.

The patients with infertility against the comorbid background of PCOS and CE, presented specific characteristics of the menstrual cycle, in particular, the onset of menstruation after 15 years of age, with a duration of the menstrual cycle of 36 or more days, irregular cycle, and in a large number of women, menorrhagia or oligomenorrhea.

The patients with endocrine infertility on the background of comorbidity of PCOS and chronic endometritis, in comparison with the group of women with PCOS, required a higher total dose of rFSH, a longer duration of GnRH and the duration of controlled ovulatory stimulation to stimulate superovulation.

The results also show significantly reduced numbers of mature oocytes, total fertilized cells and normally fertilized cells, the number of blastocysts, as well as the frequency of pregnancy in patients with a combined course of PCOS and chronic endometritis, compared to the same values in patients with PCOS only. The highest

frequency of aborted pregnancies after achieved clinical pregnancies was found in the patients with comorbid course of PCOS and CE.

In the second stage of the work, 140 patients with endocrine infertility against the background of PCOS and CE were examined. The patients were divided into three clinical groups depending on the infertility treatment treatment. The first study group comprised 43 women (30.71 %) with endocrine infertility against the background of comorbid PCOS and CE, who were offered conventional treatment of chronic endometritis and underwent delayed embryo transfer in cryocycles after 2-4 months with the use of hormone replacement therapy and in natural cycles. The second clinical group consisted of 62 women (44.29 %) with endocrine infertility against the background of PCOS and CE. For 2 months prior to the controlled ovarian stimulation (COS) and after the puncture of the follicles before the embryo transfer, the patients received combined therapy with the *FT 500 Plus* vitamin complex containing inositol (1 sachet per day) and the preparation *Pelvidol* (600 mg of alpha-lipoic acid and 241.2 mg of magnesium) in moderate prophylactic dose (1 tablet once a day) for 2-4 months. These medications were used both for pregravid preparation in COS protocols and as a part of the complex treatment for chronic endometritis.

The patients underwent delayed cryotransfer 2 to 4 months after the treatment of chronic endometritis according to our modified protocol, which included the preparation of alpha-lipoic acid, PRP-therapy of the endometrium and Lipofundin infusion both on the day 2-3 of the menstrual cycle and on the day of cryoembryo transfer. The cryoprotocol was carried out with the use of hormone replacement therapy and in the natural cycle.

The control group (25.0 %) consisted of 35 patients with infertility caused by male factors.

The average age of the women included in the study ranged from 26 to 36 years. The body mass index in the first study group was (27.83 ± 5.96) kg/m², and

was not significantly different from the same variable in the second group ($p=0.974$), as well as the comparison group ($p=0.888$).

The duration of infertility in women diagnosed with infertility against the background of PCOS and chronic endometritis who received standard therapy was 6.00 ± 3.29 years, and was not significantly different from the duration of infertility in patients with PCOS and CE who received modified therapy ($p= 0.971$).

In both first and second study groups as well as in the comparison group, during the embryo transfer, 2 embryos were transferred in, respectively, 65.12 %, 66.13 % and 62.86 % of cases. Notably, in 100 % of women with infertility against the background of comorbid PCOS and CE, the embryo transfer was carried out in a cryocycle, while in the comparison group, 34.29 % of women underwent a "fresh" embryo transfer, which was significantly different from the rate of the study groups. Pre-implantation genetic diagnosis was performed in 13.95 % of individuals in the first group, in 14.52 % of individuals in the second group, and in 11.43 % of individuals in the control group.

Analysis of the frequency of gynecological diseases in patients with infertility against the background of PCOS and CE, who received standard and modified therapy, showed a significantly higher percentage of patients with STIs, such as (gonorrhea, chlamydiosis, trichomoniasis: 30.23 % (group 1) and 33.87 % (group 2), in comparison to the control group.

Hysteroscopy procedure was used to visually assess the shape and size of the uterine cavity, its deformation, the presence of intrauterine synechiae and endometrial passages, folds in the endometrium, and examine of the opening of the fallopian tubes, the presence and localization of pathological formations, and the status of the cervical canal.

Prominent structural changes of the endometrium were found in 64.76 % of patients of the first and second study groups. Among the observed manifestations of endometrial pathology, 17.14 % were cases of proliferative changes, 11.42 % of abnormal hypoplastic endometrium, 14.29 % endometrial hyperplasia, and 21.91 %

endometrial polyps; all patients had signs of CE. This diagnosis was confirmed by an immunohistochemical study, namely by detecting the markers of endometrial inflammation CD138+, which verify plasma cells in lymphoid infiltrates. Using standard CE therapy augmented with our proposed protocol significantly reduced the manifestations of CE.

The modified infertility treatment protocol against the background of polycystic ovary syndrome and chronic endometritis significantly reduces the ratio of luteinizing hormone / follicle stimulating hormone (by 34.57 %), progesterone level on the day of the trigger (by 29.71 %), estradiol (by 17.46 %) and testosterone (by 19.58 %) levels compared to the standard treatment protocol.

Following the modified protocol, superovulation induction in the patients with infertility against the background of PCOS and CE results in increased number of follicles (by 165.98 %), obtained oocytes (by 164.25 %), and the number of MII (by 137.82 %), as well as the number of normal form fertilized cells (by 2.30 times), the output of blastocysts (by 1.94 times) and the number of high-class cells (by 2.17 times).

In patients with PCOS and CE, standard therapy with our modified protocol, which includes inositol and alpha-lipoic acid in pregravid preparation, PRP therapy of the uterine cavity and *Lipofundin* infusion, increased the effectiveness of IVF. Patients of the second group who received the modified treatment protocol had 7.42 % higher number of achieved clinical pregnancies compared to the first group patients who received standard treatment. Notably, there was also a lower frequency of aborted pregnancies in patients of the second group (18.75 %) compared to results of the first group (21.05 %). A higher frequency of childbirth was found in patients of the second study group (41.94 %) compared to the first group (39.53 %). It is worth noting the predominance of term births over preterm births in women with PCOS and CE, who received the modified treatment protocol compared to the number of term births in the group receiving standard therapy. Natural births were recorded in 52.94 % of women in the first group, 57.69 % of women in the second

group, and 53.85 % of women in the comparison group, exceeding the number of births by cesarean section.

Scientific novelty of the obtained results. Based on comprehensive anamnestic and clinical study, the new findings were obtained regarding the features of the clinical picture, laboratory data, endometrial structure and indicators of the stimulation protocol in patients with infertility against the background of polycystic ovary syndrome and chronic endometritis, and the effectiveness of modified standard therapy in protocols of assisted reproductive technologies has been proven.

For the first time, it was established that in patients with infertility against the background of polycystic ovary syndrome and chronic endometritis, stimulation of superovulation is accompanied by a higher total dose of rFSH, duration of GnRH antagonist administration, and duration of controlled ovulatory stimulation, while a significantly lower number of oocytes, blastocysts, and fertilized cells of normal form was recorded compared to patients with PCOS only. The use of modified therapy in these patients in ART protocols leads to an increase in the number of follicles and obtained oocytes, improvement in their quality, as well as an increase in the number of fertilized normal shape cells, the output of blastocysts, and the number of high-class cells compared to the standard therapy.

For the first time, the effectiveness of the proposed modified treatment protocol on the outcomes of in vitro fertilization has been proven; in particular, the number of achieved clinical pregnancies increases, the frequency of aborted pregnancies decreases, and the percentage of term deliveries increases.

Practical significance of the obtained results. The results of this study complement the understanding of the course of chronic endometritis in PCOS and make it possible to deepen the understanding of the development of infertility in such patients. A modified scheme for the treatment of infertility against the background of PCOS and HE has been developed, which includes the administration of inositol and alpha-lipoic acid in pregravid preparation, PRP therapy of the uterine cavity and *Lipofundin* infusion, and the effectiveness of this protocol has been

proven, which allows recommending the proposed treatment scheme in ART protocols for this patient cohort.

The materials of the dissertation research were implemented in the practical work of the Ternopil Regional Clinical Perinatal Center "Mother and Child" of TRA, the "Precarpathian Center of Human Reproduction" of the Ministry of Health of Ukraine, the Khmelnytskyi Regional Clinical Hospital of KhRA, the Medical Center for Reproductive Health "Damiia" (Ivano-Frankivsk), the Medical Center "Professor S. Khmil Clinic" (Ternopil) and the Medical Center "Professor S. Khmil Clinic" (Lviv). Scientific findings, theoretical provisions and practical recommendations based on the materials of the dissertation are used in the academic study process at the Departments of Obstetrics and Gynecology No. 1 and No. 2, Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Postgraduate Education of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, and Department of Obstetrics and Gynecology of I.D. Lanovoy Ivano-Frankivsk National Medical University.

Key words: infertility, assisted reproductive technology, polycystic ovary syndrome, chronic endometritis, controlled ovulatory stimulation protocol, induction of ovulation, in vitro fertilization, oocyte, embryo, cryoembryo transfer, sex hormones, hysteroscopy, endometrial hyperplasia, ovarian reserve, alpha-lipoic acid, «FT 500 Plus».

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковано основні результати дисертації:

1. Хміль Досвальд АС, Маланчук ЛМ. Оцінка ефективності коротких протоколів екстракорпорального запліднення у жінок із безпліддям на фоні синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2021;4(48):166-74. doi: 10.11603/1811-2471.2021.v.i4.12816

2. Хміль Досвальд АС, Маланчук ЛМ. Клінічна характеристика жінок із безпліддям за умов коморбідності синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2021;4(90):96-104. doi: 10.11603/1681-2786.2021.4.12863

3. Хміль Досвальд АС. Ефективність модифікованої схеми лікування безпліддя у протоколах екстракорпорального запліднення у жінок із синдромом полікістозних яєчників та хронічним ендометритом. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2021;2(28):142-8. doi: 10.11603/24116-4944.2021.2.12888

4. Khmil Doswald AS, Malanchuk LM. Clinical analysis of treatment outcomes in women with infertility against the background of polycystic ovaries syndrome and chronic endometritis. Journal of Education, Health and Sport. 2021;11(09):908-22. doi: 10.12775/JEHS.2021.11.09.106

5. Хміль Досвальд АС, Маланчук ЛМ. Особливості гормонального статусу жінок з безпліддям на фоні синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту за умови модифікованої терапії. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2022;1(49):173-9. doi: 10.11603/1811-2471.2022.v.i1.12931

6. Хміль Досвальд АС, Маланчук ЛМ. Гістероскопічно-морфологічна оцінка ендометрія у жінок репродуктивного віку при коморбідності синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту в протоколах екстракорпорального запліднення. Вісник медичних і біологічних досліджень. 2022;1(11):103-9. doi: 10.11603/bmbr.2706-6290.2022.1.12936

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. Хміль Досвальд АС, Маланчук ЛМ. Вплив модифікованої схеми лікування у протоколах екстракорпорального запліднення у жінок із безпліддям на фоні синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту на частоту розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників. В: Матеріали підсумкової LXIII наук.-практ. конф. Здобутки клінічної та

експериментальної медицини; 2020 черв. 12; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2020, с. 82-83.

8. Маланчук ЛМ, Хміль Досвальд АС. Морфологічна оцінка ендометрію у жінок репродуктивного віку при коморбідності синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту у протоколах екстракорпорального запліднення. В: Матеріали підсумкової LXIV наук.-практ. конф. Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2021 черв. 11; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2021, с. 203-204.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

9. Хміль СВ, Чудійович НЯ, Хміль-Досвальд АС. PRP-терапія ендометрія: новітня методика в галузі допоміжних репродуктивних технологій. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2020;1:116-20. doi: 10.11603/24116-4944.2020.1.11495

10. Khmil SV, Mayorova OY, Malanchuk LM, Khmil MS, Khmil-Dosvald AS, Dudchuk IV. Фрагментація ДНК сперматозоїдів: причини, механізм, вплив на настання та виношування вагітності. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2020;2:173-8. doi: 10.11603/24116-4944.2020.2.11859

11. Хміль Досвальд АС, Хміль МС, Хміль СВ. Епідеміологія синдрому полікістозних яєчників, ендометріозу та їх коморбідного перебігу. Вісник медичних і біологічних досліджень. 2021;4(10):135-45. doi: 10.11603/bmbr.2706-6290.2021.4.12662

12. Malanchuk LM, Khmil Doswald AS. Current methods to realize the reproductive function in patients with polycystic ovarian syndrome and chronic endometritis. Journal of Education, Health and Sport. 2021;11(11):402-13. doi: 10.12775/JEHS.2021.11.11.038

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	21
Вступ	22
Розділ 1 Сучасний стан проблеми реалізації репродуктивної функції у пацієнок з хронічним ендометритом та синдромом полікістозних яєчників (огляд літератури)	28
1.1 Епідеміологія та патогенез синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту	28
1.2 Безпліддя у пацієнок з синдромом полікістозних яєчників та хронічним ендометритом, механізм його розвитку	36
1.3 Сучасні методи реалізації репродуктивної функції у пацієнок із синдромом полікістозних яєчників та хронічним ендометритом	43
1.4 Допоміжні репродуктивні технології в лікуванні безпліддя при синдромі полікістозних яєчників	48
Розділ 2 Матеріали та методи дослідження	53
2.1 Ретроспективний аналіз медичної документації пацієнок із ендокринним безпліддям на тлі синдрому полікістозних яєчників	54
2.2 Клінічна характеристика пацієнок, включених у дослідження	55
2.3 Особливості гінекологічного огляду пацієнтів	59
2.4 Ультразвуковий метод дослідження	59
2.5 Методика гістерорезектоскопії.	60
2.6 Методика гістологічного дослідження ендометрія	61
2.7 Методика проведення PRP-терапії ендометрія	61
2.8 Методика використання ліпідних емульсій у протоколах екстракорпорального запліднення	62
2.9 Аналіз фолікулярної рідини яєчників	63

2.10	Оцінка запліднення та розвитку ембріонів <i>in vitro</i>	63
2.11	Перенос ембріонів на етапах дослідження	63
2.12	Статистичний аналіз результатів	64
Розділ 3 Ретроспективний аналіз протоколів екстракорпорального запліднення у пацієток з ендокринним безпліддям на фоні синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту		65
3.1	Клінічна характеристика жінок із безпліддям на фоні синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту	66
3.2	Оцінка ефективності коротких протоколів екстракорпорального запліднення з антагоністом гонадотропін-рилізинг-гормону у жінок із безпліддям на фоні синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту	87
Розділ 4 Оцінка ефективності лікувальних заходів у жінок порівняльних груп із безпліддям на фоні коморбідності синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту		97
4.1	Аналіз клінічних даних жінок із безпліддям на фоні синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту залежно від схеми лікування	98
4.2	Гістероскопічна та морфологічна оцінка ендометрія у жінок репродуктивного віку при коморбідності синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту у протоколах екстракорпорального запліднення	116
4.3	Особливості гормонального забезпечення жінок з безпліддям на фоні синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту за умови модифікованої терапії	128
4.4	Вплив модифікованої схеми лікування у протоколах екстракорпорального запліднення у жінок із безпліддям на фоні синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту	132

Розділ 5 Аналіз та узагальнення результатів дослідження	143
Висновки	158
Практичні рекомендації	160
Список використаних джерел	161
Додатки	199

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- а-ГнРГ – агоніст гонадотропін-рилізінг-гормону
АМГ – антимюлерів гормон
ант-ГнРГ – антагоніст гонадотропін-рилізінг-гормону
ЗГТ – замісна гормональна терапія
ГТ – гонадотропні гормони (гонадотропіни)
ДРТ – допоміжні репродуктивні технології
ЕКЗ – екстракорпоральне запліднення
ICSI – внутрішньоцитоплазматичне введення сперматозоїда
або intracytoplasmic sperm injection
ІМТ – індекс маси тіла
ІПСШ – інфекції, що передаються статевим шляхом
ІФА – імуноферментний аналіз
КОС – контрольована оваріальна стимуляція
ЛГ – лютеїнізуючий гормон
МАТ – моноклональні антитіла
МП – зрілі ооцити
МІ – незрілі форми ооцитів
МО – міжнародна одиниця активності
рФСГ – рекомбінантний фоліклюлоостимулювальний гормон
СПКЯ – синдром полікістозних яєчників
СГЯ – синдром гіперстимуляції яєчників
УЗД – ультразвукова діагностика
ФСГ – фолікулостимулювальний гормон
ЦД – цукровий діабет
ХГ – хоріонічний гонадотропін
ХЕ – хронічний ендометрит
in vitro – в пробірці

ВСТУП

Актуальність теми. Проблема безпліддя з кожним роком є все більш актуальною не дивлячись на значні успіхи в сфері допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) та залишається однією із найважливіших медичних і соціальних проблем у гінекології та репродуктології [1-4]. Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ), гетерогенне ендокринне захворювання, що зустрічається у 6-20 % жінок репродуктивного віку, є основним причинним фактором безпліддя [5, 6]. Встановлено, що 30 % причин безпліддя у жінок пов'язані з порушенням овуляції, серед яких найбільш поширеним захворюванням є СПКЯ [7, 8]. Зниження репродуктивного потенціалу при СПКЯ може бути пов'язане з впливом на дозрівання ооцитів, ембріонів та порушенням функції ендометрія, а також наявністю супутніх захворювань, що веде до безпліддя [9].

З іншого боку, хронічні запальні захворювання органів малого тазу, в тому числі хронічний ендометрит (ХЕ), часто перебігають безсимптомно, що є проблемою для репродуктивного здоров'я пацієток. Дотепер не встановлено роль ХЕ при СПКЯ. Є повідомлення про те, що запальний процес в ендометрії при СПКЯ призводить до порушення імплантації ембріонів та невиношування вагітності [10-12].

В останні роки вивчається роль інозитулу в фертильності жінок із СПКЯ, які потребують ДРТ [13, 14]. Було показано, що введення інозитулу при СПКЯ покращує не лише метаболічні та гормональні параметри, а й фолікулогенез і якість ембріонів, збільшує вихід зрілих яйцеклітин після контрольованої овуляторної стимуляції [15]. Враховуючи вирішальну роль інсулінорезистентності та оксидативного стресу у патологічних механізмах СПКЯ, комбінація інозитулу та альфа-ліпоєвої кислоти є багатообіцяючим терапевтичним підходом [16]. В свою чергу, ХЕ також впливає на імплантацію перенесених ембріонів під час циклів ЕКЗ/ICSI шляхом сповільнення

дозрівання децидуальної оболонки, зменшуючи дію естрогену та прогестерону за рахунок запалення, яке може бути відповідальним за резистентність до статевих стероїдних гормонів [17, 18], що потребує додаткових методів корекції. До сучасних потенційних методів лікування безпліддя у протоколах ДРТ відносять введення ліпідних емульсій та аутоплазми, збагаченої тромбоцитами [19, 20].

На сьогоднішній день у науковій літературі недостатньо вивчені механізми поєданого перебігу досліджуваних патологій, а також відсутні чіткі критерії діагностики та алгоритми індивідуального підходу в лікуванні пацієнтів з безпліддям при СПКЯ на фоні хронічного ендометриту, що обґрунтовує пошук нових схем лікування у даного контингенту пацієток. Дана робота присвячена цим актуальним питанням репродуктології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно з планом міжкафедральної науково-дослідної роботи Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України на тему: «Клініко-патогенетичні аспекти діагностики, лікування та профілактики ускладнень у жінок із порушенням репродуктивної функції та при супутній соматичній екстрагенітальній патології» (№ держреєстрації 0116U3909).

Мета дослідження – підвищити ефективність лікування безпліддя шляхом модифікації стандартної терапії у пацієток із синдромом полікістозних яєчників та хронічним ендометритом у протоколах допоміжних репродуктивних технологій.

Завдання дослідження:

1. Оцінити клініко-анамнестичну картину пацієток із безпліддям за умови коморбідності синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту.

2. Вивчити особливості оогенезу, запліднення, настання вагітностей в програмах допоміжних репродуктивних технологій у пацієток із

ендокринним безпліддям на тлі синдрому полікістозних яєчників і хронічного ендометриту.

3. Проаналізувати функціональний стан репродуктивної системи у жінок з безпліддям на фоні синдрому полікістозних яєчників і хронічного ендометриту та за умови модифікованої терапії.

4. Встановити морфологічні особливості ендометрія у пацієток із ендокринним безпліддям на тлі коморбідності синдрому полікістозних яєчників і хронічного ендометриту та при запропонованій терапії.

5. Проаналізувати вплив модифікованої схеми лікування у протоколах екстракорпорального запліднення у жінок із безпліддям на фоні синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту на якість ооцитів та імплантацію ембріонів.

6. Оцінити результативність використання при синдромі полікістозних яєчників і хронічному ендометриті нового методу комплексної терапії з включенням препаратів інозитолу та альфа-ліпоєвої кислоти в прегравідарній підготовці, PRP-терапії порожнини матки та інфузії Ліпофундину на частоту настання клінічних вагітностей в кріопротоколах.

Об'єкт дослідження: безпліддя у жінок, спричинене синдромом полікістозних яєчників та хронічним ендометритом, що потребує використання допоміжних репродуктивних технологій.

Предмет дослідження: функціональний стан репродуктивної системи у жінок із безпліддям, ефективність допоміжних репродуктивних технологій, гормональний гомеостаз, морфологічне дослідження ендометрія, якість ооцитів та ембріонів.

Методи дослідження: анамнестичні (збір скарг та анамнезу), клінічні (проведення об'єктивного обстеження та гінекологічного огляду), лабораторні (для визначення рівнів ФСГ, ЛГ, естрадіолу, прогестерону, загального тестостерону, антимюлерового гормону та пролактину), ехографічні (для ультразвукового дослідження органів малого тазу), мікроскопічні (для оцінки

аспірованої фолікулярної рідини яєчників, якості ооцитів та ембріонів), гістологічні (для вивчення структури ендометрія), гістероскопічні (для огляду порожнини матки та прицільної біопсії ендометрія), імуногістохімічні з моноклональними антитілами до CD138+ (для виявлення специфічних маркерів хронічного ендометриту), статистичні (для обробки одержаних даних).

Наукова новизна отриманих результатів. На підставі комплексних анамнестичних та клінічних досліджень отримано нові дані щодо особливостей клінічної картини, лабораторних даних, структури ендометрія та показників протоколу стимуляції у пацієток з безпліддям на фоні синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту і доведено ефективність модифікованої стандартної терапії у протоколах допоміжних репродуктивних технологій.

Уперше встановлено, що у пацієток з безпліддям на фоні синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту стимуляція суперовуляції супроводжується вищими загальною дозою рФСГ, тривалістю введення антагоніста ГнРГ, тривалістю контрольованої овуляторної стимуляції, при цьому зафіксована вірогідно нижча кількість ооцитів, бластоцист та запліднених клітин нормальної форми стосовно хворих з СПКЯ. Застосування модифікованої терапії у цих пацієток у протоколах ДРТ веде до зростання числа фолікулів та отриманих ооцитів, покращення їх якості, а також підвищуються кількість запліднених клітин нормальної форми, вихід бластоцист та кількість клітин високого класу, стосовно стандартної терапії.

Уперше доведено ефективність запропонованої модифікованої схеми терапії на результативність екстракорпорального запліднення, зокрема, збільшується число досягнутих клінічних вагітностей, зменшується частота перерваних вагітностей та зростає відсоток термінових пологів.

Практичне значення отриманих результатів. Результати проведених досліджень доповнюють уявлення про перебіг хронічного ендометриту при

СПКЯ і дають змогу поглибити розуміння розвитку безпліддя у таких хворих. Розроблено модифіковану схему лікування безпліддя на фоні СПКЯ та ХЕ, яка включає препарат інозитулу та альфа-ліпоєвої кислоти в прегравідарній підготовці, PRP-терапію порожнини матки та інфузію Ліпофундину і доведено її ефективність, що дозволяє рекомендувати запропоновану схему лікування в протоколах допоміжних репродуктивних технологій у даній когорти пацієнток.

Матеріали дисертаційного дослідження впроваджено в практичну роботу КНП «Тернопільський обласний клінічний перинатальний центр «Мати і дитина» ТОР, ДЗ «Прикарпатський центр репродукції людини» МОЗ України, Медичного центру «Клініка професора С. Хміля» (м. Тернопіль) та Медичного центру «Клініка професора С. Хміля» (м. Львів). Наукові розробки, теоретичні положення та практичні рекомендації за матеріалами дисертації використовуються у навчальному процесі на кафедрах акушерства та гінекології № 1, № 2, акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедрі акушерства та гінекології імені І.Д. Ланового Івано-Франківського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Здобувач особисто здійснила патентно-інформаційний пошук та аналіз доступної наукової літератури відповідно до теми дослідження. Спільно із науковим керівником визначила тему дисертаційної роботи, мету та завдання дослідження. Самостійно провела ретроспективний аналіз 140 медичних карт, сформувала дослідні та контрольну групи; обстежувала та вела 140 жінок з ендокринним безпліддям на фоні СПКЯ та хронічного ендометриту на всіх етапах допоміжних репродуктивних технологій у медичних центрах «Клініка професора Стефана Хміля» у м. Тернопіль та м. Львів. Здобувач провела статистичну обробку одержаних даних та аналіз отриманих результатів досліджень, сформулювала висновки, написала й оформила дисертаційну роботу. У працях,

опублікованих у співавторстві, викладено фактичний матеріал дисертації, при цьому автору належить основний творчий доробок.

Апробація результатів роботи. Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень оприлюднено на пленумі асоціації акушер-гінекологів України (Київ, 2021), підсумкових LXIII, LXIV науково-практичних конференціях «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль 2020; 2021), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання» (Київ, 2019), міжнародному симпозиумі «Теорія і практика репродукції людини» (Буковель, 2019), конференції «Актуальні питання сучасного акушерства» (Тернопіль, 2019), фаховій школі «Осінь фахова школа акушер-гінекологів та онкогінекологів професора Франчука А.Ю.» (Тернопіль, 2021), XXI-XXIII міжнародному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль 2018; 2019), міжнародному медичному конгресі: «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки» (Вінниця, 2019).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 12 наукових праць, з яких 8 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 2 – в іноземних періодичних виданнях, 2 публікації у матеріалах конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 210-ти сторінках комп'ютерного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що включає 325 бібліографічних описів та додатків. Робота ілюстрована 40 таблицями та 37 рисунками. Список використаних джерел і додатки викладено на 49-ти сторінках.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ РЕАЛІЗАЦІЇ
РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ У ПАЦІЄНТОК З ХРОНІЧНИМ
ЕНДОМЕТРИТОМ ТА СИНДРОМОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ
(огляд літератури)

1.1 Епідеміологія та патогенез синдрому полікістозних яєчників і хронічного ендометриду

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) є найпоширенішим ендокринним розладом в осіб жіночої статі [21-23]. СПКЯ є гетерогенним ендокринним захворюванням, що вражає жінок, що мають характерні ознаки кіст яєчників, ановуляції та ендокринних змін. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), понад 116 мільйонів жінок (3,4%) хворіють на СПКЯ у всьому світі [24, 25]. СПКЯ вражає жінок усіх рас і етнічних груп репродуктивного віку. У неуточнених групах населення поширеність СПКЯ становить 3–10 % [26, 27]. СПКЯ – це синдром, який найчастіше характеризується дисбалансом статевих гормонів [21]. Загальні симптоми включають нерегулярний менструальний цикл, полікістоз яєчників і гірсутизм [22]. Особливості синдрому також можуть включати безпліддя, інсулінорезистентність, порушення толерантності до глюкози (цукровий діабет 2 типу) та дисліпідемію через підвищені фактори ризику [28]. Частота віддалених ускладнень, включаючи серцево-цереброваскулярні захворювання, артеріальну гіпертензію, порушення ліпідного обміну та рак ендометрія, у пацієнтів із СПКЯ в 2-6 разів перевищує частоту у жінок без СПКЯ [29]. Етіологія СПКЯ повністю не вивчена і до кінця не дослідженими залишаються причини даного синдрому, хоча були ідентифіковані генетичний компонент та фактори харчування/способу життя, такі як інсулінорезистентність та ожиріння [30, 31]. Враховуючи вплив

інсулінорезистентності та ожиріння на розвиток СПКЯ, це може бути пов'язано з різницею в поширеності між різними расами/етнічністю з більш високою частотою ожиріння та діабету. Через гетерогенну та багатофакторну природу симптомів СПКЯ бракує чіткого, узгодженого визначення та діагностичних критеріїв [30, 32]. Постановка діагнозу СПКЯ дозволяє пацієнту знати про можливі проблеми з фертильністю, дисфункціональну кровотечу, рак ендометрія, ожиріння, цукровий діабет, дисліпідемію, артеріальну гіпертензію та теоретично підвищений ризик серцево-судинних захворювань [31]. З огляду на те, що інсулінорезистентність сильно корелює з СПКЯ, необхідно проводити скринінг цукрового діабету 2 типу, оскільки рання його діагностика сприятиме позитивним довгостроковим результатам внаслідок ранньої корекції способу життя, а також застосування препаратів, що сенсibiliзують інсулін, таких як метформін. Крім того, скринінг на гіперліпідемію може призвести до більш ранньої модифікації способу життя, що, ймовірно, може допомогти зменшити розвиток серцево-судинних ускладнень.

У сучасній літературі існує великий розрив між поширеністю СПКЯ, географічними регіонами та расовими/етнічними факторами [33]. Існує кілька досліджень, які вивчали конкретні субпопуляції. Ці дослідження, зазвичай, обмежені невеликими розмірами вибірки, упередженістю відбору та їх не можна порівняти з результатами інших досліджень через невідповідність діагностичним критеріям СПКЯ. Щоб повністю зрозуміти складність і поширеність СПКЯ, необхідно оцінити поширеність у субпопуляціях [34]. Глобальна поширеність СПКЯ оцінюється в межах від 6 % до 26 % [35-37]. Vozdag G. та співавт. [38] провели систематичний огляд та метааналіз опублікованих досліджень, у яких повідомлялося про поширеність СПКЯ. Їхні результати показали, що глобальна поширеність СПКЯ коливається від 6 % до 10 % залежно від застосованих критеріїв. Подібні епідеміологічні дослідження показали, що поширеність СПКЯ за Роттердамськими критеріями приблизно

вдвічі більша, ніж за критеріями Національного інституту здоров'я (NIH) [22, 34]. У дослідницькому опитуванні Rao Manisha та колег щодо поширеності СПКЯ серед жінок виявили, що 28,5 % жінок мали офіційний діагноз СПКЯ. Однак ця поширеність може бути заниженою, оскільки майже половина (40,5 %) жінок, яким не був офіційно поставлений діагноз, мали симптоми, що відповідають Роттердамським діагностичним критеріям СПКЯ [39]. За даними Центрів з контролю та профілактики захворювань, поширеність СПКЯ у Сполучених Штатах Америки становить від 6 % до 12 % [40]. За останні роки захворюваність на СПКЯ зростає, і з удосконаленням методів діагностики, рівня діагностики та лікування, його поширеність може відповідно змінюватися [41].

Варіабельність оцінок поширеності СПКЯ може бути пов'язана з кількома факторами. По-перше, залежно від місця збору даних у вибірковій сукупності може бути неоднорідність у расовому, етнічному та віковому розподілі. Ці зміни можуть впливати з часом на клінічну картину гіперандрогенії та ультразвукові дані щодо форми і розмірів фолікулів. Наприклад, іспаномовні пацієнтки з СПКЯ часто мають більш високу поширеність гірсутизму, гіперандрогенії та гіперглікемії в порівнянні із світлошкірими жінками, які не латиноамериканки, і, як правило, мають вищі показники метаболічного синдрому та гіпертриацилгліцеролемії, ніж неіспаномовні темношкірі жінки [28, 30, 42]. По-друге, біохімічні та ультразвукові тести для діагностики та виключення пов'язаних з ними розладів можуть бути логістично складними через причини, пов'язані з витратами, часом та персоналом. По-третє, зручна для дослідження вибірка може не відображати фактичну поширеність серед населення [23]. Дослідження Gibson-Helm M. та співавт. показало, що більше однієї третини жінок з СПКЯ протягом 2 років зверталися щонайменше до 3 різних медичних фахівців, перш ніж їм був встановлений діагноз [43]. При цьому, інформацію про СПКЯ та його віддалені наслідки пацієнтки шукали з онлайн-ресурсів, де

якість інформації різна. Загалом, існує очевидна потреба вивчати різні аспекти обізнаності та розуміння жінок щодо СПКЯ, а також їхні джерела інформації.

Щодо етнічної відмінності у поширеності СПКЯ, Nidhi R. та співавт. у 2011 році провели проспективне дослідження за участю 460 дівчат 15–18 років із коледжу в Південній Індії та повідомили про рівень поширеності 9,13 % [44]. Дослідження 2017 року, проведене Gupta M. та співавт., показало рівень поширеності 8,2 % [45]. Пізніше, протягом 2017 року, Choudhary A. та співавт. показали вищу поширеність у 41 % у 170 жінок з порушеннями менструального циклу за критеріями NIH. Метааналіз, проведений Ding T. та співавт. у 2017 році, показав поширеність СПКЯ серед різних етнічних груп і зроблено висновок, що жінки європейської раси менш схильні до розвитку СПКЯ порівняно з населенням Близького Сходу та темношкірими жінками [46]. Відповідно, поширеність СПКЯ різна в різних країнах світу. Іран, Китай та США повідомили про поширеність 3 %, 2,2 % та 4,7 % відповідно. Бразилія, Пекін, Шрі-Ланка, Палестина, Греція, Великобританія та Іспанія виявили рівень поширеності в діапазоні 5–10 %. Данія, Туреччина та Австралія повідомили про більш високий діапазон поширеності (15 %–20 %). У 2018 році Wolf W.M. та співавт. також повідомили про поширеність СПКЯ в Мексиці, що складає 13 % [30]. У 2019 році Ganie та співавт. зробили висновок, що поширеність СПКЯ в Індії становить від 3,7 % до 22,5 % залежно від досліджуваної популяції та критеріїв, які використовуються для діагностики [47]. Результати дослідження загальної поширеності СПКЯ в Китаї показали, що вона становить 10,01 %, що вище, ніж результати, отримані Li R та співавт. [48] в епідеміологічному обстеженні жіночого СПКЯ. Проте поширеність СПКЯ в цьому дослідженні була нижчою, ніж у жінок Близького Сходу (16 %) [46, 49], що може бути пов'язано з расою, регіоном, економічним та культурним рівнем, а також покращенням знань та діагностики СПКЯ.

Ще однією особливістю поширеності СПКЯ серед жінок є їх вік. Результати аналізу за віком у дослідженні Qiao Wu та співавт. [29] показали,

що рівень поширеності становив 10,26 % для жінок у віці від 10 до 20 років, 17,23 % для жінок у віці від 21 до 30 років і 9,13 % для жінок у віці від 31 до 40 років. У віці понад 40 років поширеність СПКЯ у жінок становила 2,22 %. Цей результат показує, що поширеність СПКЯ значно зменшилася з віком від 21 до 30 років, що свідчить про те, що вік може бути пов'язаний із СПКЯ. Жіноча репродуктивна ендокринна функція досягає свого піку у жінок дітородного віку від 20 до 29 років та поступово знижується до 40 років [27]. Поширеність СПКЯ, яка тісно пов'язана з ендокринною функцією, також зменшується з поступовим ослабленням ендокринної функції яєчників.

Надлишок андрогенів, який спостерігається приблизно у 60–80 % пацієнтів із СПКЯ, є ключовою ознакою даного розладу. Гірсутизм і гіперандрогенія є проявами надмірної продукції андрогенів [50]. При цьому гіперандрогенія є найбільш поширеним порушенням, що спостерігається при синдромі, і відіграє важливу роль у збереженні аберантних гормонів, що сприяють патофізіології СПКЯ. Варто зазначити, що у більшості випадків при СПКЯ спостерігається надмірна продукція андрогенів яєчниками, але в деяких випадках може спостерігатися надмірне їх вироблення наднирниками. Підвищені концентрації андрогенів пригнічують концентрацію глобуліну, що зв'язує статеві гормони (SHBG), що сприяє підвищенню концентрації вільного тестостерону [51]. Характерні ознаки включають більше зростаючих фолікулів у жінок із СПКЯ порівняно з контролем з передчасною зупинкою росту антральних фолікулів до 5-8 мм [52]. Класичний фенотип СПКЯ із первинною морфологією та інтерстиціальною гіперплазією яєчників такі відображає вплив андрогенів; ця морфологія також спостерігається у жінок з вродженою гіперплазією наднирникових залоз і трансгендерних осіб. Викривлена взаємодія між ендокринними, паракринними та аутокринними факторами, що відповідають за дозрівання фолікулів, може сприяти дисрегуляції яєчників при СПКЯ [53].

У патогенезі СПКЯ беруть участь зміни стероїдогенезу, фолікулогенезу яєчників, нейроендокринної функції, метаболізму, секреції інсуліну, чутливості до інсуліну, функції жирових клітин, факторів запалення та функції симпатичного нерва [54-56]. Фактори середовища, такі як харчування, фізичні вправи та ендокринні порушення, впливають на розвиток клінічних ознак [57]. При дослідженні генів, асоційованих з ризиком СПКЯ, виявили локуси, що беруть участь у секреції гонадотропіну, дії гонадотропіну, розвитку фолікулів яєчників та чутливості до інсуліну [58]. Програмування розвитку СПКЯ являє собою зміни в експресії генів, які відбуваються після впливу стероїдів (переважно глюкокортикоїдів та/або андрогенів) під час критичних періодів внутрішньоутробного розвитку. Деякі дані свідчать про те, що це явище пов'язане зі змінними метаболічними та репродуктивними фенотипами, пов'язаними із СПКЯ і що ці фенотипи пов'язані зі стадією вагітності, під час якої плід зазнавав надмірного впливу стероїдів [59, 60].

СПКЯ є не тільки репродуктивною ендокринопатією, але також метаболічною ендокринопатією через високу поширеність надмірної маси тіла / абдомінального ожиріння, дисліпідемії, неалкогольної жирової хвороби печінки, цукрового діабету 2 типу (ЦД2) та метаболічного синдрому [61, 62]. Ожиріння, гіперандрогенія та інсулінорезистентність є відомими факторами ризику збільшення частоти неалкогольної жирової хвороби печінки та ЦД2 при СПКЯ [63-65]. Крім того, ці метаболічні зміни є добре відомими додатковими факторами ризику серцево-судинних захворювань. Крім того, низькоінтенсивне хронічне запалення є фактором ризику розвитку інсулінорезистентності та ЦД2 [66-68]. Крім того, багато недавніх досліджень чітко показали, що СПКЯ пов'язане з тривогою [69-70] і депресією [71-74], а також із погіршенням якості життя [75-78], навіть у підлітковому та молодому віці [79]. Як фізичний, так і психічний стрес може сприяти зниженню якості життя при СПКЯ [80] незалежно від індексу маси тіла, гіперандрогенії та соціально-економічного статусу [81]. Однак наявність ожиріння, порушень

менструального циклу, клінічної гіперандрогенії (акне, облісіння, гірсутизм) та безпліддя також можуть впливати на якість життя [82, 83].

СПКЯ, як і ендометрит, є частими етіологічними чинниками у молодих жінок, госпіталізованих з аномальною матковою кровотечею [84]. Автори зазначають, що скринінг на гіперандрогенемію важливий для ранньої діагностики СПКЯ, щоб забезпечити постійне лікування та профілактику супутніх захворювань, в тому числі й ендометриту. Хронічний ендометрит (ХЕ) – це стійке запальне захворювання слизової оболонки ендометрія, що характеризується поверхневим набряком ендометрія, високою щільністю стромальних клітин, дисоційованим дозріванням між епітелієм і стромою та інфільтрацією стромальних плазматичних клітин ендометрія [85]. ХЕ у 76-88 % випадків зустрічається в жінок дітородного віку [86]. Відповідно, ХЕ діагностується за наявністю плазматичних клітин у стромі ендометрія, що є найбільш значущим гістологічним критерієм [87-92]. Хоча наявність плазматичних клітин у стромі ендометрія прийнята як стандартний критерій методу встановлення діагнозу ХЕ, їх поширеність у біоптатах ендометрія значно варіює, коливаючись від 3 % до 60 %, що залежить, по-перше, від методу ідентифікації плазматичних клітин. Традиційно плазматичні клітини ідентифікують у зразках, забарвлених гематоксиліном та еозином, які важко діагностувати. Нещодавно введений метод – імуногістохімічне фарбування на Syndecan-1 (CD138+), протеоглікан, який знаходиться на поверхні плазматичних клітин і кератиноцитів. Було виявлено, що це покращує чутливість і точність визначення плазматичних клітин, необхідних для діагностики ХЕ [93, 94].

У більшості випадків ХЕ протікає безсимптомно або з легкими порушеннями, такими як аномальна маткова кровотеча, диспареунія, тазовий дискомфорт та лейкорея [95, 96]. Крім того, ХЕ не можна ідентифікувати за допомогою ультразвукового дослідження через відсутність специфічних ультразвукових маркерів [97]. Тому, ХЕ часто діагностують випадково під час

діагностичного дослідження різних гінекологічних захворювань, включаючи маткові кровотечі, безпліддя або хронічний тазовий біль [98]. Серед гінекологічних хворих ХЕ виявляють у 3-14 % жінок [99], у 75 % випадків ХЕ може поєднуватись з іншими захворюваннями органів малого тазу, такими як зовнішній генітальний ендометріоз, гіперпластичні процеси ендометрія, міома матки, спайковий процес [100]. У хворих із невиношуванням вагітності ХЕ діагностують у 33,5-86,7 % жінок [101]. За даними українських дослідників, епідеміологія хронічного ендометриту в Україні є недостатньо висвітленою з середнім коливанням 10 % у популяції жінок, що проходили хірургічне лікування з приводу доброякісних гінекологічних захворювань і 0,2-46 % у жінок з безпліддям [102,103].

Патогенез ХЕ пов'язаний з якісною та кількісною зміною мікробіому ендометрія, з аномальним розмноженням різних типів мікроорганізмів, переважно грамнегативних і внутрішньоклітинних бактерій (наприклад, *Enterococcus faecalis*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, *Chlamydia*, *Escherichia coli* та *Streptococcus spp.*) [104]. Дослідники зауважують, що ХЕ виявляється у понад 72 % гістологічних зразків біоптату ендометрія у жінок з інфекціями, що передаються статевим шляхом [101]. При цьому, мікробна інвазія є тригером, який запускає каскад реакцій. Запропоновано патофізіологічну модель хронічного ендометриту, в якій мікробна інфекція порожнини ендометрія може викликати аберантну експресію хемокінів і молекул адгезії (CD62E, CXCL1 і CXCL13) в епітеліальних, стромальних і судинних ендотеліальних клітинах ендометрія; що призводить до міграції великої кількості В-клітин до епітелію ендометрія, а також до екстравазації В-клітин у строму [105, 106]. Перші ведуть до затримки сприйнятливості ендометрія, а другі клітини диференціюються в плазматичні клітини, знижуючи експресію генів, пов'язаних із сприйнятливістю ендометрія. Надмірна експресія CXCL13, активує молекули адгезії В-клітин і збільшує експресію CXCL1, що призводить до аномальної імунної відповіді з міграцією циркулюючих В-

лімфоцитів до строми [107]; стромальні плазматичні клітини експресують багато імуноглобулінів (IgA1, IgA2, IgM, IgG1, IgG2) на рівні ендометрія, і надлишок цих антитіл може негативно вплинути на імплантацію [108].

Змінена секреція цитокінів і хемокінів індукує змінений рекрутинг популяції лейкоцитів. Ці два стани впливають на скоротливість матки, функцію ендометрія при децидуалізації, сприйнятливність і васкуляризацію. Головну роль відіграє аутофагія, яка необхідна для досягнення імплантації [104]. Отже, при ХЕ виявляються патологічні зміни імунореактивності організму, зумовлені зниженням параметрів клітинного імунітету, антигенною стимуляцією з вогнища хронічного запалення в матці, активацією деструктивно-запальних процесів, що веде до дисбалансу клітинної та гуморальної ланок імунної системи та аутоімунних реакцій.

1.2 Безпліддя у пацієток з синдромом полікістозних яєчників та хронічним ендометритом, механізми його розвитку

Безпліддя вражає 40 % жінок із СПКЯ [21]. СПКЯ є найпоширенішою причиною ановуляторного безпліддя. Розлади овуляції є причиною безпліддя приблизно у 25 % пар, а СПКЯ є основною причиною ановуляторного безпліддя, що становить приблизно 70 % усіх випадків [109, 110]. Приблизно 90-95 % жінок з ановуляцією, які звертаються в клініку, мають СПКЯ. У жінок із СПКЯ нормальна кількість примордіальних фолікулів, а первинні та вторинні фолікули значно збільшені. Однак через порушення факторів, що беруть участь у нормальному розвитку фолікулів, ріст фолікулів припиняється, коли фолікули досягають діаметра 4–8 мм. Оскільки доміантний фолікул не розвивається, овуляція не настає [22]. Крім того, мимовільний аборт частіше відбувається при СПКЯ з частотою від 42 % до 73 % [23]. У пацієнтів із СПКЯ та безпліддям 90 % мають зайву вагу. Ожиріння є одним з незалежних факторів, який впливає на безпліддя, знижує

ефективність лікування безпліддя та викликає більший ризик викиднів [111]. В даний час ведеться активна дискусія щодо відповідної межі індексу маси тіла для допоміжної репродуктології, що дає чітке уявлення про те, що у жінок із зайвою вагою зменшується відсоток успішності вагітності [112]. Вік також є фактором, який посилює безпліддя. Варто також вказати на психоемоційний фактор, який зменшує фертильність жінок. У дослідженні L. Chitra Varanasi та співавт. встановлено, що 50 % жінок у групі з СПКЯ самостійно вирішили, що не зможуть мати дітей не зважаючи на те, що рівень вагітності у цій групі вищий, більшість все ще вважала, що їхня фертильність знижена [113]. Дезінформація щодо фертильності в цій групі призводить до переживань і занепокоєння, тому надання вичерпної інформації та відкрите обговорення проблем фертильності є важливими частинами лікування СПКЯ [25, 26].

У більшості випадків порушення менструального циклу у жінок з СПКЯ починається під час менархе і складається з олігоменореї або рідше аменореї. На четвертому десятку життя більше ніж у 70 % жінок із СПКЯ спонтанно досягається регулярність менструацій. Аменорея та олігоменорея є наслідком наявного хронічного стану ановуляції у цих пацієнтів [114]. За даними дослідників, СПКЯ є результатом хибного кола надлишку андрогенів, що сприяє відкладенню абдомінальної та вісцеральної жирової тканини, що викликає резистентність до інсуліну та компенсаторну гіперінсулінемію, додатково сприяючи секреції андрогенів яєчниками та наднирковими залозами. Ця циклічна патогенетична взаємодія між інсулінорезистентністю, гіперінсулінемією та гіперандрогенією в поєднанні з гіпоталамо-гіпофізарною дисфункцією призводять до подальшої дисфункції яєчників, що може призвести до ановуляції та безпліддя [115].

У жінок із СПКЯ виявляється специфічна взаємодія між гормонами, які беруть участь у гіпоталамо-гіпофізарній осі, що завершується хронічною ановуляцією і, як наслідок, безпліддям. Тоді як у здорових жінок протягом менструального циклу відбуваються гормональні зміни у відповідь на різні

гормональні сигнали, жінки із СПКЯ мають відносно постійне виділення гонадотропінів [116]. Наукові дослідження показали зниження чутливості генератора імпульсів гонадотропін-рилізінг гормону (ГнРГ) до інгібування стероїдами яєчників, переважно прогестероном [117]. Жінки із СПКЯ потребують більш високого рівня прогестерону для уповільнення частоти пульсової секреції ГнРГ, що призводить до недостатнього синтезу фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) у плазмі та стійкої стимуляції лютеїнізуючого гормону (ЛГ). У дівчат із гіперандрогенемією, у яких ймовірно розвивається СПКЯ, збільшення стероїдів яєчників може бути недостатнім для пригнічення генератора імпульсів ГнРГ, що призводить до зростання частоти пульсу ЛГ, зниження вироблення ФСГ та недостатнього розвитку фолікулів [118]. Тому у жінок із СПКЯ ЛГ, що секретується передньою часткою гіпофіза у відповідь на ГнРГ характеризується збільшенням частоти пульсу, а також у меншій мірі збільшенням амплітуди [119]. Крім того, рецептори ЛГ у жінок із СПКЯ мають підвищену реакцію на ГнРГ порівняно з жінками без СПКЯ. Аномальна секреторна динаміка, що проявляється підвищенням рівня ЛГ у сироватці та високим співвідношенням ЛГ/ФСГ класично спостерігається у жінок зі СПКЯ. Вважається, що гіперандрогенія, яка є основною в механізмах СПКЯ, також може підвищити пульсову активність ГнРГ, що призведе як до більшої чутливості рецепторів ЛГ, так і до підвищення секреції ЛГ [120]. Дослідження підтверджують, що підвищені рівні андрогенів пригнічують негативний зворотний зв'язок естрогену та прогестерону щодо вивільнення пульсу ЛГ, впливаючи тим самим на функцію гіпоталамо-гіпофізарної осі [121].

Через функціональну недостатність ендогенної дії ФСГ ріст фолікулів припиняється на різних фазах дозрівання (2-10 мм у діаметрі) [122]. Механізм оогенезу у жінок з СПКЯ наступний. У пацієнтів з ожирінням жирова тканина виділяє лептин, адипонектин і цитокіни, які перешкоджають сигнальним шляхам інсуліну в печінці та м'язах, що призводить до інсулінорезистентності

та гіперінсулінемії, що, в свою чергу, стимулює ЛГ, щоб викликати текальну гіперплазію та виділення андрогенів. Завдяки гіперактивності текальної клітини та підвищенню рівня андрогенів, тестостерону та епіандростендіону прискорюється утворення естрогенів у гранульозних клітинах [123, 124]. Відбувається дефектна ароматизація андрогенів до естрогенів, викликана ФСГ; тому фолікулярне мікрооточення більше андрогенне, ніж естрогенне. Андрогени також пригнічують ріст домінантного фолікула і запобігають апоптозу менших фолікулів, які, зазвичай, зникають на пізній фолікулярній фазі; отже, в яєчнику залишається кілька незрілих фолікулів. Якщо немає естрогенного фолікулярного мікрооточення, зростання, дозрівання та овуляція фолікулів не може відбутися. Епіандростендіон перетворюється на естрон в периферичній жировій тканині, що призводить до підвищення рівня естрогену та інгібіну, у свою чергу, викликаючи тонічний підвищений ЛГ. У пацієнтів із СПКЯ різке підвищення ЛГ також може викликати раннє дозрівання гранульозних клітин [125].

