

Міністерство охорони здоров'я України
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

КРИЖАНОВСЬКА ОЛЬГА ІГОРІВНА

УДК: 618.14-007.41-06-072.1:618.17-008.14|-08:612.63-047.74

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОПТИМІЗАЦІЯ ПРЕГРАВІДАРНОЇ ПІДГОТОВКИ ЖІНОК
РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ІЗ ЗОВНІШНІМ ГЕНІТАЛЬНИМ
ЕНДОМЕТРІОЗОМ НА ФОНІ СЕКСУАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ**

в галузі знань 22 «Охорона здоров'я»

за спеціальністю 222 «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ Ольга КРИЖАНОВСЬКА

Наукові керівники:

Говсєєв Дмитро Олександрович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

Семенюк Людмила Миколаївна, доктор медичних наук, професор, завідувачка відділу репродуктивної медицини та хірургії Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

Київ – 2025

АНОТАЦІЯ

Крижановська О.І. Оптимізація прегравідарної підготовки жінок репродуктивного віку із зовнішнім генітальним ендометріозом на тлі жіночої сексуальної дисфункції. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», Київ: Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України; 2025.

Дисертаційна робота присвячена менеджменту прегравідарних заходів у жінок репродуктивного віку задля підвищення ефективності прегравідарної підготовки жінок репродуктивного віку із зовнішнім генітальним ендометріозом у поєднанні із жіночою сексуальною дисфункцією, який базується на комплексній оцінці змін клінічних, інструментальних, біохімічних досліджень у цієї категорії пацієнток.

Завдання, які б дозволили досягти мети дослідження, були наступними:

1. встановити взаємозв'язок жіночої сексуальної дисфункції і зовнішнього генітального ендометріозу,
2. дослідити роль генітального ендометріозу в формуванні оваріальної дисфункції,
3. розробити менеджмент прегравідарного обстеження та лікування жінок репродуктивного віку з сексуальною дисфункцією на тлі зовнішнього генітального ендометріозу,
4. провести порівняльний аналіз стану жіночої сексуальної функції та їх репродуктивної функції за показником овуляторності менструального циклу в контрольні терміни лікування.

Об'єкт дослідження — жіноча сексуальна дисфункція та зовнішній генітальний ендометріоз у жінок репродуктивного віку.

Предмет дослідження — індекс жіночої сексуальної дисфункції, ендометріоми

яєчників, гормональне тло та маркери успішності гестації, терміни прегравідарних заходів.

Методи дослідження – клінічні, інструментальні, анкетні, біохімічні та статистичні.

Визначено основні особливості формування ЖСД у жінок із ЗГЕ. Досліджено особливості змін гормонального гомеостазу та маркерів успішності гестації та ознак ЖСД у жінок цієї групи дослідження. Для жінок цієї групи була характерна ГГЦ, внутрішньо групова частота якої не залежала від типу мутації фермента MTHFR ($\chi^2 = 1,84$, $p=0,398$). Визначені кореляційні зв'язки за показниками болю та рівнем ФСГ ($r=-0,28$, $p=0,02$, – слабкий негативний) та статистично значимий позитивний кореляційний зв'язок між показниками: вітаміну Д та естрадіолом; гомоцистеїном та ТТГ, ФСГ, ЛГ; АТПО та ФСГ, 17-ОП; ТТГ та гомоцистеїном, прогестероном, Т вільним; ФСГ та гомоцистеїном, АТПО; ЛГ та гомоцистеїном, ПРЛ; ПРЛ та ЛГ, 17-ОП; естрадіолом та гомоцистеїном; прогестероном та ТТГ; Т вільним та ТТГ; 17-ОП та АТПО, ПРЛ ($p<0,05$). Негативні кореляційні зв'язки виявлено між: АМГ та Т вільним; вітаміном Д та АТПО, ТТГ, прогестероном; АТПО та гомоцистеїном, естрадіолом; ТТГ та гомоцистеїном, ЛГ, естрадіолом; ФСГ та естрадіолом; ЛГ та ТТГ, Т вільним; пролактином та Т вільним; естрадіолом та АТПО, ТТГ, ФСГ, 17-ОП; прогестероном та гомоцистеїном; Т вільним та АМГ, ЛГ та ПРЛ; 17-ОП та естрадіолом ($p<0,05$). Після 6-ти місяців терапії при проведенні кореляційного аналізу визначено, що зміна значень гомоцистеїну до лікування статистично значимо прямо корелювали зі змінами ТТГ, ФСГ та ЛГ. Значення Т вільного прямо слабо корелювали з ТТГ і обернено слабо - з ЛГ, ПРЛ. Значення 17-ОП прямо корелювали зі значеннями АТПО (зв'язок середньої сили) та пролактину (зв'язок середньої сили) і обернено – із значеннями естрадіолу. Лінійний регресійний аналіз показав, що ГГЦ до лікування достовірно була пов'язана з підвищенням рівнів ТТГ та зниженням ФСГ

– $R^2_{adj} = 0,148$, $p=0,002$. На зниження Т вільного достовірно впливало зниження ЛГ ($R^2_{adj} = 0,067$, $p=0,017$), а підвищення 17-ОП - зниження естрадіолу ($R^2_{adj} = 0,386$, $p<0,001$). Мультиномінальний регресійний аналіз показав, що на 6 місяці нормалізація гомоцистеїнемії достовірно залежала від типу мутації гомоцистеїну ($\text{pseudo } R^2_{\text{Nagelkerke}}=0,833$, $p<0,001$): що свідчило про корекцію рівнів гомоцистеїну лише при гетерозиготній мутації та відсутності мутацій. Отримані дані лягли в основу зміни консервативної тактики на оперативну у жінок із гомозиготною формою поліморфізма фермента МТНFR з продовженням медикаментозної терапії в післяопераційному періоді. Це дозволило в контрольний термін у пацієнок з гомозиготною мутацією фермента досягнути нормалізації показників ЖСД у 100,0%. Проведене оперативне лікування - видалення ендометріюми у жінок із гомозиготною формою поліморфізма фермента МТНFR - не мало негативного впливу на показник АМГ та призвело до статистично значимого збільшення частки жінок з нормалізацією рівнів вітаміну Д (75,0%), ТТГ (58,3%), ФСГ (100,0%), ЛГ (100,0%), прогестерону (100,0%), Т вільного (100,0%), нормалізації всіх досліджуваних параметрів ЖСД порівняно з жінками без операції ($p<0,05$), що вказує на негативний вплив ендометріюми на загальний гомеостаз організму жінок, його репродуктивний стероїдогенез та показник індексу ЖСД.

У пацієнок, яким операцію не виконували, залишалися ознаки ЖСД. Бінарний логістичний регресійний аналіз показав, що нормалізація ЖСД у даної категорії пацієнок достовірно була пов'язана з виконанням оперативного втручання ($R^2 \text{ Nagelkerke} = 1,0$, $p<0,001$). Вище означене дозволило розробити алгоритм персоналізованої терапії жінок із ЖСД в поєднанні з ЗГЕ в залежності від виду мутації фермента МТНFR. Оптимальний час відновлення гормонального гомеостазу та показників вітаміна Д і гомоцистеїну у жінок із поєднанням ЖСД та ЗГЕ за відсутності мутацій та з гетерозиготною формою поліморфізма фермента МТНFR – 6-9 місяців, для жінок із гомозиготною - 9 місяців.

Планування і проведення всіх досліджень виконано за період з 2022 по 2025 роки. Автором проведено визначення індексу ЖСД у 130 жінок репродуктивного віку, 70 із них мали поєднання ЖСД із ЗГЕ, 30 – моноформу ЖСД. Групу контролю склали 30 здорових жінок репродуктивного віку. Всі обстежені були зацікавлені у вагітності. Автором самостійно проведено визначення індексу ЖСД у всіх обстежених жінок, виконано оперативні втручання, написано всі розділи дисертації, сформульовані висновки, розроблено менеджмент лікувально-профілактичних заходів, виконано статистичну обробку та аналіз отриманих результатів. Матеріали роботи викладені в наукових працях, опублікованих як самостійно, так і у співавторстві. У роботах, виконаних у співавторстві, внесок здобувача був значним. Науково-практична новизна роботи підтверджена актами впровадження.

Створення алгоритму прегравідарних заходів у жінок із ЖСД в поєднанні з ЗГЕ дозволило покращити їх репродуктивне здоров'я, що супроводжувалося нормалізацією гормональних показників яєчникового стероїдогенезу, покращенням якості сексуальної функції та створенням оптимальних умов для настання вагітності.

Ключові слова: жіноча сексуальна дисфункція, ендометріоз, фертильність, гомоцистеїн (гіпергомоцистеїнемія), прегравідарна підготовка, репродуктивне здоров'я, вітамін Д, статеві гормони, пролактин, гіпотиреоз, овуляція, сексуальне здоров'я, фітотерапія, порушення менструального циклу.

ANNOTATION

Kryzhanovska O.I. Management of pregravidal preparation of women of reproductive age with external genital endometriosis on the background of female sexual dysfunction. Qualified scientific work on the rights of the manuscript.

PhD degree dissertation in the field of study 22 Healthcare by Program Subject Area 222 Medicine, Kyiv: Bogomolets National Medical University; 2025.

The dissertation is devoted to the management of pre-pregnancy measures in women of reproductive age in order to increase the effectiveness of pre-pregnancy preparation of women of reproductive age with external genital endometriosis in combination with female sexual dysfunction, which is based on a comprehensive assessment of changes in clinical, instrumental, and biochemical studies in this category of patients.

The tasks that would allow achieving the goal of the study were the following: to establish the relationship between female sexual dysfunction and external genital endometriosis, to investigate the role of genital endometriosis in the formation of ovarian dysfunction, to develop management of pre-pregnancy examination and treatment of women of reproductive age with sexual dysfunction on the background of external genital endometriosis, to conduct a comparative analysis of the state of female sexual function and their reproductive function in the control periods of treatment.

The object of the study is female sexual dysfunction and external genital endometriosis in women of reproductive age.

The subject of the study is the Female Sexual Function Index (FSFI), ovarian endometrioma, hormonal background and markers of gestational success, timing of pre-pregnancy measures.

Research methods are clinical, instrumental, questionnaire, biochemical and statistical.

The main features of the formation of female sexual dysfunction (FSD) in women with external genital endometriosis (EGE) were determined. The features of changes in hormonal homeostasis and markers of gestational success and signs of FSD in women of this study group were studied. Women of this group were characterized by hyperhomocysteinemia (HHC), the intragroup frequency of which did not depend on the type of MTHFR (Methylenetetrahydrofolate reductase) enzyme mutation ($\chi^2 = 1.84$, $p = 0.398$). Correlations were determined between the indicators of pain and Follicle-stimulating hormone (FSH) level ($r = -0.28$, $p = 0.02$, weak negative) and a statistically significant positive correlation between the indicators: vitamin D and estradiol; homocysteine (HCY) and thyroid stimulating hormone (TSH), FSH, Luteinizing hormone (LH); Thyroid peroxidase (TPO) antibodies and FSH, 17-hydroxyprogesterone (17-OP); TSH and HCY, progesterone, free testosterone (free T); FSH and HCY, TPO antibodies; LH and HCY, prolactin; prolactin and LH, 17-OP; estradiol and HCY; progesterone and TSH; free T and TSH; 17-OP and TPO antibodies, prolactin ($p < 0.05$). Negative correlations were found between: anti-mullerian hormone (AMH) and free T; vitamin D and TPO antibodies, TSH, progesterone; TPO antibodies and HCY, estradiol; TSH and HCY, LH, estradiol; FSH and estradiol; LH and TSH, free T; prolactin and free T; estradiol and TPO antibodies, TSH, FSH, 17-OP; progesterone and HCY; free T and AMH, LH and prolactin; 17-OP and estradiol ($p < 0.05$). After 6 months of therapy, correlation analysis determined that the change in HCY values before treatment was statistically significantly directly correlated with changes in TSH, FSH and LH. Free T values were directly weakly correlated with TSH and inversely weakly - with LH, prolactin. 17-OP values were directly correlated with TPO antibodies (average) and prolactin (moderate) values and inversely - with estradiol values. Linear regression analysis showed that HHG before treatment was significantly associated with increased TSH levels and decreased FSH - $R^2_{adj} = 0.148$, $p = 0.002$. The decrease in free T was significantly influenced by the decrease in LH ($R^2_{adj} = 0.067$, $p = 0.017$), and the increase