Гіперандрогенія, обумовлена резистентністю до інсуліну та гіперінсулінемією, у пацієток з СПКЯ виникає двома шляхами – шляхом стимуляції синтезу андрогену з яєчника разом з ЛГ [126] або зниженням глобуліну, що зв'язує статеві гормони (SHBG) [127]. Таким чином, гіперандрогенія знову знижує рівень глобуліну, що зв'язує статеві гормони печінки, а отже, підвищується рівень вільного тестостерону. Клінічно гіперандрогенія, насамперед, проявляється гірсутизмом, акне та чоловічою алопецією [128], що є додатковими клінічними ознаками СПКЯ разом з шкірними симптомами, зокрема, чорним акантозом внаслідок інсулінорезистентності та гіперінсулінемії [129-131]. Якщо жінка завагітніла, під час вагітності може розвинутиися непереносимість вуглеводів, гіпертонія; 20-30 % вагітностей у жінок із СПКЯ закінчуються мимовільним перериванням вагітності в першому триместрі [132]. Хоча дисфункція яєчників фармакологічно відновлюється засобами, що індукують овуляцію, у пацієнтів із СПКЯ

все ще спостерігається більш високий рівень спонтанних викиднів.

При СПКЯ порушення дозрівання фолікула і, як наслідок, ановуляція спричиняють хронічний P4-дефіцитний стан, що впливає на ендометріальне середовище. Крім того, навіть при овуляції ендометрій за умов СПКЯ має кілька аномалій, включаючи змінену експресію стероїдного рецептора і транспортера глюкози 4 (GLUT4), а також резистентність до P4 [133, 134]. З'являється все більше доказів того, що ендокринологічні та метаболічні порушення при СПКЯ можуть мати комплексний вплив на ендометрій, сприяючи безпліддю та розладам ендометрія. Рецептори андрогенів і коактиватори стероїдних рецепторів надмірно виражені в ендометрії жінок із СПКЯ. Крім того, біомаркери сприйнятливості ендометрія до ембріональної імплантації, такі як $\alpha v \beta 3$ -інтегрин і глікоделін, зменшуються, а епітеліальна експресія рецептора естрогену α (ER α) аномально зберігається у вікні імплантації в ендометрії жінок із СПКЯ. Ключовою детермінантою адекватної сприйнятливості ендометрія до імплантації ембріона є рівень естрогену. Прогестерон і естроген є передумовою переходу ендометрія в рецептивну фазу. Естроген є критичною детермінантою для визначення тривалості вікна сприйнятливості слизової матки. Високий рівень естрогену скорочує вікно імплантації [135]. Кілька експериментальних досліджень підтверджують зміну ендометрія, особливо у вікні імплантації. Так, було виявлено, що на гомеостаз тканин у секреторному ендометрії нелікованих жінок із СПКЯ впливає дисбаланс між апоптозом і проліферацією клітин, який збільшується [136]. Окрім того, що ендометрій реагує на стероїдні гормони (естрадіол, прогестерон та андрогени), ендометрій також є мішенню для інсуліну. *In vitro* інсулін пригнічує нормальний процес стромальної диференціації ендометрія (децидуалізації). Крім того, інсуліноподібні фактори росту (IGF) та їх зв'язуючі білки регулюються і діють на клітинні складові ендометрія, а гіперінсулінемія знижує регуляцію печінкового IGFBP-1, що призводить до підвищення рівня вільного IGF-I в кровообігу. Було також припущено, що

деякі зміни ендометрія при СПКЯ є наслідком пренатального внутрішньоутробного впливу андрогенів, які вважаються первинними аномаліями ендометрія [137]. Таким чином, підвищений рівень естрогену (без протилежних ефектів прогестерону за відсутності овуляції), гіперінсулінемія, підвищений рівень вільного IGF-I та андрогенів, а також ожиріння, ймовірно, сприяють дисфункції ендометрія, безпліддю, збільшенню частоти викиднів, гіперплазії ендометрія та раку ендометрія у жінок із СПКЯ [11,138].

Крім того, нещодавно дослідники повідомили про запальне середовище в ендометрії при СПКЯ з підвищеним профілем запалення в проліферативній фазі та зниженим припливом природних клітин-кілерів у слизову матку на пізній секреторній фазі. Це, імовірно, також сприятиме безпліддю, підвищенню поширеності ускладнень вагітності та раку ендометрія у жінок з СПКЯ [139-144].

З іншого боку, дослідження показали, що захворюваність на ХЕ у безплідних пацієнок коливається в межах 0,2–46 % [145]. За різними даними, ХЕ розпізнається від дуже низької до дуже високої частоти, зокрема, у 2,8 % до 67,6 % пацієнтів з безпліддям та невдачею імплантації [85, 90, 98, 146-149]. Вважається, що ХЕ, навіть якщо він клінічно не проявляється, зменшує відсоток успіху як спонтанних вагітностей, так і результатів ДРТ, а також сприяє розвитку акушерських і неонатальних ускладнень [150]. За оцінками деяких авторів, до 56,8 % жінок з безпліддям [104] мають діагноз ХЕ, причому поширеність у цих жінок вдвічі вища, ніж у фертильних жінок [147] (рівень доказовості 2b) і вища, ніж описано в загальній популяції [152]. Ця поширеність ще вище серед жінок із повторною невдачею імплантації, за оцінками, до 67,5 % [153], а також у жінок з повторним викиднем, де описано до 67,6 % хворих на ХЕ [154].

З патофізіологічної точки зору, Di Pietro та його колеги під час аналізу експресії генів, які беруть участь у процесах запалення, проліферації та апоптозу в ендометрії під час періоду імплантації у жінок з ХЕ виявили

специфічний профіль аберації генів, зокрема, IGFBP1, BCL2 і BAX були підвищені, тоді як IGF1, IL11, CCL4 і CASP8 були знижені [155]. Це пов'язано з несприятливими умовами для імплантації та розвитку ембріона [156-158] і пояснює гістологічні зміни, які часто виникають у цих жінок, наприклад, наявність поліпів.

Також у дослідженнях повідомлялося про збільшення експресії рецепторів естрогену та прогестерону, а також маркерів Ki-67 для проліферації клітин як в епітеліальних, так і в стромальних клітинах. На початку цього каскаду важливо розуміти, що експресія рецептора естрогену (ER) досягає піку на ранній проліферативній фазі з невеликим зниженням пізньої проліферативної та ранньої секреторної фаз як в залозистому, так і в стромальному ендометрії. Потім він показує помітне зниження пізньої секреторної фази, особливо в залозистих клітинах. З іншого боку, експресія рецептора прогестерону (PR) поступово збільшується в проліферативній і секреторній фазах і зменшується в пізній секреторній фазі, особливо в залозистих клітинах [159]. Ця гормональна картина є провідним стимулятором децидуалізації. Збільшення експресії рецепторів естрогену та прогестерону, а також маркерів Ki-67 разом з експресією антиапоптотичних генів, таких як BCL2 і BAX, вказує на зміну проліферативного фенотипу ендометрія [160] і модифікацію децидуалізації ендометріальних клітин строми людини через порушення функції рецепторів статевих стероїдних гормонів із підвищеною експресією ER α (також відомий як ESR1), ER β (також відомий як ESR2), PRA та PRB [161] (рівень доказовості 3b). Ці результати підтверджують ідею про те, що при ХЕ ендометрій, зазвичай, правильно не реагує на дію гормонів, які сприяють змінам ендометрія, характерним для рецептивного ендометрія [162].

Для з'ясування ролі ХЕ в децидуалізації ендометрія було проведено дослідження Wu D. та співавт. та встановлено, що ХЕ змінює децидуалізацію, зокрема, уповільнює дозрівання децидуальної оболонки, зменшуючи дію естрогену та прогестерону за рахунок запалення, яке може бути

відповідальним за резистентність до статевих стероїдних гормонів [161]. Раніше було помічено, що втрата активності PR на ранніх термінах вагітності призводила до розсмоктування місць імплантації [163]. Крім того, було доведено, що прогестерон сприяє диференціації ендометріальних стромальних клітин [164]. ER α і PR A є переважаючими ізоформами, які опосередковують критичні функції матки для імплантації ембріонів і підтримки вагітності [18]. У сукупності ці результати можуть допомогти припустити, що дія естрогену та прогестерону зменшується в ендометрії при ХЕ і призводить до зміненої імплантації ембріона.

Крім того, зміни скоротливості матки як в середині лютеїнової, так і в перiovуляторній фазі впливають на фертильність та можуть викликати симптоми і частіше зустрічаються при ХЕ [165], зі зниженням ретроградної скоротливості маткових труб [166]. Ця зміна перистальтики, спричинена наявністю ХЕ, може, принаймні частково, вплинути на фертильність і сприяти появі таких симптомів, як дисменорея та тазовий біль.

Аналіз літературних джерел вказує на значну роль як СПКЯ, так і ХЕ на порушення процесів імплантації як одну із основних причин безпліддя та невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій.

1.3 Сучасні методи реалізації репродуктивної функції у пацієток із синдромом полікістозних яєчників та хронічним ендометритом

Хоча немає вірогідних доказів впливу на результати фертильності зміни способу життя, проте втрата ваги є лікуванням першої лінії, рекомендованим жінкам із СПКЯ [167]. Відомо, що здорове харчування та регулярна фізична активність допомагають зменшити інсулінорезистентність та гіперандрогенію, а також оптимізувати гормональний дисбаланс і ліпідний профіль [168, 169]. Деякі дослідження стверджують, що втрата маси тіла у безплідних жінок із надлишковою масою тіла та СПКЯ може бути пов'язана зі спорадичною

овуляцією та кращою відповіддю на лікування, що стимулює овуляцію, із збільшенням частоти вагітності та живонародженості [170, 171]. Дослідження показало, що зниження маси тіла лише на 5 % від початкової може відновити регулярні менструації та покращити реакцію на ліки, що викликають овуляцію та фертильність [172]. Крім того, дослідження показують, що постійна фізична активність за допомогою модуляції гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі може покращити результати фертильності [173].

Оскільки 70 % жінок із СПКЯ мають ановуляцію або олігоовуляцію, індукція овуляції є основною для лікування жінок із безпліддям на фоні СПКЯ.

Кломіфен цитрат є селективним модулятором рецепторів естрогену (SERM), який протягом багатьох років вважався першим вибором лікування для індукції овуляції у жінок із СПКЯ. Сучасні рекомендації пропонують використовувати кломіфену цитрат як терапію другої лінії у жінок із СПКЯ з ановуляторним безпліддям та відсутністю інших факторів безпліддя для покращення показників овуляції та вагітності (умовна рекомендація) [167]. Він діє як антиестроген, блокуючи рецептори естрогену в гіпоталамусі, що призводить до збільшення амплітуди пульсу гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ) і, згодом, збільшення продукції передньою долею гіпофіза фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) і лютеїнізуючого гормону (ЛГ), тим самим стимулюючи остаточне дозрівання фолікулів. Антиестрогенний ефект може також впливати на ендометрій і цервікальний слиз, пригнічуючи проліферацію ендометрія, що потенційно може пригнічувати імплантацію [174]. Тамоксифен діє подібно до кломіфену цитрату та використовується для лікування ановуляції у пацієнтів, які не реагують на прийом кломіфену цитрату. Через дію тамоксифену на слизову оболонку матки, комбіновані дослідження кломіфену та тамоксифену виявили помітне збільшення частоти вагітності [175].

Летрозол є інгібітором ароматази, яка відповідає за перетворення андрогену в естроген, селективним нестероїдним інгібітором третього покоління для індукції овуляції, що найчастіше використовується [176].

Летрозол пригнічує секрецію естрадіолу яєчниками. Збільшується секреція ФСГ гіпофізом і чутливість фолікулів до ФСГ з наступним покращенням швидкості овуляції [177]. Дослідники зазначають, що через відносно короткий період напіввиведення (приблизно 45 годин) летрозолу порівняно з кломіфену цитратом, відсутній негативний вплив на тканини-мішені естрогену [178].

У міжнародних рекомендаціях терапію гонадотропінами для індукції овуляції у жінок з ановуляторним СПКЯ продовжують рекомендувати як варіант другої лінії для жінок з відсутнім ефектом терапії першої лінії, включаючи інгібітори ароматази та селективні модулятори рецепторів естрогену [167].

У пацієнтів із СПКЯ гонадотропіни пов'язані з підвищеним ризиком синдрому гіперстимуляції яєчників (СГЯ) та багатоплідної вагітності. Екзогенний ФСГ стимулює проліферацію гранульозних клітин і ріст фолікулів. Різні препарати гонадотропіну виявляються однаково ефективними, без істотної різниці в частоті живонародженості, клінічній частоті вагітності, частоті багатоплідної вагітності, частоті викиднів або захворюваності на СГЯ [179, 180].

При комбінованій терапії гонадотропінів з метформіном, Bordewijk E.M. та співавтори виявили вищий кумулятивний рівень живонародженості порівняно з одним ФСГ і недостатні дані щодо частоти багатоплідної вагітності та інших небажаних явищ [181]. Palomba S. та співавтори продемонстрували, що введення метформіну значно збільшує кількість живонародженості і частоту вагітностей, а також зменшує частоту викиднів [182].

Метформін є сенсibilізатором інсуліну з класу бігуанідів, який зазвичай використовується як антигіперглікемічний засіб першої лінії для лікування цукрового діабету 2 типу. Безпосередньо в яєчниках метформін знижує продукцію андрогену тека-клітинами, зменшуючи активність оваріального цитохрому P450c17a та експресію стероїдогенного гострого регуляторного білка [183, 184]. Гіперандрогенія яєчників відповідає за передчасну атрезію

фолікулів та ановуляцію, тому метформін теоретично може мати ефект стимуляції овуляції [185].

Проведений мета-аналіз Panda S.R. та співавт. показав, що орлістат, препарат проти ожиріння, який зменшує всмоктування жиру в кишечнику, є більш ефективним, ніж метформін, щодо зниження маси тіла, рівня холестеролу ЛПНЩ, загального холестеролу та інсулінорезистентності [186]. Інший мета-аналіз, спрямований на оцінку ефективності та безпеки агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (GLP1), показав, що агоністи рецепторів GLP1 були більш ефективними, ніж метформін, у покращенні чутливості до інсуліну та зниженні ІМТ, що свідчить про те, що агоністи рецептора GLP1 можуть бути хорошим вибором для пацієнтів із ожирінням та СПКЯ, особливо з інсулінорезистентністю [187].

Враховуючи розвиток інсулінорезистентності у пацієток з СПКЯ, ефективним є інозитол (гексагідроксициклогексан), 2 стереоізомерні форми якого міоінозитол (MI) і D-хіроінозитол (DCI) відіграють відповідні біологічні функції як інсулін-сенсibiliзуючі агенти [174, 188]. У яєчниках MI опосередковує поглинання глюкози та передачу сигналів ФСГ, тоді як DCI покращує інсулін-індукований синтез андрогенів [174, 189]. Виснаження MI та переважання DCI в яєчниках через посилення епімеразної активності також погіршують якість ооцитів [190]. Pundir та співавтори виявили значне покращення швидкості овуляції та нормалізацію менструальних циклів із застосуванням інозитулу [191]. Крім того, було показано, що добавка MI відновлює спонтанну овуляцію з подальшим збільшенням зачаття, як окремо, так і в комбінації з гонадотропінами [192]. На даний момент міжнародні рекомендації пропонують розглядати інозитол як експериментальну терапію СПКЯ.

Враховуючи вирішальну роль інсулінорезистентності та оксидативного стресу у патологічних механізмах СПКЯ, комбінація інозитулу та альфа-ліпоевої кислоти є багатообіцяючим терапевтичним підходом без значного негативного впливу на жінок із СПКЯ [16]. Альфа-ліпоева кислота є потужним

поглиначем вільних радикалів і природним кофактором мітохондріальних дегідрогеназних комплексів. Згідно з науковими даними, альфа-ліпоєва кислота активує 5' аденозинмонофосфат-активовану протеїнкіназу (АМРК), яка знижує рівень триацилгліцеролів і покращує функцію ендотелію [193]. При застосуванні окремо або в поєднанні з інозитолом вона корисна для покращення контролю глюкози, інсулінорезистентності, метаболічних та ендокринних порушень у хворих на СПКЯ [194-196]. Як інозитол, так і альфа-ліпоєва кислота здатні покращувати метаболізм та ендокринні параметри, діючи як сенсibiliзатори інсуліну та антиоксиданти [197-199].

На даний час, вивчається ефективність препарату Sinopol – це нова формула «три в одному», яка містить альфа-ліпоєву кислоту (400 мг), міоінозитол (1000 мг), а також фолієву кислоту (200 мкг) [200]. Ця комбінація інгредієнтів може допомогти при ендокринних та метаболічних дисбалансах, пов'язаних з резистентністю до інсуліну та проблемами репродуктивного здоров'я у жінок із СПКЯ [201-203]. Через відсутність побічних ефектів при введенні цих лікувальних компонентів науковий інтерес останніх років полягав у виявленні нових природних асоціацій, які представляють дійсні альтернативи при лікуванні СПКЯ, зокрема, це також поєднання інозитолу з монаколіном або ж бергамотом [204-207].

Серед комплексу вітамінних препаратів потрібно вказати на вітамін D, дефіцит якого у жінок репродуктивного віку становить від 45 % до 90 % [208, 209]. Дослідження показало, що дефіцит вітаміну D у жінок із СПКЯ, яким була проведена стимуляція яєчників для лікування безпліддя, був пов'язаний зі значним зниженням частоти овуляції, вагітності та, зрештою, зниженням ймовірності живонароджені [210]. При цьому СПКЯ та дефіцит вітаміну D асоціюються з інсулінорезистентністю [211].

Щодо лікування хронічного ендометриту, то антибіотикотерапія, на думку дослідників, покращує частоту вагітності у жінок з ХЕ та повторною невдалою імплантацією (рівень доказовості 2a) [151, 212, 213], незрозумілим

безпліддям (рівень доказів 2b) [85] або повторним викиднем [214]. Крім того, пацієнти з ХЕ після антибіотикотерапії демонструють кращі показники живонародженості, вагітності та імплантації, ніж пацієнти з рецидивуючим ХЕ (рівень доказовості 2a) [213]; а результати ЕКЗ співвідносяться з результатами жінок без ХЕ (рівень доказовості 2a) [213]. У жінок із повторною невдалою імплантацією полівалентне лікування ендометриту часто призводить до подвоєння частоти імплантації та рівня живонародженості в програмах допоміжних репродуктивних технологій (рівень доказовості 2b) [149]. Крім того, у випадках повторного викидня було відзначено покращення показників живонароджених (7 % до проти 56 % після лікування) і кумулятивної частоти живонароджених (рівень доказовості 3b) [214]. Згідно з дослідженням Lewis E.I. та співавт., лікування ХЕ значно покращує імплантацію у пацієнтів, які пройшли екстракорпоральне запліднення та перенесення ембріонів у дослідженні, де ХЕ виявлено у 40,7 % жінок [215].

1.4 Допоміжні репродуктивні технології в лікуванні безпліддя при синдромі полікістозних яєчників

Допоміжні репродуктивні методи (ДРТ), головним чином запліднення *in vitro* (ЕКЗ) або інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїда (ICSI), є третьою лінією лікування при СПКЯ [32]. Багатоплідна вагітність і синдром гіперстимуляції яєчників (СГЯ) залишаються основними ускладненнями індукції суперовуляції і виникають, незважаючи на ультразвукове спостереження [216, 217]. Жінок із СПКЯ, як правило, важче стимулювати за допомогою контрольованої овуляторної стимуляції (КОС), незалежно від того, чи викликають монофолікулярну чи мультифолікулярну відповідь. При цьому у жінок з безпліддям на фоні СПКЯ при КОС встановлена висока ймовірність стійкості до стимуляції та/або гіперреакція, а також вища частота скасування циклу, ніж у жінок без СПКЯ. Хоча під час ДРТ може бути отримана велика кількість

ооцитів, є побоювання, що якість і зрілість цих яйцеклітин будуть порушені [218-224]. Незважаючи на все це, рівень живонародженості після ДРТ у жінок із СПКЯ співставимий з показниками у жінок з ендометріозом, нез'ясованим безпліддям або безпліддям з чоловічим фактором [225-227]. Метааналіз Heijnen E.M. та співавт. виявив подібну ймовірність вагітності або народження живої дитини за розпочатий цикл ЕКЗ у жінок з СПКЯ та без СПКЯ [228].

Жінки з СПКЯ, які потребують ЕКЗ та ICSI, мають значно підвищений ризик розвитку СГЯ через надмірну відповідь на стимуляцію ФСГ. Тому виникає запитання, якому протоколу слід надавати перевагу. Рядом досліджень зроблено висновок про те, що антагоністи ГнРГ знижують частоту СГЯ порівняно з протоколами агоністів, але не призводять до різниці в частоті клінічної вагітності та частоті живонароджених [229–231]. Антагоністи ГнРГ з'явилися як альтернатива агоністам ГнРГ для запобігання передчасного сплеску лютеїнізуючого гормону шляхом конкурентного зв'язування з рецепторами, щоб не дати ендogenous ГнРГ надавати стимулюючу дію на клітини гіпофіза. Це призводить до негайної зупинки секреції гонадотропіну, що зумовлює різке зменшення кількості гонадотропіну, необхідного для стимуляції [232], що може пояснити зниження частоти СГЯ. Потрібно також врахувати, що у пацієнтів з високою реакцією на КОС при СПКЯ, коли отримано 15 або більше ооцитів, кріоперенос виконується в більш пізньому циклі [233, 234]. При цьому застосування протоколів з антагоністами ГнРГ не тільки знижує частоту розвитку СГЯ середнього та важкого ступенів, але й тривалість стимуляції гонадотропінами та загальна доза препаратів ФСГ нижча, ніж у довгих протоколах з агоністами ГнРГ [235-237]. Окрім того, існують інші методи профілактики розвитку СГЯ при СПКЯ, зокрема, зменшення стартової дози гонадотропінів, вибір «м'яких» протоколів стимуляції з низькою курсовою дозою гонадотропінів, заміна тригера овуляції на агоніста ГнРГ, аспірація максимального числа фолікулів, кріоконсервація ембріонів і їх віддалений перенос в нестимульованому циклі [233, 238, 239].

Дослідники зазначають, що перед початком програми ЕКЗ у жінок з СПКЯ необхідно проводити прегравідарну підготовку, яка включає корекцію ендокринних та метаболічних порушень. Дані про використання метформіну у програмах ЕКЗ суперечливі. Так, метааналіз Tso L.O. та співавт. показав, що метформін у пацієток із СПКЯ під час індукції овуляції гонадотропінами не підвищує частоту настання вагітності [240], тоді як Cheng J. зазначає про підвищення частоти настання вагітності [241]. У дослідженні Christianson M.S. та співавт. 54 % жінок із СПКЯ приймали метформін за 3 місяці до початку стимуляції суперовуляції і 82 % з них продовжували прийом препарату в протоколі ЕКЗ у добовій дозі 1500–2000 мг, що призвело до значного зниження частоти невиношування вагітності [242]. Крім того, Kollmann M. та співавт. представили результати, які вказують на користь добавок метформіну для жінок із СПКЯ щодо клінічної вагітності та частоти живонароджень, а також те, що індукція овуляції та введення естрадіолу, ймовірно, однаково ефективні для підготовки ендометрія до кріопереносу [231].

Відомо, що для успішного настання вагітності необхідна одночасна присутність двох факторів: морфологічно та генетично повноцінного ембріона та ендометрія з високим імплантаційним потенціалом [243]. На сьогодні одним із найбільш перспективних методів лікування хворих з матковим фактором безпліддя є вливання аутологічної збагаченої тромбоцитами плазми (ЗТП) у порожнину матки [244-246]. Враховуючи зміни в ендометрії за умови досліджуваних патологій, актуальним є використання ЗТП у програмах підготовки ендометрія до імплантації ембріона. Аналіз літератури щодо застосування ЗТП в інших галузях медицини свідчить про ефективність цього варіанту лікування як з точки зору клінічних симптомів, так і низки лабораторних і функціональних досліджень. Застосування ЗТП у програмах ЕКЗ у пацієнтів із невдалими спробами імплантації впливає на структуру та функціональну активність ендометрія [247]. Аутологічну ЗТП отримують із цільної крові пацієнта за допомогою подвійного центрифугування, поділу

еритроцитів і лейкоцитів та отримання підвищеної концентрації тромбоцитів у плазмі [248]. Терапевтичний ефект застосування аутологічної ЗТП базується на вивільненні значної кількості факторів росту (фактор росту тромбоцитів (PDGF), фактор росту ендотелію судин (VEGF), епідермального фактора росту (EGF), фактора росту фібробластів (FGF), трансформуючого фактору росту (TGF- β), інсуліноподібного фактора росту (IGF-1), фактора росту гепатоцитів (HGF) тощо), цито- та хемокінів з гранул тромбоцитів, які запускають механізми біологічного синтезу в тканинах [249]. Було показано, що використання аутологічної ЗТП стимулює проліферацію та регенерацію клітин, а також сприяє ангіогенезу [250]. За даними Chang Y. та співавт., внутрішньоматкові інфузії аутологічної ЗТП у жінок з тонким ендометрієм перед ембріотрансфером в порожнину матки призводили до статистично значущого збільшення товщини ендометрію, частоти імплантації та клінічної вагітності порівняно з пацієнтками, які отримували тільки гормональну терапію [243]. У дослідженні Molina A. та співавт., на 10 та 12 дні замісної гормональної терапії пацієнткам із тонким ендометрієм до ембріотрансферу проводили внутрішньоматкові інфузії аутологічної ЗТП, в результаті чого рівень вагітності становив 73,7 %, а коефіцієнт живонародженості – 26,3 % [246]. Kim H. та колеги у своєму дослідженні виконали 2-3 процедури внутрішньоматкової інфузії 0,7-1,0 мл аутологічної ЗТП із замісною гормональною терапією пацієнткам із тонким ендометрієм до ембріотрансферу. В результаті рівень вагітності складав 30 %, живонародженість – 20 %, товщина ендометрія в середньому збільшилася на 0,6 мм порівняно з попередніми циклами [251].

Аналіз літературних джерел вказує на відсутність єдиної ефективної терапії безпліддя. На даний момент дослідження триває та оцінюється динаміка показників гемодинаміки матки та сприйнятливості ендометрію у пацієнток із хронічним ендометритом після проведеної терапії в умовах ДРТ.

Резюме

1. Синдром полікістозних яєчників, як і хронічний ендометрит, є частими етіологічними чинниками у жінок з безпліддям. За даними науковців, ХЕ зустрічається від 2,8% до 67,6 % випадків серед пацієток з безпліддям та порушеннями імплантації.

2. Аналіз літературних джерел вказує на значний вплив як СПКЯ, так і ХЕ на порушення процесів імплантації як одну із основних причин безпліддя та невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій.

3. Систематичний огляд низки оригінальних наукових досліджень та інших літературних джерел вказує на відсутність єдиної ефективної терапії безпліддя при СПКЯ та ХЕ. На даний момент вивчення цієї проблеми триває та оцінюється комплексна взаємодія показників гемодинаміки матки та рецептивності ендометрія у пацієток після проведеної терапії в умовах допоміжних репродуктивних технологій.

4. Дослідники зазначають, що перед початком програми ЕКЗ у жінок з СПКЯ необхідно проводити прегравідарну підготовку, яка включає корекцію ендокринних та метаболічних порушень. Також одним із найбільш перспективних методів лікування хворих з матковим фактором безпліддя є вливання аутологічної збагаченої тромбоцитами плазми у порожнину матки та внутрішньовенне введення ліпідних емульсій.

Матеріали, що наведено у розділі, опубліковані у наукових працях автора [252, 253].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота виконана в Тернопільському національному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського МОЗ України на базі кафедри акушерства та гінекології № 1, у комунальному некомерційному підприємстві «Тернопільський обласний клінічний перинатальний центр «Мати і дитина» Тернопільської обласної ради, в приватному медичному центрі «Клініка професора С. Хміля», м. Тернопіль, та в приватному медичному центрі «Клініка професора С. Хміля», м. Львів, у період 2018–2022 рр.

У процесі виконання наукової роботи дотримувалися положень Гельсінської декларації Всесвітньої Медичної асоціації, інформованої згоди пацієнтів про дозвіл на проведення дослідження, наукових публікацій та етичного кодексу лікаря України [254].

Комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України порушень морально-етичних норм при проведенні досліджень не виявлено (протокол засідання № 68 від 12 квітня 2022 р.).

Проведене дослідження включало два етапи:

- перший етап роботи полягав у проведенні ретроспективного аналізу медичної документації;
- другий етап – клінічний, в якому проведено обстеження та лікування подружніх пар відповідно до наказу МОЗ України № 787 від 09.09.2013 «Про затвердження порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні» та наказу Міністерства охорони здоров'я України від 29.11.2013 № 1030/102 «Про удосконалення системи планування сім'ї та охорони репродуктивного здоров'я в Україні» [255, 256].

2.1 Ретроспективний аналіз медичної документації пацієнок із ендокринним безпліддям на тлі синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту

Нами було проведено оцінку ефективності лікування ендокринного безпліддя за допомогою екстракорпорального запліднення відповідно до мети та поставлених завдань. Зроблено ретроспективний аналіз медичних карт 140 пацієнок, які були поділені на 3 групи. Першу дослідну групу склали 52 жінки з ендокринним безпліддям на тлі СПКЯ, другу – 58 жінок із безпліддям на фоні СПКЯ та хронічного ендометриту (в цю групу були включені пацієнтки із невдалими спробами ЕКЗ та/або вагітністю, яка перервалася на ранніх термінах), а також 30 пацієнок з безпліддям, пов'язаним із чоловічим фактором, які склали групу порівняння (контроль).

Підбір респондентів для ретроспективного аналізу проводили за певними критеріями: вік жінки 25–39 років, діагноз СПКЯ, встановлений на основі критеріїв Роттердамського консенсусу (менструальна дисфункція, ановуляція, клінічні і/або біохімічні ознаки гіперандрогенії та наявність СПКЯ за даними УЗД). Контрольована овуляторна стимуляція була проведена за коротким протоколом. У групу ретроспективного аналізу не включали пацієнок із аденоміозом, зовнішнім генітальним ендометріозом.

Контрольовану оваріальну стимуляцію суперовуляції проводили по короткому протоколу з антагоністами гонадотропін-рилізінг-гормону (ант-ГнРГ) «Оргалутран». В якості препаратів для стимуляції овуляції використовували рекомбінантний гонадотропін – «Пурегон» з 2-3 дня менструального циклу. На 5-7 день протоколу, залежно від реакції яєчників, коли розмір фолікула досягав 14-15 мм, призначали щоденно ант-ГнРГ «Оргалутран» по 0,25 мг. Стимуляцію овуляції продовжували рекомбінантним ФСГ «Пурегон» до кінцевого дозрівання ооцитів (3 фолікули ≥ 18 мм).

За даними ультразвукового та гормонального моніторингу визначали тривалість КОС та введення доз препаратів, а також введення тригера овуляції. В якості тригера у першій та другій групах використовували агоніст ГнРГ «Диферелін» – по 0,2 мг/мл одноразово та через 12 годин додатково вводили даний препарат у дозі 0,1 мг/мл.

В третій групі порівняння в якості тригера овуляції були призначені лише препарати хоріонічного гонадотропіну («Прегніл», «Хоріомон» в дозі 10 000 ОД).

За наявності ризику СГЯ та після лікування хронічного ендометриту через 2-4 місяці після завершення програм ЕКЗ пацієнткам проводили відтермінований перенос кріоконсервованих ембріонів за стандартною методикою.

2.2 Клінічна характеристика пацієнток, включених у дослідження

У другий етап роботи, що включав клінічне обстеження безплідних пацієнток, було включено 140 жінок. Пацієнтки були розділені на три клінічні групи залежно від причини та схем лікування безпліддя.

Показаннями до проведення допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) було СПКЯ з відсутністю вагітності після 3-5 спроб овуляторної стимуляції, а також його поєднання з трубно-перитонеальним безпліддям та порушенням чоловічого сперматогенезу. Пацієнтки з аденоміозом та зовнішнім генітальним ендометріозом не були включені в клінічне дослідження.

У першу клінічну групу включили 43 жінки (30,71 %) із ендокринним безпліддям на фоні СПКЯ та хронічного ендометриту, яким було запропоновано загальноприйняте лікування хронічного ендометриту та проведено відтермінований перенос ембріонів у кріоциклах через 2-4 місяці із використанням замісної гормональної терапії та в природньому циклі.

У другу клінічну групу були включені 62 жінки (44,29 %) із ендокринним безпліддям на фоні СПКЯ та хронічного ендометриту. Перед проведенням КОС та після пункції фолікулів до ембріотрансферу пацієнтки отримували комбіновану терапію вітамінним комплексом «FT 500 Plus» (інозитол 2000 мг (вітамін B₈), вітамін С 160 мг, вітамін Е 12 мг, фолієва кислота 400 мкг, селен 55 мкг, глутатіон 50 мг, цинк 10 мг, лютеїн 3 мг) 1 пакетик 1 раз на добу та препарат Pelvidol (600 мг альфа-ліпоєвої кислоти та 241,2 мг магнію) у середньотерапевтичних дозах 1 таблетка 1 раз на добу протягом 2-4 місяців. Ці препарати використовували з метою прегравідарної підготовки в протоколах КОС до пункції фолікулів та в подальшому в комплексі лікування хронічного ендометриту.

Пацієнткам було зроблено відтермінований кріоперенос – через 2-4 місяці після проведеного лікування хронічного ендометриту за модифікованою схемою, яка включала препарат альфа-ліпоєвої кислоти, PRP-терапію ендометрія та інфузію Ліпофундину – на 2-3 день менструального циклу та в день кріоембріотрансферу. Кріопротокол проводили із використанням замісної гормональної терапії та в природньому циклі.

Контрольну групу (25,0 %) склали 35 пацієток з безпліддям, пов'язаним із чоловічим фактором.

У трьох групах пацієнткам здійснювали стимуляцію суперовуляції за допомогою рекомбінантного гонадотропіну – «Пурегон» з 2-3 дня менструального циклу. Коли фолікули досягали розміру 14-15 мм (в середньому на 5-7 дні протоколу, що залежало від реакції яєчників), щодня вводили 0,25 мг ант-ГнРГ «Оргалутран». Стимуляцію овуляції продовжували рекомбінантним ФСГ «Пурегон» до кінцевого дозрівання ооцитів (3 фолікули \geq 18 мм).

Тривалість КОС, введення доз препаратів та тригера овуляції визначали згідно даних ультразвукового та гормонального моніторингу. Як тригер у першій і другій групах був використаний агоніст ГнРГ – Диферелін (в дозі

0,2 мг/мл одноразово, через 12 годин препарат додатково вводили в дозі 0,1 мг/мл). В якості тригерів овуляції у третій групі порівняння використовували тільки препарати хоріонічного гонадотропіну (Прегніл, Хоріомон, 10 000 Од).

Узагальнені протоколи стимуляції пацієток із СПКЯ та ХЕ представлені на рисунку 2.1

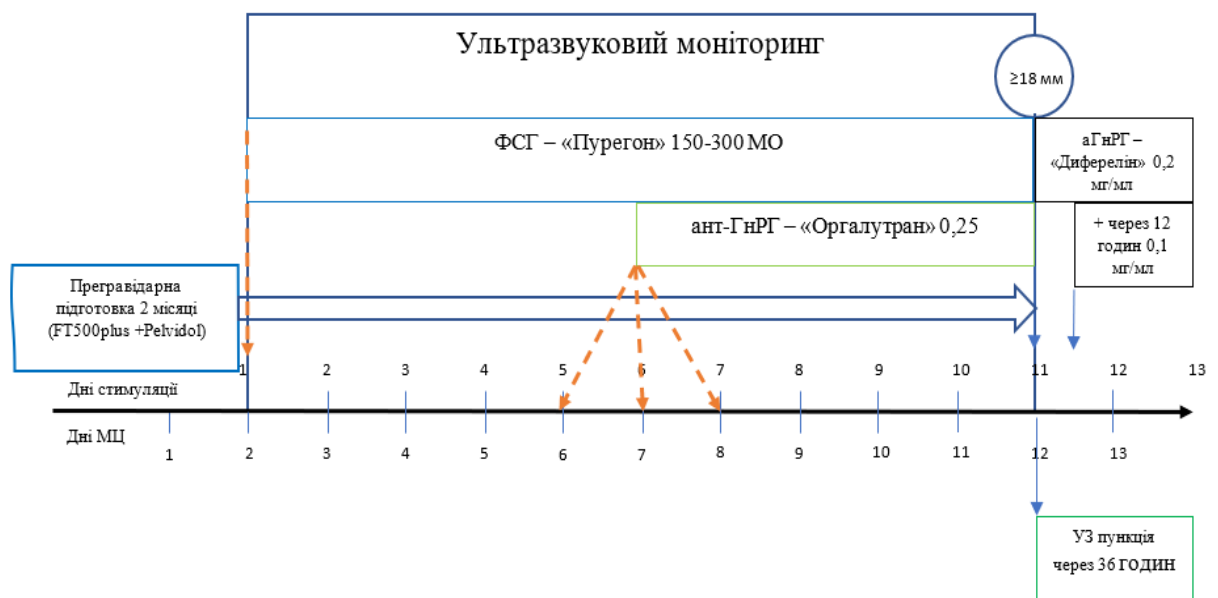


Рисунок 2.1 – Протоколи стимуляції пацієток із безпліддям на фоні СПКЯ та хронічного ендометриту

Аспірацію ооцитів проводили через 36 годин після введення тригера овуляції. Запліднення яйцеклітини та культивування ембріонів до стадії бластоцист проводили в ембріологічній лабораторії з наступною вітрифікацією (стадія бластоцисти) на 5-6 день. Оцінка яйцеклітин проводилася перед процедурою ICSI після денудації, зокрема, аналізували мейотичний статус (GV, MI, MII) ооцитів.

Під час циклу ЕКЗ/ICSI проводилася морфологічна характеристика за наступними параметрами: стан прозорості оболонки (zona pellucida), зміни

розміру та форми самої яйцеклітини, характеристик перивітелінового простору, стану полярного тіла. Після процедури ICSI через 16-19 годин проводили оцінку результатів запліднення, на 3-тю та 5-6-ту доби – дроблення та вихід бластоцист. Ембріони на стадії бластоцисти характеризували за якісними показниками згідно із системою Gardner [257].

У зв'язку з ризиком розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників пацієнтки перебували під спостереженням та УЗД контролем в дні після аспірації фолікула для визначення кількості черевної рідини та розміру яєчників.

Перед використанням ДРТ у сімейних пар збирали дані про попередні обстеження та лікування, після чого складали обов'язковий стандартний протокол обстеження. При цьому було проаналізовано особливості становлення та подальшого розвитку репродуктивної функції, характер менструальної та дітородної функцій, наявність соматичних та гінекологічних захворювань, операцій, інфекційних захворювань. Аналізували проведені попередні лікування, його тривалість, використання індукторів овуляції, кількість стимульованих циклів, особливості фолікулогенезу, розвиток синдрому гіперстимуляції яєчників. Проводили аналіз об'єму і методів оперативних втручань, їх ефективність, частоту настання вагітності після лікування безпліддя, їх перебіг. Чоловікам був проведений аналіз спермограми.

ІМТ розраховували за формулою:

$$\text{ІМТ} = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)}.$$

Результати інтерпретували наступним чином: 20,0–24,9 кг/м² – нормальна маса тіла; 25,0–29,9 кг/м² – надмірна вага (передожиріння), 30,0–34,9 кг/м² – ожиріння 1 стадії; 35,0–39,9 кг/м² – ожиріння 2 стадії та ІМТ>40 кг/м² – ожиріння 3 стадії [258].

2.3 Особливості гінекологічного огляду пацієнтів

Під час проведення гінекологічного огляду оцінювали стан зовнішніх статевих органів, тип овоłosіння та розмір клітора. За допомогою одноразових стерильних гінекологічних дзеркал проводили огляд піхви та шийки матки, відзначаючи об'єм піхви, колір слизової оболонки та її складчастість, а також характер виділень. Оцінку стану шийки матки проводили на основі наявності або відсутності ерозій; форми шийки матки. Положення, розміри, рухливість, болючість при пальпації, форму і консистенцію матки, наявність міоми встановлювали при бімануальному дослідженні внутрішніх статевих органів. Звертали увагу на розміри яєчників, їх консистенцію, симетричність, наявність спайок з органами малого тазу.

2.4 Ультразвуковий метод дослідження

Усім пацієнтам проводили УЗД органів малого тазу на апараті «Voluson E8 Expert» на першому та кожному наступному прийомі під час контрольованої стимуляції суперовуляції. Усі вимірювання проводили протягом першої половини дня (до 12:00) за умови спорожненого сечового міхура за допомогою трансвагінального датчика із використанням ехогенного прозорого гелю і презервативу. Структуру та розміри тіла матки: довжину, ширину та передньозадній розмір досліджували протягом першої фази попереднього менструального циклу перед початком протоколу ультразвукової стимуляції. Під час УЗД вимірювали розміри яєчників, діагностували наявність чи відсутність уражень, оцінювали стан фолікулярного апарату. Оваріальний резерв оцінювали за кількістю антральних фолікулів розміром від 2 до 10 мм в кожному яєчнику.

УЗД в короткому протоколі контрольованої овуляторної стимуляції проводили на 2–3 день МЦ, оцінюючи структуру та розмір ендометрія,

кількість і розміри антральних фолікулів з метою визначення у протоколах ЕКЗ початкової дози гонадотропінів. Жінки перебували під УЗД контролем: на 5–6 день МЦ, а потім кожні 1–3 дні визначали кількість фолікулів та середній діаметр кожного фолікула до досягнення його розміру 18 мм, що вказувало на зрілість фолікулів та було підставою призначення тригера овуляції.

Через 36 годин після введення тригера овуляції під контролем трансвагінального датчика в умовах малої операційної проводили пункцію фолікулів та аспірацію фолікулярної рідини голками «COOK» (США). Після цього, на 2 день, далі через день для діагностики кількості рідини в черевній порожнині та розмірів яєчників проводили УЗД органів малого тазу пацієнткам із ризиком розвитку СГЯ.

2.5 Методика гістерорезектоскопії

Оскільки у жінок із СПКЯ часто виявляють гіперпластичні процеси ендометрія, їм рекомендована огляд порожнини матки перед ембріотрансфером за допомогою гістероскопії.

На 6-10 день МЦ під загальним знеболюванням проводили гістероскопію механічним чи електрохірургічним шляхом за допомогою гістерорезектоскопа фірми KarlStorz. Оцінювали стан порожнини матки, кутів матки, огляд вічка маткових труб, стан ендометрія, наявність та локалізацію патологічних утворів, цервікальний канал.

За допомогою ріжучої петлі механічним шляхом видаляли поліпи ендометрія чи гіперплазовані ділянки. Також здійснювали прицільну біопсію ендометрія із наступним імуногістохімічним дослідженням з використанням маркеру для виявлення хронічного ендометриту (CD138+). Після проведеного оперативного втручання усім пацієнткам була призначена адекватна гемостатична, антибактеріальна та гормональна терапія.

2.6 Методика гістологічного дослідження ендометрія

Гістологічне дослідження ендометрія проводили шляхом забарвлення тканини гематоксиліном та еозином за стандартною методикою [259]. Звертали увагу на вторинні гістологічні ознаки хронічного ендометриту, такі як нерівномірність структури залози, переважання веретеноподібних клітин в цитогенній стромі, набряк стромы та/або крововилив з наявністю плазматичних клітин [260].

Проведення імуногістохімічного дослідження включало виявлення CD138+ із використанням стандартних наборів антитіл «Dako» (Данія). Блоки тканини ендометрія, залитих парафіном, вирізали та встановлювали на предметне скло, вкриті 3-амінопропілтриетоксисиланом і забарвлювали за допомогою Syndecan-1 (моноклональний CD138+; клон M115, Dako) у розведенні 1/50 при кімнатній температурі протягом 2 год. Імунозабарвлене предметне скло оцінювали на наявність мембранного імуного фарбування плазматичних клітин за допомогою світлової мікроскопії. Кожен зріз оцінювався як негативний (-): коли не було забарвлених плазматичних клітин CD138+; Позитивний (+) при виявленні <5 плазматичних клітин; (++) , коли було виявлено 5-10 плазматичних клітин, і (+++), коли було забарвлено >10 плазматичних клітин.

2.7 Методика проведення PRP-терапії ендометрія

PRP-терапія ендометрія є методом введення у порожнину матки жінки аутоплазми, збагаченої тромбоцитами.

Забір венозної крові у пацієнок із безпліддям проводиться натще, у спеціальну пробірку із антикоагулянтами, на 8-9 день замісної гормональної терапії у протоколах підготовки до ЕТ в об'ємі 15-20 мл. Отримані пробірки із кров'ю центрифугують протягом 5-7 хвилин при 1700 об/хв та протягом 8 хв

при 2300 об/хв. Таким чином отримують аутоплазму, збагачену тромбоцитами.

Після цього проводиться антисептична обробка піхви і шийки матки та повільно вводиться у порожнину матки 1,0-1,5 мл отриманої плазми, збагаченої тромбоцитами, за допомогою катетера COOK в умовах гінекологічного кабінету. Після PRP-терапії жінці рекомендовано 10–15 хв. полежати. Через 48 годин на основі даних стану ендометрія шляхом УЗ-моніторингу вирішується необхідність проведення повторного плазмоліфтингу. Процедуру можна проводити тричі у кріопротоколі на 8-9, 10-11, 12-13 день до моменту введення тригеру овуляції [261].

2.8 Методика використання ліпідних емульсій у протоколах екстракорпорального запліднення

Ліпідні емульсії являють собою суміш жирних кислот, що включають незамінні лінолеву та α -ліноленову ненасичені жирні кислоти, які не виробляються організмом людини. Ефективність інтраліпідних інфузій полягає у зниженні активності НК-клітин та підвищенні рівня протизапальних цитокінів. Тому, їх ефективність доведена при імуно-асоційованому безплідді внаслідок зростання частоти настання вагітності у жінок із повторними невдалими імплантаціями в анамнезі.

Серед комерційно доступних ліпідних емульсій найбільш часто використовують Intralipid® (складається в основному з очищеної соєвої олії (10 %) і фосфоліпідів яєчного жовтка (2,25 %), емульгованих гліцерином та водою) та Ліпофундин®. Ліпідну емульсію (Intralipid) вводили внутрішньовенно повільно краплинно, попередньо розчинивши у 250 мл фізіологічного розчину протягом 90-120 хвилин, на 2-3 день менструального циклу та в день проведення ембріотрансферу.

2.9 Аналіз фолікулярної рідини яєчників

Аспірацію кожного фолікула проводили за допомогою спеціальної пункційної голки під контролем трансвагінального датчика УЗД. Мікроскопічно оцінювали вміст фолікулярної рідини для виявлення кумулюсоцитних комплексів. Виявлені оцити переносили на живильне середовище, а згодом – в інкубатор.

2.10 Оцінка запліднення та розвитку ембріонів *in vitro*

Під час оцінки зрілості оцитів перед заплідненням розрізняли: GV – незрілий оцит на стадії профазі першого мейотичного поділу, MI – незрілий оцит на стадії метафазі першого мейотичного поділу, MII – зрілий оцит на стадії метафазі другого мейотичного поділу, deg – дегенеративна форма оцита. Ефективність запліднення встановлювали через 16-19 год після ICSI. Частота запліднення встановлювалася шляхом ділення числа зигот із двома пронуклеусами до загального числа зигот.

Через 48, 96, 120 годин після запліднення оцінювали якість ембріонів, зокрема, швидкість дроблення ембріонів, симетричність бластомерів, кількість ядер і ступінь цитоплазматичної фрагментації (об'єм ембріона, який займають без'ядерні фрагменти цитоплазми). Морфологічно класифікували ембріони: ембріони високого класу (A і B) та ембріони низького класу (C і D).

2.11 Перенос ембріонів на етапах дослідження

Всі ембріони кріоконсервували за допомогою вітрифікації враховуючи фактор ризику розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників, а через 2–4 місяці після завершення програм ЕКЗ пацієнткам виконували перенос кріоконсервованих ембріонів за стандартною методикою.

Перенос 1 або 2 кріоконсервованих ембріонів в порожнину матки проводили за допомогою катетера «СООК». Після ембріотрансферу пацієнтки отримували підтримувальну терапію препаратами прогестеронового ряду. Якщо вагітність підтверджувалась, продовжували терапію препаратами прогестеронового ряду до 10-12 тижнів. Для візуалізації плідного яйця в порожнині матки та наявності серцебиття плода, через 28 днів після ембріотрансферу робили УЗД органів малого таза.

2.12 Статистичний аналіз результатів

Статистичний аналіз проводився за допомогою комп'ютерних програм «STATISTICA 7.0» та «Microsoft Excel». Опис кількісних величин здійснювали з урахуванням відповідності нормальному розподілу. Значення, які підлягали нормальному розподілу, представляли у вигляді ($\text{Mean} \pm \text{SD}$); величини із неправильним розподілом – $\text{Me} (\text{Lq}; \text{Uq})$.

Порівняльний аналіз кількісних характеристик з правильним розподілом здійснювали за допомогою дисперсійного аналізу ANOVA з наступним попарним порівнянням груп тестом Тьюкі. Для порівняння величин із неправильним розподілом використовували тест Краскела-Уолліса.

Для відносних характеристик розраховували відсоткове співвідношення та його 95 % довірчий інтервал. Для порівняння таблиць частот використовували критерій Пірсона.

За рівень статистичної достовірності приймали значення $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3
РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ПРОТОКОЛІВ
ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ЗАПЛІДНЕННЯ У ПАЦІЄНТОК
З ЕНДОКРИННИМ БЕЗПЛІДДЯМ НА ФОНІ
СИНДРОМУ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ
ТА ХРОНІЧНОГО ЕНДОМЕТРИТУ

Нами було проведено оцінку ефективності лікування ендокринного безпліддя за допомогою екстракорпорального запліднення відповідно до мети та поставлених завдань. Зроблено ретроспективний аналіз медичних карт 140 пацієнток. Пацієнтки були поділені на 3 групи. Першу дослідну групу склали 52 жінки з ендокринним безпліддям на тлі СПКЯ, другу – 58 жінок з ендокринним безпліддям на фоні СПКЯ та хронічного ендометриту (в цю групу були включені пацієнтки із невдалими спробами ЕКЗ та/або вагітністю, яка перервалася на ранніх термінах), а також 30 пацієнток з безпліддям, пов'язаним із чоловічим фактором, які склали групу порівняння (контроль).