in 17-OP was significantly influenced by the decrease in estradiol ($R^2_{adj} = 0.386$, $p < 0.001$). Multinomial regression analysis showed that at 6 months, the normalization of HCY significantly depended on the type of GC mutation (pseudo $R^2_{Nagelkerke} = 0.833$, $p < 0.001$): which indicated the correction of GC levels only in the case of heterozygous mutation and the absence of mutations. The obtained data formed the basis for changing the conservative tactics to surgical in women with a homozygous form of the MTHFR enzyme polymorphism with continued drug therapy in the postoperative period. This allowed patients with a homozygous MTHFR enzyme mutation to achieve normalization of FSD indicators in 100.0% during the control period. The surgical treatment of endometrioma removal in women with a homozygous form of the MTHFR enzyme polymorphism did not have a negative effect on the AMH index and led to a statistically significant increase in the proportion of women with normalization of vitamin D levels (75.0%), TSH (58.3%), FSH (100.0%), LH (100.0%), progesterone (100.0%), free T (100.0%), normalization of all studied parameters of the FSD compared to women without surgery ($p < 0.05$), which indicates a negative effect of endometrioma on the general homeostasis of the female organism and its reproductive steroidogenesis and the FSFI index.

In patients who did not undergo surgery, signs of FSD remained. Binary logistic regression analysis showed that the normalization of FSD in this category of patients was significantly associated with the performance of surgical intervention ($R^2_{Nagelkerke} = 1.0$, $p < 0.001$). The above allowed us to develop an algorithm for personalized therapy for women with FSD in combination with EGE depending on the type of MTHFR enzyme mutation. The optimal time for restoring hormonal homeostasis and optimal vitamin D and GC in women with a combination of FSD and EGE in the absence of mutations and with a heterozygous form of the MTHFR enzyme polymorphism is 6-9 months, for women with a homozygous - 9 months.

Planning and conducting of all studies were carried out for the period from 2022 to

2025. The author determined the index of female sexual dysfunction in 130 women of reproductive age, 70 of them had a combination of FSD with external genital endometriosis, 30 had a monoform of FSD. The control group consisted of 30 healthy women of reproductive age. All the examined were interested in pregnancy. The author independently determined the FSFI in all the examined women, performed surgical interventions, wrote all sections of the dissertation, formulated conclusions, developed management of treatment and preventive measures, performed statistical processing and analysis of the results obtained. The materials of the work are presented in scientific works published both independently and in co-authorship. In the works performed in co-authorship, the applicant's contribution was significant. The scientific and practical novelty of the work is confirmed by the acts of implementation.

The creation of pre-pregnancy management measures in women with FSD in combination with external genital endometriosis allowed to improve their reproductive health, which was accompanied by the normalization of hormonal indicators of ovarian steroidogenesis, improving sexual function and the creation of optimal conditions for the onset of pregnancy.

Key words: female sexual dysfunction, endometriosis, fertility, homocysteine (hyperhomocysteinemia), pre-gravid preparation, reproductive health, vitamin D, sex hormones, prolactin, hypothyroidism, ovulation, sexual health, herbal medicine, menstrual disorders.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті Scopus:

1. Крижановська ОІ, Говсєєв ДО. Особливості змін гормонального профілю жінок з жіночою сексуальною дисфункцією та генітальним ендометріозом в процесі лікування. Одеський медичний журнал. 2024;2(187):40-44. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-2-7> (Дисертантка провела аналіз літератури, клініко-лабораторне обстеження хворих, порівняння отриманих даних, підготувала статтю до публікації).

2. Семенюк ЛМ, Козачук ЄС, Крижановська ОІ. Роль дегідроепіандростерону у формуванні функціональної гіпоандрогенії, ендометріозу та порушення сексуального здоров'я жінок. Одеський медичний журнал. 2024;4(189):51-55. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-4-9> (Дисертант провела клініко-лабораторне обстеження хворих, виконала статистичну обробку отриманих результатів, сформулювала висновки, підготувала статтю до друку).

3. Семенюк ЛМ, Паньків ВІ, Козачук ЄС, Крижановська О.І. Визначення зв'язку між особливостями гормонального тла та ознаками жіночої сексуальної дисфункції у жінок із ендометріозом та без нього у прогнозі успішності гестації. Міжнародний ендокринологічний журнал. Vol. 21 No. 3, 2025. <https://iej.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/1543/2177> (Дисертантка провела збір, обробку та аналіз матеріалу, підготувала статтю до публікації).

Стаття Web of Science:

4. Крижановська ОІ, Семенюк ЛМ. Фізіологічна характеристика пацієнток репродуктивного віку з жіночою сексуальною дисфункцією та ендометріозом (порівняння клініко-лабораторних показників різних груп дослідження). Запорізький медичний журнал. 2024;26, 3(144):210-216. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2024.3.302358> (Дисертантка провела аналіз

літератури, клініко-лабораторне обстеження хворих, порівняння отриманих даних, підготувала статтю до публікації).

5. Semeniuk LM, Yuzvenko TY, Borodkin HO, Kryzhanovska OI. Determination of the risks of infertility in women with thyroid pathology and hypoandrogenic ovarian dysfunction. World of Medicine and Biology. 2020;3(73):111-115. DOI [10.26724/2079-8334-2020-3-73-111-115](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2020-3-73-111-115) (Дисертантка провела аналіз літератури, клініко-лабораторне обстеження хворих, порівняння отриманих даних, підготувала статтю до публікації).

Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації (фахові видання категорії «Б»):

6. Semeniuk LM, Demyanenko LV, Chernukha LS, Kryzhanovska OI. Composition of cervical mucus as an indicator of fertility in women with reduced lubrication and androgen deficiency. Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery (Ukrainian). 2020;1(69):14-8. DOI: <http://doi.org/10.30978/CEES-2020-1-14> (Дисертантка провела аналіз сучасної літератури, виконала клініко-лабораторне обстеження хворих, підготувала статтю до друку).

7. Semeniuk LM, Demyanenko LV, Chernukha LS, Kryzhanovska OI. Sexual dysfunction as an early marker of endometriosis. Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery. 2020;2(70):86-91. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.7-8.2021.250830> (Дисертантка провела аналіз сучасної літератури, виконала клініко-лабораторне обстеження хворих, підготувала статтю до друку).

8. Семенюк ЛМ, ЮзванкоТЮ, Козачук ЄС. Чернуха ЛС, Крижановська ОІ. Вдосконалення методів діагностики розладів репродуктивного здоров'я у жінок раннього репродуктивного віку із сексуальною дисфункцією та гіпоандрогенізмом. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2023;1(81): 13–19. DOI <http://doi.org/10.30978/CEES-2023-1-13> (Дисертант провела клініко-лабораторне обстеження хворих, обробку отриманих результатів, підготувала

статтю до друку).

9. Крижановська ОІ. Жіноча сексуальна дисфункція – мультидисциплінарна проблема розладів репродуктивного здоров'я жінок фертильного віку. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2023;4 (84): 32-38 DOI <http://doi.org/10.30978/CEES-2023-4-32> (Дисертантка провела аналіз літератури, клініко-лабораторне обстеження хворих, порівняння отриманих даних, підготувала статтю до публікації).

10. Семенюк ЛМ, Козачук ЄС, Крижановська ОІ. Персоніфікований підхід до менеджменту жінок із жіночою сексуальною дисфункцією, зовнішнім генітальним ендометріозом та гіпергомоцистеїнемією. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2024;4(88):51-57 DOI: <https://doi.org/10.30978/CEES-2024-4-51> (Дисертантка провела збір, обробку та аналіз матеріалу, підготувала статтю до публікації).

11. Крижановська ОІ. Клінічна характеристика жінок із жіночою сексуальною дисфункцією та ендометріозом. Український журнал Здоров'я жінки. 2024; 1(170): 32-37. DOI: <https://doi.org/10.15574/HW.2024.170.32> (Дисертантка провела аналіз літератури, клініко-лабораторне обстеження хворих, порівняння отриманих даних, підготувала статтю до публікації).

12. Семенюк ЛМ, Юзвенко ТЮ, Козачук ЄС, Крижановська ОІ. Менеджмент дефіциту вітаміну Д та гіпотиреозу в прегравідній підготовці жінок із сексуальною дисфункцією в поєднанні з ендометріозом. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2025;1(81): 13–9. <https://doi.org/10.30978/CEES-2025-1-13> (Дисертантка провела клініко-лабораторне обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, підготувала статтю до друку).

Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

13. Семенюк ЛМ, Чернуха ЛС, Белебеєва АО, Крижановська ОІ. Оптимізація прегравідарної підготовки жінок репродуктивного віку з гіпоандрогенізмом та

ранніми втратами вагітності в анамнезі. В: Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія: тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії» (29-30.09.2022, Київ). 2022;4(80):93. DOI: <https://doi.org/10.30978/CEES-2022-4-79>

14. Чернуха ЛС, Крижановська ОІ. Сексуальна дисфункція як вияв автоімунного розладу щитоподібної залози у жінок репродуктивного віку. В: Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія: тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії» (25-26.05.2023, Київ). 2023;2(82):70. DOI: <https://doi.org/10.30978/CEES-2023-2-56>

15. Крижановська ОІ. Порушення обміну гомоцистеїну у жінок з ендометріозом. В: Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія: тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «Ендокринна патологія – мультидисциплінарний підхід» (30-31.05.2024, Татарів). 2024;2(86):74 DOI: <https://doi.org/10.30978/10.30978/CEES-2024-2>

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	16	
ВСТУП.....	18	
РОЗДІЛ 1		
ЖІНОЧА СЕКСУАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ ТА ЕНДОМЕТРІОЗ З ПОЗИЦІЇ РОЗЛАДІВ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я ЖІНОК ФЕРТИЛЬНОГО ВІКУ.		
1.1 Ендометріоз, репродуктивне здоров'я та соціальна адаптація жінок з позиції сьогодення.....	23	
1.2 Жіноча сексуальна дисфункція з позиції загального та репродуктивного здоров'я жінок.....	36	
1.3 Жіноча сексуальна дисфункція і ендометріоз – лікувальна тактика.....	42	
РОЗДІЛ 2		
МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ		
2.1 Дизайн дослідження	48	
2.2 Клінічні методи дослідження.....	52	
2.3 Інструментальні методи дослідження.....	54	
2.4 Медикаментозна терапія.....	55	
2.5 Методи статистичного аналізу.....	57	
2.6. Характеристика хворих груп дослідження.....	58	
РОЗДІЛ 3		
АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ЗМІН ПОКАЗНИКІВ ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗУ, ВІТАМІНА Д, ГОМОЦИСТЕЇНА ТА ПОКАЗНИКІВ ЖІНОЧОЇ СЕКСУАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ЖІНОК ІЗ ЖСД В ПОЄДНАННІ З ЕНДОМЕТРІОЗОМ		74
РОЗДІЛ 4		
АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ЗМІН ПОКАЗНИКІВ		

ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗУ, ВІТАМІНА Д, ГОМОЦИСТЕЇНА ТА ПОКАЗНИКІВ ЖІНОЧОХ СЕКСУАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ В КОНТРОЛЬНІ ТЕРМІНИ У ЖІНОК ІЗ ЖСД	113
---	-----