В цьому розділі проведено порівняльний аналіз загальноклінічних показників пацієнток з ендокринним безпліддям на тлі СПКЯ та коморбідністю СПКЯ і хронічного ендометриту. Проаналізовано отримані результати ефективності коротких протоколів ЕКЗ з антагоністом ГнРГ у цих пацієнток, такі як характеристика фолікулогенезу, отриманих ооцитів та ембріонів, клінічні результати настання вагітності та пологів. Це дозволило в подальшому визначити пріоритетні методи підготовки пацієнток дослідних груп до кріопротоколу з метою реалізації їх репродуктивної функції.

3.1 Клінічна характеристика жінок із безпліддям на фоні синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту

Установлено, що середній вік жінок з діагностованим синдромом полікістозних яєчників становив $(31,12 \pm 4,20)$ роки, та вірогідно не відрізнявся від віку пацієнтів із синдромом полікістозних яєчників та хронічним ендометритом $((30,36 \pm 4,29)$ роки, $p=0,607$), а також групи порівняння $(32,03 \pm 3,69)$, $p=0,171$). При цьому середній вік жінок, включених у дослідження, коливався в межах 26–36 років (рис. 3.1).

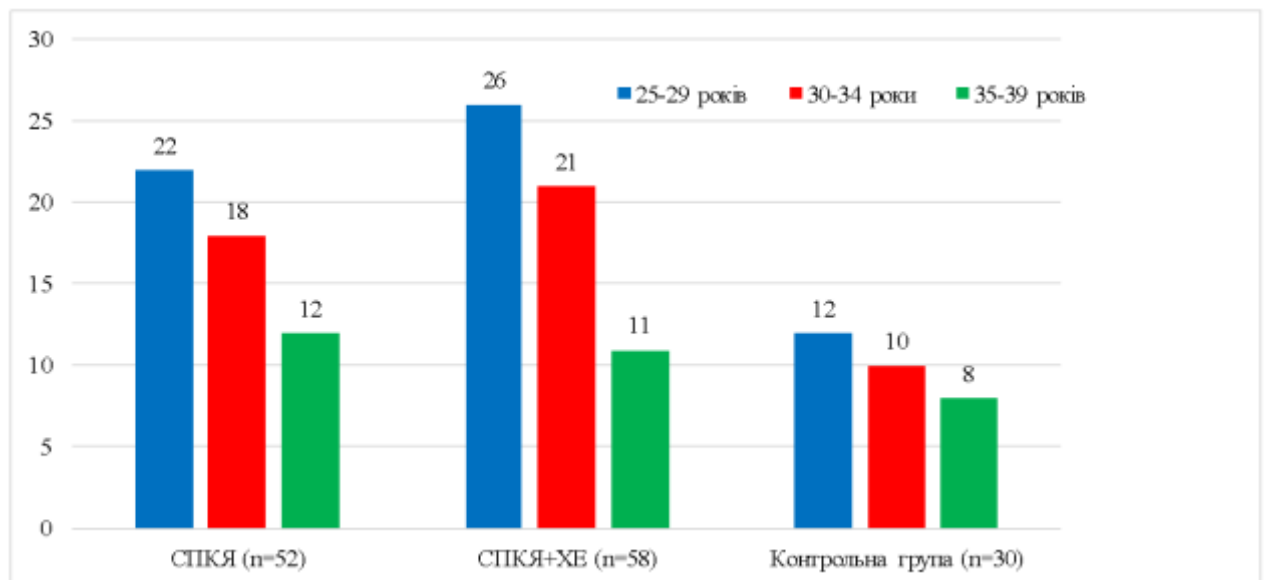


Рисунок 3.1 – Поділ жінок, включених у дослідження, за віком

Індекс маси тіла (ІМТ) у жінок з діагностованим СПКЯ становив $(28,57 \pm 6,26)$ $\text{кг}/\text{м}^2$, та вірогідно не відрізнявся від ІМТ пацієнтів з СПКЯ та хронічним ендометритом $((27,74 \pm 6,28)$ $\text{кг}/\text{м}^2$, $p=0,761$), проте відрізнявся від групи порівняння $((25,82 \pm 6,28)$ $\text{кг}/\text{м}^2$, $p=0,361$). Варто зазначити, що відповідно до рекомендацій ВООЗ, ІМТ у жінок, включених у дослідження, у більшій мірі коливався від нормальної маси тіла (ІМТ в межах 18,5-24,9 $\text{кг}/\text{м}^2$) до ожиріння 2 ступеня (ІМТ 30,0-34,9 $\text{кг}/\text{м}^2$), (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 – Розподіл пацієток усіх обстежуваних груп залежно від індексу маси тіла

Індекс маси тіла кг/м ²	Ступінь ожиріння (за класифікацією ВООЗ)	Перша група (n=52), пацієтки із безпліддям на тлі СПКЯ		Друга група (n=58), пацієтки із безпліддям на тлі СПКЯ та ХЕ		Третя група (n=30), чоловічий фактор безпліддя (група порівняння)	
		n	%	n	%	n	%
18,5-24,9	Нормальна маса тіла	20	38,46	23	39,66	13	43,34
25,0-29,9	0 (надмірна маса тіла)	11	21,15	17	29,31	7	23,33
30,0-34,9	Ожиріння 1ст.	9	17,31	7	12,07	6	20,0
35,0-39,9	Ожиріння 2ст.	10	19,23	8	13,79	3	10,0
>40	Ожиріння 3ст.	2	3,85	3	5,17	1	3,33

Серед пацієток із безпліддям, включених у дослідження, більшість склали жінки робочих професій – 62 жінки (44,29 %), 55 жінок – службовці (39,28 %), а також 23 жінки-домогосподарки та тимчасово безробітні (16,43 %), рис. 3.2. Варто зазначити, що в кожній групі були пацієтки різного соціального статусу, вірогідно не відрізняючись між групами.

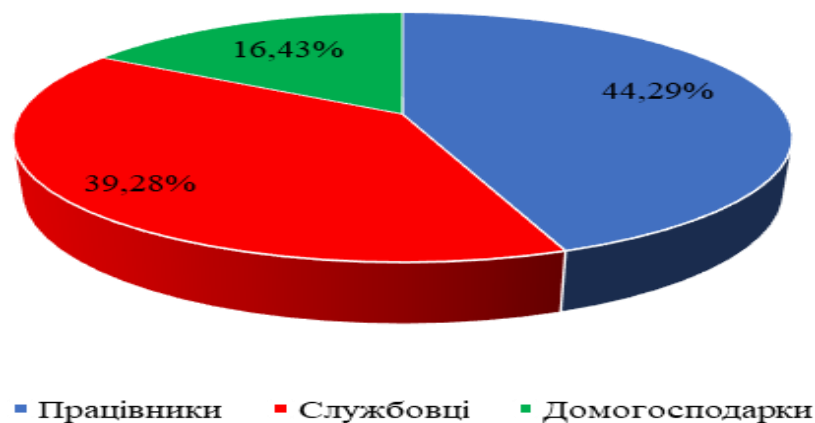


Рисунок 3.2 – Соціальний статус жінок, які брали участь у дослідженні

Аналізуючи отримані дані щодо місця проживання жінок у дослідних групах виявлено, що у пацієток із синдромом полікістозних яєчників 22 жінки (42,31 %) були міськими жителями, а 30 жінок (57,69 %) сільськими жителями, серед пацієток із синдромом полікістозних яєчників та хронічним ендометритом міськими жителями були 30 жінок (51,72 %), сільськими жителями – 28 жінок (48,28 %), тоді як у групі порівняння 18 жінок (60,0 %) міські жителі, 12 жінок (40,0 %) сільські жителі (рис. 3.3).

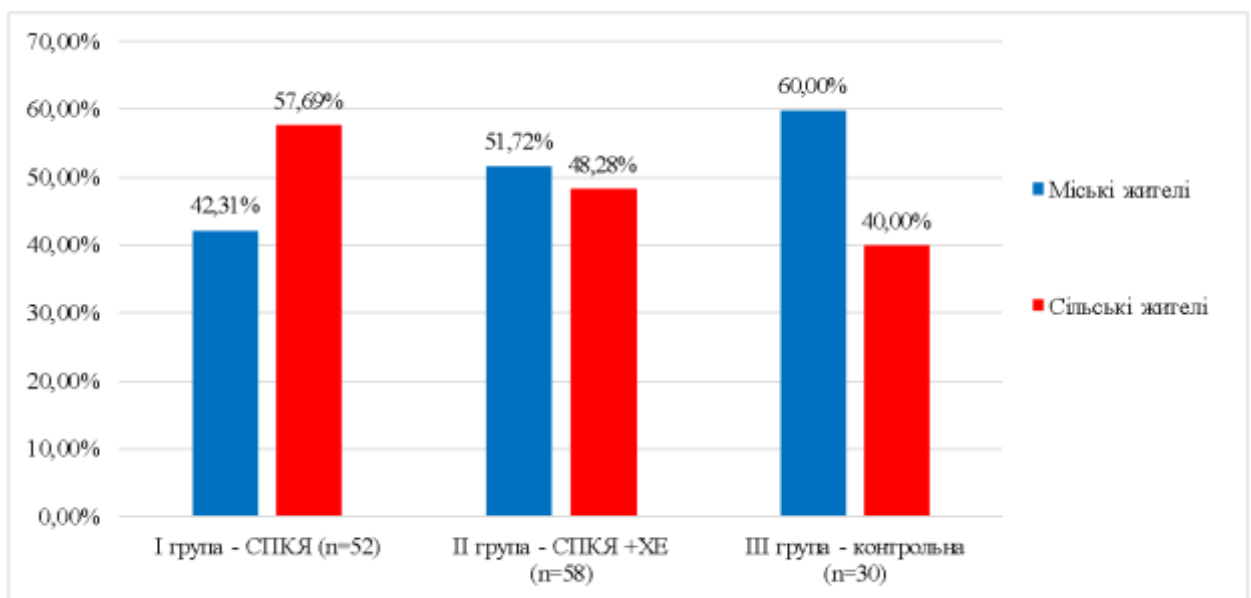


Рисунок 3.3 – Поділ жінок, включених у дослідження, за місцем проживання

Аналізуючи отримані дані щодо сімейного статусу у досліджуваних групах виявлено, що у групі пацієток із СПКЯ було 39 жінок (75,0 %) із зареєстрованим шлюбом, 9 жінок (17,31 %) із незареєстрованим шлюбом та 4 жінки (7,69 %), які не перебували у шлюбі. Серед пацієток з СПКЯ та хронічним ендометритом було 34 жінки (58,62 %) із зареєстрованим шлюбом, 17 жінок (29,31 %) із незареєстрованим шлюбом та 7 жінок (12,07 %) які не перебували у шлюбі. У групі порівняння було 23 жінки (76,67 %) із зареєстрованим шлюбом, 7 жінок (26,33 %) із незареєстрованим шлюбом.

(рис. 3.4). Отже, у групі пацієток із коморбідністю СПКЯ та хронічним ендометритом була найбільша кількість жінок, які перебували в незареєстрованому шлюбі та які не перебували у шлюбі, порівняно із групою жінок із СПКЯ та контрольною групою пацієток.

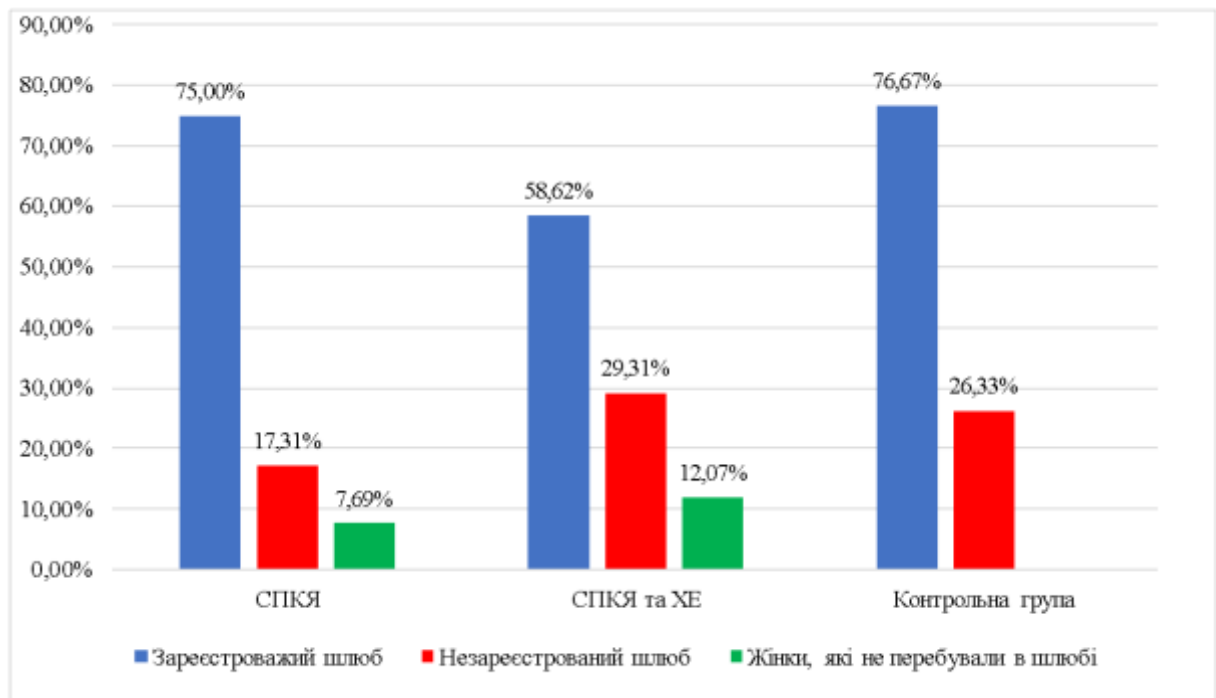


Рисунок 3.4 – Поділ пацієток, включених у дослідження, залежно від сімейного статусу

Тривалість безпліддя у жінок із діагнованим синдромом полікістозних яєчників становила ($5,73 \pm 3,49$) роки, та вірогідно не відрізнялась від тривалості безпліддя пацієток з синдромом полікістозних яєчників та хронічним ендометритом ($6,21 \pm 4,04$) роки, $p=0,789$), а також групи порівняння ($6,63 \pm 3,84$) роки, $p=0,554$). При цьому середня тривалість безпліддя у жінок, включених у дослідження, коливалась в межах від 2 до 9 років.

Аналіз розподілу пацієток із синдромом полікістозних яєчників та жінок із синдромом полікістозних яєчників і хронічним ендометритом за

формою безпліддя показав практично однакову частоту первинного і вторинного безпліддя у дослідних групах та групі порівняння (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Розподіл пацієток з синдромом полікістозних яєчників та хронічним ендометритом за формою безпліддя

Показник	Перша група (n=52), пацієтки із безпліддям на тлі СПКЯ		Друга група (n=58), пацієтки із безпліддям на тлі СПКЯ та ХЕ		Третя група (n=30), чоловічий фактор безпліддя (група порівняння)		χ^2 , p
	n	% (95% ДІ)	n	% (95% ДІ)	n	% (95% ДІ)	
Первинне безпліддя	39	75,00 (53,33; 100,00)	46	79,31 (58,07; 100,00)	19	63,33 (38,13; 98,90)	$\chi^2=2,66$; p=0,264
Вторинне безпліддя	13	25,00 (13,31; 42,75)	12	20,69 (10,69; 36,14)	11	36,67 (18,30; 65,61)	

Аналіз кількості статевих партнерів у пацієток з ендокринним безпліддям на фоні синдрому полікістозних яєчників та у жінок із синдромом полікістозних яєчників і хронічним ендометритом показав, що у групі з СПКЯ та у групі порівняння переважало до 3 партнерів, тоді як у групі хворих на поєднаний перебіг СПКЯ та хронічного ендометриту у більшої кількості жінок кількість статевих партнерів коливалася в межах 3-5, а також у 12 жінок цієї групи було – 6 і більше статевих партнерів, що склало – 20,69 %. Це свідчить про те, що велика кількість статевих партнерів підвищує ймовірність трансмісії інфекцій, які передаються статевим шляхом та призводять до виникнення запальних захворювань жіночих статевих органів, зокрема, хронічного ендометриту (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 – Кількість статевих партнерів у пацієток з безпліддям на фоні синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту

Показ- ник	Перша група (n=52), пацієтки із безпліддям на тлі СПКЯ		Друга група (n=58), пацієтки із безпліддям на тлі СПКЯ та ХЕ		Третя група (n=30), чоловічий фактор безпліддя (група порівняння)		χ^2 , p
	n	%	n	%	n	%	
До 3	31	59,62 (40,51; 84,62)	19	32,76 (19,72; 51,16)	18	60,00 (35,56; 94,83)	$\chi^2=11,48$; p=0,022*
Від 3 до 5	17	32,69 (19,04; 52,34)	27	46,55 (30,68; 67,73)	10	33,33 (15,98; 61,30)	
6 і більше	4	7,69 (2,10; 19,70)	12	20,69 (10,69; 36,14)	2	6,67 (0,81; 24,08)	
Примітка. * – статистично достовірні результати.							

При зіставленні розподілу пацієток із синдромом полікістозних яєчників та хронічним ендометритом за причиною безпліддя не виявлено вірогідних відмінностей у дослідних групах, зокрема, у хворих на СПКЯ (n=52) трубно-перитонеальний фактор діагностували у 12 жінок (23,08 %), чоловічий фактор – у 18 жінок (34,61 %) та поєднання трубно-перитонеального та чоловічого факторів – у 12 жінок (23,08 %), тоді як у пацієток із синдромом полікістозних яєчників та хронічним ендометритом (n=58) виявляли, відповідно, в 17-ти (29,31 %), 15-ти (25,86 %) та 14-ти (24,14 %) жінок (рис. 3.5).

При аналізі анамнестичних даних жінок з безпліддям на тлі синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту, які були включені у дослідження, вказує на попередні спроби індукції овуляції клостилбегітом, внутрішньоматкові інсемінації та ЕКЗ в анамнезі.

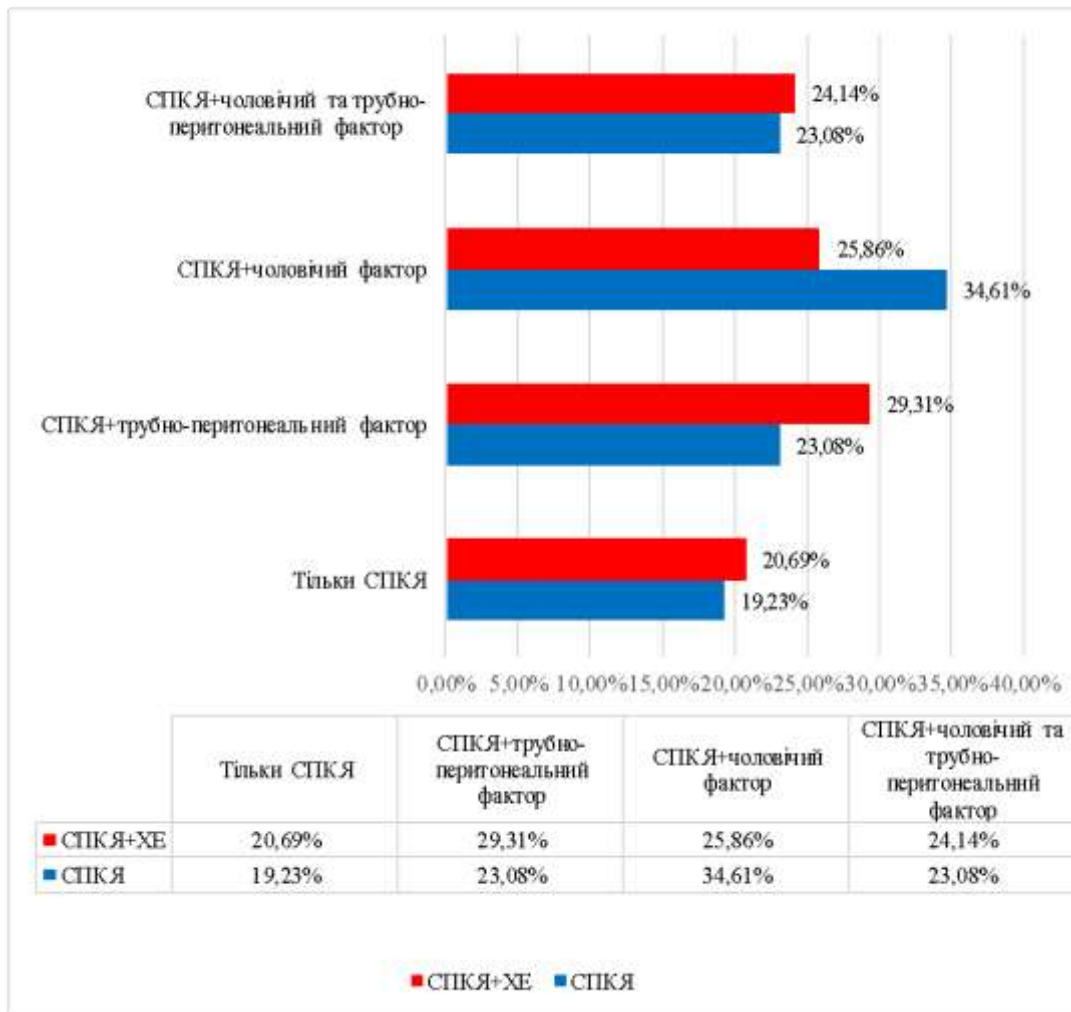


Рисунок 3.5 – Розподіл пацієток з синдромом полікістозних яєчників та хронічним ендометритом за причиною безпліддя

Так, жінкам з СПКЯ та поєднанням СПКЯ і хронічного ендометриту вірогідно частіше проводили індукцію овуляції клостилбегітом, стосовно групи порівняння. Найменше число внутрішньоматкових інсемінацій ($0,57 \pm 0,94$) в анамнезі зафіксовано у жінок з поєднаним перебігом СПКЯ та хронічним ендометритом, тоді як частота ЕКЗ не залежала від етіологічної причини безпліддя (табл. 3.4).

Аналіз кількості попередніх спроб індукції овуляції у жінок із безпліддям на фоні СПКЯ та поєднання СПКЯ із хронічним ендометритом, свідчить про найбільшу кількість жінок у яких спостерігались 2 індукції (у 12

жінок – 23,08 %) та 4 (у 17 жінок – 32,69 %) індукції овуляції клостилбегітом у групі пацієток із СПКЯ, а також 1 (у 13 жінок – 22,41 %) та 2 (у 14 жінок – 24,14 %) індукції овуляції клостилбегітом у групі із СПКЯ та хронічним ендометритом. У контрольній групі у найбільшій кількості пацієток (11 жінок – 36,66 %) індукції овуляції не спостерігались (табл. 3.5).

Таблиця 3.4 – Розподіл пацієток із безпліддям на тлі синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту за кількістю проведених методів допоміжних репродуктивних технологій в анамнезі

Показник	Перша група (n=52), пацієтки із безпліддям на тлі СПКЯ	Друга група (n=58), пацієтки із безпліддям на тлі СПКЯ та ХЕ	Третя група (n=30), чоловічий фактор безпліддя (контрольна)	p
Індукція овуляції клостилбегітом в анамнезі	2,98 ± 1,45	2,16 ± 1,45	1,63 ± 1,63	p ₁₋₂ =0,010*; p ₁₋₃ <0,001*; p ₂₋₃ =0,264
Внутрішньо-маткова інсемінація в анамнезі	1,15 ± 1,36	0,57 ± 0,94	1,30 ± 1,49	p ₁₋₂ =0,035*; p ₁₋₃ =0,864; p ₂₋₃ =0,023*
Екстракорпоральне запліднення в анамнезі	0,62 ± 0,69	0,74 ± 0,76	0,77 ± 0,82	p ₁₋₂ =0,652; p ₁₋₃ =0,652; p ₂₋₃ =0,988
Примітка. * – статистично достовірні результати.				

Аналіз кількості попередніх спроб екстракорпорального запліднення у жінок із безпліддям на фоні СПКЯ та поєднання СПКЯ із хронічним ендометритом, свідчить про те, що найбільша кількість пацієток досліджуваних груп не була в протоколі ЕКЗ – 47,27 % і 44,83 %, відповідно, та 46,67 % у групі порівняння (табл. 3.6).

Таблиця 3.5 – Розподіл пацієток із безпліддям на тлі синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту за кількістю проведених індукцій овуляції клостилбегітом в анамнезі

Кількість індукцій овуляції клостилбегітом в анамнезі	Перша група (n=52), пацієтки із безпліддям на тлі СПКЯ		Друга група (n=58), пацієтки із безпліддям на тлі СПКЯ та ХЕ		Третя група (n=30), чоловічий фактор безпліддя (група порівняння)	
	n	%	n	%	n	%
0	6	11,54	8	13,79	11	36,66
1	0	0	13	22,41	5	16,67
2	12	23,08	14	24,14	4	13,33
3	11	21,15	12	20,69	6	20,00
4	17	32,69	7	12,07	2	6,67
5	6	11,54	4	6,90	2	6,67

Таблиця 3.6 – Розподіл пацієток із безпліддям на тлі синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту за кількістю спроб ЕКЗ в анамнезі

Кількість повторних спроб ЕКЗ в анамнезі	Перша група (n=52), пацієтки із безпліддям на тлі СПКЯ		Друга група (n=58), пацієтки із безпліддям на тлі СПКЯ та ХЕ		Третя група (n=30), чоловічий фактор безпліддя (група порівняння)	
	N	%	n	%	n	%
0	26	47,27	26	44,83	14	46,67
1	20	37,27	21	36,21	9	30,00
2	6	15,46	11	18,97	7	23,33

При структурній характеристиці методик ДРТ встановлено переважання у дослідних групах із СПКЯ та коморбідністю СПКЯ і хронічного ендометриту методу ICSI (відповідно 92,31 % та 89,66 %) та

кріоембріотрансферу (в обох групах 100,0 %) з ембріотрансфером 2-ох ембріонів (відповідно 65,38 % та 70,69 %). Варто зазначити, що такі ж методики ДРТ переважали у групі порівняння (табл. 3.7).

Таблиця 3.7 – Структурна характеристика методик ДРТ у пацієток із безпліддям на тлі синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту

Методики	Перша група (n=52), пацієтки із безпліддям на тлі СПКЯ		Друга група (n=58), пацієтки із безпліддям на тлі СПКЯ та ХЕ		Третя група (n=30), чоловічий фактор безпліддя (контрольна)	
	n	%	n	%	n	%
IVF	4	7,69	6	10,34	3	10,0
ICSI	48	92,31	52	89,66	27	90,0
TESA	2	3,85	3	5,17	5	16,67
Кріоембріо- трансфер	52	100,0	58	100,0	20	66,67
Ембріо- трансфер 1 ембріону	18	34,62	17	29,31	12	40,0
Ембріо- трансфер 2 ембріонів	34	65,38	41	70,69	18	60,0

Аналіз методик ДРТ залежно від віку пацієток показав, що IVF проводили жінкам, віком 30-34 роки, як в дослідних, так і в групі порівняння. Застосування ICSI та кріоембріотрансферу не залежали від віку пацієток, а також патології, що призводила до безпліддя. Методику TESA застосовували найчастіше пацієткам групи порівняння з чоловічим фактором безпліддя у віці понад 30 років (табл. 3.8).

Таблиця 3.8 – Структурна характеристика методів ДРТ у пацієток із безпліддям на тлі синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту певних вікових груп

Методика		Перша група (n=52), пацієтки із безпліддям на тлі СПКЯ			Друга група (n=58), пацієтки із безпліддям на тлі СПКЯ та ХЕ			Третя група (n=30), чоловічий фактор безпліддя (контрольна)		
		25-29 років, n=22	30-34 років, n=17	35-39 років, n=13	25-29 років, n=26	30-34 років, n=21	35-39 років, n=11	25-29 років, n=12	30-34 років, n=10	35-39 років, n=8
IVF	n	1	2	1	2	3	1	1	2	0
	%	4,55	11,11	8,33	7,69	14,29	9,09	8,33	20,0	0
ICSI	n	21	16	11	24	18	10	11	8	8
	%	95,45	88,89	91,67	92,31	85,71	90,91	91,67	80,0	100,0
TESA	n	0	1	1	0	1	2	1	2	2
	%	0	5,55	8,33	0	4,76	18,18	8,33	20,0	25,0
Кріоембріо- трансфер	n	22	17	13	26	21	11	9	6	5
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	75,0	60,0	62,5

У віці 25-29 років у пацієток із безпліддям на тлі СПКЯ, а також СПКЯ та хронічного ендометриту в однаковій мірі здійснювали ембріотрансфер 1-го або 2-ох ембріонів, тоді як у жінок 30 років і старше перевага надавалася ембріотрансферу 2-ох ембріонів. Така ж тенденція відмічена у групі порівняння (табл. 3.9).

Таблиця 3.9 – Характеристика ембріотрансферу пацієток із безпліддям на тлі синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту відповідно до певних вікових груп

Методика		Перша група (n=52), пацієтки із безпліддям на тлі СПКЯ			Друга група (n=58), пацієтки із безпліддям на тлі СПКЯ та ХЕ			Третя група (n=30), еий фактор безпліддя (контрольна)		
		25-29 років, n=22	30-34 років, n=17	35-39 років, n=13	25-29 років, n=26	30-34 років, n=21	35-39 років, n=11	25-29 років, n=12	30-34 років, n=10	35-39 років, n=8
Ембріо- трансфер 1-го ембріону	n	12	5	1	9	6	2	7	4	1
	%	54,55	29,41	7,69	34,61	28,57	18,18	58,33	40,0	12,5
Ембріо- трансфер 2-ох ембріонів	n	10	12	12	17	15	9	5	6	7
	%	45,45	70,59	92,31	65,39	71,43	81,82	41,67	60,0	87,5

При зіставленні частоти соматичної патології у досліджуваних групах та групі порівняння встановлено вірогідно більшу кількість пацієток із СПКЯ та хронічним ендометритом, в яких діагностували захворювання сечовидільної системи – 55,17 %, відносно групи із СПКЯ та групи порівняння – 15,38 % та 13,33 %, відповідно ($p < 0,001$). Також відмічена тенденція до зростання інших супутніх патологій у групі пацієток із СПКЯ та групі із коморбідністю СПКЯ та хронічного ендометриту, зокрема, цукрового діабету 2 типу, що склало 3,85 % і 5,17 %, та метаболічного синдрому – 23,07 % і

20,68 %, відповідно, проте вони вірогідно не відрізнялися від даних групи порівняння (рис. 3.6).

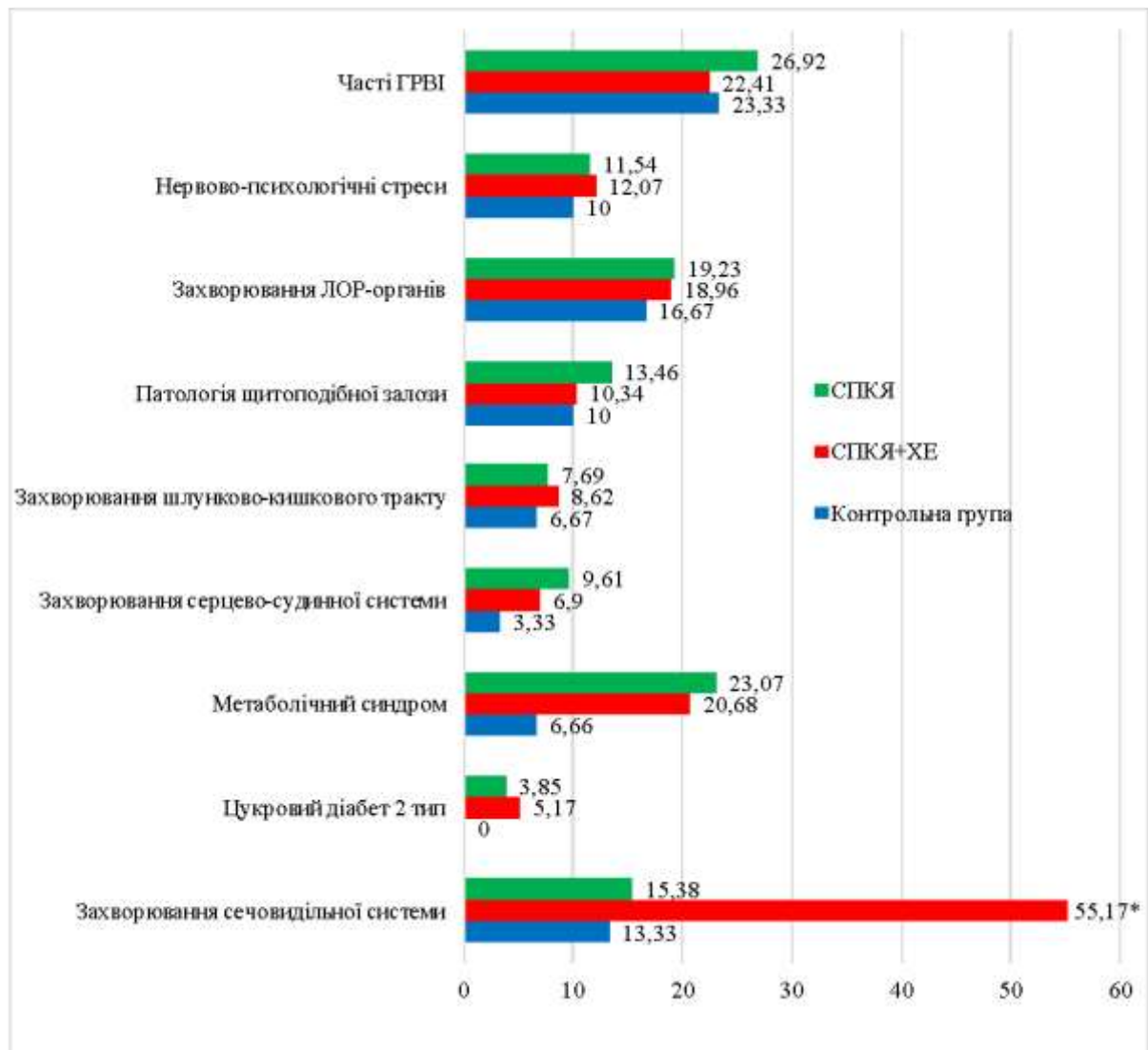


Рисунок 3.6 – Частота соматичної патології у пацієток з безпліддям на фоні синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту (* – статистично достовірні результати)

У зв'язку з високою частотою захворюваності на патологію сечостатевої системи в анамнезі, було проаналізовано структуру захворювань у пацієток досліджуваних груп та встановлено, що у жінок із коморбідністю СПКЯ та хронічного ендометриту переважали цистит у 14-ти жінок (24,14 %), уретрит у 11-ти (18,97 %), гідросальпінкс у 8-ми (13,79 %), хронічний сальпінгофорит

у 20-ти (34,48 %) та кольпіт різної етіології у 23-ох жінок (39,66 %), відносно групи із СПКЯ та групи порівняння (табл. 3.10).

Серед інфекційних патогенів піхви у пацієток із поєднаним перебігом СПКЯ та хронічного ендометриту у вірогідно більшої кількості жінок виявляли *Ureaplasma urealyticum, parvum* (25,86 %) та *Chlamydia trachomatis* (20,69 %), стосовно групи пацієток з СПКЯ та групи порівняння (табл. 3.11).

При аналізі частоти оперативних втручань жінок досліджуваних груп і групи порівняння встановлено, що в структурі оперативних втручань у групі пацієток із СПКЯ найчастіше зустрічалися гістероскопії – у 9 жінок (17,31 %), а також ВМС – у 8 жінок (15,38 %) та лапароскопії у 8 жінок (15,38 %). У пацієток із коморбідністю СПКЯ та ХЕ найчастіше спостерігались вишкрібання стінок порожнини матки у 14 жінок (24,14 %), ВМС – у 12 жінок (20,69 %), лапароскопії – у 11 жінок (18,97 %) та гістероскопії – у 10 жінок (17,24 %) в анамнезі. Найменша кількість лапаротомій та вакуум-аспірацій плідного яйця зареєстрована в анамнезі жінок як дослідних груп, так і групи порівняння (рис. 3.7).

Аналіз частоти гінекологічних захворювань у пацієток із безпліддям на тлі синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту показав, що у жінок із безпліддям на фоні СПКЯ та коморбідності СПКЯ і ХЕ вірогідно більший відсоток пацієток з гіперплазією ендометрія (відповідно 17,31 % та 20,69 %) стосовно групи порівняння (табл. 3.12). У структурі гінекологічних захворювань у групі пацієток із СПКЯ найчастіше діагностували ектопію шийки матки (19,23 %) та гіперплазію ендометрія (17,31 %), найменше пацієток виявлено з фолікулярними кістами (9,62 %). У пацієток із безпліддям на тлі СПКЯ та ХЕ у структурі гінекологічних захворювань переважали ектопія шийки матки (36,21 %) та інфекції, що передаються статевим шляхом (гонорея, хламідіоз, трихомоніаз) – 27,59 %, найменше число пацієток виявлено з лейоміомою матки (8,62 %), (табл. 3.12).

Таблиця 3.10 – Частота захворювань сечостатевої системи у пацієнок із безпліддям на тлі СПКЯ та хронічного ендометриу

Захворювання сечостатевої системи	Перша група (n=52), пацієнки із безпліддям на тлі СПКЯ		Друга група (n=58), пацієнки із безпліддям на тлі СПКЯ та ХЕ		Третя група (n=30), чоловічий фактор безпліддя (контрольна)		χ^2 , p
	n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)	
Гломерулонефрит	0	0	2	3,45 (0,42; 12,46)	0	0	$\chi^2=2,87$; p=0,238
Пієлонефрит	2	3,85 (0,47; 13,89)	5	8,62 (2,80; 20,12)	1	3,33 (0,08; 18,57)	$\chi^2=1,56$; p=0,458
Цистит	5	9,62 (3,12; 22,44)	14	24,14 (13,20; 40,50)	2	6,67 (0,81; 24,08)	$\chi^2=6,62$; p=0,037*
Уретрит	1	1,92 (0,05; 10,72)	11	18,97 (9,47; 33,93)	1	3,33 (0,08; 18,57)	$\chi^2=11,06$; p=0,004*
Бартолініт	3	5,77 (1,19; 16,86)	7	12,07 (4,85; 24,87)	0	0	$\chi^2=4,58$; p=0,101
Гідросальпінкс	2	3,85 (0,47; 13,89)	8	13,79 (5,95; 27,18)	0	0	$\chi^2=7,03$; p=0,030*
Хронічний сальпінгофорит	4	7,69 (2,10; 19,70)	20	34,48 (21,06; 53,26)	2	6,67 (0,81; 24,08)	$\chi^2=16,59$; p<0,001*
Кольпіт (різної етіології)	8	15,38 (6,64; 30,31)	23	39,66 (25,14; 59,50)	3	10,00 (15,98; 61,30)	$\chi^2=13,02$; p=0,001*
Бактеріальний вагіноз	9	17,31 (7,91; 32,86)	16	27,59 (15,77; 44,80)	4	13,33 (3,63; 34,14)	$\chi^2=3,03$; p=0,220

Примітка. * – статистично достовірні результати.

Таблиця 3.11 – Частота виявлення інфекційних патогенів піхви у пацієток із безпліддям на тлі синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту

Інфекційні патогени піхви	Перша група (n=52), пацієтки із безпліддям на тлі СПКЯ		Друга група (n=58), пацієтки із безпліддям на тлі СПКЯ та ХЕ		Третя група (n=30), чоловічий фактор безпліддя (контрольна)		χ^2 , p
	n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)	
<i>Ureaplasma urealyticum, parvum</i>	5	9,62 (3,12; 22,44)	15	25,86 (14,47; 42,66)	2	6,67 (0,81; 24,08)	$\chi^2=7,82$; p=0,020*
<i>Mycoplasma hominis, genitalium</i>	4	7,69 (2,10; 19,70)	8	13,79 (5,95; 27,18)	2	6,67 (0,81; 24,08)	$\chi^2=1,61$; p=0,448
<i>Chlamydia trachomatis</i>	3	5,77 (1,19; 16,86)	12	20,69 (10,69; 36,14)	1	3,33 (0,08; 18,57)	$\chi^2=8,50$; p=0,014*
<i>Candida albicans</i>	10	19,23 (9,22; 35,37)	17	29,31 (17,07; 46,93)	3	10,00 (15,98; 61,30)	$\chi^2=4,62$; p=0,099
<i>Escherichia coli</i>	7	13,46 (5,41; 27,74)	11	18,97 (9,47; 33,93)	1	3,33 (0,08; 18,57)	$\chi^2=4,62$; p=0,127
<i>Enterococcus faecalis</i>	4	7,69 (2,10; 19,70)	7	12,07 (4,85; 24,87)	0	0	$\chi^2=3,98$; p=0,137
<i>Gardnerella vaginalis</i>	9	17,31 (7,91; 32,86)	15	25,86 (14,47; 42,66)	4	13,33 (3,63; 34,14)	$\chi^2=2,31$; p=0,314
<i>Proteus sp, Klebsiella sp, S. aureus, S. agalactiae</i>	2	3,85 (0,47; 13,89)	7	12,07 (4,85; 24,87)	0	0	$\chi^2=5,71$; p=0,058

Примітка. * – статистично достовірні результати.

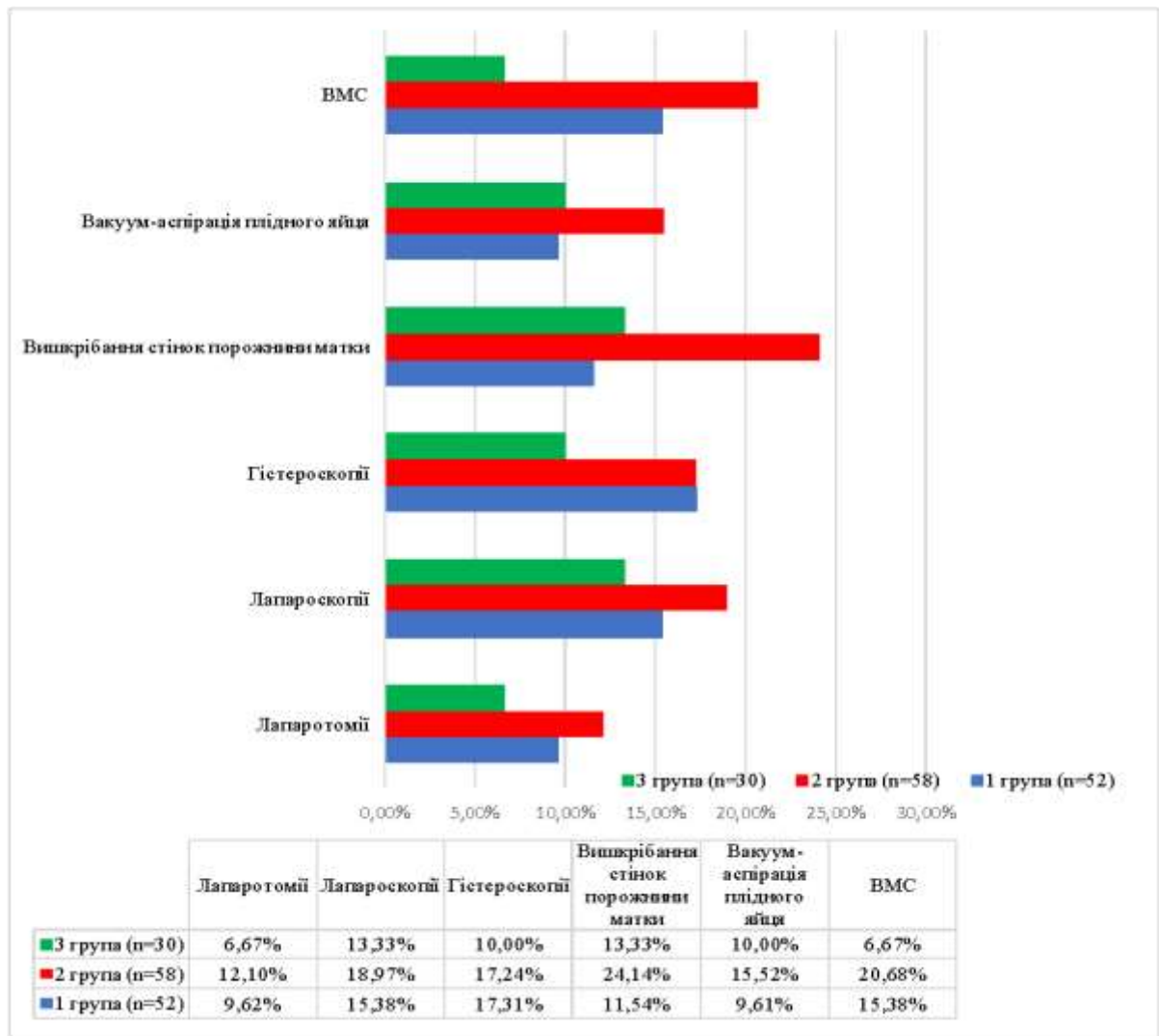


Рисунок 3.7 – Частота оперативних втручань у пацієток із безпліддям на тлі синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту

Клінічна картина хронічних запальних захворювань у пацієток досліджуваних груп включала безсимптомний перебіг, хронічні тазові болі, порушення менструального циклу та статевої функції, а також патологічні вагінальні виділення. У групі жінок з СПКЯ переважали порушення менструального циклу (у 84,62 % пацієток), що практично не відрізнялося від даних групи з СПКЯ та хронічним ендометритом, проте було вірогідно вище результатів групи порівняння.

Таблиця 3.12 – Структура і частота гінекологічних захворювань у пацієнок із безпліддям на тлі синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту

Гінекологічні захворювання	Перша група (n=52), пацієнки із безпліддям на тлі СПКЯ		Друга група (n=58), пацієнки із безпліддям на тлі СПКЯ та ХЕ		Третя група (n=30), чоловічий фактор безпліддя (контрольна)		χ^2 , p
	n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)	
Гіперплазія ендометрія	9	17,31 (7,91; 32,86)	12	20,69 (10,69; 36,14)	0	0	$\chi^2=6,98$; p=0,030*
Поліп ендометрія	7	13,46 (5,41; 27,74)	10	17,24 (8,27; 31,71)	4	13,33 (3,63; 34,14)	$\chi^2=0,39$; p=0,823
Лейоміома матки	6	11,54 (4,23; 25,11)	5	8,62 (2,80; 20,12)	2	6,67 (0,81; 24,08)	$\chi^2=0,59$; p=0,745
Фолікулярна кіста	5	9,62 (3,12; 22,44)	6	10,34 (3,80; 22,52)	3	10,00 (2,06; 29,22)	$\chi^2=0,02$; p=0,922
Ектопія шийки матки	10	19,23 (9,22; 35,37)	21	36,21 (22,41; 55,35)	5	16,67 (5,41; 38,89)	$\chi^2=5,77$; p=0,046*
ПСШ (гонорея, хламідіоз, трихомоніаз)	7	13,46 (5,41; 27,74)	16	27,59 (15,77; 44,80)	3	10,00 (2,06; 29,22)	$\chi^2=5,47$; p=0,065

Примітка. * – статистично достовірні результати.

У жінок з коморбідністю СПКЯ та хронічного ендометриту, окрім порушення менструальної функції (79,31 %) з високою частотою виявляли патологічні вагінальні виділення (41,38 %), хронічні тазові болі (31,03 %) та порушення статевої функції (20,69 %). Варто зазначити, що у пацієнок із безпліддям на фоні поєданого перебігу СПКЯ та хронічного ендометриту вірогідно частіше хронічні запальні захворювання мали безсимптомний

перебіг – у 37,93 % пацієнок, стосовно групи пацієнок із СПКЯ та групи порівняння (табл. 3.13).

Таблиця 3.13 – Клінічна картина хронічних запальних захворювань у пацієнок із безпліддям на тлі синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту

Хронічні захворювання	Перша група (n=52), пацієнки із безпліддям на тлі СПКЯ		Друга група (n=58), пацієнки із безпліддям на тлі СПКЯ та ХЕ		Третя група (n=30), чоловічий фактор безпліддя (контрольна)		χ^2 , p
	n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)	
Безсимптомний перебіг	8	15,38 (6,64; 30,31)	22	37,93 (23,77; 57,43)	3	10,00 (15,98; 61,30)	$\chi^2=11,64$; p=0,003*
Хронічний тазовий біль	5	9,62 (3,12; 22,44)	18	31,03 (18,39; 49,05)	4	13,33 (3,63; 34,14)	$\chi^2=8,95$; p=0,011*
Порушення менструального циклу	44	84,62 (61,48; 100,00)	46	79,31 (58,07; 100,00)	2	6,67 (0,81; 24,08)	$\chi^2=59,43$; p<0,001*
Порушення статевої функції	3	5,77 (1,19; 16,86)	12	20,69 (10,69; 36,14)	1	3,33 (0,08; 18,57)	$\chi^2=8,50$; p=0,014*
Патологічні вагінальні виділення	9	17,31 (7,91; 32,86)	24	41,38 (26,51; 61,57)	5	16,67 (5,41; 38,89)	$\chi^2=10,15$; p=0,006*

Примітка. * – статистично достовірні результати.

Характеристика менструального циклу у пацієнок вказує на відмінності в початку менструації, тривалості менструального циклу, кількості виділень і регулярності циклу досліджуваних груп і групи порівняння. Так, у досліджуваних групах із СПКЯ, незалежно від наявності супутнього ХЕ,

початок менструації вірогідно частіше відмічали після 15-ти років з тривалістю менструального циклу понад 36 днів. Нормальна кількість менструальних виділень спостерігалась у 18 жінок (34,62 %) у групі із СПКЯ та у 19 жінок (32,76 %) у групі із коморбідністю СПКЯ та хронічного ендометриту та зберігалась тенденція до олігоменореї, що вірогідно відрізнялось від даних групи порівняння, в якій у 100,0 % жінок спостерігалась нормальна кількість виділень. У пацієток досліджуваних груп встановлено нерегулярний менструальний цикл (у групі з СПКЯ у 84,62 % жінок та у групі із коморбідністю СПКЯ та ХЕ – у 79,31 % жінок), що вірогідно відрізнялося від даних контрольної групи (табл. 3.14).