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОВЕДЕНОЇ ТЕРАПІЇ

5.1.Порівняння ІА та ІВ підгруп та групи контролю.....	149
5.2. Аналіз впливу оперативного втручання у І-А групі на показники ЖСД та гормонального гомеостазу.....	178
5.3 Репродуктивні аспекти проведеного лікування.....	188
ВИСНОВКИ.....	194
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	198
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	199
ДОДАТКИ.....	225

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АКТГ – адренотропний гормон

АМГ – антимюллерів гормон

ГА – гіпоандрогенія

ГГЦ – гіпергомоцистемія

ГЗСГ – глобулін, що зв'язує статеві гормони

ГнРГ – гонадотропінрилізинговий гормон

ДГЕА – дегідроепіандростерон

ДГЕА-с – дегідроепіандростерону сульфат

ДМТ – дефіцит маси тіла

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

ЕКЗ – екстракорпоральне запліднення

Е2 – естрадіол

ЖСД – жіноча сексуальна дисфункція

ЗГЕ – зовнішній генітальний ендометріоз

ІСД – індекс сексуальної дисфункції

ЛГ – лютеїнізуючий гормон

НЛФ – недостатність лютеинової фази

ПМФ – порушення менструальної функції

ПМЦ – порушення менструального циклу

ПНЯ – передчасна недостатність яєчників

ПП – прегравідарна підготовка

ПРЛ – пролактин

ПО – порушення оргазму

ПСБ - порушення статевого бажання

ПСЗ - порушення статевого збудження

СБ - сексуальний біль

СПКЯ – склерополікістоз яєчників

Т вільний – тестостерон вільний

ТТГ – тиреотропний гормон

ФСГ – фолікулостимулюючий гормон

17-ОП – 17-оксипрогестерон

25(ОН)D – 25-гідроксивітамін Д

CBS – цистатіонін-β-синтаза

MTHFR – метилентетрагідрофолатредуктаза

ВСТУП

Актуальність проблеми. Якість життя людини залежить від реалізації її репродуктивної та сексуальної функції (Семенюк ЛМ., 2023; Крижановська О.І., 2023). Вивченню якості сексуального здоров'я жінок приділяється багато уваги, адже розлади у жіночій статевій сфері пов'язані із порушенням особистості жінки, впливають на відношення у сім'ї та суспільстві (Barbara G., 2017).

Ендометріоз - хронічне доброякісне гінекологічне захворювання (Tsamantioti E.S., 2021; Щербина М.О., 2020). Це стан, коли тканина ендометрію визначається поза порожниною матки, що супроводжується хронічним запаленням, спричиненим цими ектопічними вогнищами (Щербина М.О., 2020; Zondervan K.T., 2020). Заслуговує уваги широка поширеність захворювання серед жінок репродуктивного віку. Аналіз частоти розповсюдження захворювання на ендометріоз серед жінок репродуктивного віку демонструє показники від 10–15% (La Rosa V.L., 2020;). Проте серед безплідних жінок, за даними авторів, цей показник сягає майже 50% (Cousins F.L., 2018; Laganà A.S., 2019). Ендометріоз характеризується широким спектром важких для жінки симптомів, включаючи дисменорею, хронічний тазовий біль, диспареунію, дисхезію, дизурію та зниження фертильності (Semeniuk L.M. 2020; Shum L.K., 2018).

Було проведено кілька досліджень для оцінки сексуальної функції у пацієнтів з ендометріозом, серед яких широко досліджувався прямий вплив диспареунії (Barbara G., 2017; De Graaff A.A., 2016). Жінки з ендометріозом і диспареунією мають нижчий рівень сексуальної якості життя, який може проявлятися порушенням сексуальної функції та зниженням отримання задоволення, що, у свою чергу, негативно впливає на особисті стосунки (Youseflu S., 2020).

Корекція яєчникового стероїдогенезу у жінок із сексуальною дисфункцією потребує індивідуальних підходів лікування. Її задачами є нормалізація продукції яєчниками жіночих стероїдних гормонів, запобігання прогресуванню ендометріозу

та регресія його вогнищ, сприяння покращенню рецепторності ендометрія, зменшення больового синдрому, відновлення фертильності в природному циклі (Семенюк Л. М., 2020).

Лікування жінок із сексуальною дисфункцією та ендометріозом, зокрема при наявності ендометріоми яєчника, досить важке завдання: з одного боку, доведено зниження овуляторного резерву в післяопераційному періоді і, як наслідок, зростання частоти безпліддя у таких жінок (Семенюк Л.М., 2014), а з іншого боку зволікання з оперативним втручанням призводить до порушення фолікулярного росту та інших ускладнень пов'язаних із порушенням гормонального та імунного гомеостазів в організмі жінки, результат – безпліддя, спайковий процес, пухлинний ріст (Daniilidis A., 2024). Проблемність при цьому викликає неефективність, або недостатня ефективність медикаментозної терапії як до, так і в післяопераційному періоді (Lukic A., 2016).

Оскільки захворювання на ендометріоз широко поширене серед жінок репродуктивного віку, а основними його наслідками є безпліддя, або неможливість реалізації репродуктивної функції, рецидивуючий больовий синдром, - все це впливає на соціальне життя жінки, значно погіршуючи її сексуальну та репродуктивну функції, що визначає актуальність даної проблеми. На сьогодні не розроблений менеджмент прегравідарної підготовки таких жінок.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконується в рамках науково-дослідних робіт Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України «Розробка, вдосконалення та впровадження нових методів діагностики та лікування безпліддя у жінок із сексуальною та гіпоандрогеновою дисфункціями» (номер державної реєстрації 0122U001153, термін виконання 2022-2024 рр.), та кафедри акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця.

Мета дослідження: оптимізувати діагностично-терапевтичні аспекти прегравідарної підготовки жінок репродуктивного віку із сексуальною дисфункцією на тлі зовнішнього генітального ендометріозу.

Задля досягнення мети дослідження були поставлені наступні завдання:

- 1) встановити взаємозв'язок жіночої сексуальної дисфункції і зовнішнього генітального ендометріозу;
- 2) дослідити роль генітального ендометріозу в формуванні оваріальної дисфункції;
- 3) розробити менеджмент прегравідарного обстеження та лікування жінок репродуктивного віку з сексуальною дисфункцією на тлі зовнішнього генітального ендометріозу;
- 4) провести порівняльний аналіз стану жіночої сексуальної функції та їх репродуктивної функції в контрольні терміни лікування.

Наукова новизна отриманих результатів. Робота присвячена вирішенню питання відновлення сексуального та репродуктивного здоров'я жінок із поєднанням ЖСД та ЗГЕ шляхом створення алгоритму діагностики, профілактики та лікування таких жінок на прегравідарному етапі.

Вперше проведено поглиблене вивчення складових ЖСД у жінок із ЗГЕ. Вперше показана роль ЖСД як маркера незадовільного прогнозу по настанню вагітності. Вперше показана роль коморбідної патології при формуванні ЖСД у жінок фертильного віку.

Створено маршрутний лист пацієнтки з ЖСД та зовнішнім генітальним ендометріозом. Розроблено алгоритм лікарської тактики жінок із ЗГЕ, ГГЦ та гомозиготною мутацією фермента MTHFR.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено чіткий алгоритм ведення жінок із ЖСД та ЗГЕ в залежності від форми мутації фермента MTHFR на прегравідарному етапі. Персоніфікований терапевтичний підхід дозволяє

покращити якість життя жінки шляхом реалізації її репродуктивної та сексуальної функції, запобігати необґрунтованим оперативним втручанням на яєчниках при наявності ендометріом невеликих розмірів. Своєчасне та щадне лапароскопічне оперативне втручання у жінок із ЖСД та ЗГЕ покращує їх репродуктивний потенціал.

Особистий вклад дисертанта. Планування і проведення всіх досліджень виконано за період з 2022 по 2025 роки. Ідея, мета, завдання та основні напрями дослідження були розроблені здобувачем сумісно з науковими керівниками. Автором обстежено 130 жінок репродуктивного віку, 70 з них мали поєднання ЖСД з ЗГЕ, 30 – моноформу ЖСД. Групу контролю склали 30 здорових жінок репродуктивного віку. Всі обстежені були зацікавлені у вагітності. Автором самостійно оцінено індекс ЖСД у всіх обстежених жінок, виконано оперативні втручання, написано всі розділи дисертації, сформульовані висновки, розроблено менеджмент лікувально-профілактичних заходів, виконано статистичну обробку та аналіз отриманих результатів. Матеріали роботи викладені в наукових працях, опублікованих як самостійно, так і у співавторстві. У роботах, виконаних у співавторстві, внесок здобувача був значним. Науково-практична новизна роботи підтверджена актами впровадження.

Відомості про апробацію результатів дослідження. Базові положення роботи доповідалися та дискутувалися на науково-практичних конференціях: науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії» (29-30 вересня 2022 року, 28-29 вересня 2023 року, 19 - 21 вересня 2024, Київ, Україна), науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Ендокринна патологія – мультидисциплінарний підхід» (25-26 травня 2023 року, 30 – 31 травня 2024, Татари́в, Україна), 29-му європейському конгресі акушерства та гінекології (The 29th European Congress of Obstetrics and Gynaecology, EBCOG 2025, 5-7 June 2025, Frankfurt, Germany).

Публікації. Основні фрагменти досліджень викладені в 15 наукових працях, з них: 5 статей – в наукових виданнях, що належать до наукометричних баз Scopus і Web of Science; 7 статей – в наукових виданнях, включених до переліку наукових фахових видань України з присвоєнням категорії «Б»; 3 тез доповідей на наукових форумах.

Обсяг і структура роботи. Дисертація викладена на 229 сторінках друкованого тексту (основний текст займає 139 сторінок, список використаних джерел розташований на 25 сторінках) та складається із вступу, аналізу сучасних аспектів ролі ЖСД та ендометріозу в порушенні репродуктивного здоров'я жінок фертильного віку, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і двох додатків. Наукова праця ілюстрована 38 таблицями та 56 рисунками. Бібліографічний показник включає 185 джерел, серед яких 24 кирилицею і 161 латиницею.

РОЗДІЛ 1

ЖІНОЧА СЕКСУАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ ТА ЕНДОМЕТРІОЗ З ПОЗИЦІЇ РОЗЛАДІВ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я ЖІНОК ФЕРТИЛЬНОГО ВІКУ

1.1 Ендометріоз, репродуктивне здоров'я та соціальна адаптація жінок з позиції сьогодення.

Ендометріоз за даними останніх досліджень відноситься до тривалих запальних захворювань, при цьому відзначається наявність гетеротопій ендометрію поза межами порожнини матки [1,2]. У своїй роботі Щербина М. О. та співавтори (2020) визначають ендометріоз як патологічний процес із хронічним, рецидивуючим перебігом, який формується на тлі поєднання імунних, молекулярно-генетичних і гормональних змін [3]. Зовнішній генітальний ендометріоз, за визначенням авторів [1,2,3], це ураження яєчників (кісти), маткових труб, очеревини позаматкового простору та піхви.

Найбільш частою локалізацією ектопічного ендометрія є малий таз, проте багатьма дослідниками вказується на присутність клітин ендометрію у віддалених органах, таких як шлунково-кишковий тракт, легені, головний мозок [3,4]. Аналіз частоти розповсюдження захворювання на ендометріоз серед жінок репродуктивного віку демонструє показники від 10–15% (це близько 176 мільйонів жінок у всьому світі) [5,6,7]. Проте серед безплідних жінок, за даними авторів, цей показник сягає майже 50% [3,7, 8, 9].