Таблиця 3.14 – Характеристика менструального циклу у пацієток із безпліддям на тлі СПКЯ та хронічного ендометриту

Характеристики	Перша група (n=52), пацієтки із безпліддям на тлі СПКЯ		Друга група (n=58), пацієтки із безпліддям на тлі СПКЯ та ХЕ		Третя група (n=30), чоловічий фактор безпліддя (контрольна)		χ^2 , p
	n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)	
1	2	3	4	5	6	7	8
<i>Початок менструації</i>							
До 15 років	17	32,69 (19,04; 52,34)	18	31,03 (18,39; 49,05)	26	86,67	$\chi^2=28,87$; p<0,001*
Після 15-ти років	35	67,31 (46,88; 93,61)	40	68,97 (49,27; 93,91)	4	13,33 (3,63; 34,14)	
<i>Тривалість менструального циклу</i>							
До 35 днів	13	25,00 (13,31; 42,75)	16	27,59 (15,77; 44,80)	25	83,33 (53,93; 100,00)	$\chi^2=33,68$; p<0,001*
36-40 днів	21	40,38 (25,00; 61,73)	23	39,66 (25,14; 59,50)	5	16,67 (5,41; 38,89)	

Продовження таблиці 3.14

1	2	3	4	5	6	7	8
Більше 40 днів	18	34,62 (20,52; 54,71)	19	32,76 (19,72; 51,16)	0	0	
<i>Кількість виділень</i>							
Нормальна к-сть	18	34,62 (20,52; 54,71)	19	32,76 (19,72; 51,16)	30	100,00	$\chi^2=41,64;$ $p<0,001^*$
Менорагія	7	13,46 (5,41; 27,74)	8	13,79 (5,95; 27,18)	0	0	
Олігоменорея	27	51,92 (34,22; 75,55)	31	53,45 (36,32; 75,87)	0	0	
<i>Регулярність циклу</i>							
Регулярні	8	15,38 (6,64; 30,31)	12	20,69 (10,69; 36,14)	28	93,33 (62,02; 100,00)	$\chi^2=59,43;$ $p<0,001^*$
Нерегулярні	44	84,62 (61,48; 100,00)	46	79,31 (58,07; 100,00)	2	6,67 (0,81; 24,08)	
Примітка. * – статистично достовірні результати.							

Отримані дані вказують на характерні клініко-анамнестичні відмінності у жінок із безпліддям на фоні синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту, стосовно хворих з СПКЯ, зокрема, висока частота захворюваності на патологію сечостатевої системи з переважанням циститу, уретриту, гідросальпінксу, хронічного сальпінгофориту та кольпіту різної етіології; серед інфекційних патогенів піхви вірогідно більший відсоток жінок з виявленими *Ureaplasma urealyticum, parvum* (25,86 %) та *Chlamydia trachomatis* (20,69 %); вірогідно частіше хронічні запальні захворювання мали безсимптомний перебіг.

3.2 Оцінка ефективності коротких протоколів екстракорпорального запліднення з антагоністом гонадотропін-рилізинг-гормону у жінок із безпліддям на фоні синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту

Аналіз показників гормонального фону пацієток, включених у дослідження, показав вірогідно вищі значення естрадіолу (на 26,04 %) у пацієток із СПКЯ відносно групи порівняння. При цьому, у групі пацієток із поєднанням СПКЯ та хронічного ендометриту концентрація естрадіолу вірогідно не відрізнялася від досліджуваного показника у пацієток із СПКЯ та в групі порівняння (табл. 3.15). Рівень прогестерону вірогідно не відрізнявся у пацієток досліджуваних груп як між собою, так і відносно даних групи порівняння (табл. 3.15).

Таблиця 3.15 – Рівні естрадіолу та прогестерону у пацієток із безпліддям на тлі синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту

Групи	Естрадіол	Прогестерон
Перша (СПКЯ (n=52))	2085,0 (1475,0; 2927,7)	0,9 (0,3; 1,2)
Друга (СПКЯ+ХЕ (n=58))	1925,2 (1700,0; 2105,3)	1,0 (0,4; 1,4)
Третя (група порівняння (n=30))	1654,2 (1000,5; 2100,5)	0,8 (0,8; 0,3; 1,4)
Критерій Краскела-Уолліса, p	H=9,94; p=0,007*	H=2,19; p=0,334
	p ₁₋₂ =0,553; p ₁₋₃ =0,005*; p ₂₋₃ =0,111	-
Примітка. * – статистично достовірні результати.		

При оцінці результатів стимуляції суперovuляції у пацієток досліджуваних груп виявлено вірогідно вищу тривалість стимуляції овуляції у пацієток із поєднаним перебігом СПКЯ та хронічного ендометриту ((10,64 ± 1,15) діб), стосовно групи із СПКЯ ((10,13 ± 1,17) діб). При цьому, як

початкова доза рФСГ, так і загальна доза гонадотропінів у пацієнок досліджуваних груп не залежала від коморбідності СПКЯ та хронічного ендометриту, а також статистично не відрізнялася від групи порівняння (табл. 3.16). Варто зазначити, що тривалість введення антагоністу ГнРГ була найбільшою у хворих на поєднаний перебіг СПКЯ та хронічного ендометриту ($(5,24 \pm 0,68)$ діб) і вірогідно відрізнялася від тривалості його введення у пацієнок із СПКЯ ($(4,83 \pm 0,58)$ діб) ($p=0,001$) та у групі порівняння ($(4,63 \pm 0,49)$ діб) ($p<0,001$).

Таблиця 3.16 – Характеристика параметрів стимуляції суперовуляції у пацієнтів із поєднаним перебігом СПКЯ та хронічного ендометриту

Показник	Перша група (n=52), пацієнтки із безпліддям на тлі СПКЯ	Друга група (n=58), пацієнтки із безпліддям на тлі СПКЯ та ХЕ	Третя група (n=30), чоловічий фактор безпліддя (контрольна)	Тест Тьюкі
Початкова доза рФСГ (МО)	208,65 ± 48,73	214,22 ± 55,63	198,33 ± 39,90	$p_{1-2}=0,830$; $p_{1-3}=0,641$; $p_{2-3}=0,335$
Кількість днів стимуляції	10,13 ± 1,17	10,64 ± 1,15	10,47 ± 0,90	$p_{1-2}=0,046^*$; $p_{1-3}=0,393$; $p_{2-3}=0,6772$
Загальна доза гонадотропінів на стимуляцію	2147,12 ± 647,92	2259,48 ± 678,26	2200,17 ± 367,14	$p_{1-2}=0,603$; $p_{1-3}=0,925$; $p_{2-3}=0,903$
Тривалість введення ант-ГнРГ "Оргалутран" 0,5 п/ш	4,83 ± 0,58	5,24 ± 0,68	4,63 ± 0,49	$p_{1-2}=0,001^*$; $p_{1-3}=0,350$; $p_{2-3}<0,001^*$
Примітка. * – статистично достовірні результати.				

Встановлено вірогідно більшу товщину ендометрія у пацієток із поєднаним перебігом СПКЯ та хронічним ендометритом – $(12,22 \pm 2,30)$ мм, стосовно даних групи із СПКЯ – $(9,74 \pm 1,19)$ мм (на 25,46 %) та групи порівняння – $(10,03 \pm 0,95)$ мм (на 21,83 %). У пацієток із СПКЯ вірогідно вищими, стосовно групи порівняння, виявлялися кількість фолікулів – $31,71 \pm 7,54$, кількість отриманих ооцитів – $25,25 \pm 7,09$, кількість МІ (зрілі ооцити) – $19,21 \pm 6,38$, кількість МІ (незрілі форми ооцитів) – $2,50 \pm 1,74$, кількість GV (глибоко незрілі ооцити) – $1,56 \pm 0,96$ та кількість deg (дегенеративні ооцити) – $1,98 \pm 1,70$ (табл. 3.17). Така ж тенденція відмічена у пацієток із поєднаним перебігом СПКЯ та хронічного ендометриту, зокрема, вірогідно вищими, стосовно групи порівняння, виявлялися кількість фолікулів – $30,71 \pm 5,32$, кількість отриманих ооцитів – $23,40 \pm 5,26$, кількість МІ – $16,62 \pm 4,46$, кількість МІ – $2,67 \pm 1,83$, кількість GV – $1,93 \pm 1,52$ та кількість deg – $2,09 \pm 1,41$ (табл. 3.17).

Таблиця 3.17 – Показники протоколу стимуляції у жінок із СПКЯ поєднаним з хронічним ендометритом (Mean \pm SD)

Показник	Перша група (n=52), пацієтки із безпліддям на тлі СПКЯ	Друга група (n=58), пацієтки із безпліддям на тлі СПКЯ та ХЕ	Третя група (n=30), чоловічий фактор безпліддя (контрольна)	Тест Тьюкі
1	2	3	4	5
Товщина ендометрія в день введення тригера овуляції, мм	$9,74 \pm 1,19$	$12,22 \pm 2,30$	$10,03 \pm 0,95$	$p_{1-2} < 0,001^*$; $p_{1-3} = 0,743$; $p_{2-3} < 0,001^*$
Кількість фолікулів	$31,71 \pm 7,54$	$30,71 \pm 5,32$	$11,90 \pm 2,70$	$p_{1-2} = 0,643$; $p_{1-3} < 0,001^*$; $p_{2-3} < 0,001^*$

Продовження таблиці 3.17

1	2	3	4	5
Кількість отриманих ооцитів	25,25 ± 7,09	23,40 ± 5,26	9,23 ± 2,47	p ₁₋₂ =0,194; p ₁₋₃ <0,001*; p ₂₋₃ <0,001*
Кількість МП (зрілі ооцити)	19,21 ± 6,38	16,62 ± 4,46	7,90 ± 2,51	p ₁₋₂ =0,018*; p ₁₋₃ <0,001*; p ₂₋₃ <0,001*
Кількість МІ (незрілі форми ооцитів)	2,50 ± 1,74	2,67 ± 1,83	0,70 ± 0,65	p ₁₋₂ =0,842; p ₁₋₃ <0,001*; p ₂₋₃ <0,001*
Кількість GV (глибоко незрілі ооцити)	1,56 ± 0,96	1,93 ± 1,52	0,30 ± 0,53	p ₁₋₂ =0,215; p ₁₋₃ <0,001*; p ₂₋₃ <0,001*
Кількість deg (дегенеративні ооцити)	1,98 ± 1,70	2,09 ± 1,41	0,30 ± 0,65	p ₁₋₂ =0,919; p ₁₋₃ <0,001*; p ₂₋₃ <0,001*
Примітка. * – статистично достовірні результати.				

При зіставленні показників протоколу стимуляції у жінок досліджуваних груп встановлена вірогідно вища кількість зрілих ооцитів при СПКЯ, стосовно групи з поєднаним перебігом СПКЯ та хронічного ендометриту (p=0,018), (табл. 3.17, рис. 3.8).

При аналізі особливостей запліднення встановлено, що у пацієток із СПКЯ вірогідно вищою була кількість усіх запліднених клітин (в 2,43 рази), кількість запліднених клітин нормальної форми (2PN) (в 2,34 рази), кількість незапліднених ооцитів (в 5,32 рази), вихід бластоцист (в 1,91 рази) та кількість клітин високого класу (в 1,74 рази) стосовно показників групи порівняння. У пацієток із поєднаним перебігом СПКЯ та хронічного ендометриту встановлено вірогідно вищу кількість усіх запліднених клітин (в 2,12 рази), кількість запліднених клітин нормальної форми (в 1,95 рази), кількість незапліднених ооцитів (в 4,98 рази), вихід бластоцист (в 1,58 рази) та кількість клітин високого класу (в 1,45 рази) стосовно показників групи порівняння.

Варто відмітити, що при співставленні досліджуваних груп у пацієток з СПКЯ вірогідно вищою була кількість усіх запліднених клітин (на 14,76 %) та кількість нормально запліднених клітин (на 19,81 %), (табл. 3.18).

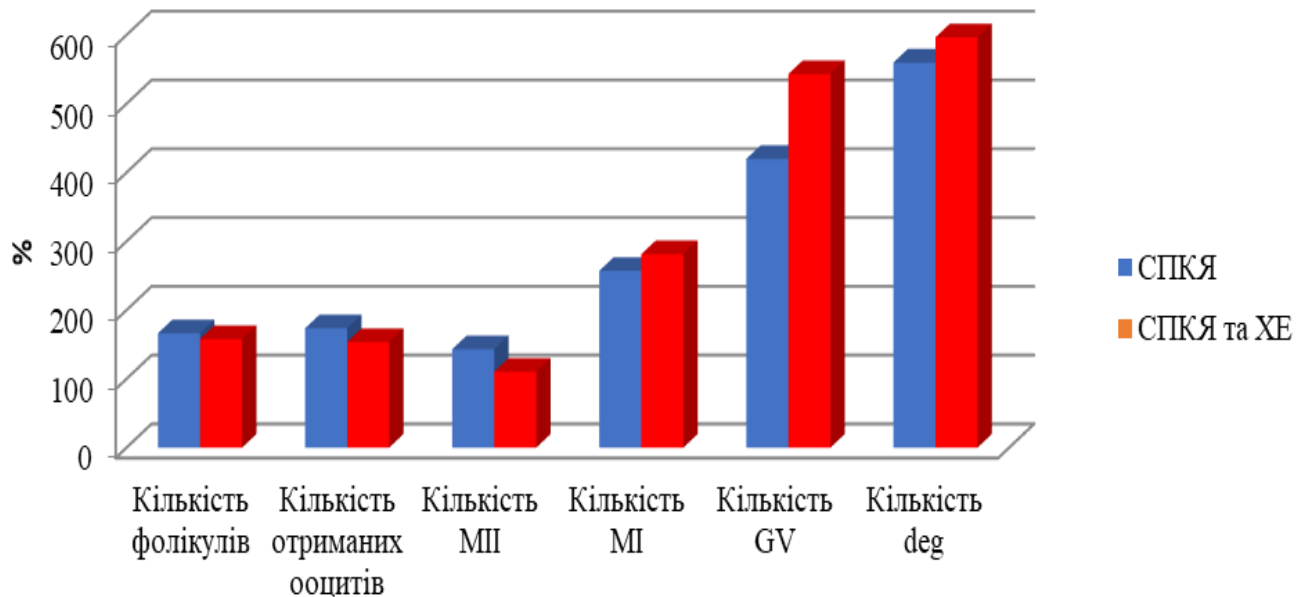


Рисунок 3.8 – Зіставлення показників протоколу стимуляції у жінок з СПКЯ, поєднаним з хронічним ендометритом (за 100 % взято показники групи порівняння)

Таблиця 3.18 – Показники протоколу стимуляції у пацієток із СПКЯ, поєднаним з хронічним ендометритом (Mean \pm SD)

Показник	Перша група (n=52), пацієтки із безпліддям на тлі СПКЯ	Друга група (n=58), пацієтки із безпліддям на тлі СПКЯ та ХЕ	Третя група (n=30), чоловічий фактор безпліддя (група порівняння)	Тест Тьюкі
1	2	3	4	5
Кількість усіх запліднених клітин	19,21 \pm 6,38	16,74 \pm 4,53	7,90 \pm 2,51	$p_{1-2}=0,026^*$; $p_{1-3}<0,001^*$; $p_{2-3}<0,001^*$

Продовження таблиці 3.18

Кількість нормально запліднених клітин (2PN)	16,21 ± 5,82	13,53 ± 4,10	6,93 ± 2,52	p ₁₋₂ =0,006*; p ₁₋₃ <0,001*; p ₂₋₃ <0,001*
Кількість незапліднених ооцитів	2,50 ± 1,13	2,34 ± 0,89	0,47 ± 0,51	p ₁₋₂ =0,655; p ₁₋₃ <0,001*; p ₂₋₃ <0,001*
Кількість ооцитів, які ненормально запліднилися (1PN)	0,29 ± 0,78	0,31 ± 0,57	0,30 ± 0,47	p ₁₋₂ =0,982; p ₁₋₃ =0,997; p ₂₋₃ =0,997
Кількість ооцитів, які ненормально запліднилися (3PN)	0,44 ± 1,07	0,59 ± 0,97	0,23 ± 0,43	p ₁₋₂ =0,696; p ₁₋₃ =0,589; p ₂₋₃ =0,209
Вихід бластоцист	8,92 ± 3,80	7,38 ± 3,95	4,67 ± 2,40	p ₁₋₂ =0,065; p ₁₋₃ <0,001*; p ₂₋₃ <0,001*
Кількість бластоцист високого класу	6,96 ± 3,46	5,79 ± 3,53	4,00 ± 2,24	p ₁₋₂ =0,148; p ₁₋₃ <0,001*; p ₂₋₃ =0,039*
Примітка. * – статистично достовірні результати.				

Аналіз кількості ооцитів у жінок досліджуваних груп стосовно групи порівняння показав вірогідні відмінності (табл. 3.19). Так, у групі пацієток із СПКЯ та поєднанням СПКЯ із хронічним ендометритом переважали жінки, в яких у результаті КОС отримано 21-30 ооцитів, тоді як у групі порівняння переважали жінки, в яких отримано 0-10 ооцитів. Варто відмітити, що практично в однаковій кількості жінок отримано 11-20 ооцитів, зокрема, у 30,77 % пацієток із СПКЯ, у 22,41 % – пацієток із СПКЯ та хронічним ендометритом та у 23,33 % – у групі порівняння. Проведена КОС у пацієток із СПКЯ може призводити до отримання понад 40 ооцитів в межах до 10,72 % жінок.

Таблиця 3.19 – Розподіл пацієток із СПКЯ, поєднаним з хронічним ендометритом, залежно від кількості отриманих ооцитів

Кількість отриманих ооцитів	Перша група (n=52), пацієтки із безпліддям на тлі СПКЯ		Друга група (n=58), пацієтки із безпліддям на тлі СПКЯ та ХЕ		Третя група (n=30), чоловічий фактор безпліддя (група порівняння)		χ^2 , p
	n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)	
0-10 ооцитів	0	0	0	0	23	76,67 (48,60; 100,00)	$\chi^2=116,92$; p<0,001*
11-20 ооцитів	16	30,77 (17,60; 49,97)	13	22,41 (11,93; 38,33)	7	23,33 (9,38; 48,08)	
21-30 ооцитів	22	42,31 (26,51; 64,05)	39	67,24 (47,82; 91,92)	0	0	
31-40 ооцитів	13	25,00 (13,31; 42,75)	6	10,34 (3,80; 22,52)	0	0	
Більше 40 ооцитів	1	1,92 (0,01; 10,72)	0	0	0	0	
Примітка. * – статистично достовірні результати.							

Варто відмітити, що проведена КОС пацієткам з безпліддям на фоні СПКЯ, а також поєданого СПКЯ та хронічного ендометриту зумовлювала розвиток синдрому гіперстимуляції яєчників (СГЯ), відповідно, у 3,85 % та 3,45 % жінок, що не відрізнялося від результатів групи порівняння (табл. 3.20).

Результативність ЕКЗ оцінювали за рядом показників. При зіставленні даних у досліджуваних групах, а також стосовно групи порівняння встановлена тенденція до зниження частоти настання вагітностей та кількості досягнутих клінічних вагітностей у пацієток із поєднаним перебігом СПКЯ та ХЕ.

Таблиця 3.20 – Характеристика пацієток з СПКЯ, поєднаним із хронічним ендометритом, залежно від СГЯ

Показник	СПКЯ (n=52)		СПКЯ+ХЕ (n=58)		Група порівняння (n=30)		χ^2 , p
	n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)	
СГЯ (легкого ступеня)	2	3,85 (0,47; 13,89)	2	3,45 (0,42; 12,46)	1	3,33 (0,08; 18,57)	$\chi^2=0,02$; p=0,991
Примітка. * – статистично достовірні результати.							

Виявлено найвищу частоту перерваних вагітностей серед досягнутих клінічних вагітностей у пацієток з коморбідним перебігом СПКЯ та хронічного ендометриту, зокрема, у 100,0 % жінок. Варто відмітити, що частота пологів за умови досягнутих клінічних вагітностей при СПКЯ у відсотковому значенні була зіставима з показником групи порівняння, тоді як при поєднанні СПКЯ та хронічного ендометриту пологи не наступали, в результаті переривання на ранніх термінах вагітності, саме на основі цього критерію була сформована дана досліджувана група (табл. 3.21).

Отримані результати вказують на вірогідно нижчу кількість зрілих ооцитів, кількість усіх запліднених клітин та нормально запліднених клітин у пацієток із поєднаним перебігом СПКЯ та хронічного ендометриту, стосовно даних пацієток із СПКЯ.

Встановлено найвищу частоту перерваних вагітностей серед досягнутих клінічних вагітностей у пацієток із коморбідністю СПКЯ та хронічного ендометриту. Варто відмітити, що частота пологів за умови досягнутих клінічних вагітностей при СПКЯ у відсотковому значенні була зіставима із показником групи порівняння, тоді як при поєднанні СПКЯ та хронічного ендометриту пологи не наступали в результаті переривання на ранніх термінах

вагітності, саме на основі цього критерію була сформована дана досліджувана група.

Таблиця 3.21 – Характеристика пацієток з СПКЯ, поєднаним з хронічним ендометритом, залежно від результатів вагітності

Показник	Перша група (n=52), пацієтки із безпліддям на тлі СПКЯ		Друга група (n=58), пацієтки із безпліддям на тлі СПКЯ та ХЕ		Третя група (n=30), чоловічий фактор безпліддя (група порівняння)		χ^2 , p
	n	%	n	%	n	%	
Вагітність	29	55,77 (37,35; 80,09)	23	39,66 (25,14; 59,50)	17	56,67 (33,01; 90,73)	$\chi^2=3,68$; p=0,159
Клінічна вагітність	24	46,15 (29,57; 68,67)	16	27,59 (15,77; 44,80)	14	46,67 (25,51; 78,30)	$\chi^2=5,05$; p=0,080
Багатоплідна вагітність	4	16,67 (4,54; 42,67)	2	12,50 (1,51; 45,15)	2	14,29 (1,73; 51,60)	$\chi^2=0,14$; p=0,934
Перервана вагітність	3	12,50 (2,58; 36,53)	16	100,00	2	14,29 (1,73; 51,60)	$\chi^2=35,74$; p<0,001*
Пологи	18	34,62 (20,52; 54,71)	0	0	12	40,00 (20,67; 69,87)	$\chi^2=27,33$; p<0,001*
Передчасні пологи	3	14,29 (2,95; 41,75)	0	0	1	8,33 (0,21; 46,43)	$\chi^2=0,40$; p=0,820

Примітка. * – статистично достовірні результати.

На основі результатів, наведених у розділі 3, можна зробити висновки:

1. У жінок із безпліддям на фоні синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту, відносно пацієток із СПКЯ, реєструється висока

частота захворюваності на патологію сечостатевої системи з переважанням циститу, уретриту, гідросальпінксу, хронічного сальпінгоофориту та кольпіту різної етіології; серед інфекційних патогенів піхви вірогідно більший відсоток жінок з виявленими *Ureaplasma urealyticum*, *parvum* (25,86 %) та *Chlamydia trachomatis* (20,69 %); вірогідно частіше хронічні запальні захворювання мають безсимптомний перебіг.

2. У пацієнок із ендокринним безпліддям на фоні коморбідності СПКЯ і хронічного ендометриту, порівняно з групою жінок із СПКЯ, для стимуляції суперовуляції необхідна вища загальна доза рФСГ, більша тривалість введення антагоніста ГнРГ і тривалість контрольованої овуляторної стимуляції та реєструється вірогідно нижча кількість ооцитів, бластоцист та запліднених клітин нормальної форми. Серед досягнутих клінічних вагітностей у пацієнок з коморбідністю СПКЯ та хронічного ендометриту встановлено найвищий відсоток перерваних вагітностей.

Результати розділу опубліковані у наукових працях автора [262, 263].

РОЗДІЛ 4

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАЛЬНИХ ЗАХОДІВ У ЖІНОК ІЗ БЕЗПЛІДДЯМ НА ФОНІ КОМОРБІДНОСТІ СИНДРОМУ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ ТА ХРОНІЧНОГО ЕНДОМЕТРИТУ

У другому етапі роботи було проведено обстеження 140 пацієнок з ендокринним безпліддям на фоні СПКЯ та хронічного ендометриту.

Пацієнтки були розділені на три клінічні групи залежно від схеми лікування безпліддя.

Першу клінічну групу склали 43 жінки (30,71 %) із ендокринним безпліддям на фоні коморбідності СПКЯ та хронічного ендометриту, яким було запропоновано загальноприйняте лікування хронічного ендометриту та проведено відтермінований перенос ембріонів у кріоциклах через 2-4 місяці із використанням замісної гормональної терапії та в природньому циклі.

Другу клінічну групу склали 62 жінки (44,29 %) із ендокринним безпліддям на фоні СПКЯ та хронічного ендометриту. Перед проведенням КОС, протягом 2 місяців, та після пункції фолікулів до ембріотрансферу пацієнтки отримували комбіновану терапію вітамінним комплексом з інозитолом «FT 500 Plus» 1 пакетик 1 раз на добу та препарат Pelvidol (600 мг альфа-ліпоєвої кислоти та 241,2 мг магнію) у середньотерапевтичних дозах 1 таблетка 1 раз на добу протягом 2-4 місяців. Ці препарати використовували з метою прегравідарної підготовки в протоколах КОС та в комплексі лікування хронічного ендометриту.

Пацієнткам було зроблено відтермінований кріоперенос, попередньо 2-4 місяці проводили лікування хронічного ендометриту за модифікованою нами схемою, яка додатково включала препарат альфа-ліпоєвої кислоти, PRP-терапію ендометрія, а також проводили інфузію Ліпофундину – на 2-3 день менструального циклу та в день кріоембріотрансферу. Кріопротокол

проводили із використанням замісної гормональної терапії та в природньому циклі.

Контрольну групу (25,0 %) склали 35 пацієток з безпліддям, пов'язаним із чоловічим фактором.

В цьому розділі проведено оцінку ефективності лікувальних заходів у жінок порівняльних груп із безпліддям на фоні коморбідності синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту.

4.1 Аналіз клінічних даних жінок із безпліддям на фоні синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту залежно від схеми лікування

Встановлено, що середній вік жінок з безпліддям на фоні СПКЯ та ХЕ, яким проводили стандартну терапію, становив $(32,07 \pm 4,33)$ роки, та вірогідно не відрізнявся від віку пацієнтів з СПКЯ та ХЕ, яким застосовували модифіковану терапію ($(30,97 \pm 4,00)$ роки, $p=0,376$), а також групи порівняння ($(31,74 \pm 4,25)$ роки, $p=0,937$). При цьому середній вік жінок, включених у дослідження, коливався в межах 26–36 роки. Індекс маси тіла (ІМТ) у першій дослідній групі становив $(27,83 \pm 5,96)$ кг/м², та вірогідно не відрізнявся від даних другої групи ($(28,09 \pm 6,15)$ кг/м², $p=0,974$), а також групи порівняння ($(24,96 \pm 5,72)$ кг/м², $p=0,888$). Варто зазначити, що у другій дослідній групі, де хворим з СПКЯ та ХЕ використовували модифіковану схему лікування, ІМТ був вірогідно вищий, стосовно групи порівняння ($p=0,035$). При цьому у хворих першої групи нормальну масу тіла діагностовано у 16 жінок (37,21 %), надмірну масу тіла – у 13 жінок (30,23 %), ожиріння 1 ст. – у 6 жінок (13,95 %), ожиріння 2 ст. – у 5 жінок (11,63 %) та ожиріння 3 ст. – у 3 жінок (6,98 %), у другій групі, відповідно, у 24 жінок (38,71 %), 18 жінок (29,03 %), 7 жінок (11,29 %), 9 жінок (14,52 %) та у 4 жінок (6,45 %).

Аналіз характеристики способу життя пацієнок із безпліддям, включених в дослідження показав, що у першій та другій дослідних групах переважали помірні (відповідно 34,89 % та 35,48 % жінок) та мінімальні (відповідно 39,53 % та 48,39 % жінок) фізичні навантаження, тоді як у групі порівняння 54,29 % жінок займалися додатковими фізичними навантаженнями. Питний режим не відрізнявся у дослідних групах та групі порівняння, тоді як правильного режиму харчування дотримувалися лише 27,91 % жінок першої групи та 30,65 % жінок другої, що нижче порівняно з 60,00 % жінок групи порівняння (табл. 4.1).

Таблиця 4.1. Характеристика способу життя пацієнок з безпліддям, включених в дослідження

Показник	Перша група (n=43), стандартна схема лікування		Друга група (n=62), модифікована схема лікування		Третя група порівняння (n=35), (чоловічий фактор безпліддя)	
	n	%	n	%	n	%
<i>Фізична активність:</i>						
- додаткові фізичні навантаження	11	25,58	10	16,13	19	54,29
- помірні фізичні навантаження	15	34,89	22	35,48	10	28,57
- мінімальні фізичні навантаження	17	39,53	30	48,39	6	17,14
<i>Питний режим:</i>						
- додатково воду (не менше 1 л в день)	7	16,28	5	8,06	8	22,86
- звичайний (чай, кава, соки між прийомами їжі)	19	44,19	32	51,61	18	51,43
- низький	17	39,53	25	40,32	9	25,71
<i>Режим харчування:</i>						
- дотримується правильного харчування	12	27,91	19	30,65	21	60,0
- харчується ситуативно	31	72,09	43	69,35	14	40,0

Серед пацієнок із безпліддям, включених у дослідження, більшість складала жінки робочих професій – 65 жінок (46,43 %), 54 жінки – службовці (38,57 %), а також 21 жінка – домогосподарки та тимчасово безробітні (15,00 %), (рис. 4.1). Варто зазначити, що в кожній групі були пацієнтки різного соціального статусу, вірогідно не відрізняючись між групами.



Рисунок 4.1 – Соціальний статус жінок, які брали участь у дослідженні

Аналізуючи отримані дані щодо місця проживання жінок у дослідних групах виявлено, що у групі хворих на СПКЯ та ХЕ, яким проводили стандартну терапію, 23 жінки (53,49 %) були міськими жителями, а 20 жінок (46,51 %) сільськими жителями, серед пацієнок з СПКЯ та ХЕ, яким застосовували модифіковану терапію, міськими жителями були 33 жінки (53,23 %), сільськими жителями – 29 жінок (46,77 %), тоді як у групі порівняння 20 жінок (57,14 %) міські жителі, 15 жінок (42,86 %) сільські жителі (рис. 4.2).

Аналізуючи отримані дані щодо сімейного статусу у досліджуваних групах, виявлено, що у групі хворих на СПКЯ та хронічний ендометрит, яким проводили стандартну терапію, була 21 жінка (48,84 %) із зареєстрованим шлюбом, 17 жінок (39,53 %) із незареєстрованим шлюбом та 5 жінок (11,63 %), які не перебували у шлюбі. Серед пацієнок з СПКЯ та ХЕ, яким застосовували

модифіковану терапію, було 29 жінок (46,77 %) із зареєстрованим шлюбом, 25 жінок (40,32 %) із незареєстрованим шлюбом та 8 жінок (12,91 %), які не перебували у шлюбі. У групі порівняння була 21 жінка (60,0 %) із зареєстрованим шлюбом, 10 жінок (28,57 %) із незареєстрованим шлюбом та 4 жінки (11,43 %), які не перебували у шлюбі (рис. 4.3).

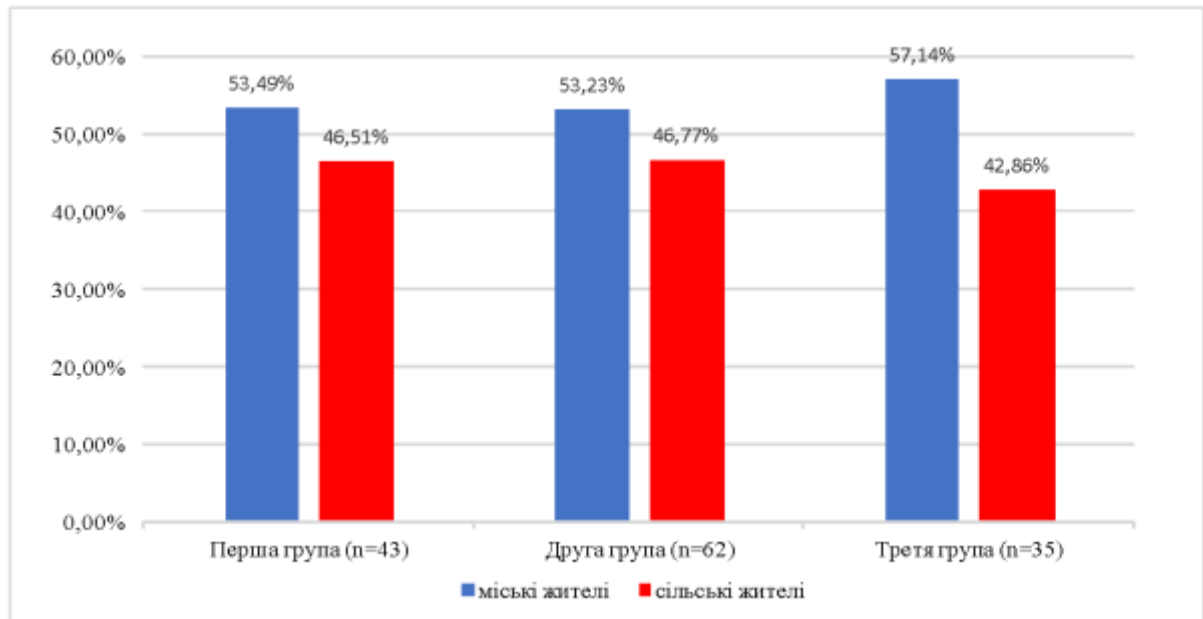


Рисунок 4.2 – Поділ жінок, включених у дослідження, за місцем проживання

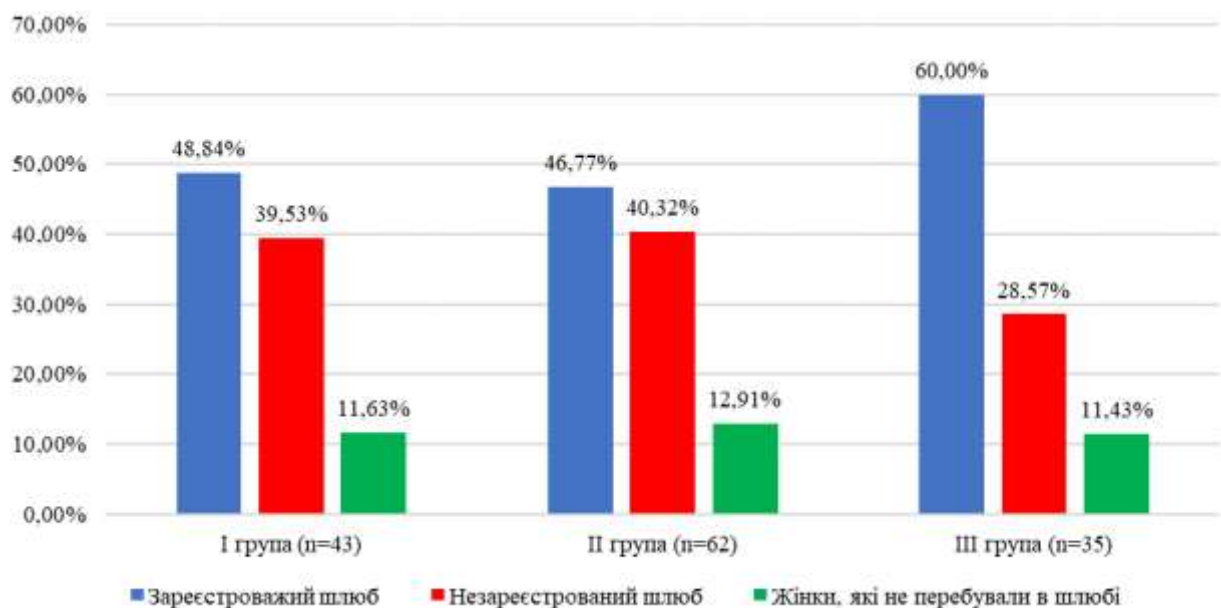


Рисунок 4.3 – Поділ хворих, включених у дослідження, залежно від сімейного статусу

Тривалість безпліддя у жінок з діагностованим безпліддям на фоні СПКЯ та хронічного ендометриту, яким проводили стандартну терапію, становила ($6,00 \pm 3,29$) роки, та вірогідно не відрізнялася від тривалості безпліддя пацієнтів з СПКЯ та хронічним ендометритом, яким застосовували модифіковану терапію, ($5,84 \pm 3,56$) роки, $p=0,971$), а також групи порівняння ($5,34 \pm 3,69$) роки, $p=0,690$).

Аналіз розподілу пацієток із синдромом полікістозних яєчників та хронічним ендометритом за формою безпліддя показав практично однакову частоту первинного безпліддя у першій та другій досліджуваних групах (відповідно 27,91 % та 24,19 %) і вторинного безпліддя (відповідно 72,09 % та 75,81 %), що статистично значимо не відрізнялося від результатів групи порівняння (табл. 4.2).

Таблиця 4.2. – Розподіл пацієток з синдромом полікістозних яєчників та хронічним ендометритом за формою безпліддя

Показник	Перша група (n=43), стандартна схема лікування		Друга група (n=62), модифікована схема лікування		Третя група порівняння (n=35), (чоловічий фактор безпліддя)		χ^2 , p
	n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)	
Первинне безпліддя	12	27,91 (14,42; 48,75)	15	24,19 (13,54; 39,90)	15	42,86 (23,99; 70,69)	$\chi^2=3,84$; $p=0,147$
Вторинне безпліддя	31	72,09 (48,98; 100,00)	47	75,81 (55,70; 100,00)	20	57,14 (34,90; 88,25)	

Аналіз кількості статевих партнерів у пацієток з безпліддям на фоні синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту показав, що у дослідних групах переважало від 3 до 5 статевих партнерів, тоді як у групі

порівняння у більшій кількості жінок кількість статевих партнерів коливалася до 3 (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 – Кількість статевих партнерів у пацієток з безпліддям на фоні синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту

Показник	Перша група (n=43), стандартна схема лікування		Друга група (n=62), модифікована схема лікування		Третя група порівняння (n=35), (чоловічий фактор безпліддя)		χ^2 , p
	n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)	
До 3	10	23,26 (11,15; 42,77)	13	20,97 (11,16; 35,86)	15	42,86 (23,99; 70,69)	$\chi^2=6,04$; p=0,117
Від 3 до 5	18	41,86 (24,81; 66,16)	27	43,55 (28,70; 63,36)	12	34,29 (17,72; 59,89)	
6 і більше	15	34,88 (19,52; 57,54)	22	35,48 (22,24; 53,72)	8	22,86 (9,87; 45,04)	

При зіставленні розподілу пацієток з СПКЯ та ХЕ за причиною безпліддя не виявлено вірогідних відмінностей у досліджуваних групах, зокрема, у хворих першої групи (n=43) трубно-перитонеальний фактор діагностували у 14 жінок, чоловічий фактор – у 11 жінок, а поєднання трубно-перитонеального та чоловічого факторів – у 12 жінок, тоді як у хворих на СПКЯ та ХЕ, яким проводили модифіковану терапію (друга група) (n=62) виявляли, відповідно, в 23, 8 та 11 жінок (рис. 4.4).

Аналіз анамнестичних даних жінок з безпліддям на тлі СПКЯ та хронічного ендометриту, які були включені у дослідження, вказує на попередні спроби стимуляції овуляції клостилбегітом, внутрішньоматкові інсемінації та екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ) в анамнезі. Так, жінкам першої групи вірогідно частіше проводили стимуляцію овуляції

кlostилбегітом ($p=0,007$) та ЕКЗ ($p<0,001$), жінкам другої групи – внутрішньоматкову інсемінацію ($p<0,001$) та ЕКЗ ($p<0,001$), стосовно групи порівняння. Варто відмітити, що у пацієток першої групи вірогідно переважали стимуляції овуляції кlostилбегітом, стосовно другої групи, тоді як у хворих з безпліддям на тлі СПКЯ та ХЕ вірогідно більше встановлено ВМІ проти даних першої групи (табл. 4.4).

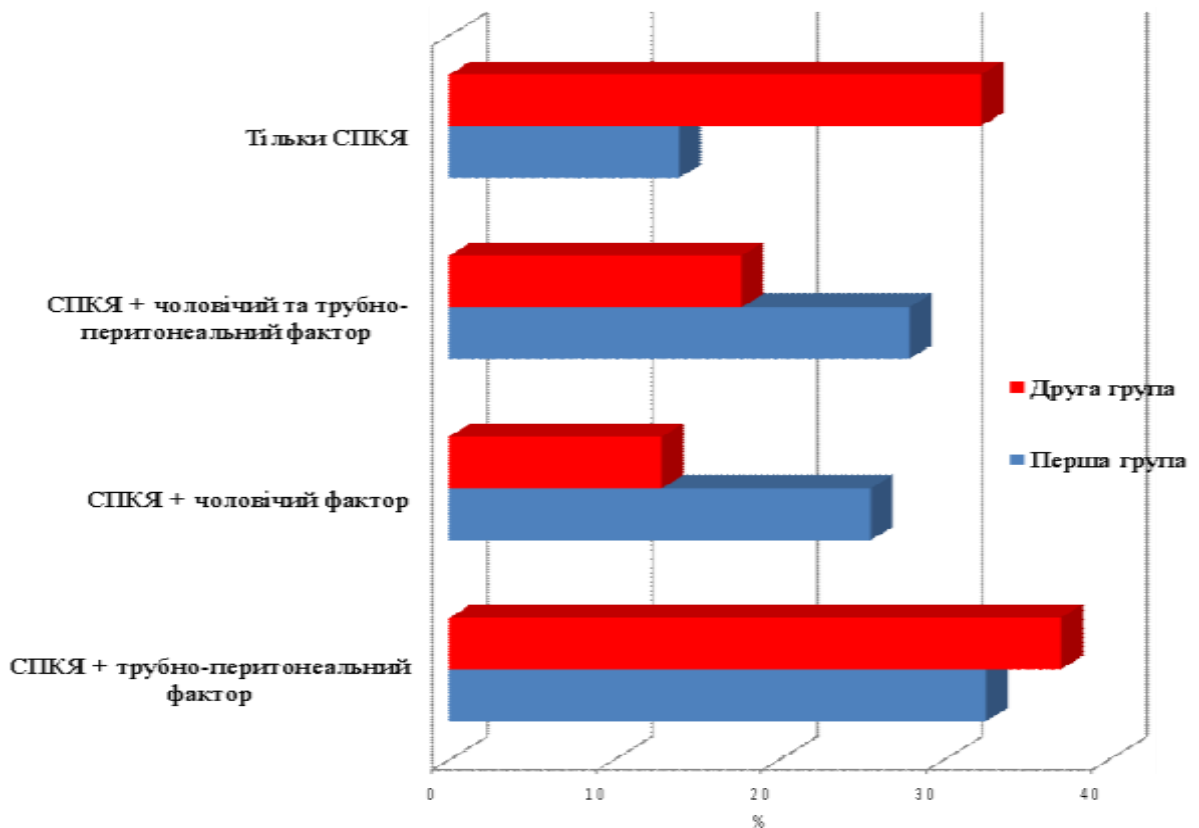


Рисунок 4.4 – Розподіл пацієток з синдромом полікістозних яєчників та хронічним ендометритом за причиною безпліддя

При структурній характеристиці методик ДРТ встановлено переважання у першій і другій дослідних групах, а також у групі порівняння методу ICSI (відповідно 90,70 %, 88,71 % та 91,43 %) (табл. 4.5).

Таблиця 4.4 – Розподіл пацієнок із безпліддям на тлі синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту за кількістю проведених методик допоміжних репродуктивних технологій в анамнезі

Показник	Перша група (n=43), стандартна схема лікування	Друга група (n=62), модифікована схема лікування	Третя група порівняння (n=35), (чоловічий фактор безпліддя)	P
Стимуляції овуляції кlostилбегітом в анамнезі	2,58 ± 1,50	2,19 ± 1,40	1,66 ± 1,03	p ₁₋₂ =0,317*; p ₁₋₃ =0,007*; p ₂₋₃ =0,145
ВМІ (внутрішньо- маткова інсемінація) в анамнезі	0,84 ± 1,09	1,92 ± 1,86	0,69 ± 0,80	p ₁₋₂ <0,001*; p ₁₋₃ =0,888; p ₂₋₃ <0,001*
ЕКЗ (екстра- корпоральне запліднення) в анамнезі	0,51 ± 0,70	0,40 ± 0,73	2,26 ± 1,52	p ₁₋₂ =0,843; p ₁₋₃ <0,001*; p ₂₋₃ <0,001*
Примітка. * – статистично достовірні результати.				

Під час ембріотрансферу у першій та другій досліджуваних групах, а також групі порівняння здійснювали перенос 2-ох ембріонів (відповідно, у 65,12 %, 66,13 % та 62,86 % жінок). Варто відмітити, що у 100 % жінок з безпліддям на тлі коморбідності СПКЯ та ХЕ перенос ембріонів здійснювали у кріоциклі, тоді як у групі порівняння 34,29 % жінкам проводили «свіжий» перенос ембріонів, що вірогідно відрізняється від даних дослідних груп. Преімплантаційна генетична діагностика виконувалась у 13,95 % осіб першої групи, у 14,52 % осіб – другої групи та у 11,43 % осіб групи порівняння (табл. 4.6).

Таблиця 4.5 – Структурна характеристика методик ДРТ у пацієнок із безпліддям на тлі синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту в анамнезі

Методи	Перша група (n=43), стандартна схема лікування		Друга група (n=62), модифікована схема лікування		Третя група порівняння (n=35), (чоловічий фактор безпліддя)		χ^2 , p
	n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)	
IVF	4	9,30 (2,54; 23,82)	7	11,29 (4,54; 23,26)	3	8,57 (1,77; 25,05)	$\chi^2=0,22$; p=0,897
ICSI	39	90,70 (64,49; 100,00)	55	88,71 (66,83; 100,00)	32	91,43 (62,54; 100,00)	$\chi^2=0,22$; p=0,897
TESA	3	6,98 (1,44; 20,39)	3	4,84 (0,00; 14,14)	4	11,43 (3,11; 29,26)	$\chi^2=1,47$; p=0,480

Таблиця 4.6 – Структурна характеристика методик ДРТ у пацієнок із безпліддям на тлі синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту в анамнезі

Методи	Перша група (n=43), стандартна схема лікування		Друга група (n=62), модифікована схема лікування		Третя група порівняння (n=35), (чоловічий фактор безпліддя)		χ^2 , p
	n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)	
1	2	3	4	5	6	7	8
Кількість ембріонів під час ЕТ							
1	15	34,88 (19,52; 57,54)	21	33,87 (20,97; 51,78)	13	37,14 (19,78; 63,52)	$\chi^2=0,11$; p=0,949
2	28	65,12 (43,27; 94,11)	41	66,13 (47,46; 89,71)	22	62,86 (39,39; 95,17)	

Продовження таблиці 4.6

1	2	3	4	5	6	7	8
Протокол переносу ембріонів							
«Свіжий» перенос ембріонів	0	0	0	0	12	34,29 (17,72; 59,89)	$\chi^2=39,38;$ $p<0,001^*$
Кріоцикл	43	100,00	62	100,00	23	65,71 (41,66; 98,60)	
PGD ембріонів							
0	37	86,05 (60,58; 100,00)	53	85,48 (64,03; 100,00)	31	88,57 (60,18; 100,00)	$\chi^2=0,19;$ $p=0,910$
1	6	13,95 (5,12; 30,37)	9	14,52 (6,64; 27,56)	4	11,43 (3,11; 29,26)	
Примітка. * – статистично достовірні результати.							

При зіставленні частоти соматичної патології у досліджуваних групах та групі порівняння встановлено вірогідно більшу кількість хворих на СПКЯ та ХЕ першої і другої досліджуваних груп, в яких діагностували захворювання сечовидільної системи, стосовно групи порівняння ($p<0,001$). Також відмічена тенденція до зростання інших супутніх патологій у досліджуваних групах, зокрема, метаболічного синдрому, проте вони вірогідно не відрізнялися від даних групи порівняння (рис. 4.5).

У зв'язку з високою частотою захворюваності на патологію сечовидільної системи було проаналізовано структуру захворювань у пацієток досліджуваних груп та встановлено, що у хворих першої та другої досліджуваних груп вірогідно переважали цистит (відповідно, у 32,56 % та 25,81 % осіб), хронічний сальпінгофорит (відповідно, у 34,88 % та 35,48 % осіб), кольпіт різної етіології (відповідно, у 39,53 % та 45,16 % осіб) та

бактеріальний вагіноз (відповідно, у 44,19 % та 40,32 % осіб) стосовно групи порівняння (табл. 4.7).

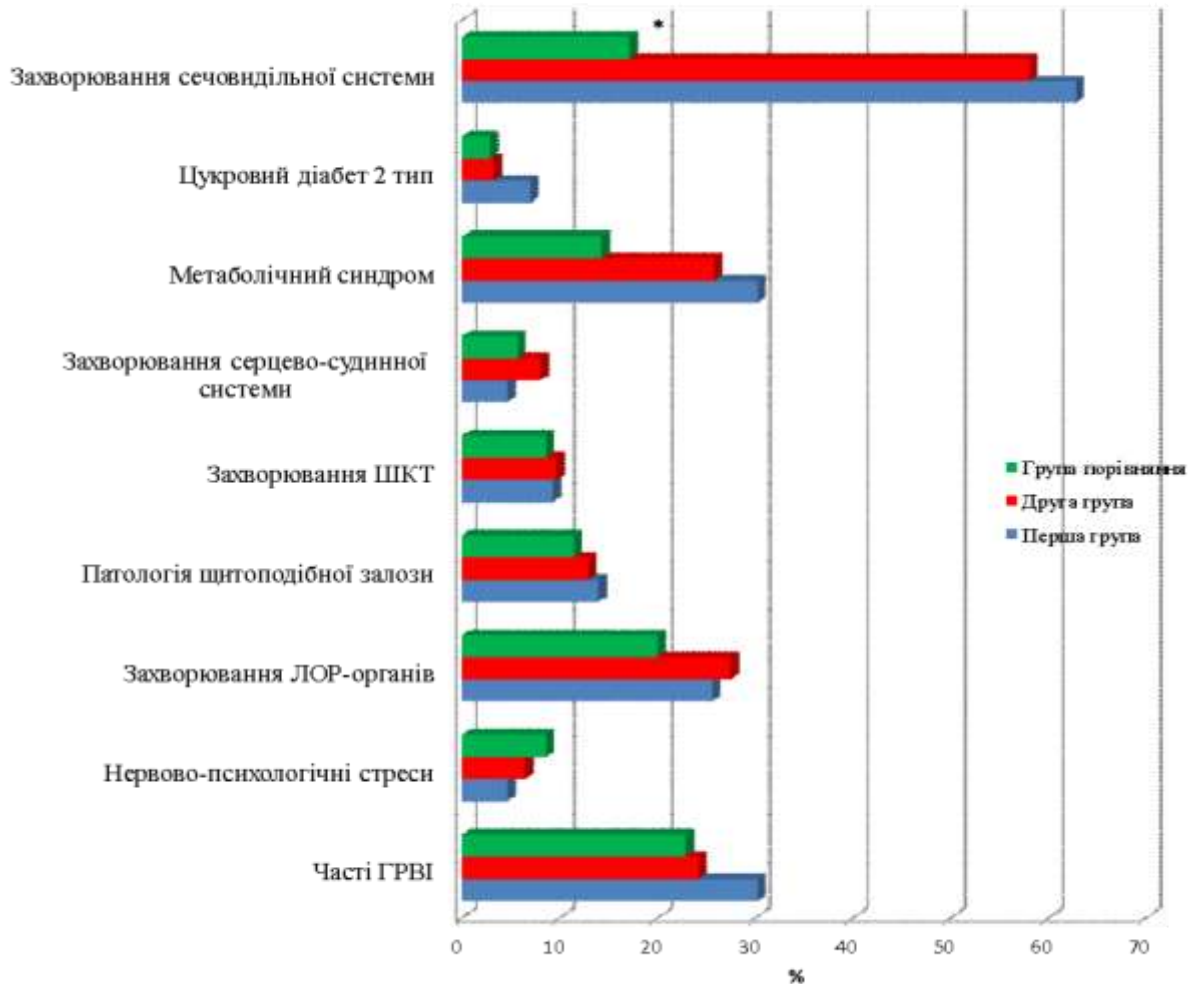


Рисунок 4.5 – Частота соматичної патології у пацієток з безпліддям на фоні синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту

Примітка. * – статистично достовірні результати.