Історія вивчення ендометріозу досить давня [10]. Тим не менш, актуальність цього захворювання з роками не вгасає. В останній час дослідники з проблеми ендометріозу сходяться на думці про значення імунних дисбалансів у маніфестації захворювання [11]. Саме через зв'язок між гормональними та імунними змінами пояснюється широке розповсюдження цього захворювання у жінок різного репродуктивного віку – від підлітків до жінок періоду менопаузи [12]. Зважаючи

на руйнівні наслідки ендометріозу на здоров'я жінок всіх соціальних та етнічних груп, у 2011 році було розпочате Глобальне дослідження жіночого здоров'я (GSWH), спрямоване на аналіз звернень за медичною допомогою жінок із ендометріозом та детальне вивчення впливу ендометріозу на якість життя, пов'язану зі здоров'ям (HRQoL), і продуктивність праці в глобальному масштабі (onhealth-related quality of life (HRQoL) and work productivity on global scale) [13]. Результатом цього дослідження став висновок, що між появою клінічних симптомів і хірургічно підтвердженим діагнозом ендометріозу минав час у 6,7 років. Дослідниками відзначено наявність прямого кореляційного зв'язку між кількістю тазових симптомів (хронічний тазовий біль, дисменорея, диспареунія та рясні менструації) та індексом маси тіла. Фізичний стан здоров'я (HRQoL) жінок був значно знижений у хворих на ендометріоз порівняно з жінками з подібними симптомами без ендометріозу. При цьому хворі жінки втрачали в середньому 10,8 годин (SD 12,2) роботи на тиждень через зниження ефективності роботи, що призвело до зниження продуктивності праці, з фінансовим коефіцієнтом від 4 доларів США в Нігерії до 456 доларів США [14].

Аналіз причин пізньої діагностики ендометріозу з'ясував часте поєднання симптомів, притаманних ендометріозу з нетиповою симптоматикою або широким спектром симптомів болю, які маскують захворювання, спонукаючи лікарів вибирати хибний шлях діагностично-лікувальних заходів [15,16]. Втрата часу в стартовій терапії ендометріозу, на думку вчених, сприяє хронізації захворювання та призводить до численних ускладнень і створення патогенного тла для коморбідних захворювань - дисфункції щитоподібної залози, запально-дегенеративних захворювань суглобів, червоного системного вовчаку тощо [17,18].

Негативний прогноз щодо репродуктивного здоров'я жінок хворих на тривало не диференційований ендометріоз науковці пов'язують із змінами як структури репродуктивних органів (ендометріодні кісти яєчників, аденоміозні

вузли тіла матки, злуковий процес органів малого тазу з інфільтрацією / чи без сусідніх органів), так і зміною топографії та функції внутрішніх жіночих геніталій, і, як наслідок, безпліддя, гестаційні невдачі, розлади психо-соматичного спектру [16].

Стосуючись класифікацій ендометріозу, станом на сьогодні, згідно Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Тактика ведення пацієнток з генітальним ендометріозом»* Наказ МОЗ України від 6 квітня 2016 р. № 319, рекомендовано використовувати класифікацію Американського товариства репродуктивної медицини (2013) [7]. У цій класифікації визначення ступеня тяжкості ендометріозу формується за допомогою кумулятивного балу: I (1-5 балів), II (6-15 балів), III (до 16-40 балів), IV (40 балів і більше) [7].

Класифікація ендометріозу згідно Американського товариства репродуктивної медицини, 2013[7]. :

Органи	Ендометріоз	< 1 см	1-3 см	> 3 см	
Очеревина	Поверхневий	1	2	4	
	Глибокий	2	4	6	
Яєчники	Правий	Поверхневий	1	2	4
		Глибокий	4	16	20
	Лівий	Поверхневий	1	2	4
		Глибокий	4	16	20
Облітерація позаматкового простору	Часткова	4			
	Повна	40			
Спайки		< 1/3	< 1/3-2/3	> 2/3	

Яєчники	Правий	Нижні	1	2	4
		Щільні	4	8	16
	Лівий	Нижні	1	2	4
		Щільні	4	8	16
Маткові труби	Права	Нижні	1	2	4
		Щільні	4*	8*	16
	Ліва	Нижні	1	2	4
		Щільні	4*	8*	16

**Повністю запаяний фімбріальний відділ труби слід оцінювати у 16 балів.*

Для диференційованого підходу до лікування Уніфікований протокол рекомендує клінічну класифікацію ендометріозу:

- поверхневий перитонеальний ендометріоз;
- ендометріоми яєчників;
- глибокий інфільтративний ендометріоз (ГІЕ). [7].

У світі на сьогодні не існує єдиної системи класифікації ендометріозу. Часто використовуваними є чотири стандартні системи (переглянута класифікація Американського товариства репродуктивної медицини (rASRM), класифікація ENZIAN, індекс фертильності ендометріозу (EFI) та класифікація Американської асоціації гінекологічних лапароскопістів (AAGL)) [19]. Оцінка за шкалою ENZIAN, як і за класифікацією rASRM, визначається ступенем ендометріозу під час операції, яка базується на поділі ретроперитонеальних структур на три відділи.

Різна локалізація та виразність інфільтрації гетеротопій ендометріозу зумовила множинність патогенетичних концепцій цього захворювання [3]. Поруч із більш ранніми і дослідженими: дизонтогенетичною, пов'язаною з метаплазією

епітелію очеревини; імплантаційною (лімфогенною, гематогенною, ятрогенною дисемінацією); дисгормональною (внаслідок порушення центральних та периферичних ланок регуляції гормонального гомеостазу); з'явилися більш сучасні - зміна імунної рівноваги та генетично-опосередковані теорії формування цієї патології.