Серед інфекційних патогенів піхви у хворих на поєднаний перебіг СПКЯ та ХЕ першої та другої досліджуваних груп у вірогідно більшій кількості жінок виявляли *Chlamydia trachomatis* (відповідно, у 25,58 % та 30,65 % осіб), *Candida albicans* (відповідно, у 44,19 % та 38,71 % осіб) та *Escherichia coli* (відповідно, у 20,93 % та 22,58 % осіб) стосовно групи порівняння (табл. 4.8).

Таблиця 4.7 – Частота захворювань сечостатевої системи у пацієнок із безпліддям на тлі СПКЯ та ХЕу

Захворювання сечостатевої системи	Перша група (n=43), стандартна схема лікування		Друга група (n=62), модифікована схема лікування		Третя група порівняння (n=35), (чоловічий фактор безпліддя)		χ^2 , p
	n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)	
Гломерулонефрит	0	0	3	4,84 (0,99; 14,14)	1	2,86 (0,07; 15,92)	$\chi^2=2,14$; p=0,343
Пієлонефрит	4	9,30 (2,54; 23,82)	7	11,29 (4,54; 23,26)	1	2,86 (0,07; 15,92)	$\chi^2=2,07$; p=0,355
Цистит	14	32,56 (17,80; 54,63)	16	25,81 (14,75; 41,91)	2	5,71 (0,69; 20,64)	$\chi^2=8,43$; p=0,015*
Уретрит	9	20,93 (9,57; 39,73)	10	16,13 (7,73; 29,66)	2	5,71 (0,69; 20,64)	$\chi^2=3,61$; p=0,164
Бартолініт	2	4,65 (0,56; 16,80)	3	4,84 (0,99; 14,14)	3	8,57 (1,77; 25,05)	$\chi^2=0,71$; p=0,702
Гідросальпінкс	5	11,63 (3,78; 27,14)	12	19,35 (10,00; 33,81)	1	2,86 (0,07; 15,92)	$\chi^2=5,52$; p=0,063
Хронічний сальпінгофорит	15	34,88 (19,52; 57,54)	22	35,48 (22,24; 53,72)	4	11,43 (3,11; 29,26)	$\chi^2=7,19$; p=0,027*
Кольпіт (різної етіології)	17	39,53 (23,03; 63,30)	28	45,16 (30,01; 65,27)	7	20,00 (8,04; 41,21)	$\chi^2=6,22$; p=0,045*
Бактеріальний вагіноз	19	44,19 (26,60; 69,00)	25	40,32 (26,09; 59,52)	6	17,14 (6,29; 37,31)	$\chi^2=7,18$; p=0,028*

Примітка. * – статистично достовірні результати.

Таблиця 4.8 – Частота виявлення інфекційних патогенів піхви у пацієток із безпліддям на тлі СПКЯ та ХЕ

Інфекційні патогени піхви	Перша група (n=43), стандартна схема лікування		Друга група (n=62), модифікована схема лікування		Третя група порівняння (n=35), (чоловічий фактор безпліддя)		χ^2 , p
	n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)	
<i>Ureaplasma urealyticum, parvum</i>	12	27,91 (14,42; 48,75)	18	29,03 (17,21; 45,88)	4	11,43 (3,11; 29,26)	$\chi^2=4,21$; p=0,122
<i>Mycoplasma hominis, genitalium</i>	6	13,95 (5,12; 30,37)	9	14,52 (6,64; 27,56)	3	8,57 (1,77; 25,05)	$\chi^2=0,77$; p=0,680
<i>Chlamydia trachomatis</i>	11	25,58 (12,77; 45,77)	19	30,65 (18,45; 47,86)	2	5,71 (0,69; 20,64)	$\chi^2=8,15$; p=0,017*
<i>Candida albicans</i>	19	44,19 (26,60; 69,00)	24	38,71 (24,80; 57,60)	6	17,14 (6,29; 37,31)	$\chi^2=6,88$; p=0,032*
<i>Escherichia coli</i>	9	20,93 (9,57; 39,73)	14	22,58 (12,35; 37,89)	1	2,86 (0,07; 15,92)	$\chi^2=6,75$; p=0,034*
<i>Enterococcus faecalis</i>	6	13,95 (5,12; 30,37)	8	12,90 (5,57; 25,42)	1	2,86 (0,07; 15,92)	$\chi^2=3,04$; p=0,219
<i>Gardnerella vaginalis</i>	13	30,23 (16,10; 51,70)	21	33,87 (20,97; 51,78)	7	20,00 (8,04; 41,21)	$\chi^2=2,11$; p=0,349
<i>Proteus sp, Klebsiella sp, S. aureus, S. agalactiae</i>	3	6,98 (1,44; 20,39)	5	8,06 (2,62; 18,82)	2	5,71 (0,69; 20,64)	$\chi^2=0,19$; p=0,910

Примітка. * – статистично достовірні результати.

При аналізі частоти оперативних втручань в анамнезі у жінок досліджуваних груп і групи порівняння не встановлено вірогідної різниці. Варто відмітити, що у структурі оперативних втручань у першій і другій досліджуваних групах переважали ВМС (відповідно, у 18,60 % та 19,35 % осіб) стосовно групи порівняння (2,86 % осіб). Практично в однаковій мірі в пацієнок досліджуваних груп в анамнезі зафіксовані вишкрібання стінок порожнини матки та лапароскопії, що вірогідно не відрізняється від групи порівняння. Гістероскопії в анамнезі спостерігались у 13,95 % жінок першої групи, 12,90 % – другої групи, що було вищим стосовно даних групи порівняння (8,57 % пацієнок). Найменша кількість лапаротомій зареєстрована в анамнезі жінок як досліджуваних груп, так і групи порівняння (рис. 4.6).

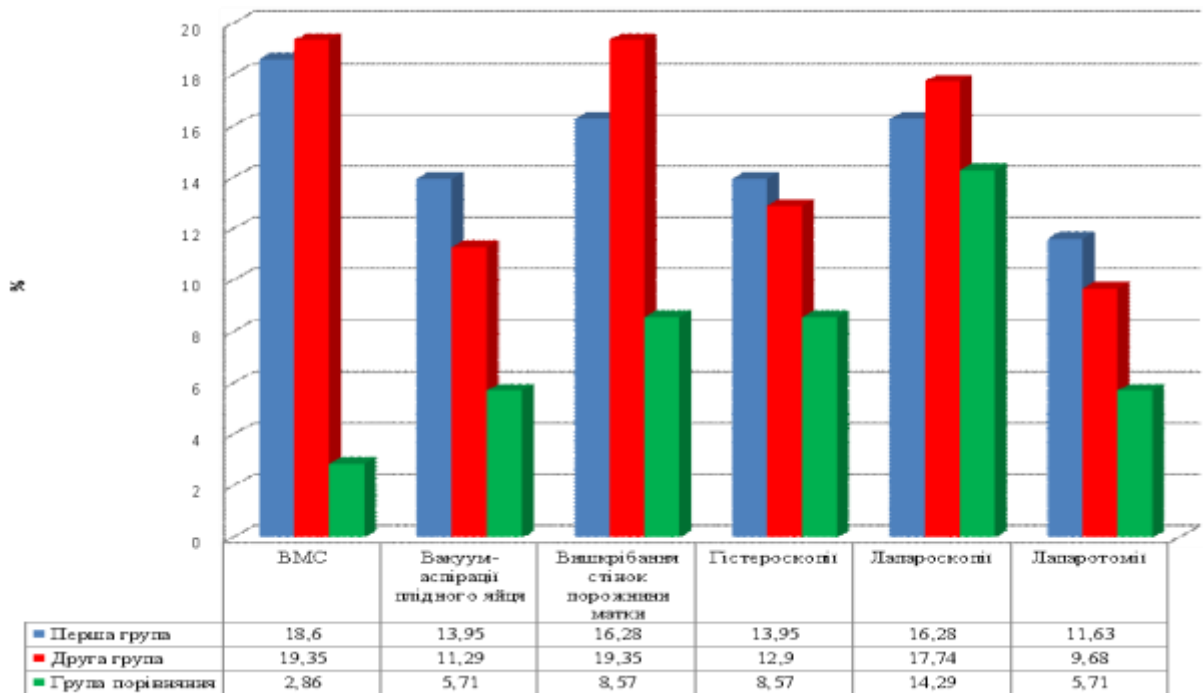


Рисунок 4.6 – Частота оперативних втручань у пацієнок із безпліддям на тлі синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту

Аналіз частоти гінекологічних захворювань у пацієнок із безпліддям на тлі синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту, яким

проводили стандартну і модифіковану терапію, показав вірогідно більший відсоток пацієнтів з ІПСШ (гонорея, хламідіоз, трихомоніаз) (30,23 % (1 група) та 33,87 % (2 група)) стосовно групи порівняння. Варто відмітити високу частоту ектопії шийки матки у групі хворих на СПКЯ та ХЕ першої та другої досліджуваних груп (табл. 4.9).

Таблиця 4.9 – Структура і частота гінекологічних захворювань у пацієнток із безпліддям на тлі СПКЯ та ХЕ

Гінекологічні захворювання	Перша група (n=43), стандартна схема лікування		Друга група (n=62), модифікована схема лікування		Третя група порівняння (n=35), (чоловічий фактор безпліддя)		χ^2 , p
	n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)	
Гіперплазія ендометрія	8	18,60 (8,03; 36,66)	7	11,29 (4,54; 23,26)	2	5,71 (0,69; 20,64)	$\chi^2=3,08$; p=0,214
Поліп ендометрія	9	20,93 (9,57; 39,73)	14	22,58 (12,35; 37,89)	4	11,43 (3,11; 29,26)	$\chi^2=1,90$; p=0,388
Лейоміома матки	5	11,63 (3,78; 27,14)	6	9,68 (3,55; 21,06)	1	2,86 (0,07; 15,92)	$\chi^2=2,07$; p=0,356
Фолікулярна кіста	4	9,30 (2,54; 23,82)	7	11,29 (4,54; 23,26)	2	5,71 (0,69; 20,64)	$\chi^2=0,83$; p=0,662
Ектопія шийки матки	11	25,58 (12,77; 45,77)	18	29,03 (17,21; 45,88)	3	8,57 (1,77; 25,05)	$\chi^2=5,57$; p=0,062
ІПСШ (гонорея, хламідіоз, трихомоніаз)	13	30,23 (16,10; 51,70)	21	33,87 (20,97; 51,78)	2	5,71 (0,69; 20,64)	$\chi^2=9,95$; p=0,007*

Примітка. * – статистично достовірні результати.

Клінічна картина хронічних запальних захворювань у пацієнок досліджуваних груп включала безсимптомний перебіг, хронічні тазові болі, порушення менструального циклу і статевої функції, а також вагінальні виділення. У групі жінок першої і другої досліджуваних груп переважали порушення менструального циклу (відповідно, у 81,40 % та 83,87 % пацієнок), що було вірогідно вище результатів групи порівняння. У жінок з коморбідністю СПКЯ та ХЕ першої та другої досліджуваних груп, окрім порушення менструальної функції з високою частотою виявляли вагінальні виділення (відповідно, у 62,79 % та 56,45 % пацієнок), хронічні тазові болі (відповідно, у 30,23 % та 33,87 % пацієнок), що було вірогідно вище результатів групи порівняння. Варто зазначити, що у хворих з безпліддям на фоні поєданого перебігу СПКЯ та ХЕ першої та другої досліджуваних груп вірогідно частіше хронічні запальні захворювання мали безсимптомний перебіг, стосовно групи порівняння ($p=0,025$), (табл. 4.10).

Таблиця 4.10 – Клінічна картина хронічних запальних захворювань у пацієнок із безпліддям на тлі синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту

Хронічні захворювання	Перша група (n=43), стандартна схема лікування		Друга група (n=62), модифікована схема лікування		Третя група порівняння (n=35), (чоловічий фактор безпліддя)		χ^2 , p
	n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)	
1	2	3	4	5	6	7	8
Безсимптомний перебіг	16	37,21 (21,27; 60,43)	25	40,32 (26,09; 59,52)	5	14,29 (4,64; 33,34)	$\chi^2=7,41$; $p=0,025^*$
Хронічний тазовий біль	13	30,23 (16,10; 51,70)	21	33,87 (20,97; 51,78)	3	8,57 (1,77; 25,05)	$\chi^2=8,83$; $p=0,020^*$

Продовження таблиці 4.10

1	2	3	4	5	6	7	8
Порушення менструального циклу	35	81,40 (56,69; 100,00)	52	83,87 (62,64; 100,00)	1	2,86 (0,07; 15,92)	$\chi^2=72,02$; $p<0,001^*$
Порушення статевої функції	9	20,93 (9,57; 39,73)	14	22,58 (12,35; 37,89)	2	5,71 (0,69; 20,64)	$\chi^2=4,74$; $p=0,094$
Патологічні вагінальні виділення	27	62,79 (41,38; 91,36)	35	56,45 (39,32; 78,51)	9	25,71 (11,76; 48,81)	$\chi^2=12,08$; $p=0,002^*$
Примітка. * – статистично достовірні результати.							

Характеристика менструального циклу у пацієток вказує на відмінності в початку менструації, тривалості менструального циклу, кількості виділень і регулярності циклу дослідних груп і групи порівняння. Так, у дослідних групах практично в однакової кількості жінок початок менструації виявляли як до 15 років, так і після, тоді як у групі порівняння початок менструації спостерігався до 15 років. У жінок першої і другої дослідних груп тривалість менструального циклу була переважно 36-40 днів (відповідно, у 44,19 % та 46,77 % пацієток) та до 35 днів (відповідно, у 37,21 % та 32,26 % пацієток), що вірогідно відрізнялося від даних у групі порівняння, де у 94,29 % жінок тривалість менструального циклу була до 35 діб. Щодо кількості виділень виявлено, що у жінок першої і другої дослідних груп, окрім нормальної кількості, виявляли також менорагію (відповідно, у 25,58 % та 20,97 % пацієток) та олігоменорею (відповідно, у 32,56 % та 33,87 % пацієток), що вірогідно відрізнялося від результатів групи порівняння, де у 94,29 % жінок встановлено нормальну кількість виділень. У жінок дослідних груп встановлено нерегулярний менструальний цикл (у першій групі у 81,40 % жінок та у другій групі у 87,10 % жінок), що вірогідно відрізнялося від даних групи порівняння (табл. 4.11).

Таблиця 4.11 – Характеристика менструального циклу у пацієнок із безпліддям на тлі СПКЯ та ХЕ

Характеристики	Перша група (n=43), стандартна схема лікування		Друга група (n=62), модифікована схема лікування		Третя група порівняння (n=35), (чоловічий фактор безпліддя)		χ^2 , p
	n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)	
Початок менструації							
До 15 років	19	44,19 (26,60; 69,00)	26	41,94 (27,39; 61,45)	32	91,43	$\chi^2=25,07$; p<0,001*
Після 15-ти років	24	55,81 (35,76; 83,05)	36	58,06 (40,67; 80,39)	3	8,57 (1,77; 25,05)	
Тривалість менструального циклу							
До 35 днів	16	37,21 (21,27; 60,43)	20	32,26 (19,70; 49,82)	33	94,29 (64,90; 100,00)	$\chi^2=38,20$; p<0,001*
36-40 днів	19	44,19 (26,60; 69,00)	29	46,77 (31,33; 67,18)	2	5,71 (0,69; 20,64)	
Більше 40 днів	8	18,60 (8,03; 36,66)	13	20,97 (11,16; 35,86)	0	0	
Кількість виділень							
Нормальна кількість	18	41,86 (24,81; 66,16)	28	45,16 (30,01; 65,27)	33	94,29 (64,90; 100,00)	$\chi^2=27,58$; p<0,001*
Менорагія	11	25,58 (12,77; 45,77)	13	20,97 (11,16; 35,86)	1	2,86 (0,07; 15,92)	
Олігоменорея	14	32,56 (17,80; 54,63)	21	33,87 (20,97; 51,78)	1	2,86 (0,07; 15,92)	
Регулярність циклу							
Регулярні	8	18,60 (8,03; 36,66)	8	12,90 (5,57; 25,42)	35	100,00	$\chi^2=81,79$; p<0,001*
Не регулярні	35	81,40 (56,69; 100,00)	54	87,10 (65,43; 100,00)	0	0	
Примітка. * – статистично достовірні результати.							

Отримані дані вказують на високу частоту захворюваності на патологію сечовидільної системи з переважанням циститу, хронічного сальпінгофориту, кольпіту різної етіології та бактеріального вагінозу; серед інфекційних патогенів піхви вірогідно більший відсоток жінок з виявленими *Chlamydia trachomatis*, *Candida albicans* та *Escherichia coli*; вірогідно частіше хронічні запальні захворювання клінічно проявлялися порушенням менструального циклу, патологічними вагінальними виділеннями та хронічними тазовими болями, або мали безсимптомний перебіг.

У хворих на безпліддя на фоні коморбідності СПКЯ та ХЕ специфічними виявляються характеристики менструального циклу, зокрема, початок менструації після 15-ти років з тривалістю менструального циклу 36 і більше днів, не регулярні, у значного числа жінок – менорагія або олігоменорея.

4.2 Гістероскопічна та морфологічна оцінка ендометрія у жінок репродуктивного віку при коморбідності синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту у протоколах екстракорпорального запліднення

Для досягнення позитивного результату в програмах ДРТ важлива не тільки адекватна відповідь яєчників на контрольовану оваріальну стимуляцію суперовуляції, але й відповідний стан ендометрію. Саме тому одним з етапів нашого дослідження стало проведення гістероскопії з метою визначення оптимальних умов для імплантації ембріонів та оптимізації тактики ведення пацієнток в програмах ЕКЗ. Оскільки у жінок із СПКЯ часто виявляють гіперпластичні процеси ендометрію їм рекомендована підготовка ендометрію перед ембріотрансфером у вигляді гістероскопії.

Під загальним знеболюванням проводили гістероскопію механічним чи електрохірургічним шляхом, використовуючи гістероскоп фірми KarlStorz. За допомогою ріжучої петлі механічним шляхом видаляли поліпи ендометрію чи

гіперплазовані ділянки. Також здійснювали прицільну біопсію ендометрію із наступним імуногістохімічним дослідженням з використанням маркера для виявлення хронічного ендометриту (CD138+). Після проведеного оперативного втручання усім пацієнткам була призначена адекватна гемостатична, антибактеріальна та гормональна терапія.

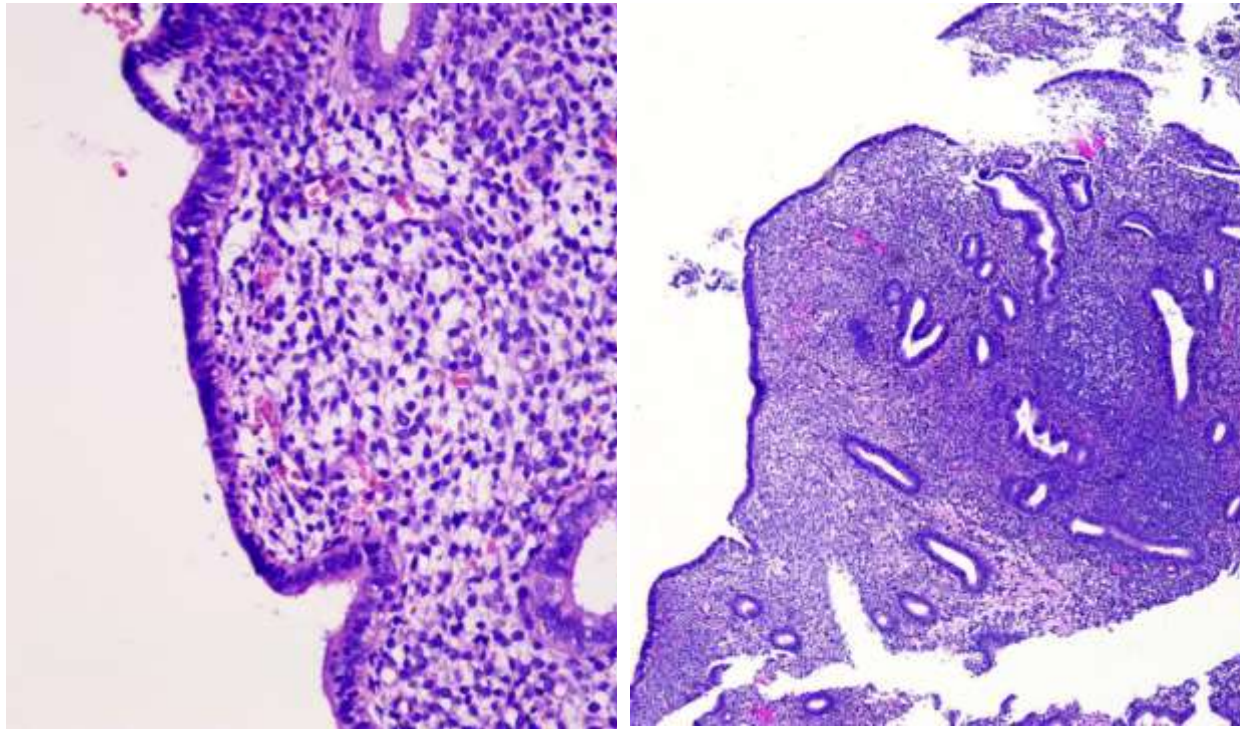
Під час виконання гістероскопії візуально проводилася оцінка форми та розмірів порожнини матки, її деформації, наявності внутрішньоматкових синехій, ендометріюїдних ходів, складчастість ендометрія, огляд вічка маткових труб, наявності та локалізацію патологічних утворів, цервікальний канал.

Основні структурні зміни ендометрія було виявлено у 64,76 % пацієток першої та другої досліджуваних груп. Серед проявів патології ендометрію спостерігалось 17,14 % випадків із проліферативними змінами, 11,42 % становив аномальний гіпопластичний ендометрій, 14,29 % візуалізувалась гіперплазія ендометрію, 21,91 % становили поліпи ендометрію. У всіх пацієнтів було встановлено ознаки хронічного ендометриту.

Морфологічними проявами хронічного ендометриту була наявність: склерозованих судин, склерозу строми, лімфоїдних фолікулів або лімфоїдних інфільтратів (рис. 4.7). Також у окремих випадках візуалізувались пучки спіральних артерій та плазматичних клітин. Мікрополіпоз та гіперплазія ендометрія становили 36,20 % досліджуваних випадків. Практично у всіх досліджуваних випадках мала місце дифузна або вогнищева гіперемія слизової оболонки із помірним набряком цитогенної строми.

Нами було виконано функціональну оцінку ендометрія і проведено порівняльний аналіз із структурою ендометрія групи контролю. Так у всіх жінок досліджуваних груп виявлялись морфологічні ознаки хронічного ендометриту, а саме: ущільнення строми через насиченість дрібними лімфоцитами, місцями із формуванням дрібних фолікулів (рис. 4.7). В полі

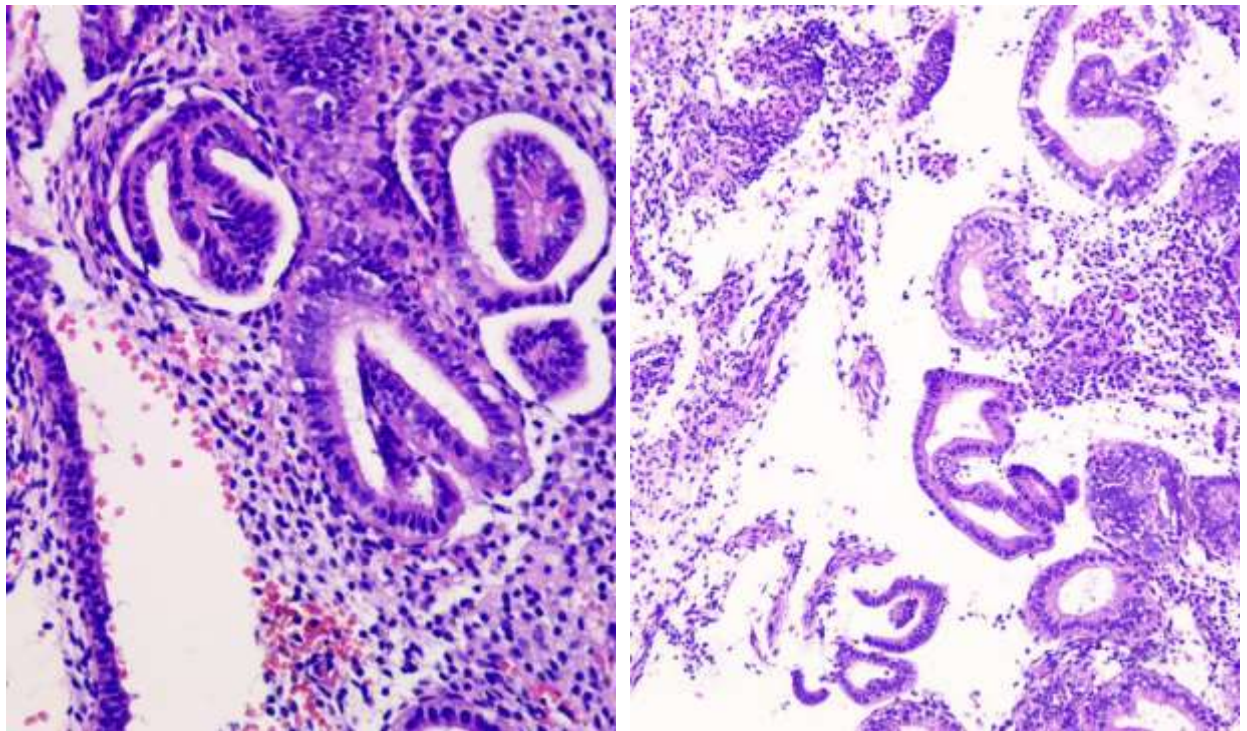
зору спостерігались сегментоядерні лейкоцити, переважно навколо судин. Окремі маткові залози відставали у розвитку.



а) б)
Рисунок 4.7 – а) Вогнищева гіперемія судин цитогенної строми; б) формування лімфоїдних фолікулів в цитогенній стромі. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$, $\times 100$

Цитогенна строма була представлена великими клітинами проміжного та епітеліального типу, із ділянками лімфоцитарної та лейкоцитарної інфільтрації. Окремі залози частково розширювались, із проявами десквамації епітеліоцитів внаслідок збільшення лімфоцитарної та лейкоцитарної інфільтрації базального шару із частковим їх проникненням у просвіт залоз. Більшість залоз не розгалужені, а їх просвіти не містили секрету. Таким чином хронічний ендометрит супроводжується недостатнім розвитком залозистих структур ендометрія, що ймовірно перешкоджає імплантації ембріонів через структурні зміни ендометрія.

У 21,91 % пацієнтів гістологічно ендометрій був представлений поліпоподібними вип'ячуваннями, залозистий компонент сформований кубічним епітелієм. В ділянках інвагінацій візуалізувались поодинокі протоки залоз спонгіозного шару в незначній кількості. Основну масу поліпоподібних утворень складала елементи цитогенної строми, серед яких візуалізувались фібробласти та мікросудини (рис. 4.8).



а)

б)

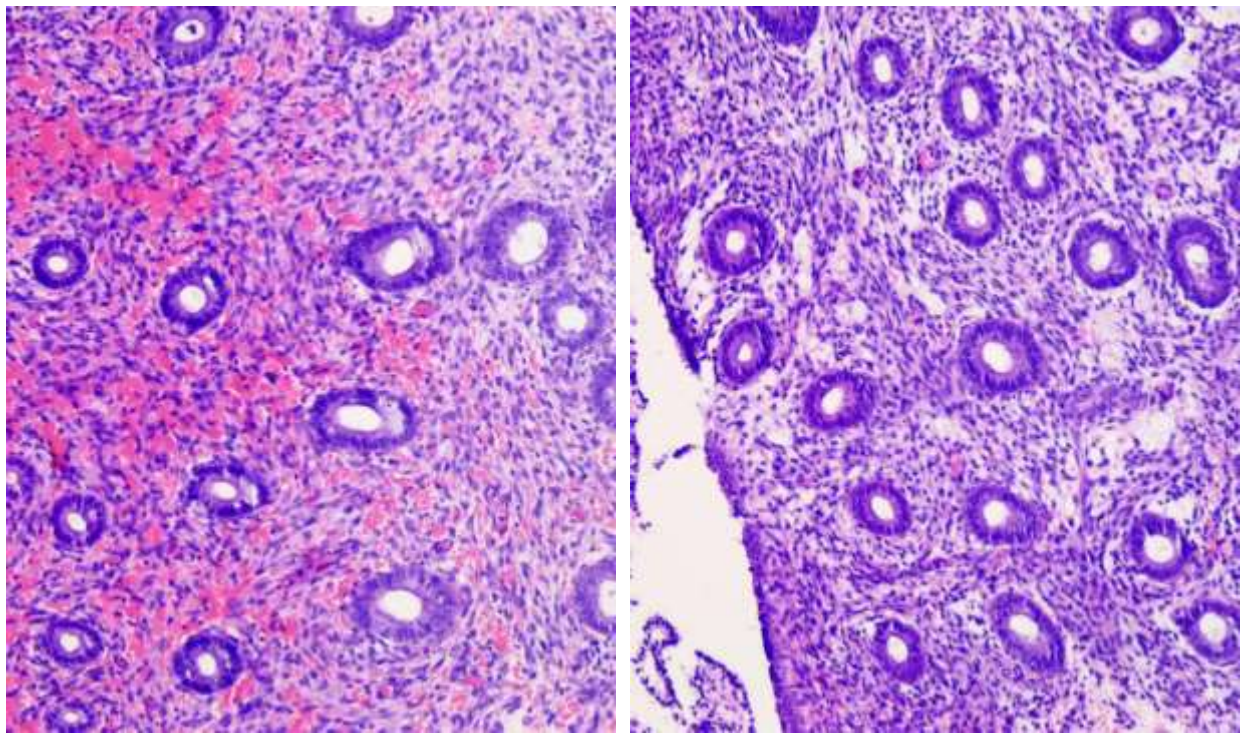
Рисунок 4.8 – Прояви мікрополіпозу. а) Гіперемія та еритродіapedез. $\times 200$.

б) Лімфо-плазмоцитарна інфільтрація переважно навколо залоз та з інфільтрацією лімфоцитами базальної мембрани. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 100$

В окремих випадках спостерігалась виражена клітинна інфільтрація у вигляді дрібновогнищевих скупчень малих лімфоцитів та поодиноких лейкоцитів, що свідчило про наявність хронічного ендометриту. В цитогенній стромі візуалізувались залози двох типів: в поліпоподібних виростах поодинокі циліндричні залози з вузькими просвітами, в яких спостерігались

щільно розташовані епітеліоцити із перибазальними ядрами, в поодиноких клітинах були виявлені нормальні мітози; в глибших відділах – спостерігались більш крупні залози, оточені запальним базальним шаром. Такі залози в оточуючій їх цитогенній стромі містять більшу кількість лімфоцитів та сегментоядерних лейкоцитів (див. рис. 4.8).

Також відомо, що мікрополіпоз ендометрію асоціюється з набряком строми ендометрія, вираженою гіперемією навколо залоз, що спостерігається при хронічному ендометриті (рис. 4.9).



а)

б)

Рисунок 4.9 – а) Виражена гіперемія судин, різке збільшення проникності судин із дрібними діapedезними перивазатами. Лімфо-гістіоцитарна інфільтрація навколо залоз із недостатністю розвитку залозистого апарату.

×200. б) Проста гіперплазія ендометрія, набряк цитогенної стромы.

Забарвлення гематоксилином та еозином. ×200.

Практично у всіх випадках у пацієнтів із гіперплазією ендометрія візуалізувались вогнища інфільтрації сегментоядерними лейкоцитами, які

легко проникали в базальний шар, що свідчить про прояви хронічного запального процесу. При світловій мікроскопії зрізів, забарвлених гематоксиліном і еозином, плазматичні клітини були виявлені не у всіх осередкових лімфо-гістіоцитарних інфільтратах, що не дозволило відразу чітко верифікувати діагноз хронічний ендометрит.

Імуногістохімічне дослідження з моноклональними антитілами до CD138+ виявило переважання плазмоцитів в лімфоїдних інфільтратах цитогенної строми (рис. 4.10), що становить близько 35 % забарвлених мембран або цитоплазми клітин в коричневий колір переважно в цитогенній стромі. У всіх випадках реакція була позитивною, що також дозволило підтвердити наявність класичного хронічного ендометриту.

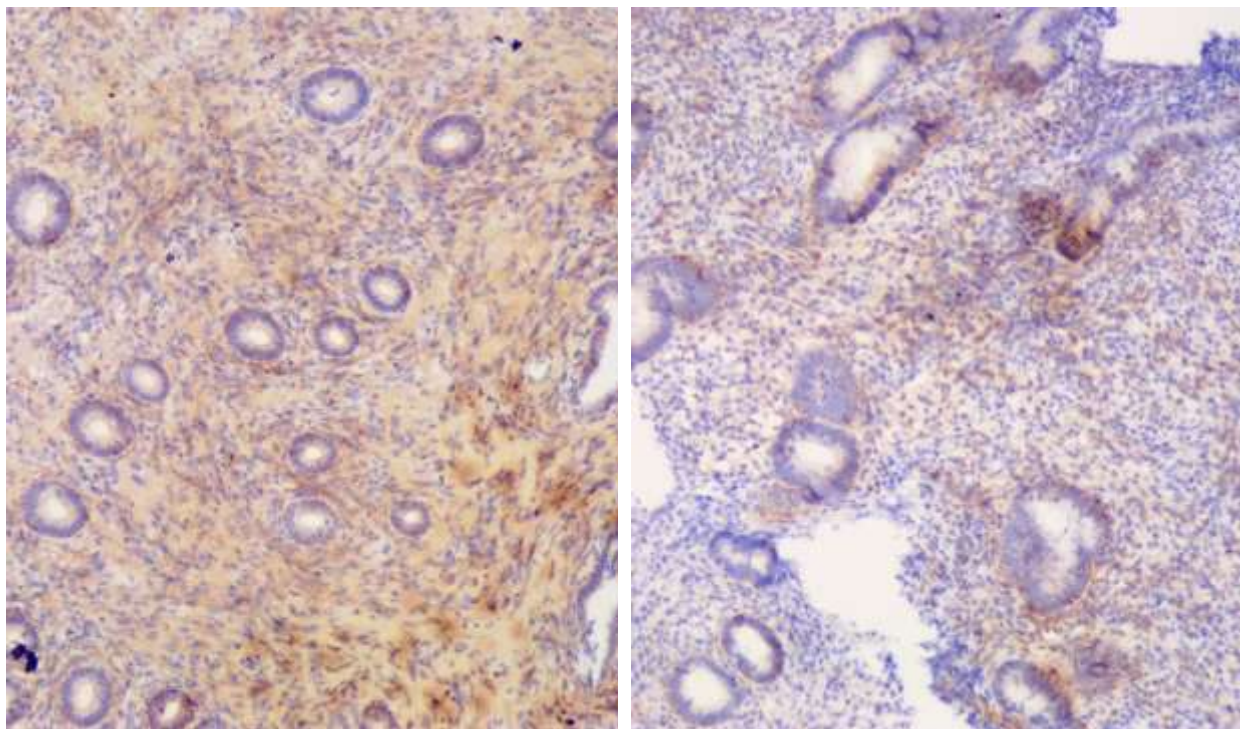


Рисунок 4.10 – Плазмоцити в лімфогістіоплазмоцитарних інфільтратах строми ендометрія при ХЕ. ІГХ з МАТ до CD138+. $\times 100$

У пацієнтів із гормональними порушеннями спостерігалось відставання перебудови ендометрія, про що свідчить недостатність лютеїнової фази. Морфологічним проявом ендометрію був хвилеподібний хід поверхневого

епітелію із значною кількістю вивідних протоків залоз. При цьому визначалась велика кількість стовбурових клітин в межах базального шару, що характеризує високі регенераторні властивості маткового епітелію. Залозистий компонент представлений двома типами залоз: у залозах, які розміщувались до маткового епітелію, в просвітах візуалізується незначна кількість секрету та відсутність бокових гілок; у залозах глибоких шарів – просвіти розширені, візуалізуються нечисленні сосочки (рис. 4.11). Цитогенна строма більш щільна, із великою кількістю фібробластів, малих лімфоцитів та великих гранулярних лімфоцитів. Поряд із цим периваскулярно в ділянках судинного пучка практично відсутні ознаки предецидуальної реакції.

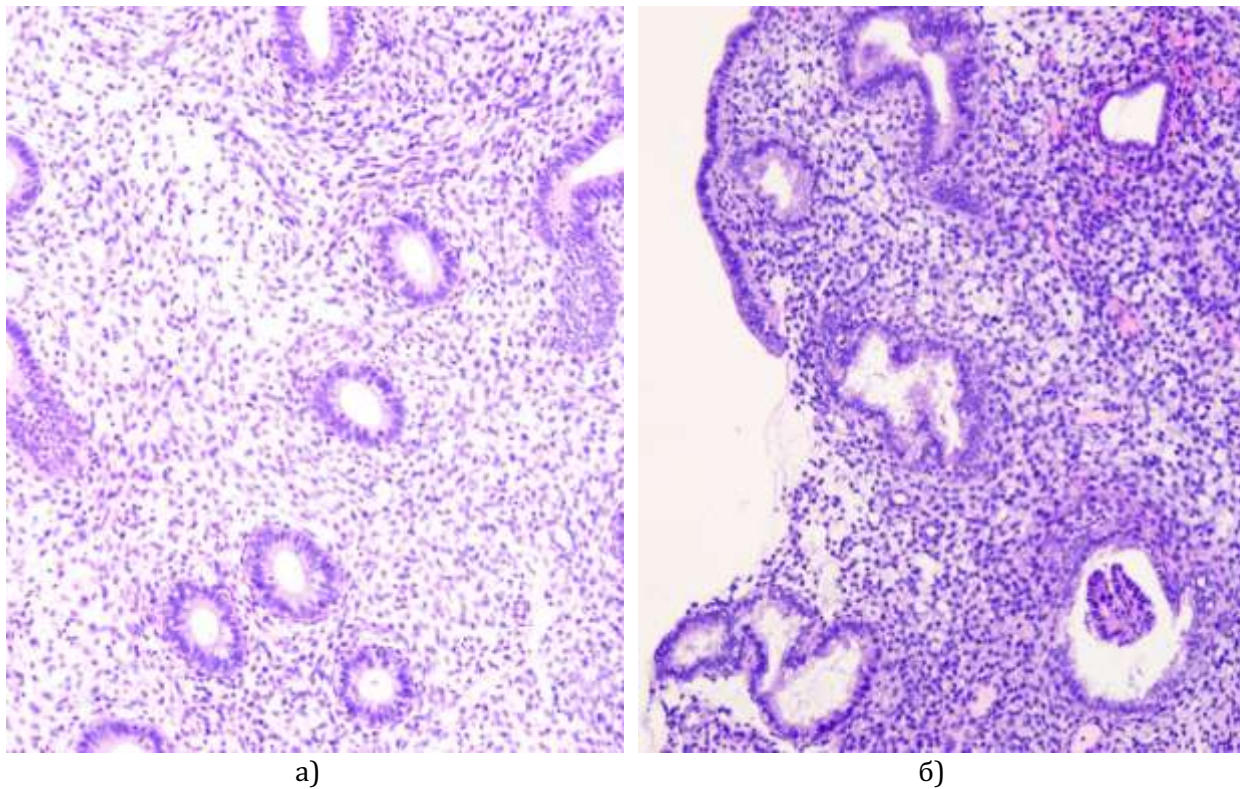


Рисунок 4.11 – а) Гіперплазія клітин базального шару. б) Збільшення кількості малих лімфоцитів в цитогенній стромі. Збарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$

Імуногістохімічне дослідження з моноклональними антитілами до CD138+ виявило переважання плазмоцитів в лімфоїдних інфільтратах цитогенної строми (рис. 4.12), що становить близько 40 % забарвлених мембран або цитоплазми клітин в коричневий колір переважно в цитогенній стромі та до 10 % клітин навколо базальних мембран. У всіх випадках реакція була позитивною, що також дозволило підтвердити наявність класичного хронічного ендометриту.

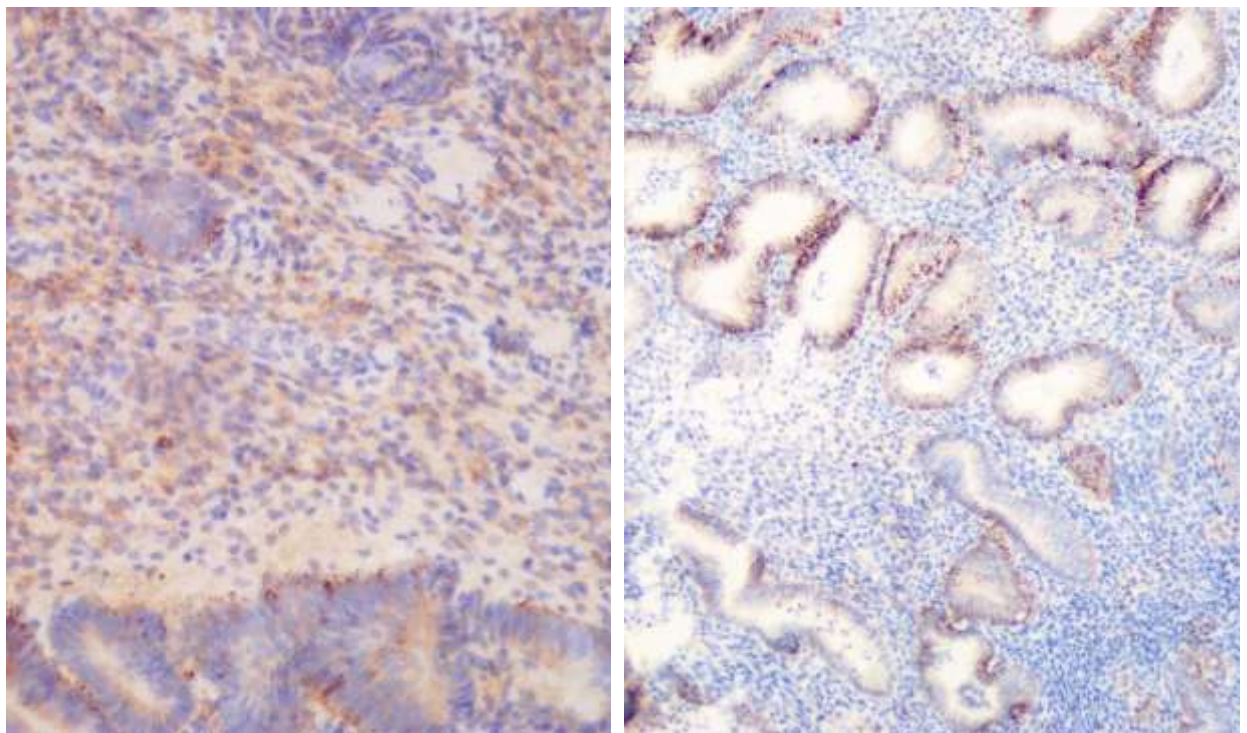


Рисунок 4.12 – Плазмоцити в лімфо-гістіо-плазмоцитарних інфільтратах переважно цитогенної строми ендометрія та частково навколо мембран залоз при хронічному ендометриті. ІГХ з МАТ до CD138+. $\times 400$.

Імунореактивність до сіндекану-1 в ендометрії відмічається на клітинній поверхні залозистого епітелію та плазмоцитів. ІГХ з МАТ до CD138+. $\times 200$

У більшості жінок проявлялись ознаки ановуляторного циклу. Відмічався лінійний хід поверхневого маткового епітелію, представленого однорядним циліндричним епітелієм. В цитоплазмі клітин перинуклеарно

практично відсутні зони просвітлення. Поряд із цим було виявлено зменшення кількості стовбурових клітин в зоні базального шару. В матковому епітелії добре візуалізувались вічка ендометріальних залоз на великому протязі, що свідчило про ослаблення розвитку системи маткових залоз. В суцільному шарі епітелію виявлені клітини із просвітленою цитоплазмою та базофілією зморщених ядер, тобто в стані вираженої дистрофії. Цитогенна строма представлена поодинокими фібробластами із значною кількістю малих лімфоцитів (рис. 4.13). Поряд із цим спостерігались поодинокі судини мікроциркуляторного русла у невеликій кількості та практично відсутні спіральні артерії, такі ж як структурні прояви перидецидуальної реакції.

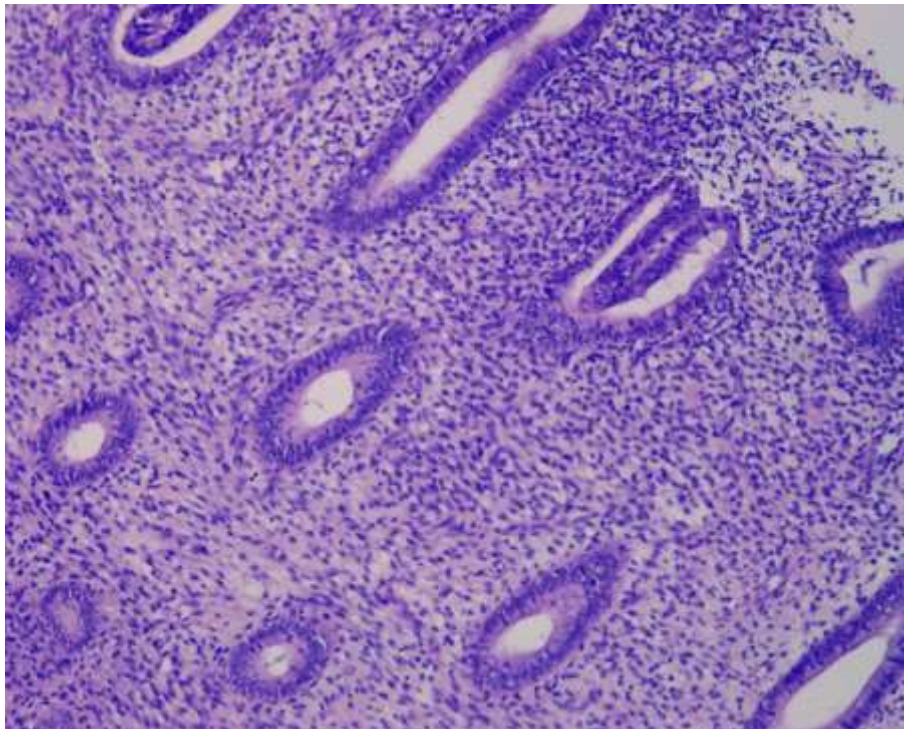


Рисунок 4.13 – Лімфоїдні інфільтрати переважно навколо залоз при хронічному ендометриті. Вічка ендометріальних залоз. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$

Дослідження ендометрія у пацієнтів із проявами хронічного ендометриту підтверджують, що лімфоцити цитогенної строми стимулюють

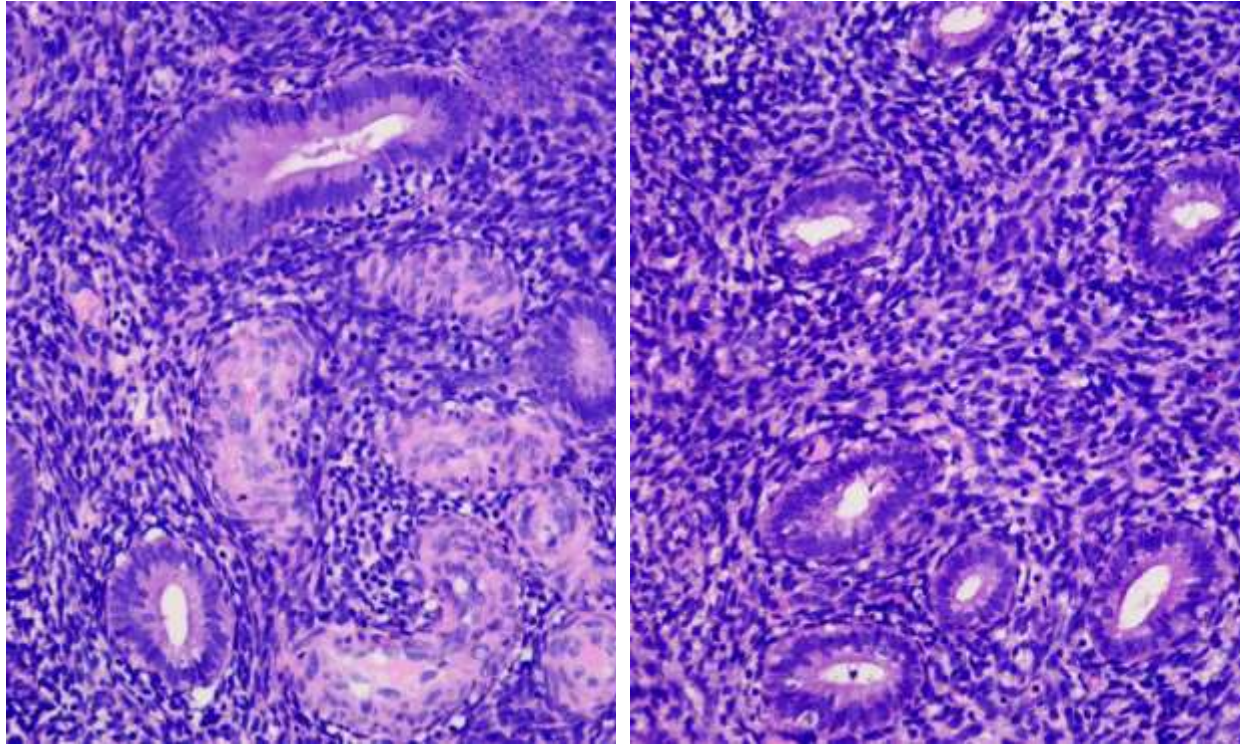
імунні реакції, які потенційно повертають циркулюючі В-клітини в строму ендометрія та в ділянки залоз. Мігруючі В-клітини можуть диференціюватися в плазматичні клітини в стромі ендометрія. Встановлено, що стромальні плазматичні клітини ендометрія експресують кілька підкласів імуноглобулінів (IgM, IgA1, IgA2, IgG1 та IgG2) з переважаючим IgG2. Збільшена кількість антитіл до слизової оболонки негативно впливає на процес імплантації ембріона [264].

Після проведення стандартної протизапальної терапії протягом 2-4 місяців за модифікованою нами схемою, яка додатково включає препарат інозитулу та препарат альфа-ліпоєвої кислоти в прегравідарній підготовці, PRP-терапію порожнини матки та інфузію Ліпофундину – на 2-3 день менструального циклу та в день перенесення ембріонів, нами встановлено різке зменшення проявів хронічного ендометриту. Так, при гістологічному дослідженні ендометрія із проявами стромально-аденоматозних поліпів візуалізувалось зниження ознак проліферації цитогенної стромы, зменшувалась периваскулярний набряк та кількість периваскулярних еритродіapedезів (рис. 4.14). Кількість залозистих елементів та розміри залоз також зменшувались. Проте в ділянках судинних пучків візуалізувались вогнищеві лімфо-гістіоцитарні інфільтрати.

У пацієнтів із попередньою верифікацією простої гіперплазії ендометрія помірно зменшувалась проліферація цитогенної стромы та знижувались прояви гіперплазії епітелію залоз. Кількість залозистого компоненту знижувалась, розміри та форми залоз практично не змінювались (рис. 4.15). В стромі різко зменшувались прояви набряку та зменшувалась проліферація епітелію залоз, виявлялись дрібні вогнища лімфо- та гістіоцитарної інфільтрації.

Імуногістохімічне дослідження з моноклональними антитілами до CD138⁺ не виявило плазмоцитів як у базальних мембранах залоз (рис. 4.16) і

в цитогенній стромі ендометрія, так і навколо судинного пучка, що свідчить про відсутність класичного хронічного ендометриту.



а)

б)

Рисунок 4.14 – а) Вогнищеві лімфо-гістіоцитарні інфільтрати навколо структур судинного пучка цитогенної стромы. б) Зменшення проявів набряку цитогенної стромы та практична відсутність еритродіapedезів. Залози переважно округлої форми, невеликих розмірів. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$

Таким чином, у пацієнтів першої та другої групи із синдромом полікістозних яєчників морфологічно було виявлено прояви хронічного ендометриту за основними гістологічними проявами: наявність в ендометрії запальних інфільтратів, які складаються переважно з лімфоїдних елементів з домішкою макрофагів і розташованих частіше навколо залоз і кровоносних судин, рідше дифузно, наявність плазматичних клітин; осередкований фіброз стромы, склеротичні зміни стінок спіральних артерій ендометрія.

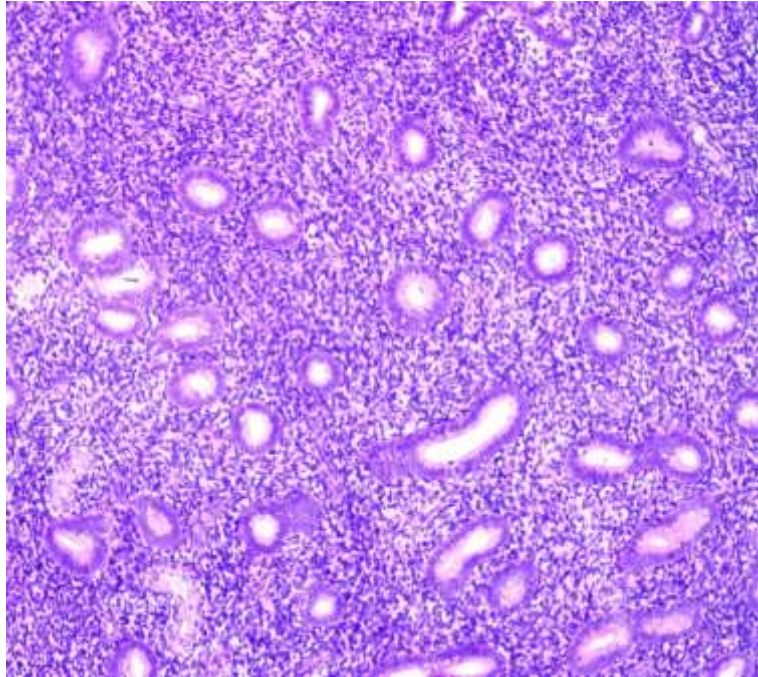


Рисунок 4.15 – Вогнищева гіперплазія залоз ендометрія. Залози невеликих розмірів, переважно округлої форми, без проявів проліферації залозистого епітелію. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$

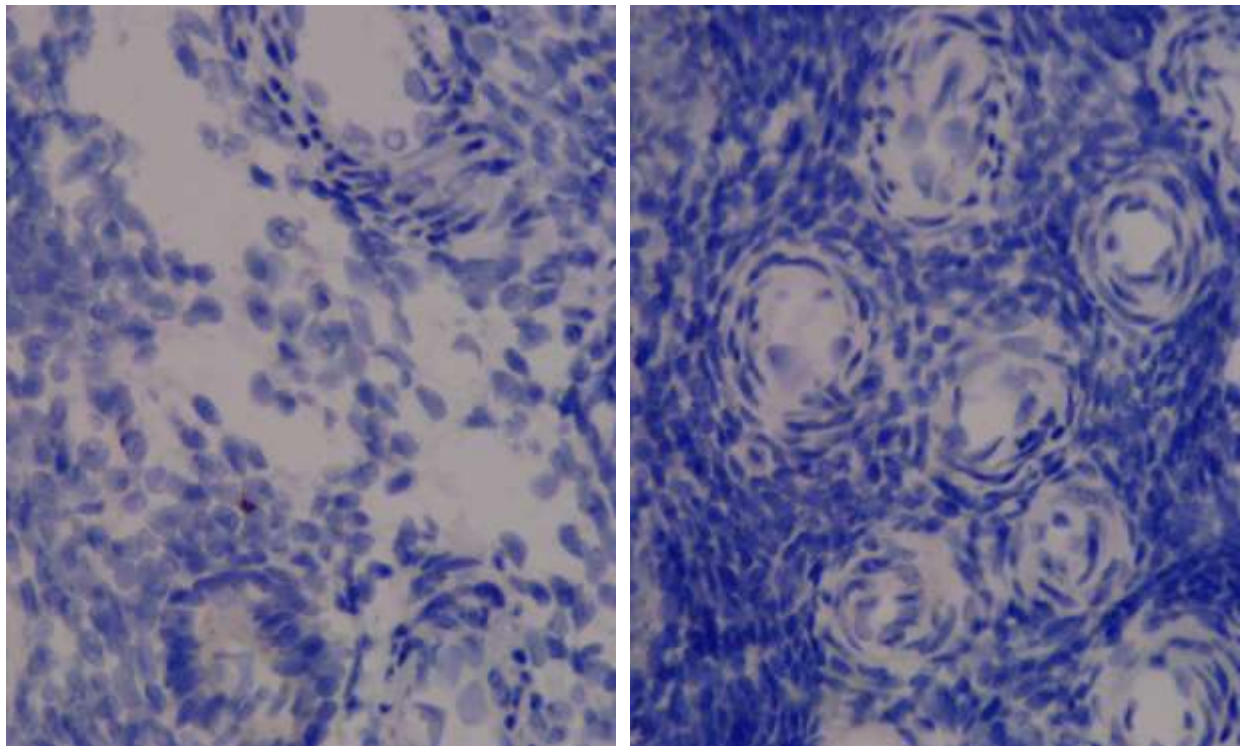


Рисунок 4.16 – Імунореактивність до сіндекану-1 в цитогенній стромі ендометрія не відмічається. ІГХ з МАТ до CD138+. $\times 400$

Прояви хронічного ендометриту були підтверджені імуногістохімічним дослідженням, а саме маркерами запалення ендометрія CD138+, які верифікують плазмоцити в лімфоїдних інфільтратах. Застосування стандартної протизапальної терапії протягом 2-4 місяців за модифікованою нами схемою, яка додатково включає препарат інозитулу та препарат альфа-ліпоєвої кислоти в прегравідарній підготовці, PRP-терапію порожнини матки та інфузію Ліпофундину – на 2-3 день менструального циклу та в день перенесення ембріонів із лікувальної метою достовірно знижує прояви хронічного ендометриту, що відображено у результатах наших досліджень.

4.3 Особливості гормонального забезпечення жінок з безпліддям на фоні синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту за умови модифікованої терапії

Дослідження концентрації статевих гормонів в обстежених пацієнток із безпліддям на тлі СПКЯ та ХЕ залежно від схеми лікування показало вірогідно вищу концентрацію АМГ у першій і другій дослідних групах (відповідно у 3,08 та 2,82 рази), стосовно групи порівняння. При цьому концентрація АМГ вірогідно не відрізнялася у дослідних групах як до, так і після запропонованого лікування. Концентрація ФСГ у першій і другій дослідних групах також була вірогідно нижча (відповідно на 30,70 % та 43,50 %) до лікування, стосовно групи порівняння. Модифікована схема лікування зумовлювала вірогідне підвищення концентрації ФСГ стосовно даних до лікування (в 1,34 рази), що вірогідно не відрізнялося від групи порівняння. При цьому стандартна схема лікування хворих на СПКЯ та ХЕ не впливала на зміни рівня ФСГ. Концентрація ЛГ у першій і другій дослідних групах була вірогідно вища як до (відповідно на 45,62 % та 54,13 %), так і після (відповідно на 44,23 % та 35,16 %) лікування, стосовно даних групи порівняння. Варто відмітити, що модифікована схема лікування зумовлювала вірогідне зниження рівня ЛГ на

27,03 % стосовно даних до лікування. Враховуючи зміни концентрації ФСГ та ЛГ, змінювалося й співвідношення ЛГ/ФСГ, яке було вірогідно вищим у дослідних групах до лікування, стосовно даних групи порівняння. Призначення модифікованої схеми лікування призводило до вірогідного зниження співвідношення ЛГ/ФСГ на 80,28 % проти його значень до корекції. Рівень пролактину у першій і другій дослідних групах був вірогідно вищий як до (відповідно на 32,31 % та 48,32 %), так і після (відповідно на 32,08 % та 20,48 %) лікування, стосовно даних групи порівняння. При цей показник вірогідно не відрізнявся у дослідних групах як до, так і після запропонованого лікування. Рівень прогестерону на 21-23 день МЦ у першій і другій дослідних групах також був вірогідно вищий як до, так і після лікування, стосовно даних групи порівняння. При цьому модифікована схема лікування зумовлювала вірогідне підвищення рівня прогестерону в 1,45 рази стосовно даних до лікування. Варто відмітити найвище значення прогестерону в день тригера у першій дослідній групі, яке вірогідно перевищувало результати другої дослідної групи і групи порівняння. У той же час, концентрація естрадіолу в день тригера вірогідно не відрізнялася у дослідних групах та групі порівняння. Цей показник у першій і другій дослідних групах був вірогідно вищий до лікування відповідно на 32,70 % та 26,72 %, стосовно даних групи порівняння. Призначення модифікованої схеми лікування призводило до вірогідного зниження концентрації естрадіолу на 24,32 % проти його значень до корекції. Варто також відмітити, що рівень естрадіолу у другій групі з модифікованою схемою лікування був також вірогідно нижчий даних першої групи з стандартною терапією на 17,46 %. Концентрація тестостерону у першій і другій дослідних групах була вірогідно вища як до (відповідно на 107,00 % та 131,50 %), так і після (відповідно на 127,68 % та 90,40 %) лікування, стосовно даних групи порівняння. При модифікованій схемі терапії рівень тестостерону був вірогідно нижчий, стосовно стандартної схеми лікування (табл. 4.12).

Таблиця 4.12 – Концентрація статевих гормонів та співвідношення ЛГ/ФСГ в пацієток із безпліддям на тлі СПКЯ та хронічного ендометриту залежно від схеми лікування

Показник	Перша група (n=43), стандартна схема лікування	Друга група (n=62), модифікована схема лікування	Третя група порівняння (n=35), (чоловічий фактор безпліддя)	P
1	2	3	4	5
АМГ, нмоль/л до лікування	6,94 ± 2,21	6,34 ± 1,28	2,25 ± 0,24	p ₁₋₂ =0,105; p ₁₋₃ <0,001*; p ₂₋₃ <0,001*
АМГ, нмоль/л після лікування	6,70 ± 2,18	6,11 ± 1,29	2,04 ± 0,30	p ₁₋₂ =0,115; p ₁₋₃ <0,001*; p ₂₋₃ <0,001*
ФСГ на 2–3 день МЦ, МО/л до лікування	5,83 ± 1,17	5,31 ± 1,33	7,62 ± 0,93	p ₁₋₂ =0,069; p ₁₋₃ <0,001*; p ₂₋₃ <0,001*
ФСГ на 2–3 день МЦ, МО/л після лікування	5,68 ± 1,13	7,11 ± 1,03 #	7,20 ± 1,35	p ₁₋₂ <0,001*; p ₁₋₃ <0,001*; p ₂₋₃ =0,916
ЛГ на 2–3 день МЦ, МО/л до лікування	11,81 ± 2,28	12,50 ± 1,78	8,11 ± 0,71	p ₁₋₂ =0,119; p ₁₋₃ <0,001*; p ₂₋₃ <0,001*
ЛГ на 2–3 день МЦ, МО/л після лікування	10,50 ± 1,93	9,84 ± 1,81 #	7,28 ± 1,27	p ₁₋₂ =0,115; p ₁₋₃ <0,001*; p ₂₋₃ <0,001*
Співвідношення ЛГ/ФСГ до лікування	2,10 ± 0,56	2,56 ± 1,07	1,06 ± 0,10	p ₁₋₂ =0,008*; p ₁₋₃ <0,001*; p ₂₋₃ <0,001*
Співвідношення ЛГ/ФСГ після лікування	1,91 ± 0,49	1,42 ± 0,36 #	1,02 ± 0,13	p ₁₋₂ <0,001*; p ₁₋₃ <0,001*; p ₂₋₃ <0,001*

Продовження таблиці 4.12

1	2	3	4	5
Пролактин на 2-3 день МЦ, мкг/л до лікування	12,98 ± 1,81	14,55 ± 2,24	9,81 ± 3,41	p ₁₋₂ =0,004*; p ₁₋₃ <0,001*; p ₂₋₃ <0,001*
Пролактин на 2-3 день МЦ, мкг/л після лікування	13,67 ± 3,29	12,47 ± 3,23	10,35 ± 3,17	p ₁₋₂ =0,144; p ₁₋₃ <0,001*; p ₂₋₃ =0,006*
Прогестерон на 21-23 день МЦ, нг/л до лікування	13,03 ± 1,97	12,64 ± 2,18	15,09 ± 1,54	p ₁₋₂ =0,586; p ₁₋₃ <0,001*; p ₂₋₃ <0,001*
Прогестерон на 21-23 день МЦ, нг/л після лікування	14,17 ± 0,65	18,38 ± 2,69 #	16,16 ± 1,95	p ₁₋₂ <0,001*; p ₁₋₃ <0,001*; p ₂₋₃ <0,001*
Прогестерон в день тригера, нг/л	1,21 ± 0,51	0,95 ± 0,46	0,85 ± 0,36	p ₁₋₂ =0,012*; p ₁₋₃ =0,002*; p ₂₋₃ =0,578
Естрадіол в день тригера, пг/л	1955,59 ± 763,23	1847,13 ± 714,93	1579,05 ± 636,30	p ₁₋₂ =0,723; p ₁₋₃ =0,053; p ₂₋₃ =0,176
Естрадіол на 2-3 день МЦ, пг/л до лікування	28,85 ± 4,15	27,55 ± 2,52	21,74 ± 2,00	p ₁₋₂ =0,299; p ₁₋₃ <0,001*; p ₂₋₃ <0,001*
Естрадіол на 2-3 день МЦ, пг/л після лікування	26,03 ± 2,73	22,16 ± 2,71 #	23,87 ± 2,08	p ₁₋₂ <0,001*; p ₁₋₃ =0,053; p ₂₋₃ =0,058
Тестостерон, нмоль/л до лікування	4,14 ± 1,64	4,63 ± 1,02	2,00 ± 0,56	p ₁₋₂ =0,084; p ₁₋₃ <0,001*; p ₂₋₃ <0,001*
Тестостерон, нмоль/л після лікування	4,03 ± 1,32	3,37 ± 1,42	1,77 ± 0,52	p ₁₋₂ =0,048*; p ₁₋₃ <0,001*; p ₂₋₃ <0,001*
Примітка 1. * – статистично достовірні результати. Примітка 2. # – відмінності між рівнем гормонів до лікування і після лікування.				

Отже, модифікована схема лікування, яка включала вітамінний комплекс «FT 500 Plus» препарат альфа-ліпоєвої кислоти, PRP-терапію

ендометрія та інфузію Ліпофундину – на 2-3 день менструального циклу та в день кріоембріотрансферу, зумовлює вірогідне підвищення концентрації ФСГ та прогестерону і, відповідно, зниження рівнів ЛГ, естрадіолу та співвідношення ЛГ/ФСГ.

Призначення модифікованої схеми лікування, на відміну від стандартної схеми, призводить до підвищення концентрації ФСГ (на 25,8 %) та прогестерону на 21-23 день МЦ (на 29,71 %), а також до зниження співвідношення ЛГ/ФСГ (на 34,57 %), рівня прогестерону в день тригера (на 29,71 %), концентрації естрадіолу (на 17,46 %) та тестостерону (на 19,58 %).

4.4 Вплив модифікованої схеми лікування у протоколах екстракорпорального запліднення у жінок із безпліддям на фоні синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту

Аналіз показників гормонального фону пацієток, включених у дослідженнях, показав вірогідно вищі значення естрадіолу на 27,63 % у хворих першої групи за умови стандартного лікування, стосовно групи порівняння. При цьому, у групі хворих з поєднанням СПКЯ та ХЕ концентрація естрадіолу вірогідно не відрізнялася за умови стандартної і модифікованої схем лікування (табл. 4.13). Рівень прогестерону вірогідно не відрізнявся у хворих дослідних груп як між собою, так і стосовно даних групи порівняння (табл. 4.13).

Аналіз проведеної терапії пацієткам із безпліддям на тлі синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту показав, що початкова доза рФСГ та тривалість введення ант-ГнРГ "Оргалутран" були вірогідно вищі у групі з стандартною схемою лікування стосовно даних другої групи (відповідно, на 7,28 % та 10,19 %) та групи порівняння (відповідно, на 10,59 % та 15,22 %). Варто відмітити, що інші показники (кількість днів стимуляції та загальна доза гонадотропінів на стимуляцію) вірогідно не залежали від

стандартної та модифікованої схем лікування, а також вірогідно не відрізнялися від результатів групи порівняння (табл. 4.14).

Таблиця 4.13 – Рівні естрогену та прогестерону у пацієток із безпліддям на тлі синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту за умови корекції

Групи	Естрадіол, пг/л	Прогестерон, нг/л
Перша група (n=43), СПКЯ +ХЕ (стандартна схема лікування)	2111,0 (1587,0; 2603,0)	0,8 (0,3; 1,4)
Друга група (n=62), СПКЯ +ХЕ (модифікована схема лікування)	2010,7 (1403,2; 2423,5)	0,6 (0,2; 1,2)
Третя група (n=35), чоловічий фактор безпліддя (група порівняння)	1654,0 (904,0; 2031,0)	0,9 (0,4; 1,2)
Критерій Краскела-Уолліса, р	H=8,70; p=0,013*	H=2,53; p=0,308
	p ₁₋₂ =0,781; p ₁₋₃ =0,011*; p ₂₋₃ =0,111	-
Примітка. * – статистично достовірні результати.		

Таблиця 4.14 – Характеристика терапії пацієток із безпліддям на тлі синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту

Показник	Перша група (n=43), стандартна схема лікування	Друга група (n=62), модифікована схема лікування	Третя група порівняння (n=35), (чоловічий фактор безпліддя)	Тест Тьюкі
1	2	3	4	5
Початкова доза рФСГ (МО)	218,02 ±19,91	203,23 ±24,58	197,14 ±33,63	p ₁₋₂ =0,011*; p ₁₋₃ =0,001*; p ₂₋₃ =0,508

Продовження таблиці 4.14

1	2	3	4	5
Кількість днів стимуляції	10,30 ±0,83	9,89 ±0,89	10,34 ±1,28	$p_{1-2}=0,085$; $p_{1-3}=0,982$; $p_{2-3}=0,073$
Загальна доза гонадотропінів на стимуляцію	2194,77 ±320,60	2014,52 ±423,89	2114,29 ±462,34	$p_{1-2}=0,065$; $p_{1-3}=0,658$; $p_{2-3}=0,475$
Тривалість введення ант-ГнТР "Оргалутран" 0.5 п/ш	5,30 ±0,56	4,81 ±0,83	4,60 ±0,77	$p_{1-2}=0,002^*$; $p_{1-3}<0,001^*$; $p_{2-3}=0,385$
Примітка. * – статистично достовірні результати.				

При оцінці результатів індукції суперовуляції у пацієток із безпліддям на тлі синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту за умови стандартного лікування вірогідно вищими, стосовно групи порівняння, виявлялися кількість фолікулів (на 172,34 %), кількість отриманих ооцитів (на 151,65 %), кількість МІІ (зрілі ооцити) (на 121,54 %), кількість МІ (незрілі форми ооцитів) ($1,67 \pm 0,99$), кількість GV (глибоко незрілі ооцити) (на 317,50 %) та кількість deg (дегенеративні ооцити) (на 365,00 %). Така ж тенденція відмічена у хворих на поєднаний перебіг СПКЯ та ХЕ за умови модифікованої схеми терапії, зокрема, вірогідно вищими, стосовно групи порівняння, виявлялися кількість фолікулів (на 165,98 %), кількість отриманих ооцитів (на 164,60 %), кількість МІІ (на 137,82 %), кількість МІ (на 302,60 %), кількість GV (на 282,50 %) та кількість deg (на 295,00 %), (табл. 4.15). Варто відмітити, що дані показники протоколу стимуляції пацієток із безпліддям на фоні СПКЯ та ХЕ вірогідно не залежали від стандартної та модифікованої схем лікування. Також встановлено, що товщина ендометрія в день перенесення ембріонів у другій дослідній групі була вірогідно вища на 26,39 % стосовно досліджуваного показника в першій групі та на 13,60 % – у групі порівняння (табл. 4.15).

Таблиця 4.15 – Показники протоколу стимуляції пацієнок із безпліддям на тлі синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту залежно від схеми лікування (Mean±SD)

Показник	Перша група (n=43), стандартна схема лікування	Друга група (n=62), модифікована схема лікування	Третя група порівняння (n=35), (чоловічий фактор безпліддя)	Тест Тьюкі
Товщина ендометрія, мм	8,26 ± 0,99	10,44 ± 2,68	9,19 ± 1,25	p ₁₋₂ <0,001*; p ₁₋₃ =0,094; p ₂₋₃ =0,008*
Кількість фолікулів	30,42 ± 7,38	29,71 ± 7,35	11,17 ± 1,69	p ₁₋₂ =0,844; p ₁₋₃ <0,001*; p ₂₋₃ <0,001*
Кількість отриманих ооцитів	23,58 ± 7,09	24,76 ± 7,03	9,37 ± 1,57	p ₁₋₂ =0,601; p ₁₋₃ <0,001*; p ₂₋₃ <0,001*
Кількість МІ (Зрілі ооцити)	17,28 ± 5,84	18,55 ± 6,36	7,80 ± 1,66	p ₁₋₂ =0,462; p ₁₋₃ <0,001*; p ₂₋₃ <0,001*
Кількість МІ (Незрілі форми ооцитів)	2,77 ± 1,32	3,10 ± 1,36	0,77 ± 0,49	p ₁₋₂ =0,842; p ₁₋₃ <0,001*; p ₂₋₃ <0,001*
Кількість GV (Глибоко незрілі ооцити)	1,67 ± 0,99	1,53 ± 1,04	0,40 ± 0,50	p ₁₋₂ =0,715; p ₁₋₃ <0,001*; p ₂₋₃ <0,001*
Кількість deg (Дегенеративні ооцити)	1,86 ± 1,39	1,58 ± 0,97	0,40 ± 0,50	p ₁₋₂ =0,361; p ₁₋₃ <0,001*; p ₂₋₃ <0,001*
Примітка. * – статистично достовірні результати.				

При аналізі особливостей запліднення встановлено, що за умови стандартної схеми лікування у хворих на коморбідність СПКЯ та ХЕ вірогідно вищими були кількість запліднених клітин нормальної форми (2PN) (в 2,15 рази), кількість незапліднених ооцитів (в 3,03 рази), вихід бластоцист

(в 1,79 рази) та кількість клітин високого класу (в 2,03 рази) стосовно показників групи порівняння. У хворих на поєднаний перебіг СПКЯ та ХЕ за умови модифікованої схеми лікування встановлено вірогідно вищу кількість запліднених клітин нормальної форми (в 2,30 рази), кількість незапліднених ооцитів (в 3,12 рази), кількість ооцитів, які ненормально запліднилися (1PN) (в 3,05 рази), кількість ооцитів, які ненормально запліднилися (3PN) (в 2,38 рази), вихід бластоцист (в 1,94 рази) та кількість клітин високого класу (в 2,17 рази) стосовно показників групи порівняння. Варто відмітити, що при зіставленні у пацієток досліджуваних груп показники не залежали від проведеного лікування (табл. 4.16).

Таблиця 4.16 – Показники протоколу стимуляції пацієток із безпліддям на тлі синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту залежно від схеми лікування (Mean±SD)

Показник	Перша група (n=43), стандартна схема лікування	Друга група (n=62), модифікована схема лікування	Третя група порівняння (n=35), (чоловічий фактор безпліддя)	Тест Тьюкі
1	2	3	4	5
К-ть запліднених клітин нормальної форми (2PN)	14,16 ± 5,39	15,18 ± 6,02	6,60 ± 1,56	p ₁₋₂ =0,571; p ₁₋₃ <0,001*; p ₂₋₃ <0,001*
Кількість незапліднених ооцитів	1,91 ± 0,92	1,97 ± 1,02	0,63 ± 0,55	p ₁₋₂ =0,938; p ₁₋₃ <0,001*; p ₂₋₃ <0,001*
Кількість ооцитів, які ненормально запліднилися (1PN)	0,58 ± 0,93	0,61 ± 0,84	0,20 ± 0,41	p ₁₋₂ =0,988; p ₁₋₃ =0,084; p ₂₋₃ =0,035*

Продовження таблиці 4.16

1	2	3	4	5
Кількість ооцитів, які ненормально запліднилися (ЗРН)	0,63 ± 0,76	0,81 ± 0,79	0,34 ± 0,48	p ₁₋₂ =0,417; p ₁₋₃ =0,184; p ₂₋₃ =0,006*
Вихід бластоцист	7,53 ± 3,35	8,13 ± 3,62	4,20 ± 1,84	p ₁₋₂ =0,614; p ₁₋₃ <0,001*; p ₂₋₃ <0,001*
Кількість клітин високого класу	6,16 ± 2,93	6,56 ± 3,36	3,03 ± 1,50	p ₁₋₂ =0,760; p ₁₋₃ <0,001*; p ₂₋₃ <0,001*
Примітка. * – статистично достовірні результати.				

Аналіз кількості ооцитів у жінок дослідних груп стосовно групи порівняння показав вірогідні відмінності (табл. 4.17). Так, у групі хворих на коморбідність СПКЯ та ХЕ за умови стандартної та модифікованої схем лікування переважали жінки, в яких у результаті КОС отримано 21-30 ооцитів (відповідно 44,19 % та 58,06 % жінок), тоді як у групі порівняння переважали жінки (80,00 %), в яких отримано 0-10 ооцитів. Варто відмітити, що 11-20 ооцитів отримано у 37,21 % хворих при стандартному лікуванні, у 27,42 % при модифікованій схемі терапії та у 20,00 % – у групі порівняння. Проведена КОС у пацієток із безпліддям на тлі СПКЯ та ХЕ за умови стандартної та модифікованої схем лікування може приводити до отримання 31-40 ооцитів (відповідно у 13,95 % та 8,06 % жінок) та понад 40 ооцитів (відповідно у 4,65 % та 6,45 % жінок).

Варто відмітити, що проведена КОС пацієткам з безпліддям на фоні поєданого СПКЯ та ХЕ першої та другої дослідних груп зумовлювала розвиток СГЯ 1 ступеня, відповідно, у 4,65 % та 1,61 % жінок, що не відрізнялося від результатів групи порівняння (табл. 4.18). Варто зазначити, що серед 62 жінок другої групи, яким запропонована модифікована схема лікування, у 61 жінки не розвивався СГЯ.

Таблиця 4.17 – Розподіл пацієток із безпліддям на тлі синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриду залежно від кількості отриманих ооцитів

Кількість отриманих ооцитів	Перша група (n=43), стандартна схема лікування		Друга група (n=62), модифікована схема лікування		Третя група порівняння (n=35), (чоловічий фактор безпліддя)		χ^2 , p
	n	% (95 % ДІ)	n	% (95% ДІ)	n	% (95% ДІ)	
0-10 ооцитів	0	0	0	0	28	80,00 (53,16; 100,00)	$\chi^2=112,61$; p<0,001*
11-20 ооцитів	16	37,21 (21,27; 60,43)	17	27,42 (15,97; 43,90)	7	20,00 (8,04; 41,21)	
21-30 ооцитів	19	44,19 (26,60; 69,00)	36	58,06 (40,67; 80,39)	0	0	
31-40 ооцитів	6	13,95 (5,12; 30,37)	5	8,06 (2,62; 18,82)	0	0	
Більше 40 ооцитів	2	4,65 (0,56; 16,80)	4	6,45 (1,76; 16,52)	0	0	

Примітка. * – статистично достовірні результати.

Таблиця 4.18 – Характеристика пацієток із безпліддям на тлі синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту, залежно від СГЯ

Ступені СГЯ	Перша група (n=43), стандартна схема лікування		Друга група (n=62), модифікована схема лікування		Третя група порівняння (n=35), (чоловічий фактор безпліддя)		χ^2 , p
	n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)	
0	41	93,35 (68,42; 100,00)	61	98,39 (75,26; 100,00)	34	97,14 (67,27; 100,00)	$\chi^2=0,84$; p=0,656
1	2	4,65 (0,56; 16,80)	1	1,61 (0,04; 8,99)	1	2,86 (0,07; 15,92)	

Результативність ЕКЗ оцінювали за рядом показників. При зіставленні даних у дослідних групах, а також стосовно групи порівняння вірогідно не відрізнялися частота настання вагітностей, кількість досягнутих клінічних вагітностей, в тому числі багатоплідних вагітностей. При цьому у другій групі, де була запропонована модифікована схема лікування, кількість досягнутих клінічних вагітностей була на 7,42 % вищою, стосовно першої групи при стандартному лікуванні. Варто також звернути увагу на нижчу частоту перерваних вагітностей у пацієток другої групи (18,75 %) у порівнянні з результатами першої групи (21,05 %). Встановлено високу частоту пологів у пацієток першої (39,53 %) та другої (41,94 %) дослідних груп за умови досягнутих клінічних вагітностей, що було у відсотковому значенні зіставимо з показником групи порівняння. Варто зазначити переважання термінових пологів над передчасними як у дослідних групах, так і в групі порівняння. Пологи природними пологовими шляхами зареєстровані у 52,94 % жінок першої групи, 57,69 % жінок – другої групи та 53,85 % жінок групи порівняння, що перевищувало кількість пологів шляхом кесаревого розтину (табл. 4.19).

Таблиця 4.19 – Характеристика результатів вагітності у пацієнок із безпліддям на тлі синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту, залежно від схеми лікування

Показник	Перша група (n=43), стандартна схема лікування		Друга група (n=62), модифікована схема лікування		Третя група порівняння (n=35), (чоловічий фактор безпліддя)		χ^2 , p
	n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)	
Вагітність	23	53,49 (33,91; 80,26)	36	58,06 (40,67; 80,39)	20	57,14 (34,90; 88,25)	$\chi^2=0,23$; p=0,893
Клінічні вагітності	19	44,19 (26,60; 69,00)	32	51,61 (35,30; 72,86)	16	45,71 (26,13; 74,24)	$\chi^2=0,65$; p=0,724
Багатоплідні вагітності	3	15,79 (3,26; 46,14)	5	15,63 (5,07; 36,46)	3	18,75 (3,87; 54,80)	$\chi^2=0,08$; p=0,959
Перервані вагітності	4	21,05 (5,74; 53,90)	6	18,75 (6,88; 40,81)	2	12,50 (1,51; 45,15)	$\chi^2=0,46$; p=0,793
Пологи	17	39,53 (23,03; 63,30)	26	41,94 (27,39; 61,45)	13	37,14 (19,78; 63,52)	$\chi^2=0,22$; p=0,896
Передчасні пологи	2	11,76 (1,42; 42,50)	2	7,69 (0,93; 27,78)	1	7,69 (0,20; 42,86)	$\chi^2=0,24$; p=0,886
Термінові пологи	15	88,24 (49,38; 100,00)	24	92,31 (59,14; 100,00)	12	92,31 (47,70; 100,00)	$\chi^2=0,24$; p=0,886
Пологи шляхом кесаревого розтину	8	47,06 (20,32; 92,72)	11	42,31 (21,12; 75,70)	6	46,15 (16,94; 100,00)	$\chi^2=0,11$; p=0,947
Пологи природними пологовими шляхами	9	52,94 (24,21; 100,00)	15	57,69 (32,29; 95,15)	7	53,85 (21,65; 100,00)	$\chi^2=0,11$; p=0,947

Примітка. * – статистично достовірні результати.

На основі результатів, наведених у розділі 4, можна зробити наступні висновки:

1. Модифікована схема лікування безпліддя на фоні синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту, яка включає препарат інозитолу та альфа-ліпоєвої кислоти в прегравідарній підготовці, PRP-терапію порожнини матки та інфузію ліпофундину в день переносу ембріонів, вірогідно підвищує концентрації ФСГ (на 25,8 %) та прогестерону на 21-23 день МЦ (на 29,71 %), а також до знижує співвідношення ЛГ/ФСГ (на 34,57 %), рівень прогестерону в день тригера (на 29,71 %), концентрацію естрадіолу (на 17,46 %) та тестостерону (на 19,58 %) стосовно стандартної схеми лікування.

2. У пацієток із СПКЯ та хронічним ендометритом після проведення стандартної протизапальної терапії за модифікованою нами схемою, яка включає препарат інозитолу та альфа-ліпоєвої кислоти в прегравідарній підготовці, PRP-терапію порожнини матки та інфузію ліпофундину на 2-3 день менструального циклу та в день перенесення ембріонів протягом 2-4 місяців нами встановлено різке зменшення проявів хронічного ендометриту. Гістологічне дослідження ендометрія із проявами стромально-аденоматозних поліпів візуалізувало зниження ознак проліферації цитогенної стромы, зменшення периваскулярного набряку та еритродіapedезів. Кількість залозистих елементів та розміри залоз також зменшувались. Імуногістохімічне дослідження не встановило наявності плазмоцитів в цитогенній стромі та базальних мембранах залоз, що свідчить про відсутність класичного хронічного ендометриту.

3. У результаті стимуляції суперовуляції у пацієток із безпліддям на тлі СПКЯ та хронічного ендометриту за умови модифікованої схеми терапії, вірогідно вищими, стосовно групи порівняння, виявляються кількість фолікулів (на 165,98 %), отриманих ооцитів (на 164,25 %), кількість МІІ (на 137,82 %), кількість МІ (на 302,60 %), кількість GV (на 282,50 %) та кількість deg (на 295,00), а також кількість запліднених клітин нормальної форми (в

2,30 рази), кількість незапліднених ооцитів (в 3,12 рази), кількість ооцитів, які ненормально запліднилися (1PN) (в 3,05 рази), кількість ооцитів, які ненормально запліднилися (3PN) (в 2,38 рази), вихід бластоцист (в 1,94 рази) та к-ть клітин високого класу (в 2,17 рази).

4. У пацієнок із СПКЯ та хронічним ендометритом застосування стандартної протизапальної терапії за модифікованою нами схемою, яка включає препарат інозитулу та альфа-ліпоєвої кислоти в прегравідарній підготовці, PRP-терапію порожнини матки та інфузію ліпофундину в день переносу ембріонів, сприяє збільшенню досягнутих клінічних вагітностей, зменшенню частоти перерваних вагітностей та зростанню відсотку термінових пологів.

Результати, що наведено у розділі, опубліковані у наукових працях автора [265–269].

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження останніх років показують, що 30 % причин безпліддя у жінок пов'язані з порушенням овуляції, серед яких найпоширенішим захворюванням є СПКЯ [8]. Palomba S. припускає, що зниження репродуктивного потенціалу при СПКЯ може бути пов'язане з впливом на дозрівання ооцитів, ембріонів та порушенням функції ендометрія, а також наявністю супутніх захворювань, пов'язаних з безпліддям [9]. Є відомості про зміни запального характеру в ендометрії при СПКЯ, які призводять до порушень росту яйцеклітин та овуляції [10,11], проте, дотепер не встановлено, наскільки характерним є ХЕ при СПКЯ, хоча специфічність клінічних його проявів при СПКЯ, зокрема, зменшення тривалості менструального циклу, дозволяє розглядати цей предиктор як діагностично значущий [12]. Варто зазначити, що у більшості випадків ХЕ протікає безсимптомно або з порушеннями, такими як аномальна маткова кровотеча, диспареунія, тазовий біль та лейкорея [95, 96]. Крім того, ХЕ не можна ідентифікувати за допомогою ультразвукового дослідження через відсутність специфічних ультразвукових маркерів [97]. Тому, ХЕ часто встановлюють випадково під час діагностичного дослідження різних гінекологічних захворювань, включаючи маткові кровотечі, безпліддя або хронічний тазовий біль [98]. Серед гінекологічних хворих ХЕ виявляють у 3-14 % жінок [99], у 75% випадків ХЕ може поєднуватись з іншими захворюваннями органів малого тазу, такими як зовнішній генітальний ендометріоз, гіперпластичні процеси ендометрія, міома матки, спайковий процес [100]. У хворих із невиношуванням вагітності ХЕ діагностують у 33,5-86,7 % жінок [101]. За даними українських дослідників, епідеміологія ХЕ в Україні є недостатньо висвітленою з середнім коливанням 10 % у популяції жінок, що проходили хірургічне лікування з приводу

доброякісних гінекологічних захворювань і 0,2-46 % у жінок з безпліддям [102, 103].

Патофізіологічно, підвищений рівень естрогенів (без протилежних ефектів прогестерону за відсутності овуляції), гіперінсулінемія, підвищений рівень вільного IGF-I та андрогенів, а також ожиріння, ймовірно, сприяють дисфункції ендометрія, безпліддю, збільшенню частоти викиднів, гіперплазії ендометрія та поширеного раку ендометрія у жінок із СПКЯ [11, 138].

Крім того, нещодавно дослідники повідомили про запальне середовище в ендометрії при СПКЯ з підвищеним профілем запалення в проліферативній фазі та зниженим припливом природних клітин-кілерів у матку на пізній секреторній фазі. Це, імовірно, також сприятиме безпліддю, підвищенню поширеності ускладнень вагітності та раку ендометрія у жінок з СПКЯ [139-144].

Узагальнюючи аналіз літературних джерел можна стверджувати про значну роль як СПКЯ, так і ХЕ у порушенні процесів імплантації як одну із основних причин безпліддя та невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій.

На першому етапі дослідження було проведено оцінку ефективності лікування ендокринного безпліддя за допомогою екстракорпорального запліднення відповідно до мети та поставлених завдань. Зроблено ретроспективний аналіз медичних карт 140 пацієток з СПКЯ та ХЕ, які були поділені на 3 групи. Першу досліджувану групу склали 52 жінки з ендокринним безпліддям на тлі СПКЯ, а другу – 58 жінок з ендокринним безпліддям на фоні СПКЯ та ХЕ, а також 30 жінок із чоловічим фактором безпліддя, які склали групу порівняння (контроль).

Проведено порівняльний аналіз загальноклінічних показників пацієток з ендокринним безпліддям на тлі СПКЯ та коморбідністю СПКЯ та ХЕ. Проаналізовано отримані результати ефективності коротких протоколів ЕКЗ з антагоністом ГнРГ у цих пацієток, такі як характеристика фолікулогенезу,

отриманих ооцитів та ембріонів, клінічні результати настання вагітності та пологів. Це дозволило в подальшому визначити пріоритетні методи підготовки пацієнок дослідних груп до кріопротоколу з метою реалізації їх репродуктивної функції.

У дослідних групах з СПКЯ незалежно від наявності супутнього ХЕ початок менструацій вірогідно частіше відмічали після 15-ти років з тривалістю менструального циклу понад 36 днів та переважанням олігоменореї. У жінок дослідних груп встановлено нерегулярний менструальний цикл (у групі з СПКЯ у 84,62 % жінок та у групі з СПКЯ та ХЕ – у 79,31 % жінок), що вірогідно відрізнялося від даних групи порівняння, що узгоджується з результатами інших науковців [270]. Варто зазначити, що за даними літератури, у жінок з СПКЯ порушення менструальної та овуляторної функцій виявляють у близько 50 % [271]. Ряд авторів пов'язують олігоовуляцію зі збільшенням тривалості менструального циклу понад 35 днів [260].

Отримані клініко-анамнестичні відмінності у жінок із безпліддям на фоні СПКЯ та ХЕ, відносно пацієнок із СПКЯ, свідчать про високу частоту захворюваності на патологію сечостатевої системи з переважанням циститу, уретриту, гідросальпінксу, хронічного сальпінгофориту та кольпіту різної етіології; серед інфекційних патогенів піхви вірогідно більший відсоток жінок з виявленими *Ureaplasma urealyticum*, *parvum* (25,86 %) та *Chlamydia trachomatis* (20,69 %). За даними дослідників, патогенез хронічного ендометриту пов'язаний з якісною та кількісною зміною мікробіому ендометрія, з аномальним розмноженням різних типів мікроорганізмів, переважно грамнегативних і внутрішньоклітинних бактерій (наприклад, *Enterococcus faecalis*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, *Chlamydia*, *Escherichia coli* та *Streptococcus spp.*) [104], що підтверджується отриманими нами результатами.

Клінічна картина хронічних запальних захворювань у пацієнок досліджуваних груп включала безсимптомний перебіг, хронічні тазові болі,

порушення менструального циклу та статевої функції, а також патологічні вагінальні виділення. Варто відмітити, що за результатами інших досліджень, у більшості випадків ХЕ протікає безсимптомно або з легкими порушеннями, такими як аномальна маткова кровотеча, диспареунія, тазовий біль та лейкорейя [95, 96]. У пацієнок із безпліддям на тлі СПКЯ та хронічного ендометриту у структурі гінекологічних захворювань переважали ектопія шийки матки (36,21 %) та ПСШ (27,59 %), найменше число пацієнок виявлено з міомами матки (8,62 %).

Аналіз анамнестичних даних жінок з безпліддям на тлі СПКЯ та ХЕ, які були включені у дослідження, вказує на попередні спроби стимуляції овуляції клостилбегітом, внутрішньоматкові інсемінації та екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ) в анамнезі. Так, жінкам з СПКЯ та поєднанням СПКЯ та ХЕ вірогідно частіше проводили стимуляцію овуляції клостилбегітом, стосовно групи порівняння. Найменше число внутрішньоматкових інсемінацій в анамнезі зафіксовано у жінок з поєднаним перебігом СПКЯ та ХЕ, тоді як частота ЕКЗ не залежала від етіологічної причини безпліддя. Дані Kowalska I. та співавт. вказують також на те, що у хворих на СПКЯ консервативна терапія із застосуванням стимуляторів фолікулогенезу виявляється достатньо ефективною у 50–60 % випадків, навіть до 80 % [272].

За даними українських науковців, в основному для відновлення фертильності у хворих на СПКЯ використовують ДРТ [6, 273]. При структурній характеристиці методик ДРТ встановлено переважання у дослідних групах з СПКЯ та коморбідністю СПКЯ і ХЕ методу ICSI (відповідно 92,31 % та 89,66 %) та кріоембріотрансферу (в обох групах 100 %) з ембріотрансфером 2 ембріонами (відповідно 65,38 % та 63,79 %). Варто зазначити, що такі ж методики ДРТ переважали у групі порівняння, що співставимо з результатами дослідження Okohue J.E. та співавт. [274].

Жінки із СПКЯ, які потребують IVF та ICSI, мають значно підвищений ризик розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників (СГЯ) через надмірну

відповідь на стимуляцію ФСГ. Тому, виникає запитання, якому протоколу слід надавати перевагу. Низкою досліджень зроблено висновок про те, що антагоністи ГнРГ та тригер агоніст ГнРГ знижують частоту СГЯ порівняно із протоколами з агоністом, але не зумовлюють різниці в частоті живонародження та частоті клінічної вагітності [228, 230, 231]. Тому, в дослідження були включені жінки, яким застосовували короткі протоколи ЕКЗ з антагоністом ГнРГ.

При оцінці результатів стимуляції суперовуляції у пацієток досліджуваних груп виявлено вірогідно вищу тривалість стимуляції овуляції у пацієток із поєднаним перебігом СПКЯ та хронічного ендометриту, стосовно групи із СПКЯ. При цьому, як початкова доза рФСГ, так і загальна доза гонадотропінів у пацієток досліджуваних груп не залежала від коморбідності СПКЯ та хронічного ендометриту, а також статистично не відрізнялася від групи порівняння. Такі ж дані отримані низкою інших дослідників [282]. Варто зазначити, що тривалість введення антагоністу ГнРГ була найбільшою у хворих на поєднаний перебіг СПКЯ та хронічного ендометриту і вірогідно відрізнялася від тривалості його введення у пацієток із СПКЯ та у групі порівняння. Ряд досліджень також встановили переваги використання антагоніста ГнРГ перед протоколами з агоністами ГнРГ [275-277]. У метааналізі Kosmas I.P. та колег було виявлено, що тривалість стимуляції овуляції яєчників була значно вищою у жінок, які отримували ант-ГнРГ [278].

Нами встановлено, що у хворих з СПКЯ вірогідно вищими, стосовно групи порівняння, виявлялися кількість фолікулів, кількість отриманих ооцитів, кількість МІІ (зрілі ооцити), кількість МІ (незрілі форми ооцитів), кількість GV (глибоко незрілі ооцити) та кількість deg (дегенеративні ооцити). Така ж тенденція відмічена у хворих на поєднаний перебіг СПКЯ та ХЕ. Варто відмітити, що Park C.W. та колеги рекомендують раннє введення антагоніста ГнРГ, яке зменшує вплив лютеїнізуючого гормону та естрадіолу на ранній

фолікулярній фазі під час контрольованої овуляторної стимуляції та може підвищити вихід яйцеклітин [279].

Одне з попередніх досліджень показало, що оптимальна кількість ооцитів для живонародження була від 6 до 15 у молодих пацієток віком до 35 років [280], що співставимо з даними групи порівняння, тоді як кількість ооцитів при СПКЯ становила $25,25 \pm 7,09$ та при СПКЯ+ХЕ – $23,40 \pm 5,26$. Дослідники зазначають, що оптимальна кількість ооцитів, отриманих у жінок у віці від 35 до 40 років, становить від 10 до 14, що зумовлює високу частоту живонародження та супроводжується низьким рівнем СГЯ [281].

Встановлено найвищу частоту перерваних вагітностей серед досягнутих клінічних вагітностей у пацієток з коморбідністю СПКЯ та хронічного ендометриту. Ozelci R. та співавт. встановили, що додавання антагоніста ГнРГ у цикли КОС у жінок із СПКЯ призводить до зниження частоти передчасної лютеїнізації, але не покращує частоту вагітності [282], що підтверджується отриманими нами результатами. Варто відмітити, що частота пологів за умови досягнутих клінічних вагітностей при СПКЯ у відсотковому значенні була співставима з показником групи порівняння, тоді як при поєднанні СПКЯ та хронічного ендометриту пологи не наставали в результаті переривання на ранніх термінах вагітності, що стало одним з критеріїв на основі якого була сформована дана досліджувана група. При цьому, частота пологів у групі порівняння становила 40,0 %, що співставимо з даними Abuzeid M.I. та співавт. [283].

Ertunc D. та колегами не встановлено ефективності застосування антагоніста ГнРГ при КОС з метою вагітності у безплідних жінок із СПКЯ [284]. Це обумовило пошук нових, модифікованих схем лікування безпліддя в коротких протоколах ЕКЗ при коморбідності СПКЯ та ХЕ.

Серед різних факторів ризику невиношування вагітності, в тому числі й після ДРТ, важливе місце посідає хронічний ендометрит (ХЕ), який діагностується у 80 % таких жінок [285, 286]. Варто зазначити, що серед жінок

з верифікованим ХЕ у 60,4 % випадків діагностується безпліддя, у 37 % – невдалі спроби ЕКЗ та перенесення ембріонів в анамнезі [287]. Тому, при розробці схеми лікування ми враховували вплив як СПКЯ, так і ХЕ.

Для оцінки ефективності розробленої схеми лікування було проведено обстеження 140 пацієток з ендокринним безпліддям на фоні СПКЯ та хронічного ендометриту. Пацієтки були розділені на три клінічні групи залежно від схеми лікування безпліддя. Першу клінічну групу склали 43 жінки (30,71 %) із ендокринним безпліддям на фоні коморбідності СПКЯ та хронічного ендометриту, яким було запропоновано загальноприйняте лікування хронічного ендометриту та проведено відтермінований перенос ембріонів у кріоциклах через 2-4 місяці із використанням замісної гормональної терапії та в природньому циклі. Другу клінічну групу склали 62 жінки (44,29 %) із ендокринним безпліддям на фоні СПКЯ та хронічного ендометриту. Перед проведенням КОС, протягом 2 місяців, та після пункції фолікулів до ембріотрансферу пацієтки отримували комбіновану терапію вітамінним комплексом з інозитолом «FT 500 Plus» 1 пакетик 1 раз на добу та препарат Pelvidol (600 мг альфа-ліпоєвої кислоти та 241,2 мг магнію) у середньотерапевтичних дозах 1 таблетка 1 раз на добу протягом 2-4 місяців. Ці препарати використовували з метою прегравідарної підготовки в протоколах КОС та в комплексі лікування хронічного ендометриту.

У пацієнтів першої та другої групи із синдромом полікістозних яєчників морфологічно було виявлено прояви хронічного ендометриту за основними гістологічними проявами. Прояви хронічного ендометриту були підтверджені імуногістохімічним дослідженням, а саме маркерами запалення ендометрія CD138+, які верифікують плазмоцити в лімфоїдних інфільтратах.

Пацієткам було зроблено відтермінований кріоперенос, попередньо 2-4 місяці проводили лікування хронічного ендометриту за модифікованою нами схемою, яка додатково включала препарат альфа-ліпоєвої кислоти, PRP-терапію ендометрія, а також проводили інфузію Ліпофундину на 2-3 день

менструального циклу та в день кріоембріотрансферу. Кріопротокол проводили із використанням замісної гормональної терапії та в природньому циклі.

Контрольну групу (25,0%) склали 35 пацієток з безпліддям, пов'язаним із чоловічим фактором.

В останні роки вивчається роль інозитулу в фертильності жінок із СПКЯ, які потребують ДРТ [13,14]. Було показано, що введення інозитулу при СПКЯ покращує не лише метаболічні та гормональні параметри, а й фолікулогенез і якість ембріонів, збільшує вихід зрілих яйцеклітин після контрольованої овуляторної стимуляції [15]. Враховуючи вирішальну роль інсулінорезистентності та оксидативного стресу у патологічних механізмах СПКЯ, комбінація інозитулу та альфа-ліпоєвої кислоти є багатообіцяючим терапевтичним підходом без значного негативного впливу на жінок із СПКЯ [16]. Аналіз наукової літератури вказує на антиоксидантну та протизапальну дію альфа-ліпоєвої кислоти в гінекологічних та акушерських станах, зокрема, вона зменшує окиснювальний стрес і резистентність до інсуліну у жінок із СПКЯ [288]. Перспективним напрямком досліджень є призначення альфа-ліпоєвої кислоти пацієткам під час вагітності [289].

В свою чергу, ХЕ також впливає на імплантацію перенесених ембріонів під час циклів ЕКЗ/ICSI шляхом сповільнення дозрівання децидуальної оболонки, зменшуючи дію естрогену та прогестерону за рахунок запалення, яке може бути відповідальним за резистентність до статевих стероїдів [17,18], що потребує додаткових методів корекції. До сучасних потенційних методів лікування безпліддя у протоколах ДРТ відносять введення ліпідних емульсій та аутоплазми, збагаченої тромбоцитами [19, 20]. Тому, пацієткам було зроблено відтермінований кріоперенос з попереднім введенням альфа-ліпоєвої кислоти, PRP-терапії ендометрія та інфузією Ліпофундину в день кріоембріотрансферу. Інфузія ліпідної суспензії у пацієнтів з надмірною імунною активацією, яка характерна для ХЕ, знижує рівень цитокінів та

надмірну активацію NK-клітин матки за рахунок регуляції залучення та експресії прозапальних цитокінів [290]. Кріопротокол вели із використанням замісної гормональної терапії та в природньому циклі.

Внутрішньоматкова інфузія багаті тромбоцитами плазми (PRP) є новим підходом, який було запропоновано для лікування тонкого ендометрія [291]. PRP – це плазма крові, приготовлена зі свіжої цільної крові, збагаченої тромбоцитами. Вона збирається з периферичних вен і містить кілька факторів росту, таких як фактор росту ендотелію судин (VEGF), епідермальний фактор росту (EGF), фактор росту тромбоцитів (PDGF), трансформуючий фактор росту (TGF) та інші цитокіни, які стимулюють проліферацію та ріст, що може бути ефективним при лікуванні тонкого ендометрія в програмах ДРТ [292-294]. Вперше Chang Y. та співавт. повідомили про ефективність внутрішньоматкової інфузії PRP для росту ендометрія у жінок з тонким ендометрієм. Дослідники повідомили про належну відповідь на лікування у цих пацієнток, а про нормальну вагітність повідомлялося у 4 з 5 включених у дослідження жінок [291].

Усім пацієнткам здійснювали стимуляцію суперовуляції за допомогою рекомбінантного гонадотропіну – «Пурегон» з 2–3 дня менструального циклу. Коли фолікули досягали розміру 14-15 мм (в середньому на 5-7 дні протоколу, що залежало від реакції яєчників), щодня вводили 0,25 мг анти-ГнРГ «Оргалутран». Стимуляцію овуляції продовжували рекомбінантним ФСГ «Пурегон» до кінцевого дозрівання ооцитів (3 фолікули \geq 18 мм).

Тривалість КОС, введення доз препаратів та тригера овуляції визначали згідно з даними ультразвукового та гормонального моніторингу. Як тригер у першій і другій групах був використаний агоніст ГнРГ Диферелін (в дозі 0,2 мг/мл одноразово, через 12 годин препарат додатково вводили в дозі 0,1 мг/мл). В якості тригерів овуляції. у третій групі порівняння використовували тільки препарати хоріонічного гонадотропіну (Прегніл, Хоріомон, 10 000 Од).

Призначення модифікованої схеми лікування, на відміну від стандартної схеми, призводить до підвищення концентрації ФСГ (на 25,8 %) та прогестерону на 21-23 день МЦ (на 29,71 %), а також до зниження співвідношення ЛГ/ФСГ (на 34,57 %), рівня прогестерону в день тригера (на 29,71 %), концентрації естрадіолу (на 17,46 %) та тестостерону (на 19,58 %). За умови СПКЯ гіперінсулінемія змінює зсув ФСГ на ЛГ, перешкоджаючи дозріванню домінантного фолікула. Інсулін підвищує чутливість гранульозних клітин до ЛГ, тим самим збільшуючи виробництво андрогенів яєчниками. Це опосередковується стимуляцією цитохрому P450c17 α . Тека-клітини яєчників у жінок із СПКЯ також більш ефективні у виробленні тестостерону. Високий рівень інсуліну також перешкоджає овуляції, ймовірно, через шлях інозитулу [295]. Вважається, що інозитол може знижувати резистентність до інсуліну, покращувати функцію яєчників та знижувати рівень андрогенів у жінок із СПКЯ [296]. За даними Merviel P. та співавт., інозитол знижує рівень естрадіолу в день тригера овуляції, зменшує кількість фолікулів середнього розміру та збільшує кількість великих фолікулів (без збільшення загальної кількості отриманих ооцитів), що сприяє зниженню ризику гіперстимуляції яєчників [297].

Щодо альфа-ліпоєвої кислоти, яка має антиоксидантні та протизапальні властивості, наукові дослідження показали позитивний вплив при лікуванні безплідних жінок з СПКЯ та при хронічному ендометриті [298-300].

Аналіз проведеної терапії пацієнткам із безпліддям на тлі синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту показав, що початкова доза рФСГ та тривалість введення ант-ГнРГ "Оргалутран" були вірогідно вищі у групі з стандартною схемою лікування стосовно даних другої групи (відповідно, на 7,28 % та 10,19 %) та групи порівняння (відповідно, на 10,59 % та 15,22 %). Варто відмітити, що інші показники (кількість днів стимуляції та загальна доза гонадотропінів на стимуляцію) вірогідно не залежали від стандартної та модифікованої схем лікування, а також вірогідно не

відрізнялися від результатів групи порівняння. Згідно з узагальненими результатами дослідження інозитол підвищує чутливість полікістозних яєчників до гонадотропінів, що призводить до зниження необхідних доз ФСГ [301-303], що узгоджується з нашими даними.

При оцінці результатів індукції суперовуляції у пацієток із безпліддям на тлі синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту за умови стандартного лікування вірогідно вищими, стосовно групи порівняння, виявлялися кількість фолікулів (на 172,34 %), кількість отриманих ооцитів (на 151,65 %), кількість МІІ (зрілі ооцити) (на 121,54 %), кількість МІ (незрілі форми ооцитів), кількість GV (глибоко незрілі ооцити) (на 317,50 %) та кількість deg (дегенеративні ооцити) (на 365,00 %). Така ж тенденція відмічена у хворих на поєднаний перебіг СПКЯ та ХЕ за умови модифікованої схеми терапії, зокрема, вірогідно вищими, стосовно групи порівняння, виявлялися кількість фолікулів (на 165,98 %), кількість отриманих ооцитів (на 164,60 %), кількість МІІ (на 137,82 %), кількість МІ (на 302,60 %), кількість GV (на 282,50 %) та кількість deg (на 295,00 %). Варто відмітити, що дані показники протоколу стимуляції пацієток із безпліддям на фоні СПКЯ та ХЕ вірогідно не залежали від стандартної та модифікованої схем лікування. Також встановлено, що товщина ендометрія в день перенесення ембріонів у другій дослідній групі була вірогідно вища на 26,39 % стосовно досліджуваного показника в першій групі та на 13,60 % – у групі порівняння. Sene A.A. та ін. [304] провели рандомізоване контрольоване дослідження, у якому в жінок із СПКЯ оцінили ефективність інозитулу, стосовно стандартної прегравідарної терапії фолієвою кислотою. Дослідники встановили, що відсоток зрілих ооцитів, коефіцієнт запліднення і відсоток ембріонів хорошої якості були значно вищими в групі, якій призначали інозитол, що узгоджується з результатами нашого дослідження. Варто зазначити, що встановлені ефекти інозитулу на якість ооцитів не залежить від їх антиоксидантної дії. Так, у хворих на поєднаний перебіг СПКЯ та ХЕ за умови модифікованої схеми

лікування встановлено вірогідно вищу кількість запліднених клітин нормальної форми, кількість незапліднених ооцитів, кількість ооцитів 1PN, 3PN, вихід бластоцист та к-ть клітин високого класу стосовно показників групи порівняння. З іншого боку, ряд досліджень не встановили ефективності інозитулу у жінок з СПКЯ [305-307]. Mendoza N. спільно з колегами [305] повідомив про незначущу тенденцію до покращення якості ооцитів, якості ембріонів та частоти вагітності при застосуванні інозитулу. Було показано, що гіперінсулініемічна інсулінорезистентність відіграє ключову патогенетичну роль в ендокринних і метаболічних порушеннях при СПКЯ [308, 309] та доведено першочергове значення інозитулу для покращення клінічних особливостей при СПКЯ [310].

З іншого боку, як СПКЯ, так і ХЕ з патогенетичної точки зору веде до оксидативного стресу, що порушує функцію ооцитів та може бути причиною безпліддя [319, 320]. Результати нашого дослідження показали, що у пацієток з коморбідністю СПКЯ та ХЕ, де була запропонована модифікована схема лікування, кількість досягнутих клінічних вагітностей була на 7,42 % вища, стосовно першої групи при стандартному лікуванні. Варто також звернути увагу на нижчу частоту перерваних вагітностей у пацієток другої групи (18,75 %) порівняно з результатами першої групи (21,05 %). Встановлено високу частоту пологів у пацієток першої (39,53 %) та другої (41,94 %) дослідних груп за умови досягнутих клінічних вагітностей, що було у відсотковому значенні співставиме з показником групи порівняння. Варто зазначити переважання термінових пологів над передчасними як у дослідних групах, так і в групі порівняння. Пологи природними пологовими шляхами зареєстровані у 52,94 % жінок першої групи, 57,69 % жінок – другої групи та 53,85 % жінок групи порівняння, що перевищувало кількість пологів шляхом кесаревого розтину. У дослідженні Merviel P. та співавт., де додатково пацієткам з безпліддям на фоні СПКЯ застосовували інозитол за 3 місяці до початку овуляторної стимуляції, не спостерігалось жодного впливу на

кумулятивну частоту вагітності (40 проти 35 % відповідно) [297], тоді як у дослідженні Artini P.G. та співавт. виявили збільшення частоти вагітності (60 проти 32 %; $p < 0,05$) [296]. Zheng X. та ін. [311] провели мета-аналіз, показавши збільшення клінічної частоти вагітності після попереднього лікування інозитолом жінок з СПКЯ (33,3 проти 27,6 %), а також зниження частоти викиднів на 27 %.

Хронічний ендометрит є одним з агресивних факторів безпліддя та репродуктивних втрат. Запропонований Sklyarova V.O. та співавт. [312] метод PRP лікування показав, що після проведення 4 процедур комбінованої парацервікальної та внутрішньоматкової терапії ХЕ було виліковано у 70-77 % жінок, після 8 процедур – у 97 % жінок, що вказує на виражену ефективність даного методу. Встановлено, що внутрішньоматкове застосування PRP, що містить кілька факторів росту та цитокінів, може покращити ріст і сприйнятливність ендометрія [313, 314]. Marini M.G. та співавт. довели ефективність застосування PRP під час лікування ХЕ та вагінальних інфекцій [315].

За даними Nagireddy S. та співавт. при проведенні PRP-терапії у кріоциклах рівень вагітності становив 35 %, а рівень імплантації – 14,2 %. Показник живонародженості складав 20 % [316]. За даними Дорониної О.К. та Дейлидко Е.Н., у жінок з безпліддям при використанні кріопротоколу при застосуванні PRP вагітність наступила у 45,9 % жінок, тоді як у групі без використання PRP лише у 35,7 % жінок [317]. Ефективність ЕКЗ в наших пацієнток була дещо вищою, що можливо пов'язане з підібраним спектром лікувальних засобів, який включав інозитол та альфа-ліпоєву кислоту в прегравідарній підготовці, а також інфузію Ліпофундину в день кріоембріотрансферу. Варто також зазначити встановлену нами вірогідно вищу товщину ендометрія у пацієнток з модифікованою терапією, стосовно стандартного лікування, що у циклах ДРТ підвищує частоту

імплантації та частоту вагітності та узгоджується з даними інших досліджень [318].

Багата тромбоцитами плазма (PRP) є терапевтичним засобом, розробленим для регенерації тканин через велику кількість факторів росту, що призводить до її мітогенної та протизапальної здатності [321]. Численні дослідження продемонстрували позитивний вплив PRP на репродуктивну функцію жінок. Її ефективність у фізіологічних концентраціях тромбоцитів пов'язана зі здатністю стимулювати зростання ендометрія, підвищувати чутливість до гормонів та здатність до імплантації, покращувати васкуляризацію ендометрія та стимулювати ендометріальні стовбурові клітини [245, 250, 322].

Результати наукових дослідження показали, що введення 2 мл 20 % ліпідної інфузії у 250 мл фізіологічного розчину в день перенесення ембріонів вірогідно підвищує частоту настання вагітностей та частоту живонароджень [323]. Хоча механізм, за допомогою якого інтраліпіди регулюють функцію НК-клітин, все ще до кінця незрозумілий, встановлено, що після того, як інтраліпідні частинки потрапляють у НК-клітини, вони активують сигнальні шляхи, які беруть участь в імунній відповіді, активації та транспортуванні жирних кислот. Крім того, було показано, що ліпідна емульсія стимулює ретикулоендотеліальну систему усунувати «сигнали небезпеки», які можуть призвести до втрати вагітності [324]. Інше дослідження показало, що жінки, які отримували інтраліпід, мали клінічну частоту вагітності 40,0 % порівняно з 35,0 % у контрольній групі відповідного віку, які проходили ЕКЗ. Живонародженість у групі з введенням ліпідної інфузії складала 35,7 % [325].

Застосування стандартної протизапальної терапії за модифікованою нами схемою, яка включає препарат інозитулу та альфа-ліпоєвої кислоти в прегравідарній підготовці, PRP-терапію порожнини матки та інфузію Ліпофундину на 2-3 день менструального циклу та в день перенесення

ембріонів протягом 2-4 місяців із лікувальної метою достовірно знижує прояви хронічного ендометриту, що відображено у результатах наших досліджень.

Отже, застосування модифікованої терапії, яка включає інозитол та альфа-ліпоєву кислоту перед проведенням КОС та після пункції фолікулів до ембріотрансферу до кріоциклу, а також через 2-4 місяці після проведеного лікування хронічного ендометриту за модифікованою схемою, яка додатково включала препарат альфа-ліпоєвої кислоти, PRP-терапію ендометрія та інфузію Ліпофундину в день кріоембріотрансферу, є ефективною у лікуванні безпліддя на тлі синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту, що характеризується вірогідно вищою кількістю запліднених клітин нормальної форми, виходом бластоцист, к-тю клітин високого класу, а також тенденцією до зростання частоти клінічних вагітностей та пологів. Отримані ефекти пов'язані з впливом на патогенетичні ланки безпліддя на фоні СПКЯ та ХЕ, зокрема, застосування препаратів з антиоксидантною й імуномодулюючою дією. Це підтверджує перспективність подальших досліджень у цьому напрямку.

ВИСНОВКИ

У дисертації узагальнено і по-новому вирішено наукове завдання, що полягає у підвищенні ефективності лікування безпліддя серед жінок із синдромом полікістозних яєчників та хронічним ендометритом, шляхом оптимізації прегравідарної терапії, яка включає вітамінний комплекс з інозитолом та альфа-ліпоєвої кислоти перед проведенням КОС та після пункції фолікулів до ембріотрансферу, лікування хронічного ендометриту за модифікованою схемою, яка включає препарат альфа-ліпоєвої кислоти, PRP терапію ендометрія та інфузію Ліпофундину на 2-3 день менструального циклу в кріопротоколі та в день кріоембріотрансферу.

1. У жінок із безпліддям на фоні синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту, відносно пацієток із СПКЯ, реєструється висока частота захворюваності на патологію сечостатевої системи з переважанням циститу, уретриту, гідросальпінксу, хронічного сальпінгоофориту та кольпіту різної етіології; серед інфекційних патогенів піхви вірогідно більший відсоток жінок з виявленими *Ureaplasma urealyticum, parvum* (25,86 %) та *Chlamydia trachomatis* (20,69 %); вірогідно частіше хронічні запальні захворювання мають безсимптомний перебіг.

2. У пацієток із ендокринним безпліддям на фоні коморбідності СПКЯ і хронічного ендометриту, у порівнянні з групою жінок із СПКЯ, для стимуляції суперовуляції необхідна вища загальна доза рФСГ, тривалість введення антагоніста ГнРГ, тривалість контрольованої овуляторної стимуляції та реєструється вірогідно нижча кількість ооцитів, бластоцист та запліднених клітин нормальної форми.

3. Модифікована схема лікування безпліддя на фоні синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту вірогідно знижує співвідношення ЛГ/ФСГ (на 34,57 %), рівень прогестерону в день тригера (на

29,71 %), концентрацію естрадіолу (на 17,46 %) та тестостерону (на 19,58 %) стосовно стандартної схеми лікування.

4. Застосування стандартної терапії за модифікованою нами схемою знижує прояви хронічного ендометриту: зменшуються ознаки проліферації цитогенної стромы, периваскулярний набряк, кількість еритродіapedезів та залозистих елементів. Проведення імуногістохімічного дослідження ділянок судинних пучків вказує на відсутність імунореактивності до сіндекану-1 в цитогенній стромі ендометрія.

5. У результаті індукції суперовуляції у пацієток із безпліддям на тлі СПКЯ та хронічного ендометриту за умови модифікованої схеми терапії вірогідно вищими, стосовно групи порівняння, виявляються кількість фолікулів (на 165,98 %), отриманих ооцитів (на 164,25 %), кількість МП (на 137,82 %), а також кількість запліднених клітин нормальної форми (в 2,30 рази), вихід бластоцист (в 1,94 рази) та кількість клітин високого класу (в 2,17 рази).

6. У пацієток із СПКЯ та хронічним ендометритом застосування стандартної терапії за модифікованою нами схемою, яка включає препарат інозитулу та альфа-ліпоєвої кислоти в прегравідарній підготовці, PRP-терапію порожнини матки та інфузію ліпофундину, сприяє збільшенню досягнутих клінічних вагітностей, зменшенню частоти перерваних вагітностей та зростанню відсотку термінових пологів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У жінок, яким діагностовано безпліддя на фоні СПКЯ та хронічного ендометриту, виявлено великий відсоток захворювань сечостатевої системи, що вказує на необхідність всебічного загальноклінічного та гінекологічного обстеження перед початком застосування допоміжних репродуктивних технологій.

2. При плануванні ЕКЗ у пацієток з поєднаним перебігом СПКЯ та хронічного ендометриту за 2 місяці перед проведенням КОС та після пункції фолікулів до ембріотрансферу рекомендується призначати комбіновану терапію вітамінним комплексом «FT 500 Plus» (інозитол 2000 мг (вітамін В₈), вітамін С 160 мг, вітамін Е 12 мг, фолієва кислота 400 мкг, селен 55 мкг, глутатіон 50 мг, цинк 10 мг, лютеїн 3 мг) 1 пакетик 1 раз на добу та препарат Pelvidol (600 мг альфа-ліпоєвої кислоти та 241,2 мг магнію) у середньотерапевтичних дозах 1 таблетка 1 раз на добу протягом 2-4 місяців.

3. Ембріотрансфер рекомендується здійснювати в кріопротоколах із використанням замісної гормональної терапії та в природньому циклі через 2-4 місяці після проведеного лікування хронічного ендометриту за модифікованою схемою, яка включає препарат альфа-ліпоєвої кислоти, PRP-терапію ендометрія та інфузію Ліпофундину на 2-3 день менструального циклу та в день кріоембріотрансферу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Юзько ВО, Юзько ОМ. Порівняльна характеристика пацієнок із безпліддям при застосуванні мелатоніну в комплексній підготовці до програм допоможіних репродуктивних технологій. Буковинський медичний вісник. 2021;25 3(99):149-56.
2. Дорофеєва УС, Бойчук ОГ. Сучасні погляди на непліддя в жінок старшого репродуктивного віку. Актуальні питання педіатрії, акушерство та гінекологія. 2020;1:74-79.
3. Khmil SV, Drozdovska YB. Evaluation of the effectiveness of a proposed approach to treat infertility against the background of uterine leiomyoma, which includes treatment with a releasing hormone agonist, hysteroresectoscopy or conservative myomectomy, and pre-pregnancy treatment. Biomedical and Biosocial Anthropology. 2020;40:54-9.
4. Kulik II, Khmil SV. The effect of sclerotherapy and pre-pregnancy training with inositol and vitamin D3 on the size and number of cysts in women with infertility on the background of endometriosis. Reports of Vinnytsia National Medical University. 2020;24(3):444-8.
5. Louwers YV, Laven JSE. Characteristics of polycystic ovary syndrome throughout life. Ther Adv Reprod Health. 2020 Mar 18;14:2633494120911038.
6. Sheehan MT. Polycystic ovarian syndrome: diagnosis and management. Clin Med Res. 2004 Feb;2(1):13-27.
7. Kini S. Polycystic ovary syndrome: diagnosis and management of related infertility. Obstet Gynaecol Reprod Med. 2012;22(12):347-53.
8. Amirian M, Shariat Moghani S, Jafarian F, Mirteimouri M, Nikdoust S, Niroumand S, et al. Combination of pioglitazone and clomiphene citrate versus clomiphene citrate alone for infertile women with the polycystic ovarian syndrome. BMC Women's Health. 2021;21:302.

9. Palomba S. Is fertility reduced in ovulatory women with polycystic ovary syndrome? An opinion paper. *Human Reproduction*. 2021;36(9):2421-8.

10. Liu Y, Liu H, Li Z, Fan H, Yan X, Liu X, et al. The Release of Peripheral Immune Inflammatory Cytokines Promote an Inflammatory Cascade in PCOS Patients via Altering the Follicular Microenvironment. *Front Immunol*. 2021;12:685724.

11. Piltonen TT, Chen JC, Khatun M, Kangasniemi M, Liakka A, Spitzer T, et al. Endometrial stromal fibroblasts from women with polycystic ovary syndrome have impaired progesterone-mediated decidualization, aberrant cytokine profiles and promote enhanced immune cell migration in vitro. *Hum Reprod*. 2015;30(5):1203-15.

12. Шарифулин ЭМ, Игумнов ИА, Круско ОБ, Аталян АВ, Сутурина ЛВ. Особенности хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников. *Acta Biomedica Scientifica*. 2020;5(6):27-36.

13. Artini PG, Malacarne E, Cela V. PCOS and Assisted Reproduction Technique: Role and Relevance of Inositols. *Endocrines*. 2021;2:515-22.

14. Papaleo E, Unfer V, Baillargeon JP, Fusi F, Occhi F, De Santis L. Myo-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. *Fertil Steril*. 2009 May;91(5):1750-4.

15. Garg D, Tal R. Inositol Treatment and ART Outcomes in Women with PCOS. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:1979654.

16. El Hayek S, Bitar L, Hamdar LH, Mirza FG, Daoud G. Polycystic ovarian syndrome: an updated overview. *Front Physiol*. 2016;7:124.

17. Kasius JC, Broekmans FJ, Sie-Go DM, Bourgain C, Eijkemans MJ, Fauser BC, et al. The reliability of the histological diagnosis of endometritis in asymptomatic IVF cases: a multicenter observer study. *Hum Reprod*. 2012 Jan;27(1):153-8.

18. Buzzaccarini G, Vitagliano A, Andrisani A, Santarsiero CM, Cicinelli R, Nardelli C, et al. Chronic endometritis and altered embryo implantation: a unified pathophysiological theory from a literature systematic review. *J Assist Reprod Genet.* 2020 Dec;37(12):2897-911.
19. Martini AE, Jasulaitis S, Fogg LF, Uhler ML, Hirshfeld-Cytron JE. Evaluating the Utility of Intralipid Infusion to Improve Live Birth Rates in Patients with Recurrent Pregnancy Loss or Recurrent Implantation Failure. *J Hum Reprod Sci.* 2018 Jul-Sep;11(3):261-8.
20. Lin Y, Qi J, Sun Y. Platelet-Rich Plasma as a Potential New Strategy in the Endometrium Treatment in Assisted Reproductive Technology. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Oct 18;12:707584.
21. Okoroh EM, Hooper WC, Atrash HK, Yusuf HR, Boulet SL. Prevalence of polycystic ovary syndrome among the privately insured, United States, 2003–2008. *Obstet Gynecol.* 2012 Oct;207(4):299.e1-7.
22. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod.* 2010;25:544-51.
23. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2745-9.
24. Bulsara J, Patel P, Soni A, Acharya S. A review: Brief insight into Polycystic Ovarian syndrome. *Endocrine and Metabolic Science.* 2021 June 30;3:100085.
25. Bharathi RV, Swetha S, Neerajaa J, Madhavica JV, Janani DM., Rekha SN, et al. An epidemiological survey: Effect of predisposing factors for PCOS in Indian urban and rural population. *Middle East Fertility Society Journal.* 2017 Dec 1;22(4):313-6.
26. Kauffman RP, Baker VM, Dimarino P, Gimpel T, Castracane VD. Polycystic ovarian syndrome and insulin resistance in white and Mexican American

women: A comparison of two distinct populations. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187:1362-9.

27. Lin Y, Li L, Xu R. The Relationship between Changes in Sex Hormone Level and Physiology and Disease of Women in Different Age Groups. *Henan Journal of Preventive Medicine* 2010;21:179-81.

28. McBreairty LE, Chilibeck PD, Gordon JJ, Chizen DR, Zello GA. Polycystic ovary syndrome is a risk factor for sarcopenic obesity: a case control study. *BMC Endocr Disord.* 2019;19(1):70.

29. Wu Q, Gao J, Bai D, Yang Z, Liao Q. The prevalence of polycystic ovarian syndrome in Chinese women: a meta-analysis. *Ann Palliat Med* 2021;10(1):74-87.

30. Wolf WM, Wattick RA, Kinkade ON, Olfert MD. Geographical Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome as Determined by Region and Race/Ethnicity. *Int J Environ Res Public Health.* 2018 Nov 20;15(11):2589.

31. Carmina E. Diagnosis of polycystic ovary syndrome: From NIH criteria to ESHRE-ASRM guidelines. *Minerva Ginecol.* 2004;56:1-6.

32. Broekmans FJ, Knauff EA, Valkenburg O, Laven JS, Eijkemans MJ, Fauser BC. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. *BJOG.* 2006;113:1210-7.

33. Soares Júnior JM, Baracat MC, Maciel GA, Baracat EC. Polycystic ovary syndrome: controversies and challenges. *Revista da Associação Médica Brasileira.* 2015;61(6):485-7.

34. Lauritsen MP, Bentzen JG, Pinborg A, Loft A, Forman JL, Thuesen LL, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a normal population according to the Rotterdam criteria versus revised criteria including anti-Mullerian hormone. *Hum Reprod.* 2014;29(4):791-801.

35. Mandrelle K, Kamath MS, Bondu DJ, Chandy A, Aleyamma T, George K. Prevalence of metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome

attending an infertility clinic in a tertiary care hospital in south India. *J Hum Reprod. Sci.* 2012 Jan;5(1):26-31.

36. Chen X, Yang D, Mo Y, Li L, Chen Y, Huang Y. Prevalence of polycystic ovary syndrome in unselected women from southern China. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008 Jul;139(1):59-64.

37. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Nov;84(11):4006-11.

38. Bozdog G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2016 Dec;31(12):2841–2855.

39. Rao M, Broughton KS, LeMieux MJ. Cross-sectional Study on the Knowledge and Prevalence of PCOS at a Multiethnic University. *Progress in Preventive Medicine.* 2020 June;5(2):e0028.

40. Centers for disease control and prevention. PCOS (Polycystic ovary syndrome) and diabetes. Available from: <https://www.cdc.gov/diabetes/basics/pcos.html>.

41. Patel S. Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018;182:27-36.

42. Engmann L, Jin S, Sun F, Legro RS, Polotsky AJ, Hansen KR, et al., Reproductive Medicine Network. Racial and ethnic differences in the polycystic ovary syndrome metabolic phenotype. *Am J Obstet Gynecol.* 2017 May;216(5):493.e1–493.e13.

43. Gibson-Helm M, Teede H, Dunaif A, Dokras A. Delayed diagnosis and a lack of information associated with dissatisfaction in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(2):604-12.

44. Nidhi R, Padmalatha V, Nagarathna R, Amritanshu R. Prevalence of polycystic ovarian syndrome in Indian adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2011;24:223-7.
45. Gupta M, Singh D, Toppo M, Priya A, Sethia S, Gupta P. A cross sectional study of polycystic ovarian syndrome among young women in Bhopal, Central India. *Int J Community Med Public Health.* 2018;5(1):95-100.
46. Ding T, Hardiman PJ, Petersen I, Wang FF, Qu F, Baio G. The prevalence of polycystic ovary syndrome in reproductive-aged women of different ethnicity: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8:96351-8.
47. Ganie MA, Vasudevan V, Wani IA, Baba MS, Arif T, Rashid A. Epidemiology, pathogenesis, genetics & management of polycystic ovary syndrome in India. *Indian J Med Res.* 2019;150:333-44.
48. Li R, Zhang Q, Yang D, Li S, Lu S, Wu X, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women in China: a large community-based study. *Hum Reprod* 2013 Sep;28(9):2562-9.
49. Deswal R, Nanda S, Ghalaut VS, Roy PS, Dang AS. Cross-sectional study of the prevalence of polycystic ovary syndrome in rural and urban populations. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;146:370-9.
50. Peña AS, Metz M. What is adolescent polycystic ovary syndrome? *J Paediatr Child Health.* 2018 Apr;54(4):351-355.
51. Ibáñez L, Oberfield SE, Witchel S, Auchus RJ, Chang RJ, Codner E, et al. An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence. *Horm Res Paediatr.* 2017;88(6):371-395.
52. Witchel SF, Oberfield S, Rosenfield RL, Codner E, Bonny A, Ibanez L, et al. The diagnosis of polycystic ovary syndrome during adolescence. *Horm Res Paediatr.* 2015;83(6):376-89.

53. Witchel SF, Oberfield SE, Peña AS. Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology, Presentation, and Treatment With Emphasis on Adolescent Girls. *J Endocr Soc.* 2019 Jun 14;3(8):1545-1573.

54. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med.* 2010;8:41.

55. Lim SS, Norman RJ, Davies MJ, Moran LJ. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2013;14(2):95-109.

56. Jacewicz-Swiecka M, Kowalska I. Polycystic ovary syndrome and the risk of cardiometabolic complications in longitudinal studies. *Diabetes Metab Res Rev.* 2018;34(8):e3054.

57. Koivuaho E, Laru J, Ojaniemi M, Puukka K, Kettunen J, Tapanainen JS, et al. Age at adiposity rebound in childhood is associated with PCOS diagnosis and obesity in adulthood-longitudinal analysis of BMI data from birth to age 46 in cases of PCOS. *Int J Obes (Lond).* 2019;43(7):1370-9.

58. de Melo AS, Dias SV, Cavalli RDC, Cardoso VC, Bettioli H, Barbieri MA, et al. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: multifactorial assessment from the foetal stage to menopause. *Reproduction.* 2015;150(1):R11-R24.

59. Padmanabhan V, Veiga-Lopez A. Developmental origin of reproductive and metabolic dysfunctions: androgenic versus estrogenic reprogramming. *Seminars in Reproductive Medicine.* 2011;29:173-86.

60. Reynolds RM. Glucocorticoid excess and the developmental origins of disease: two decades of testing the hypothesis – 2012 Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrinology.* 2012;38(1):1-11.

61. Toosy S, Sodi R, Pappachan JM. Lean polycystic ovary syndrome (PCOS): an evidence-based practical approach. *J Diabetes Metab Disord.* 2018;17:277-85.

62. Gambineri A, Patton L, Altieri P, Pagotto U, Pizzi C, Manzoli L, et al. Polycystic ovary syndrome is a risk factor for type 2 diabetes: results from a long-term prospective study. *Diabetes*. 2012;61:2369-74.
63. Popovic M, Sartorius G, Christ-Crain M. Chronic low-grade inflammation in polycystic ovary syndrome: is there a (patho)-physiological role for interleukin-1? *Semin Immunopathol*. 2019;41:447-59.
64. Pasquali R, Gambineri A. Glucose intolerance states in women with the polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2013;36:64-53.
65. Rocha ALL, Faria LC, Guimarães TCM, Moreira GV, Cândido AL, Couto CA, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2017;40:1279-88.
66. Ojeda-Ojeda M, Martínez-García MÁ, Alpanés M, Luque-Ramírez M, Escobar-Morreale HF. Association of TLR2 S450S and ICAM1 K469E polymorphisms with polycystic ovary syndrome (PCOS) and obesity. *J Reprod Immunol*. 2016;113:9-15.
67. Jager J, Grémeaux T, Cormont M, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF. Interleukin-1beta-induced insulin resistance in adipocytes through down-regulation of insulin receptor substrate-1 expression. *Endocrinology*. 2007;148:241-51.
68. Chaudhari AP, Mazumdar K, Mehta PD. Anxiety, depression, and quality of life in women with polycystic ovarian syndrome. *Indian J Psychol Med*. 2018;40:239-46.
69. Annagür BB, Kerimoglu ÖS, Tazegül A, Gündüz S, Gençoglu BB. Psychiatric comorbidity in women with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015;41:1229-33.
70. Scaruffi E, Gambineri A, Cattaneo S, Turra J, Vettor R, Mioni R. Personality and psychiatric disorders in women affected by polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol*. 2014;5:185.

71. Tan J, Wang Q-Y, Feng G-M, Li XY, Huang W. Increased risk of psychiatric disorders in women with polycystic ovary syndrome in southwest China. *Chin Med J*. 2017;130:262-6.
72. Ozcan Dag Z, Alpua M, Isik Y, Buturak SV, Tulmac OB, Turkel Y. The evaluation of temperament and quality of life in patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33:250-3.
73. Çoban ÖG, Tulaci ÖD, Adanir AS, Önder A. Psychiatric disorders, self-esteem, and quality of life in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2019;32:600-4.
74. Stapinska-Syniec A, Grabowska K, Szpotanska-Sikorska M, Pietrzak B. Depression, sexual satisfaction, and other psychological issues in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34:597-600.
75. Shafti V, Shahbazi S. Comparing sexual function and quality of life in polycystic ovary syndrome and healthy women. *J Fam Reprod Health*. 2016;10:92-8.
76. Karjula S, Morin-Papunen L, Franks S, Auvinen J, Järvelin MR, Tapanainen JS, et al. Population-based data at ages 31 and 46 show decreased HRQoL and life satisfaction in women with PCOS symptoms. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:1814-26.
77. Rzonca E, Bien A, Wdowiak A, Szymanski R, Iwanowicz-Palus G. Determinants of quality of life and satisfaction with life in women with polycystic ovary syndrome. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15:376.
78. Panico A, Messina G, Lupoli GA, Lupoli R, Cacciapuoti M, Moscatelli F, et al. Quality of life in overweight (obese) and normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:423-9.
79. Guidi J, Gambineri A, Zanotti L, Fanelli F, Fava GA, Pasquali R. Psychological aspects of hyperandrogenic states in late adolescent and young women. *Clin Endocrinol*. 2015;83:872-8.

80. Shishehgar F, Ramezani Tehrani F, Mirmiran P, Hajian S, Baghestani AR. Comparison of the association of excess weight on health related quality of life of women with polycystic ovary syndrome: an age- and bmi-matched case control study. *PLoS ONE*. 2016;11:e0162911.
81. Damone, A.L.; Joham, A.E.; Loxton, D.; Earnest, A.; Teede, H.J.; Moran, L.J. Depression, anxiety and perceived stress in women with and without PCOS: A community-based study. *Psychol. Med.* 2019;49:1510-1520.
82. Behboodi Moghadam Z, Fereidooni B, Saffari M, Montazeri A. Polycystic ovary syndrome and its impact on Iranian women's quality of life: a population-based study. *BMC Womens Health*. 2018;18:164.
83. Benetti-Pinto CL, Ferreira SR, Antunjes A, Yela DA. The influence of body weight on sexual function and quality of life in women with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;291:451-5.
84. Maslyanskaya S, Talib HJ, Northridge JL, Jacobs AM, Coble C, Coupey SM. Polycystic Ovary Syndrome: An Under-recognized Cause of Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents Admitted to a Children's Hospital. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2017 Jun;30(3):349-355.
85. Cicinelli E, Matteo M, Trojano G, Mitola PC, Tinelli R, Vitagliano A, et al. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. *Am J Reprod Immunol*. 2017;79(1):e12782.
86. Подзолкова НМ, Бархина ТГ. Роль панорамной микрогистероскопии в диагностике хронического эндометрита. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2004;6:41-5.
87. Kaku S, Kubo T, Kimura F, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A, et al. Relationship of chronic endometritis with chronic deciduitis in cases of miscarriage. *BMC Womens Health*. 2020;20(1):114.
88. Xu Y, Mei J, Diao L, Li Y, Ding L. Chronic endometritis and reproductive failure: Role of syndecan-1. *Am J Reprod Immunol*. 2020;84(3):e13255.

89. Kimura F, Takebayashi A, Ishida M, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A, et al. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(5):951-60.
90. Smith M, Hagerty KA, Skipper B, Bocklage T. Chronic endometritis: a combined histopathologic and clinical review of cases from 2002 to 2007. *Int J Gynecol Pathol.* 2010;29(1):44-50.
91. Kasius JC, Fatemi HM, Bourgain C, Sie-Go DM, Eijkemans RJ, Fauser BC, et al. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome. *Fertil Steril.* 2011;96(6):1451-6.
92. Kitaya K, Yasuo T. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol.* 2011;66(5):410-5.
93. Bayer-Garner I.B. Nickell J.A. Korourian S. Routine syndecan-1 immunohistochemistry aids in the diagnosis of chronic endometritis. *Arch Pathol Lab Med.* 2004;128:1000-3.
94. Kitaya K. Yasuo T. Inter-observer and intra-observer variability in immunohistochemical detection of endometrial stromal plasmacytes in chronic endometritis. *Exp Ther Med.* 2013;5:485-8.
95. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Pinto V, Marinaccio M, Indraccolo U, et al. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reprod Sci.* 2014;21(5):640-7.
96. Park HJ, Kim YS, Yoon TK, Lee WS. Chronic endometritis and infertility. *Clin Exp Reprod Med.* 2016;43:185-92.
97. Moreno I, Cicinelli E, Bs IG, Bs MG, Bau D, Vilella F, et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women : a comparative study of. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218:602.e1-602.e16
98. Song D, Feng X, Zhang Q, Xia E, Xiao Y, Xie W, et al. Prevalence and confounders of chronic endometritis in premenopausal women with abnormal bleeding or reproductive failure. *Reprod BioMed Online.* 2018;36:78-83.

99. Кулаков ВИ, Шуршалина АВ. Хронический эндометрит. Гинекология. 2005; 7(5):7-10.
100. Дубницкая ЛВ, Назаренко ТА. Хронический эндометрит: возможности диагностики и лечения. Репродуктивное здоровье женщины. 2007;9(6):7-10.
101. Бочков ВВ, Плеханов АН, Цыденова ЦБ. Хронический неспецифический эндометрит: эпидемиология, этиология, патогенез, факторы риска, диагностика. Вестник БГУ. Медицина и фармация. 2015;12. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/hronicheskiy-nespetsificheskiy-endometrit-epidemiologiya-etologiya-patogenez-factory-riska-diagnostika> (дата обращения: 13.01.2022).
102. Ханіна ОІ. Епідеміологічна та клінічна характеристика гіперплазій ендометрія на тлі хронічного ендометриту в жінок пременопаузального віку. Світ медицини та біології. 2013;3:46-8.
103. Подольський ВЛВ, Подольський ВВ. Сучасні можливості лікування хронічних запальних захворювань статевих органів у жінок фертильного віку. Здоровье женщины. 2017;5:132-6.
104. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Lepera A, Alfonso R, Indraccolo U, et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. Hum Reprod. 2015 Feb;30(2):323-30.
105. Kitaya K, Yasuo T. Aberrant expression of selectin E, CXCL1, and CXCL13 in chronic endometritis. Mod Pathol. 2010;23:1136-46.
106. Resta L, Palumbo M, Rossi R, Piscitelli D, Grazia M, Cicinelli E. Histology of micro polyps in chronic endometritis. Histopathology. 2012;60:670-4.
107. Franasiak JM, Werner MD, Juneau CR, Tao X, Landis J, Zhan Y. Endometrial microbiome at the time of embryo transfer: next-generation sequencing of the 16S ribosomal subunit. J Assist Reprod Genet. 2016;33:129-36.

108. Kushnir VA, Solouki S, Sarig-Meth T, Vega MG, Albertini DF, Darmon SK. Systemic inflammation and autoimmunity in women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol*. 2016;75:672-7.

109. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. UK Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems. London: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists; 2013 Feb. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25340218/> .

110. ESHRE Capri Workshop Group Health and fertility in World Health Organization group 2 anovulatory women. *Hum Reprod Update*. 2012;18:586-99.

111. Brassard M, AinMelk Y, Baillargeon JP. Basic Infertility Including Polycystic Ovary Syndrome. *The Medical Clinics of North America*. 2008;92:1163-92.

112. Cedergren MI. Optimal Gestational Weight Gain for Body Mass Index Categories. *Obstetrics and Gynecology*. 2007;110:759-64. Cedergren MI. Optimal Gestational Weight Gain for Body Mass Index Categories. *Obstetrics and Gynecology*. 2007;110:759-64.

113. Varanasi LC, Subasinghe A, Jaya]singhe YL, Callegari ET, Garland SM, Gorelik A, Wark JD. Polycystic ovarian syndrome: Prevalence and impact on the wellbeing of Australian women aged 16–29 years. *J Obstet Gynaecol*. 2018;58(2):222-33.

114. Alsadi B. Polycystic Ovarian Syndrome: Pathophysiology and Infertility. *World Journal of Laparoscopic Surgery*. 2014 January-April;7(1):23-7.

115. Cunha A, Póvoa AM. Infertility management in women with polycystic ovary syndrome: a review. *Porto Biomed J*. 2021 Jan 26;6(1):e116.

116. Pagán YL, Srouji SS, Jimenez Y, Emerson A, Gill S, Hall JE. Inverse relationship between luteinizing hormone and body mass index in polycystic ovarian syndrome: investigation of hypothalamic and pituitary contributions. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Apr;91(4):1309-16.

117. Naqvi S, Bhattarai J, Li H, Wang X. Polycystic Ovarian Syndrome and Female Infertility. *Yangtze Medicine*. 2020; 4:11-27.
118. Velija-Asimi Z. Evaluation of Endocrine Changes in Women with the Polycystic Ovary Syndrome during Metformin Treatment. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*. 2013;13:180-5.
119. Blank SK, McCartney CR, Helm KD, Marshall JC. Neuroendocrine effects of androgens in adult polycystic ovary syndrome and female puberty. *Semin Reprod Med*. 2007 Sep;25(5):352-9.
120. Li L, Feng Q, Ye M, He Y, Yao A, Shi K. Metabolic effect of obesity on polycystic ovary syndrome in adolescents: a meta-analysis. *J Obstet Gynaecol*. 2017 Nov;37(8):1036-47.
121. Witchel SF, Plant TM. Intertwined reproductive endocrinology: Puberty and polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Endocr Metab Res*. 2020 Oct;14:127-36.
122. Escobar-Morreale HF. Polycystic Ovary Syndrome: Definition, Aetiology, Diagnosis and Treatment. *Nature Reviews Endocrinology*. 2018;14:270-84.
123. Magoffin DA. Ovarian Theca Cell. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2005;37:1344-9.
124. Edson MA, Nagaraja AK, Matzuk MM. The Mammalian Ovary from Genesis to Revelation. *Endocrine Reviews*. 2009;30:624-712.
125. Willis DS, Watson H, Mason HD, Galea R, Brincat M, et al. Premature Response to Luteinizing Hormone of Granulosa Cells from Anovulatory Women with Polycystic Ovary Syndrome: Relevance to Mechanism of Anovulation. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1998;83:3984-91.
126. Cooney LG, Dokras A. Depression and Anxiety in Polycystic Ovary Syndrome: Etiology and Treatment. *Current Psychiatry Reports*. 2017;19:83.
127. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN, PCOS/Troglitazone Study Group. Prevalence and Predictors of the Metabolic

Syndrome in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006 Jan;91(1):48-53.

128. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Positions Statement: Criteria for Defining Polycystic Ovary Syndrome as a Predominantly Hyperandrogenic Syndrome: An Androgen Excess Society Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006 Nov;91(11):4237-45.

129. Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycystic Ovary Syndrome: Etiology, Pathogenesis and Diagnosis. *Nature Reviews Endocrinology*. 2011;7:219-231.

130. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocrine Reviews*. 2016;37:467-520.

131. Jayasena CN, Franks S. The Management of Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Nature Reviews Endocrinology*. 2014;10:624.

132. Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JSE, Legro RS, et al. Polycystic Ovary Syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016;2:16057.

133. Carvajal R, Rosas C, Kohan K, Gabler F, Vantman D, Romero C, Vega M. Metformin augments the levels of molecules that regulate the expression of the insulin-dependent glucose transporter GLUT4 in the endometria of hyperinsulinemic PCOS patients. *Hum Reprod*. 2013;28:2235-44.

134. Savaris RF, Groll JM, Young SL, DeMayo FJ, Jeong JW, Hamilton AE, Giudice LC, Lessey BA. Progesterone resistance in PCOS endometrium: a microarray analysis in clomiphene citrate-treated and artificial menstrual cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1737-46.

135. Ma WG, Song H, Das SK, Paria BC, Dey SK. Estrogen is a critical determinant that specifies the duration of the window of uterine receptivity for implantation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:2963-8.

136. Чорненька ГМ, Логаш МВ. Морфологічні особливості ендометрія у жінок репродуктивного віку: аналіз морфометричних показників. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2018;3:146-50.
137. Albu A, Albu D. Endometrial Receptivity in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. In: Wei-Hua Wang, ed. Infertility and Assisted Reproduction. 2021. DOI: 10.5772/intechopen.98624. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/77309>.
138. Giudice LC. Endometrium in PCOS: Implantation and predisposition to endocrine CA. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jun;20(2):235-44.
139. Shang K, Jia X, Qiao J, Kang J, Guan Y. Endometrial abnormality in women with polycystic ovary syndrome. *Reprod Sci.* 2012 Jul;19(7):674-83.
140. Matteo M, Serviddio G, Massenzio F, Scillitani G, Castellana L, Picca G, et al. Reduced percentage of natural killer cells associated with impaired cytokine network in the secretory endometrium of infertile women with polycystic ovary syndrome . *Fertil Steril.* 2010;94:2222-7,2227.e1-3.
141. Haoula Z, Salman M, Atiomo W. Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome . *Hum Reprod.* 2012;27:1327-31.
142. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis . *Hum Reprod Update.* 2014;20:748-58.
143. Piltonen TT, Chen J, Erikson DW, Spitzer TL, Barragan F, Rabban JT, et al. Mesenchymal stem/progenitors and other endometrial cell types from women with polycystic ovary syndrome (PCOS) display inflammatory and oncogenic potential . *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:3765-75.
144. Naver KV, Grinsted J, Larsen SO, Hedley PL, Jorgensen FS, Christiansen M, Nilas L. Increased risk of preterm delivery and pre-eclampsia in women with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenaemia. *BJOG.* 2014;121:575-81.

145. Carvalho FM, Aguiar FN, Tomioka R, de Oliveira RM, Frantz N, Ueno J. Functional endometrial polyps in infertile asymptomatic patients: a possible evolution of vascular changes secondary to endometritis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170(1):152-6.
146. Johnston-MacAnanny EB, Hartnett J, Engmann LL, Nulsen JC, Sanders MM, Benadiva CA. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2010;93(2):437-41.
147. Bouet P-E, El Hachem H, Monceau E, Gariépy G, Kadoch I-J, Sylvestre C. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. *Fertil Steril.* 2016 Jan;105(1):106-10.
148. Liu Y, Chen X, Huang J, Wang CC, Yu MY, Laird S, et al. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure. *Fertil Steril.* 2018;109(5):832–9.
149. Tersoglio AE, Salatino DR, Reinchisi G, Gonzalez A, Tersoglio S, Marlia C. Repeated implantation failure in oocyte donation. What to do to improve the endometrial receptivity? *JBRA Assist Reprod.* 2015;19(2):44-52.
150. Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, Gonzalez-Monfort M, Bau D, Vilella F, et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218(6):602.e1-16
151. Zhang Y, Xu H, Liu Y, Zheng S, Zhao W, Wu D, Lei L, Chen G. Confirmation of chronic endometritis in repeated implantation failure and success outcome in IVF-ET after intrauterine delivery of the combined administration of antibiotic and dexamethasone. *Am J Reprod Immunol.* 2019 Nov;82(5):e13177.

152. Puente E, Alonso L, Laganà AS, Ghezzi F, Casarin J, Carugno J. Chronic Endometritis: Old Problem, Novel Insights and Future Challenges. *Int J Fertil Steril*. 2020;13:250-6.
153. Kitaya K, Takeuchi T, Mizuta S, Matsubayashi H, Ishikawa T. Endometritis: new time, new concepts. *Fertil Steril*. 2018;110:344-50.
154. Zolghadri J, Momtahan M, Aminian K, Ghaffarpasand F, Tavana Z. The value of hysteroscopy in diagnosis of chronic endometritis in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;155:217-20.
155. Di Pietro C, Cicinelli E, Guglielmino MR, Ragusa M, Farina M, Palumbo MA. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol*. 2013;69:509-17.
156. Kitaya K, Tada Y, Hayashi T, Taguchi S, Funabiki M, Nakamura Y. Comprehensive endometrial immunoglobulin subclass analysis in infertile women suffering from repeated implantation failure with or without chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol*. 2014;72:386-91.
157. Vaskivuo TE, Stenbäck F, Tapanainen JS. Apoptosis and apoptosis related factors Bcl-2, Bax, tumor necrosis factor-alpha, and NFkappaB in human endometrial hyperplasia and carcinoma. *Cancer*. 2002;95:1463-71.
158. Vatansever HS, Lacin S, Ozbilgin MK. Changed Bcl:Bax ratio in endometrium of patients with unexplained infertility. *Acta Histochem*. 2005;107:345-55.
159. Felix JC, Farahmand S. Endometrial glandular proliferation and estrogen receptor content during the normal menstrual cycle. *Contraception*. 1997;55:19-22.
160. Kitaya K, Matsubayashi H, Yamaguchi K, Nishiyama R, Takaya Y, Ishikawa T, et al. Chronic endometritis: potential cause of infertility and obstetric and neonatal complications. *Am J Reprod Immunol*. 2015;75:13-22.

161. Wu D, Kimura F, Zheng L, Ishida M, Niwa Y, Hirata K. Chronic endometritis modifies decidualization in human endometrial stromal cells. *Reprod Biol Endocrinol.* 2017;15:16.
162. Burney RO, Talbi S, Hamilton AE, Vo KC, Nyegaard M, Nezhat CR, et al. Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis. *Endocrinology.* 2007;148:3814-26.
163. Mestre-Citrinovitz AC, Kleff V, Vallejo G, Winterhager E, Saragüeta P. A suppressive antagonism evidences progesterone and estrogen receptor pathway interaction with concomitant regulation of Hand2, Bmp2 and ERK during early decidualization. *PLoS One.* 2015;10:1-20.
164. Okada H, Sanzumi M, Nakajima T, Okada S, Yasuda K, Kanzaki H. Rapid down-regulation of CD63 transcription by progesterone in human endometrial stromal cells. *Mol Hum Reprod.* 1999;5:554-8.
165. Pinto V, Matteo M, Tinelli R, Mitola PC, De Ziegler D, Cicinelli E. Altered uterine contractility in women with chronic endometritis. *Fertil Steril.* 2015;103:1049-52.
166. Coughlan C, Ledger W, Wang Q, Liu F, Demirel A, Gurgan T, et al. Recurrent implantation failure: definition and management. *Reprod Biomed Online.* 2014;28:14-38
167. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2018;110(3):364-79.
168. Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;2:CD007506

169. Pasquali R, Casimirri F, Vicennati V. Weight control and its beneficial effect on fertility in women with obesity and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 1997;12(Suppl 1):82-7.
170. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992;36(1):105-11.
171. Legro RS, Dodson WC, Kunselman AR, Stetter CM, Kris-Etherton PM, Williams NI, et al. Benefit of delayed fertility therapy with preconception weight loss over immediate therapy in obese women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(7):2658-66.
172. Moran LJ, Pasquali R, Teede HJ, Hoeger KM, Norman RJ. Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome: a position statement of the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Fertil Steril.* 2009;92:1966-82.
173. Hakimi O, Cameron LC. Effect of exercise on ovulation: a systematic review. *Sports Med.* 2017;47:1555-67.
174. Homburg R. Clomiphene citrate – end of an era? A mini-review. *Hum Reprod.* 2005;20:2043-51.
175. Dhaliwal CLK, Suri V, Gupta KR, Sahdev S. Tamoxifen: An alternative to clomiphene in women with polycystic ovary syndrome. *J Hum Reprod Sci.* 2020 May;4(2):76.
176. Tanbo T, Mellembakken J, Bjercke S, Ring E, Abyholm T, Fedorcsak P. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018;97:1162-7.
177. Casper RF. Aromatase inhibitors in ovarian stimulation. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;106:71-5.
178. Mitwally MF, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril.* 2001;75:305-9..

179. 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;1:CD010290.
180. Ikenaga H, Tanaka Y, Shiotani M, Rogoff D, Shimizu S, Ishihara O. Phase III trial comparing the efficacy and safety of recombinant- or urine-derived human chorionic gonadotropin for ovulation triggering in Japanese women diagnosed with anovulation or oligo-ovulation and undergoing ovulation induction with follitropin-alfa. *Reprod Med Biol.* 2017;16(1):45-51.
181. Bordewijk EM, Nahuis M, Costello MF, der Veen FV, Tso LO, Mol BWJ, et al. Metformin during ovulation induction with gonadotrophins followed by timed intercourse or intrauterine insemination for subfertility associated with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1(1):CD009090.
182. Palomba S, Falbo A, La Sala GB. Metformin and gonadotrophins for ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biol Endocrinol.* 2014;12:3.
183. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17 alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 1996;335:617-23.
184. Attia GR, Rainey WE, Carr BR. Metformin directly inhibits androgen production in human thecal cells. *Fertil Steril.* 2001;76:517-24.
185. Utiger RD. Insulin and the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 1996;335:657-8.
186. Panda SR, Jain M, Jain S, Saxena R, Hota S. Effect of orlistat versus metformin in various aspects of polycystic ovarian syndrome: a systematic review of randomized control trials. *J Obstet Gynaecol India.* 2018;68:336-43.

187. Han Y, Li Y, He B. GLP-1 receptor agonists versus metformin in PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2019;39:332-42.
188. Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Hodgson R, Farquhar C. Inositol for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;12:CD012378.
189. Monastra G, Unfer V, Harrath AH, Bizzarri M. Combining treatment with myo-inositol and D-chiro-inositol (40:1) is effective in restoring ovary function and metabolic balance in PCOS patients. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33:1-9.
190. Facchinetti F, Bizzarri M, Benvenga S, D'Anna R, Lanzone A, Soulage C, et al. Results from the international consensus conference on myo-inositol and D-chiro-inositol in obstetrics and gynecology: the link between metabolic syndrome and PCOS. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;195:72-6.
191. Pundir J, Sunkara SK, El-Toukhy T, Khalaf Y. Meta-analysis of GnRH antagonist protocols: do they reduce the risk of OHSS in PCOS. *Reprod Biomed Online*. 2012;24:6-22.
192. Cappelli V, Musacchio MC, Bulfoni A, Morgante G, De Leo V. Natural molecules for the therapy of hyperandrogenism and metabolic disorders in PCOS. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017 Jun;21(2 Suppl):15-29.
193. Masharani U, Gjerde C, Evans JL, Youngren JF, Goldfine ID. Effects of controlled-release alpha lipoic acid in lean, nondiabetic patients with polycystic ovary syndrome. *J Diabetes Sci Technol*. 2010 Mar 1;4(2):359-64.
194. Di Tucci C, Di Feliciano M, Vena F, Capone C, Schiavi MC, Pietrangeli D, et al. Alpha lipoic acid in obstetrics and gynecology. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(9):729-33.
195. Genazzani AD, Shefer K, Della Casa D, Prati A, Napolitano A, Manzo A, et al. Modulatory effects of alpha-lipoic acid (ALA) administration on insulin sensitivity in obese PCOS patients. *J Endocrinol Invest*. 2018;41(5):583-90.

196. Fruzzetti F, Capozzi A, Canu A, Lello S. Treatment with d-chiro-inositol and alpha lipoic acid in the management of polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2019;35(6):506-10.
197. Unfer V, Porcaro G. Updates on the myo-inositol plus D-chiro-inositol combined therapy in polycystic ovary syndrome. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2014;7:623-31.
198. Nestler JE, Unfer V. Reflections on inositol(s) for PCOS therapy: steps toward success. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31:501-5.
199. Татарчук ТФ, Косей, НВ, Тутченко ТМ, Гламазда, МІ. Оптимізація функції яєчників та метаболічного статусу при синдромі полікістозних яєчників. *Репродуктивна ендокринологія*. 2020 (52), 18–22.
200. Malanchuk LM, Khmil Doswald AS. Current methods to realize the reproductive function in patients with polycystic ovarian syndrome and chronic endometritis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021;11(11):402-13.
201. Lei W, Gao Y, Hu S, Liu D, Chen Q. Effects of inositol and alpha lipoic acid combination for polycystic ovary syndrome: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jul 24;99(30):e20696.
202. Rago R, Marcucci I, Leto G, Caponecchia L, Salacone P, Bonanni P, et al. Effect of myo-inositol and alpha-lipoic acid on oocyte quality in polycystic ovary syndrome non-obese women undergoing in vitro fertilization: a pilot study. *J Biol Regulators Homeostatic Agents*. 2015;29(4):1-11.
203. De Cicco S, Immediata V, Romualdi D, Policola C, Tropea A, Di Florio C, et al. Myoinositol combined with alpha-lipoic acid may improve the clinical and endocrine features of polycystic ovary syndrome through an insulin-independent action. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(9):698-701.
204. De Leo V, Tosti C, Cappelli V, Morgante G, Cianci A. Valutazione dell'associazione inositolo-glucomannano nel trattamento di donne affette da PCOS. *Minerva Ginecol*. 2014; 66: 527-533.

205. Mollace V, Sacco I, Janda E, Malara C, Ventrice D, Colica C, et al. Hypolipemic and hypoglycaemic activity of bergamot polyphenols: from animal models to human studies. *Fitoterapia*. 2011;82:309-31.

206. Cappello AR, Dolce V, Iacopetta D, Martello M, Fiorillo M, Curcio R, et al. Bergamot (*Citrus bergamia* Risso) flavonoids and their potential benefits in human hyperlipidemia and atherosclerosis: an overview. *Mini Rev Med Chem*. 2016;16:619-29.

207. Tosti C, Cappelli V, De Leo V. Role of a new oral formulation based on D-chiro-inositol / monacolin K / bergamot extract / methylfolate and Vitamin K2 in perimenopausal women with metabolic syndrome with a BMI >25 kg/m². *J Metab Syndrome*. 2016;5:3.

208. Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW, Frank MP, Cooperstein E, Roberts JM. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *J Nutr*. 2007;137:447-52.

209. Nesby-O'Dell S, Scanlon KS, Cogswell ME, et al. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Am J Clin Nutr*. 2002;76:187-92.

210. Butts SF, Seifer DB, Koelper N, Senapati S, Sammel MD, Hoofnagle AN, et al. Vitamin D deficiency is associated with poor ovarian stimulation outcome in PCOS but not unexplained infertility. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(2):369-78.

211. Булавенко ОВ, Татарчук ТФ, Коньков ДГ, Фурман ОВ. Сучасні стратегії клінічного менеджменту дефіциту вітаміну D в практиці акушера-гінеколога. *Репродуктивна ендокринологія*. 2018. №1, 38-44.

212. Kitaya K, Matsubayashi H, Takaya Y, Nishiyama R, Yamaguchi K, Takeuchi T, et al. Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic

endometritis in infertile women with repeated implantation failure. *Am J Reprod Immunol.* 2017;78:e12719.

213. Vitagliano A, Saccardi C, Noventa M, Di Spiezio A, Saccone G, Cicinelli E, et al. Effects of chronic endometritis therapy on invitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2018;110:103.

214. McQueen DB, Bernardi LA, Stephenson MD. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. *Fertil Steril.* 2014;101:1026-30.

215. Lewis EI, Brower M, Shamonki M. Treatment of chronic endometritis in women with implantation failure improves implantation in subsequent embryo transfers. *Fertil Steril.* 2013;100:S390.

216. Хміль Досвальд АС, Маланчук ЛМ. Вплив модифікованої схеми лікування у протоколах екстракорпорального запліднення у жінок із безпліддям на фоні синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту на частоту розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників. В: Матеріали підсумкової LXIII наук.-практ. конф. Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2020 черв. 12; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2020, с. 82-83.

217. Nastri CO, Ferriani RA, Rocha IA, Martins WP. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology and prevention. *J Assist Reprod Genet.* 2010;27:121-8.

218. Baumgarten M, Polanski L, Campbell B, Raine-Fenning N. Do dopamine agonists prevent or reduce the severity of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing assisted reproduction? A systematic review and meta-analysis. *Hum Fertil.* 2013;16:168-74.

219. Kumar P, Nawani N, Malhotra N, Malhotra J, Patil M, Jayakrishnan K, et al. Assisted reproduction in polycystic ovarian disease: A multicentric trial in India. *J Hum Reprod Sci.* 2013;6:49-53.

220. Siristatidis CS, Vrachnis N, Creatsa M, Maheshwari A, Bhattacharya S. In vitro maturation in subfertile women with polycystic ovarian syndrome undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;10:CD006606.

221. Coffler MS, Patel K, Dahan MH, Malcom PJ, Kawashima T, Deutsch R, et al. Evidence for abnormal granulosa cell responsiveness to follicle-stimulating hormone in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1742-7.

222. Coffler MS, Patel K, Dahan MH, Yoo RY, Malcom PJ, Chang RJ. Enhanced granulosa cell responsiveness to follicle-stimulating hormone during insulin infusion in women with polycystic ovary syndrome treated with pioglitazone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5624-31.

223. Doronzo G, Russo I, Mattiello L, Anfossi G, Bosia A, Trovati M. Insulin activates vascular endothelial growth factor in vascular smooth muscle cells: influence of nitric oxide and of insulin resistance. *Eur J Clin Invest.* 2004;34:664-73.

224. Jayaprakasan K, Chan Y, Islam R, Haoula Z, Hopkisson J, Coomarasamy A, et al. Prediction of in vitro fertilization outcome at different antral follicle count thresholds in a prospective cohort of 1,012 women. *Fertil Steril.* 2012;98:657-63.

225. Khmil SV, Mayorova OY, Malanchuk LM, Khmil MS, Khmil-Dosvald AS, Dudchuk IV. Фрагментація ДНК сперматозоїдів: причини, механізм, вплив на настання та виношування вагітності. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.* 2020;2:173-8.

226. Sigala J, Sifer C, Dewailly D, Robin G, Bruyneel A, Ramdane N, et al. Is polycystic ovarian morphology related to a poor oocyte quality after controlled ovarian hyperstimulation for intracytoplasmic sperm injection? Results from a prospective, comparative study. *Fertil Steril.* 2015;103:112-8.

227. Stern JE, Brown MB, Wantman E, Kalra SK, Luke B. Live birth rates and birth outcomes by diagnosis using linked cycles from the SART CORS database. *J Assist Reprod Genet.* 2013;30:1445-50.
228. Heijnen EM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Laven JS, Macklon NS, Fauser BC. A meta-analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2006;12:13-21.
229. Al-Inany HG, Youssef MA, Ayeleke RO, Brown J, Lam WS, Broekmans FJ. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:CD001750.
230. Nastri CO, Teixeira DM, Moroni RM, Leitao VM, Martins WP. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology, staging, prediction and prevention. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45:377-93.
231. Kollmann M, Martins WP, Lima MLS, Craciunas L, Nastri CO, Richardson A, et al. Strategies for improving outcome of assisted reproduction in women with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48:709-18.
232. Diedrich K, Diedrich C, Santos E, Zoll C, al-Hasani S, Reissmann T, et al. Suppression of the endogenous luteinizing hormone surge by the gonadotrophin-releasing hormone antagonist Cetrorelix during ovarian stimulation. *Hum Reprod.* 1994;9:788-91.
233. Youssef MA, Van der Veen F, Al-Inany HG, Mochtar MH, Griesinger G, Mohesen MN, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;10:CD008046.
234. Acharya KS, Acharya CR, Bishop K, Harris B, Raburn D, Muasher SJ. Freezing of all embryos in vitro fertilization is beneficial in high responders, but not intermediate and low responders: an analysis of 82,935 cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology registry. *Fertil Steril.* 2018;110:880-7.

235. Калугина АС, Бобров КЮ. Синдром поликистозных яичников: современные представления и роль в проблеме бесплодия. Проблемы репродукции. 2015;2:31-5.

236. Lainas TG, Sfontouris IA, Zorzovilis IZ, Petsas GK, Lainas GT, Alexopoulou E, et al. Flexible GnRH antagonist protocol versus GnRH agonist long protocol in patients with polycystic ovary syndrome treated for IVF: a prospective randomised controlled trial (RCT). Hum Reprod. 2010 Mar;25(3):683-9.

237. Kurzawa R, Ciepiela P, Baczkowski T, Safranow K, Brelik P. Comparison of embryological and clinical outcome in GnRH antagonist vs. GnRH agonist protocols for in vitro fertilization in PCOS non-obese patients. A prospective randomized study. J Assist Reprod Genet. 2008;25(8):356-74.

238. Corbett S, Shmorgun D, Claman P. The prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. J Obstet Gynaecol Can. 2014;36(11):1024-36.

239. Lin YH, Huang MZ, Hwang JL, Chen HJ, Hsieh BC, Huang LW, et al. Combination of cabergoline and embryo cryopreservation after GnRH agonist triggering prevents OHSS in patients with extremely high estradiol levels: a retrospective study. J Assist Reprod Genet. 2013;30(6):753-9.

240. Tso LO, Costello MF, Albuquerque LE, Andriolo RB, Freitas V. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(11): CD006105.

241. Cheng J, Lv J, Li CY, Xue Y, Huang Z, Zheng W. Clinical outcomes of ovulation induction with metformin, clomiphene citrate and human menopausal gonadotrophin in polycystic ovary syndrome. J Int Med Res. 2010;38(4):1250-8.

242. Christianson MS, Wu H, Zhao Y, Yemini M, Leong M, Shoham Z. Metformin use in patients undergoing in vitro fertilization treatment: results of worldwide web-based survey. J Assist Reprod Genet. 2015;32(3):401-6.

243. Chang Y, Li J, Wei LN, Pang J, Chen J, Liang X. Autologous platelet-rich plasma infusion improves clinical pregnancy rate in frozen embryo transfer cycles for women with thin endometrium. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(3):e14062.
244. Tandulwadkar SR, Naralkar MV, Surana AD, Selvakarthick M, Kharat AH. Autologous intrauterine platelet-rich plasma instillation for suboptimal endometrium in frozen embryo transfer cycles: A pilot study. *J Hum Reprod Sci*. 2017;10(3):208-12.
245. Zadehmodarres S, Salehpour S, Saharkhiz N, Nazari L. Treatment of thin endometrium with autologous platelet-rich plasma: a pilot study. *JBRA Assist Reprod*. 2017;21(1):54-6..
246. Molina A, Sánchez J, Sánchez W, Vielma V. Platelet-rich plasma as an adjuvant in the endometrial preparation of patients with refractory endometrium. *JBRA Assist Reprod*. 2018;22(1):42-8.
247. Gokhberg YaA, Makarova NP, Babayan AA, Kalinina EA. The role of various factors affecting the endometrium in enhancing the effectiveness of assisted reproductive technology programs. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;1. <https://en.aig-journal.ru/articles/Rol-razlichnyh-faktorov-vozdostviya-na-endometrii-v-povyshenii-effektivnosti-programm-vspomogatelnyh-reproduktivnyh-tehnologii.html>
248. Amable PR, Carias RBV, Teixeira MVT, da Cruz Pacheco Í, do Amaral RJFC, Granjeiro JM, et al. Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: optimization and quantification of cytokines and growth factors. *Stem Cell Res Ther*. 2013;4(3):67.
249. Aghajanova L, Houshdaran S, Balayan S, Manvelyan E, Irwin JC, Huddleston HG, Giudice LC. In vitro evidence that platelet-rich plasma stimulates cellular processes involved in endometrial regeneration. *J Assist Reprod Genet*. 2018;35(5):757-70.

250. Nazari L, Salehpour S, Hoseini S, Zadehmodarres S, Ajori L. Effects of autologous platelet-rich plasma on implantation and pregnancy in repeated implantation failure: A pilot study. *Int J Reprod Biomed.* 2016;14(10):625-8.

251. Kim H, Shin JE, Koo HS, Kwon H, Choi DH, Kim JH. Effect of autologous platelet-rich plasma treatment on refractory thin endometrium during the frozen embryo transfer cycle: A pilot study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:61.

252. Хміль Досвальд АС, Хміль МС, Хміль СВ. Епідеміологія синдрому полікістозних яєчників, ендометріозу та їх коморбідного перебігу. *Вісник медичних і біологічних досліджень.* 2021;4(10):135-45.

253. Хміль СВ, Чудійович НЯ, Хміль-Досвальд АС. PRP-терапія ендометрія: новітня методика в галузі допоміжних репродуктивних технологій. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.* 2020;1:116-20.

254. Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження», прийнята 18-ою Генеральною асамблеєю ВМА. Гельсінкі, 1964. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/990_005#Text.

255. Наказ МОЗ України № 787 від 09.09.2013. р. «Про затвердження Порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні» (Із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 165 від 06.03.2014). *Збірник нормативно-директивних документів з охорони здоров'я.* 2014;5:4-40.

256. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 1030/102 від 29.11.2013 «Про удосконалення системи планування сім'ї та охорони репродуктивного здоров'я в Україні». Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z2162-13#Text>

257. Gardner DPh, David K, Lane M, Schlenker T, Schoolcraft WB. Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer. *Fertility and Sterility*. 2000;73(6):1155-8.
258. Body Mass Index: Considerations for Practitioners. Available from: <https://www.cdc.gov/obesity/downloads/bmiforpractitioners.pdf>.
259. Багрій ММ, Діброва ВА, Попадинець ОГ, Грищук ІМ. Методики морфологічних досліджень: монографія. Вінниця: Нова книга; 2016. 238 с.
260. Chen YQ, Fang RL, Luo YN, Luo CQ. Analysis of the diagnostic value of CD138 for chronic endometritis, the risk factors for the pathogenesis of chronic endometritis and the effect of chronic endometritis on pregnancy: a cohort study. *BMC Women's Health*. 2016;16(1):60.
261. Chang Y, Li J, Li X, Yang X. Platelet-rich plasma administration has benefit for infertile women with thin endometrium in frozen blastocyst-stage embryos transfer program. *Fertility and Sterility*. 2017;108(3):e77.
262. Хміль Досвальд АС, Маланчук ЛМ. Оцінка ефективності коротких протоколів екстракорпорального запліднення у жінок із безпліддям на фоні синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2021;4(48):166-74.
263. Хміль Досвальд АС, Маланчук ЛМ. Клінічна характеристика жінок із безпліддям за умов коморбідності синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2021;4(90):96-104.
264. Mangold A, Szerafin T, Hoetzenecker K, Hacker S, Lichtenauer M, Niederpold T, et al. Alpha-Gal specific IgG immune response after implantation of bioprotheses. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2009 Jun;57(4):191-5.
265. Хміль Досвальд АС. Ефективність модифікованої схеми лікування безпліддя у протоколах екстракорпорального запліднення у жінок із синдромом полікістозних яєчників та хронічним ендометритом. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2021;2(28):142-8.

266. Khmil Doswald AS, Malanchuk LM. Clinical analysis of treatment outcomes in women with infertility against the background of polycystic ovaries syndrome and chronic endometritis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021;11(09):908-22.

267. Хміль Досвальд АС, Маланчук ЛМ. Особливості гормонального статусу жінок з безпліддям на фоні синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту за умови модифікованої терапії. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2022;1(49):173-9.

268. Хміль Досвальд АС, Маланчук ЛМ. Гістероскопічно-морфологічна оцінка ендометрія у жінок репродуктивного віку при коморбідності синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту в протоколах екстракорпорального запліднення. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2022;1(11):103-9.

269. Маланчук ЛМ, Хміль Досвальд АС. Морфологічна оцінка ендометрію у жінок репродуктивного віку при коморбідності синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту у протоколах екстракорпорального запліднення. В: *Матеріали підсумкової LXIV наук.-практ. конф. Здобутки клінічної та експериментальної медицини*; 2021 черв. 11; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2021, с. 203-204

270. Калугіна ЛВ, Татарчук ТФ. Синдром полікістозних яєчників: підхід до корекції метаболічних порушень / *Репродуктивна ендокринологія*. 2020; (52), 54–60.

271. Jin P, Xie Y. Treatment Strategies for Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Gynecol. Endocrinol*. 2018;34(4):272-7.

272. Kowalska I, Kinalski M, Wolczynski S. The influence of obesity on ovarian function. II. Plasma leptin concentration in women with polycystic ovary syndrome. *J Ginecol Pol*. 2016;70(6):428-32.

273. Венцківський БМ, Поладич ІВ. Патогенетичні механізми невиношування у жінок з багатоплідною вагітністю, зумовленою

застосуванням допоміжних репродуктивних технологій. *Здоровье женщины*. 2016;6:173-6.

274. Okohue JE, Onuh SO, Ikimalo JI. Comparison of IVF/ICSI outcome in patients with polycystic ovarian syndrome or tubal factor infertility. *Niger. J Clin Pract*. 2013;16(2):207-10.

275. Al-Inany H, Aboulghar M. GnRH antagonist in assisted reproduction: a Cochrane review. *Hum Reprod*. 2002;17:874-85.

276. Emekci Ozay O, Ozay AC, Cagliyan E, Okyay RE, Gulekli B. Myo-inositol administration positively effects ovulation induction and intrauterine insemination in patients with polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled, randomized trial. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33:524-528.

277. Shin JJ, Park KE, Choi YM, Kim HO, Choi DH, Lee WS, Cho JH. Early gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol in women with polycystic ovary syndrome: A preliminary randomized trial. *Clin Exp Reprod Med*. 2018 Sep;45(3):135-42.

278. Kosmas IP, Tatsioni A, Kolibianakis EM, Verpoest W, Tournaye H, Van der Elst J, et al. Effects and clinical significance of GnRH antagonist administration for IUI timing in FSH superovulated cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2008;90:367-72.

279. Park CW, Hwang YI, Koo HS, Kang IS, Yang KM, Song IO. Early gonadotropin-releasing hormone antagonist start improves follicular synchronization and pregnancy outcome as compared to the conventional antagonist protocol. *Clin Exp Reprod Med*. 2014;41:158-64.

280. Ji J, Liu Y, Tong XH, Luo L, Ma J, Chen Z. The optimum number of oocytes in IVF treatment: an analysis of 2455 cycles in China. *Hum Reprod*. 2013;28:2728-34.

281. Yang R, Niu ZR, Chen LX, Liu P, Li R, Qiao J. Analysis of related factors affecting cumulative live birth rates of the first ovarian hyperstimulation in

vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection cycle: a population-based study from 17,978 women in China. *Chin Med J*. 2021;134(12):1405-15.

282. 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):234-8.

283. Abuzeid MI, Bolonduro O, La Chance J, Abozaid T, Urich M, Ullah K, et al. Cumulative live birth rate and assisted reproduction: impact of female age and transfer day. *Facts Views Vis Obgyn*. 2014;6:145-9.

284. Ertunc D, Tok EC., Savas A, Ozturk I, Dilek S. Gonadotropin-releasing hormone antagonist use in controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination cycles in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2010;93(4):1179-84.

285. Kushnir V, Frattarelli J. Aneuploidy in abortuses following IVF and ICSI. *Assist Reprod Genet*. 2010;26:93-7.

286. Кулаков ВИ, Шуршалина АВ. Хронический эндометрит. *Гинекология*. 2015;7(5/6):32-4.

287. Сухих ГТ, Шуршалина АВ. Хронический эндометрит. *ГОТАР-Медиа*; 2010; с. 108-16.

288. Cianci A, Panella M, Fichera M, Falduzzi C, Bartolo M, Caruso S. d-chiro-Inositol and alpha lipoic acid treatment of metabolic and menses disorders in women with PCOS. *Gynecol Endocrinol*. 2015 Jun;31(6):483-6.

289. Petca A, Bot M, Maru N, Calo IG, Borislavschi A, Dumitrascu MC, Petca RC, Sandru F, Zvanca ME. Benefits of α -lipoic acid in high-risk pregnancies (Review). *Exp Ther Med*. 2021 Nov;22(5):1232.

290. Lédée N, Vasseur C, Petitbarat M, Chevrier L, Vezmar K, Dray G et al. Intralipid® may represent a new hope for patients with reproductive failures and simultaneously an over-immune endometrial activation. *J Reprod Immunol*. 2018;130:18-22.

291. Chang Y, Li J, Chen Y, Wei L, Yang X, Shi Y, Liang X. Autologous platelet-rich plasma promotes endometrial growth and improves pregnancy outcome during in vitro fertilization. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(1):1286-90.
292. El-Anwar MW, Nofal AA, Khalifa M, Quriba AS. Use of autologous platelet-rich plasma in complete cleft palate repair. *Laryngoscope*. 2016 Jul; 126(7):1524-8.
293. Lee JH, Kim MJ, Ha SW, Kim HK. Autologous Platelet-rich Plasma Eye Drops in the Treatment of Recurrent Corneal Erosions. *Korean J Ophthalmol*. 2016 Apr;30(2):101-7.
294. Rossi LA, Molina Rómoli AR, Bertona Altieri BA, Burgos Flor JA, Scordo WE, Elizondo CM. Does platelet-rich plasma decrease time to return to sports in acute muscle tear? A randomized controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2017 Oct;25(10):3319-25.
295. Kalra B, Kalra S, Sharma JB. The inositols and polycystic ovary syndrome. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016 Sep-Oct;20(5):720-4.
296. 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;29:375.
297. Merviel P, James P, Bouée S, Le Guillou M, Rince C, Nachtergaele C, et al. Impact of myo-inositol treatment in women with polycystic ovary syndrome in assisted reproductive technologies. *Reprod Health*. 2021;18:13.
298. Asa E, Janatifar R, Alavi Soltani M, Verdi A, Janbazi M. Effect of Alpha-Lipoic Acid on Blood Hormonal Parameters and Follicular Fluid Oxidative Stress Factors in Infertile Women with Polycystic Ovary Syndrome Undergoing Intracytoplasmic Sperm Injection. *Qom Univ Med Sci J*. 2020;14(5):49-58.
299. Di Nicuolo F, Castellani R, De Cicco Nardone A, Barbaro G, Paciullo C, Pontecorvi A, et al. Alpha-Lipoic Acid Plays a Role in Endometriosis: New Evidence on Inflammasome-Mediated Interleukin Production, Cellular Adhesion and Invasion. *Molecules*. 2021;26(2):288.

300. Di Tucci C, Galati G, Mattei G, Bonanni V, Capri O, D'Amelio R, et al. The role of alpha lipoic acid in female and male infertility: a systematic review. *Gynecological Endocrinology*. 2021;37(6):497-505.
301. Lagana AS, Vitagliano A, Noventa M, Ambrosini G, D'Anna R. Myo-inositol supplementation reduces the amount of gonadotropins and length of ovarian stimulation in women undergoing IVF : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298:675-84.
302. Zheng X, Lin D, Zhang Y, Lin Y, Song J, Li S, et al. Inositol supplement improves clinical pregnancy rate in infertile women undergoing ovulation induction for ICSI or IVF-ET. *Medicine*. 2017;96(49):e8842.
303. Chiu TTY, Rogers MS, Briton-Jones C, Haines C. Effects of myo-inositol on the in-vitro maturation and subsequent development of mouse oocytes. *Hum Reprod*. 2003;18:408-16.
304. Sene AA, Tabatabaie A, Nikniaz H, Alizadeh A, Sheibani K, Alisaraie MM, et al. The myo-inositol effect on the oocyte quality and fertilization rate among women with polycystic ovary syndrome undergoing assisted reproductive technology cycles : a randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;299:1701-7.
305. Mendoza N, Perez L, Simoncini T, Genazzani A. Inositol supplementation in women with polycystic ovary syndrome undergoing intracytoplasmic sperm injection : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biomed Online*. 2017;35:529-35.
306. Mendoza N, Diaz-Ropero MP, Aragon M, Maldonado V, Llaneza P, Lorente J, et al. Comparison of the effect of two combinations of myo-inositol and D-chiro-inositol in women with polycystic ovary syndrome undergoing ICSI: a randomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35:695-700.
307. Mendoza N, Galan MI, Molina C, Mendoza-Tesarik R, Conde C, Mazheika M, et al. High dose of d-chiro-inositol improves oocyte quality in women

with polycystic ovary syndrome undergoing ICSI: a randomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol.* 2020;36:398-401.

308. Nestler JE, Clore JN, Blackard WG. The central role of obesity (hyperinsulinemia) in the pathogenesis of the polycystic ovary syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 1989;161:1095-7.

309. Nestler JE. Role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of the polycystic ovary syndrome, and its clinical implications. *Seminars in Reproductive Endocrinology.* 1997;15:111-22.

310. Marshall JCAD. All women with PCOS should be treated for insulin resistance. *Fertility and Sterility.* 2012;97:18-22.

311. Zheng X, Liu Z, Zhang Y, Lin Y, Song J, Zheng L, Lin S. Relationship between myo-inositol supplementary and gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Medicine.* 2015;94:e1604.

312. Sklyarova VO, Shatylovich KL, Filipyuk AL, Sklyarov PO, Chajkivskyj RA. Platelet-Rich Plasma in the Management of Chronic Endometritis Treatment in Women with Reproductive Health Disorders. *European Journal of Medical and Health Sciences.* 2020 Nov 23;2(6). Available from: <https://www.ejmed.org/index.php/ejmed/article/view/560>

313. Gleicher N, Vidali A, Barad DH. Successful treatment of unresponsive thin endometrium. *Fertil Steril.* 2011 May;95(6):2123.e13-7.

314. Lucena E, Moreno-Ortiz H. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF): a mediator in endometrial receptivity for a patient with polycystic ovary (PCO) undergoing in vitro maturation (IVM). *BMJ Case Rep.* 2013 Apr 18;2013:bcr2012008115.

315. Marini MG, Perrini C, Esposti P, Corradetti B, Bizzaro D, Riccaboni P, et al. Effects of platelet-rich plasma in a model of bovine endometrial inflammation in vitro. *Reprod Biol Endocrinol.* 2016;14:58-75.

316. Nagireddy S, Reddy NS, Pandurangi M, Daniel MG, Srinivasan SN, Katneni L, et al. Autologous PRP for the management of thin endometrium in frozen

embryo transfer cycles: would it improve the outcome? *Fertility and Sterility*. 2019;112(3Suppl):E418-491.

317. Доронина ОК, Дейлидко ЭН. Новый метод лечения бесплодия при экстракорпоральном оплодотворении. *Охрана материнства и детства*. 2018;2(32):15-8.

318. Mahajan N, Sharma S. The endometrium in assisted reproductive technology: how thin is thin? *J Hum Reprod Sci*. 2016;9:3-8.

319. Pasch L, Schmidt A, King W. Clinical observations after pre breeding intrauterine plasma infusion in 18 mares inseminated with thawed frozen semen. *J Equine Vet Sci*. 2021Apr;99:103389.

320. Gonshor A. Technique for producing platelet-rich plasma and platelet concentrate: background and process. *Int J Periodontics Restor Dent*. 2002 Dec;22(6):547-57.

321. Segabinazzi LGTM, Canisso IF, Podico G, Cunha LL, Novello G, Rosser MF, et al. Intrauterine blood plasma platelet-therapy mitigates persistent breeding-induced endometritis, reduces uterine infections, and improves embryo recovery in mares. *Antibiotics (Basel)*. 2021 Apr 23;10(5):490.

322. Pietrzak WS, Eppley BL. Platelet rich plasma: biology and new technology. *J Craniofac Surg*. 2005;16:1043-54.

323. Canella PRBC, Barini R, Carvalho PO, Razolli DS. Lipid emulsion therapy in women with recurrent pregnancy loss and repeated implantation failure: The role of abnormal natural killer cell activity. *J Cell Mol Med*. 2021 Mar;25(5):2290-6.

324. Coulam CB. Intralipid treatment for women with reproductive failures. *Am J Reprod Immunol*. 2021 Apr;85(4):e13290.

325. Ehrlich R, Hull ML, Walkley J, Sacks G. Intralipid Immunotherapy for Repeated IVF Failure. *Fertility & Reproduction*. 2019 Dec;1(4):154-60.

ДОДАТОК А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Хміль Досвальд АС, Маланчук ЛМ. Оцінка ефективності коротких протоколів екстракорпорального запліднення у жінок із безпліддям на фоні синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2021;4(48):166-74. doi: 10.11603/1811-2471.2021.v.i4.12816
2. Хміль Досвальд АС, Маланчук ЛМ. Клінічна характеристика жінок із безпліддям за умов коморбідності синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2021;4(90):96-104. doi: 10.11603/1681-2786.2021.4.12863
3. Хміль Досвальд АС. Ефективність модифікованої схеми лікування безпліддя у протоколах екстракорпорального запліднення у жінок із синдромом полікістозних яєчників та хронічним ендометритом. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2021;2(28):142-8. doi: 10.11603/24116-4944.2021.2.12888
4. Khmil Doswald AS, Malanchuk LM. Clinical analysis of treatment outcomes in women with infertility against the background of polycystic ovaries syndrome and chronic endometritis. Journal of Education, Health and Sport. 2021;11(09):908-22. doi: 10.12775/JEHS.2021.11.09.106
5. Хміль Досвальд АС, Маланчук ЛМ. Особливості гормонального статусу жінок з безпліддям на фоні синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту за умови модифікованої терапії. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2022;1(49):173-9. doi: 10.11603/1811-2471.2022.v.i1.12931
6. Хміль Досвальд АС, Маланчук ЛМ. Гістероскопічно-морфологічна оцінка ендометрія у жінок репродуктивного віку при коморбідності синдрому

полікістозних яєчників та хронічного ендометриту в протоколах екстракорпорального запліднення. Вісник медичних і біологічних досліджень. 2022;1(11):103-9. doi: 10.11603/bmbr.2706-6290.2022.1.12936

7. Хміль СВ, Чудійович НЯ, Хміль-Досвальд АС. PRP-терапія ендометрія: новітня методика в галузі допоміжних репродуктивних технологій. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2020;1:116-20. doi: 10.11603/24116-4944.2020.1.11495

8. Khmil SV, Mayorova OY, Malanchuk LM, Khmil MS, Khmil-Dosvald AS, Dudchuk IV. Фрагментація ДНК сперматозоїдів: причини, механізм, вплив на настання та виношування вагітності. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2020;2:173-8. doi: 10.11603/24116-4944.2020.2.11859

9. Хміль Досвальд АС, Хміль МС, Хміль СВ. Епідеміологія синдрому полікістозних яєчників, ендометріозу та їх коморбідного перебігу. Вісник медичних і біологічних досліджень. 2021;4(10):135-45. doi: 10.11603/bmbr.2706-6290.2021.4.12662

10. Malanchuk LM, Khmil Doswald AS. Current methods to realize the reproductive function in patients with polycystic ovarian syndrome and chronic endometritis. Journal of Education, Health and Sport. 2021;11(11):402-13. doi: 10.12775/JEHS.2021.11.11.038

11. Хміль Досвальд АС, Маланчук ЛМ. Вплив модифікованої схеми лікування у протоколах екстракорпорального запліднення у жінок із безпліддям на фоні синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту на частоту розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників. В: Матеріали підсумкової LXIII наук.-практ. конф. Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2020 черв. 12; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2020, с. 82-83.

12. Маланчук ЛМ, Хміль Досвальд АС. Морфологічна оцінка ендометрію у жінок репродуктивного віку при коморбідності синдрому

полікістозних яєчників та хронічного ендометриту у протоколах екстракорпорального запліднення. В: Матеріали підсумкової LXIV наук.-практ. конф. Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2021 черв. 11; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2021, с. 203-204.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації:

- Пленум Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практична конференція з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я в Україні: тенденції, досягнення, виклики та пріоритети» (м. Київ, 21 вересня 2018 р.) *(усна доповідь)*;
- Пленум Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практична конференція з міжнародною участю «Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання» (м. Київ, 04 жовтня 2019 р.) *(усна доповідь)*;
- Міжнародний медичний конгрес «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки» (м. Вінниця, 11 травня 2019 р.) *(усна доповідь)*;
- Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання сучасного акушерства» (м. Тернопіль, 05 квітня 2019 р.) *(усна доповідь)*;
- 18th World Congress of the International Academy of Human Reproduction (м. Дублін, 04 квітня 2019 р.) *(усна доповідь і публікація)*;
- Міжнародний симпозіум «Теорія та практика репродукції людини» (м. Буковель, 30 травня 2019 р.) *(усна доповідь)*;
- Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику» (м. Тернопіль, 27 лютого 2020 р.) *(усна доповідь)*;
- підсумкова LXIII науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль 12 червня 2020 р.) *(публікація)*;
- підсумкова LXIV науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль 11 червня 2021 р.) *(публікація)*.

ДОДАТОК В.1

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Директор
 ДЗ «ІНІВІ» МОЗ України
 Директор ГОЛОВЧАК
 2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Назва пропозиції про впровадження:* оптимальний алгоритм ведення пацієнок із безпліддям на фоні СПКЯ та хронічного ендометриу в циклах допоміжних репродуктивних технологій.
2. *Заклад - розробник:* Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
3. *Джерело інформації:* Хміль Досвальд А. С. Ефективність модифікованої схеми лікування безпліддя у протоколах екстракорпорального запліднення у жінок із синдромом полікістозних яєчників та хронічним ендометритом. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (2), 142-148, 2021
4. *Місце та термін впровадження:* Державний заклад «Прикарпатський центр репродукції людини» МОЗ України з 2019 року по 2022 рік.
5. *Результати впровадження:* підвищено ефективність лікування безплідних жінок із СПКЯ та хронічним ендометритом шляхом обґрунтування оптимального алгоритму їх ведення в циклах допоміжних репродуктивних технологій.
6. *Зауважень немає.* Пропонується для впровадження в роботу Державного закладу «Прикарпатський центр репродукції людини» МОЗ України.

Відповідальний за впровадження



Володимир ВОРОБІЙ

ДОДАТОК В.2

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор

КНП «Хмельницька обласна лікарня

Хмельницької обласної ради»

Цуглевич Я.М.

«23»

02

2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Назва пропозиції про впровадження:* оптимальний алгоритм ведення пацієнток із безпліддям на фоні СПКЯ та хронічного ендометриту в циклах допоміжних репродуктивних технологій.
2. *Заклад - розробник:* Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
3. *Джерело інформації:* Хміль Досвальд А. С. Ефективність модифікованої схеми лікування безпліддя у протоколах екстракорпорального запліднення у жінок із синдромом полікістозних яєчників та хронічним ендометритом. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (2), 142-148, 2021.
4. *Місце та термін впровадження:* КНП «Хмельницька обласна лікарня Хмельницької обласної ради» з 2019 року по 2022 рік.
5. *Результати впровадження:* підвищено ефективність лікування безплідних жінок із СПКЯ та хронічним ендометритом шляхом обґрунтування оптимального алгоритму їх ведення в циклах допоміжних репродуктивних технологій.
6. *Зауважень немає.* Пропонується для впровадження в роботу КНП «Хмельницька обласна лікарня Хмельницької обласної ради».

Відповідальний за впровадження

Заступник директора з акушерської та гінекологічної допомоги

Притуляк Л.В.

ДОДАТОК В.3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Івано-Франківського національного
медичного університету

проф. Вакалюк І.П.

« 19 » 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Назва пропозиції про впровадження:* оптимальний алгоритм ведення пацієнток із безпліддям на фоні СПКЯ та хронічного ендометриту в циклах допоміжних репродуктивних технологій.
2. *Заклад - розробник:* Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
3. *Джерело інформації:* Хміль Досвальд, А. С., Маланчук, Л. М. Оцінка ефективності коротких протоколів екстракорпорального запліднення у жінок із безпліддям на фоні синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2021;4(48):166-174. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2021.U.I4.12816>
4. *Місце та термін впровадження:* кафедра акушерства та гінекології ім. І.Д. Ланового Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України з 2021 року по 2022 рік.
5. *Результати впровадження:* підвищено ефективність лікування безплідних жінок із СПКЯ та хронічним ендометритом шляхом обґрунтування оптимального алгоритму їх ведення в циклах допоміжних репродуктивних технологій.
6. *Зауваження:* немає.

Відповідальний за впровадження:

зав. кафедри акушерства та гінекології
імені І.Д.Ланового д.мед.н., професор

ДОДАТОК В.4



ЗАТВЕРДЖУЮ
 Генеральний директор
 «Клініка професора С. Хміля
 у Львові»
 проф. Хміля С. В.
 «15» 2022 р.

1. АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Назва пропозиції про впровадження:* оптимальний алгоритм ведення пацієнток із безпліддям на фоні СПКЯ та хронічного ендометриту в циклах допоміжних репродуктивних технологій.
2. *Заклад – розробник:* Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
3. *Джерело інформації:* Хміля Досвальд А. С. Ефективність модифікованої схеми лікування безпліддя у протоколах екстракорпорального запліднення у жінок із синдромом полікістозних яєчників та хронічним ендометритом. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, 2021;2(28):142-8.
4. *Місце та термін впровадження:* ТОВ «Клініка професора С. Хміля у Львові» з 2019 року по 2022 рік.
5. *Результати впровадження:* підвищено ефективність лікування безплідних жінок із СПКЯ та хронічним ендометритом шляхом обґрунтування оптимального алгоритму їх ведення в циклах допоміжних репродуктивних технологій.
6. *Зауважень немає.* Пропонується для впровадження в роботу ТОВ «Клініка професора С. Хміля у Львові».

Відповідальний за впровадження

О.П. Цепенда

ДОДАТОК В.5

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Генеральний директор
 ТОВ «Клініка професора С. Хміля
 у Тернополі»
 проф. Хміль С.В.
 «18» 02 2022 р.

1. АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Назва пропозиції про впровадження:* оптимальний алгоритм ведення пацієнток із безпліддям на фоні СПКЯ та хронічного ендометриту в циклах допоміжних репродуктивних технологій.
2. *Заклад – розробник:* Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
3. *Джерело інформації:* Хміль Досвальд А. С. Ефективність модифікованої схеми лікування безпліддя у протоколах екстракорпорального запліднення у жінок із синдромом полікістозних яєчників та хронічним ендометритом. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, 2021;2(28):142-8.
4. *Місце та термін впровадження:* ТОВ «Клініка професора С. Хміля у Тернополі» в з 2019 року по 2022 рік.
5. *Результати впровадження:* підвищено ефективність лікування безплідних жінок із СПКЯ та хронічним ендометритом шляхом обґрунтування оптимального алгоритму їх ведення в циклах допоміжних репродуктивних технологій.
6. *Зауважень немає. Пропонується для впровадження в роботу ТОВ «Клініка професора С. Хміля у Тернополі».*


Відповідальний за впровадження



Н.Я. Петришин

ДОДАТОК В.6

ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної роботи
 Тернопільського національного
 медичного університету
 імені І.Я. Горбачевського» МОЗ України
 проф. Шульгай А. Г.
 2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Назва пропозиції про впровадження:* оптимальний алгоритм ведення пацієнток із безпліддям на фоні СПКЯ та хронічного ендометриту в циклах допоміжних репродуктивних технологій.
2. *Заклад - розробник:* Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
3. *Джерело інформації:* Хміль Досвальд, А. С., Маланчук, Л. М. Оцінка ефективності коротких протоколів екстракорпорального запліднення у жінок із безпліддям на фоні синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2021;4(48):166-174. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2021.U.14.12816>
4. *Місце та термін впровадження:* кафедра акушерства та гінекології № 2 Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України з 2019 року по 2022 рік.
5. *Результати впровадження:* підвищено ефективність лікування безплідних жінок із СПКЯ та хронічним ендометритом шляхом обґрунтування оптимального алгоритму їх ведення в циклах допоміжних репродуктивних технологій.
6. *Зауважень немає.* Пропонується для впровадження в навчальний процес кафедри акушерства та гінекології № 2 Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Відповідальний за впровадження:

Зав. кафедри акушерства та гінекології №2

док.мед.наук, професор



С.М.Геряк

ДОДАТОК В.7

ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної роботи
 Тернопільського національного
 медичного університету
 імені І.Я. Горбачевського» МОЗ України
 проф. Шульгай А. Г.
 2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Назва пропозиції про впровадження:* оптимальний алгоритм ведення пацієнок із безпліддям на фоні СПКЯ та хронічного ендометриту в циклах допоміжних репродуктивних технологій.
2. *Заклад - розробник:* Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
3. *Джерело інформації:* Хміль Досвальд, А. С., Маланчук, Л. М. Оцінка ефективності коротких протоколів екстракорпорального запліднення у жінок із безпліддям на фоні синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2021;4(48):166-174. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2021.UJ4.12816>
4. *Місце та термін впровадження:* кафедра акушерства та гінекології № 1 Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України з 2019 року по 2022 рік.
5. *Результати впровадження:* підвищено ефективність лікування безплідних жінок із СПКЯ та хронічним ендометритом шляхом обґрунтування оптимального алгоритму їх ведення в циклах допоміжних репродуктивних технологій.
6. *Зауважень немає.* Пропонується для впровадження в навчальний процес кафедри акушерства та гінекології № 1 Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Відповідальний за впровадження:

Доцент кафедри акушерства та гінекології №1

канд.мед.наук, доцент



Маланчин І.М.

ДОДАТОК В.8

ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного
медичного університетуімені І.Я. Горбачевського» МОЗ України
проф. Шульгай А. Г.

2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Назва пропозиції про впровадження:* оптимальний алгоритм ведення пацієнток із безпліддям на фоні СПКЯ та хронічного ендометриту в циклах допоміжних репродуктивних технологій.
2. *Заклад - розробник:* Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
3. *Джерело інформації:* Хміль Досвальд, А. С., Маланчук, Л. М. Оцінка ефективності коротких протоколів екстракорпорального запліднення у жінок із безпліддям на фоні синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2021;4(48):166-174. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2021.U.14.12816>
4. *Місце та термін впровадження:* кафедри акушерства та гінекології № 2 Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України з 2019 року по 2022 рік.
5. *Результати впровадження:* підвищено ефективність лікування безплідних жінок із СПКЯ та хронічним ендометритом шляхом обґрунтування оптимального алгоритму їх ведення в циклах допоміжних репродуктивних технологій.
6. *Зауважень немає.* Пропонується для впровадження в навчальний процес кафедри акушерства та гінекології ННІ ПО Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Відповідальний за впровадження:

Доцент кафедри акушерства та гінекології ННІ ПО

канд.мед.наук, доцент

Бегош Б.М.