Теорія гормональних дисбалансів на сьогодні залишається однією із лідерів серед дослідників ендометріозу. Зміни в системі гіпоталамус-гіпофіз-яєчники-органи-мішені створюють необхідні умови для розвитку ендометріїдних осередків. У своїй роботі «Immune and endocrine regulation in endometriosis: what we know» Naomeng Zhang та співавт. (2023) вказують на те, що ендометріоз - це естроген-залежне хронічне запальне захворювання, патогенез якого зумовлений численними факторами, включаючи імунні, ендокринні, генетичні та екологічні впливи. Щербина МО (2020) та співавтори, відзначають хаотичність піків викиду фолікулостимулюючого (ФСГ) і лютеїнізуючого (ЛГ) гормонів на тлі гіперпролактинемії, при зниженні базального рівня прогестерону, та порушення андрогенної функції кори надниркових залоз [3]. Надалі все вище означене призводить до формування тла для так званого синдрому неовульованого фолікула (НЛФ), який сприяє виникненню ендометріозу [3]. При цьому концентрація 17- β -естрадіолу та прогестерону в перитонеальній рідині хворих на ендометріоз значно нижчі, ніж у здорових жінок при овуляторному менструальному циклі. Аналогічні гормональні дисбаланси відзначаються при функціональному гіпоандрогенізмі [20].

Інші дослідники традиційно відзначають гіперандрогенне тло формування ендометріозу, пов'язуючи його з ферментативним дисбалансом в метаболізмі стероїдних гормонів. Дисфункція ферментів, необхідних для регуляції синтезу естрогену, призводить до високих рівнів естрогену в локальному мікрооточенні ендометріозу [21]. Ендометріїдна тканина також може експресувати набір генів, що кодують стероїдні гормони, включаючи ароматазу, які дозволяють локалізувати

de novo виробництво естрадіолу. Аномальна експресія ферментів, що метаболізують естроген, призводить до вищого біосинтезу та нижчої інактивації естрогенів, що призводить до локалізованого надлишкового їх рівня [21].

Розглядаючи патогенез ендометріозу з позиції запалення, науковці базуються на доведеному факті попадання при менструації клітини ендометрія та його фрагментів через фаллопієві труби в черевну порожнину з подальшим прикріпленням таких імплантатів до тазових структур, викликаючи запальну реакцію, фіброз і біль [19]. Цитокіни перитонеума відповідають за запальну реакцію та її активність [3]. Надалі сигнальні шляхи, які викликають вивільнення запальних цитокінів, сприяють накопиченню кількох типів імунних клітин у місці запалення [22]. Тому умовою для розвитку ендометріозу дослідниками вважається дисфункція саме імунної системи. Автори відзначають зростання рівня нейтрофілів у жінок хворих на ендометріоз у порівнянні з жінками без цього захворювання [23]. У перитонеальному оточенні ендометріюїдних гетеротопій відзначається підвищення концентрації хемотаксичних факторів, таких як IL-8, пептиду, що активує епітеліальні нейтрофіли (ENA-78), і пептиду нейтрофілів людини (HNP1-3) [23].

Складний патогенетичний зв'язок прослідковується між гормонально-імунно-рецепторними взаємодіями в організмі хворих на ендометріоз жінок. Підвищена концентрація естрогенів у місцевому мікрооточенні ендометріюїдних осередків індукує експресію простагландину E2 (PGE2), який активує циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2) та через ароматазу визначає позитивну петлю зворотного зв'язку, що призводить до збільшення виробництва естрогенів [24]. Vannuccini S та співавт (2016), вказують що еутопічний ендометрій жінок з ендометріозом, демонструє підвищені рівні рецептора естрогену (ER) α , що відіграють важливу роль в естроген-опосередкованій адгезії ендометріюїдної тканини до очеревини, виживанні імплантатів, виробленні запальних речовин

(металопротеїназ, цитокінів, простагландинів і факторів росту), патологічному ангіогенезі [21]. Активність естрогенового рецептора β (ER β) запускає шляхи, які сприяють прогресуванню ураження, змінюють форму тазової очеревини та виробляють запальні речовини, які стимулюють ноцицептори в тазових тканинах і викликають біль. Патологічні рівні біосинтезу естрадіолу в локальному мікрооточенні ендометріозної тканини можуть викликати зниження апоптозу матриксу та епітеліальних клітин в ендометріозних гетеротопіях порівняно з апоптозом еутопічних тканин ендометрія [24, 25]. Досліджуючи експресію та сигналізацію прогестерону при ендометріозі, науковці відзначили його аномальний рівень у хворих [26, 27, 28]. Хронічне запалення може викликати резистентність до прогестерону [27, 28, 29], тоді як повторюване ретроградне відшарування ендометрія може призвести до хронічного перитоніту, що ще більше посилює резистентність до прогестерону [27]. Клінічно це може проявлятися порушенням децидуалізації еутопічного ендометрію, та знижувати рецептивність ендометрію до ембріонів [21]. Вище вказані процеси науковці пов'язують із гіперметилуванням промотора та дисрегуляцією мікро РНК, як потенційними механізмами, що спричиняють втрату рецептора прогестерону (PR-B) при ендометріозі [21]. N.R. Joshi та ін. (2017) показали, що експресія FKBP4 порушується експресією miR-29c, що, у свою чергу, призводить до ослаблення сигналізації прогестерону. Цей каскад може брати участь у резистентності до прогестерону у жінок з ендометріозом [30]. Водночас надмірна експресія miR-92a пригнічує експресію сигнального шляху фосфатази та гомолога тензину (PTEN) [31].

Конкретні молекулярні механізми, що призводять до ектопічного розташування тканини ендометрію, на сьогодні достеменно не виявлені. Проте є повідомлення про те, що деякі сироваткові фактори, які індукують диференціювання стромальних клітин пуловини в епітеліальні клітини ендометрію,

причетні до формування ендометріїдної хвороби, однак природа цих факторів та їх молекула-мішень не були ідентифіковані [32, 33]. Дослідження останніх років вказують на значення екзостозин-подібного 3 чинника (EXTL3 (exostosin-like 3), який експресується в тканині ендометрію та гетеротопічній тканині при ендометріозі [32, 33].

Багатьма авторами розглядається значення аномального метаболізму гомоцистеїну при формуванні хибного кола багатьох патологічних процесів (у тому числі і ендометріозу). Це пояснюється епігенетичним контролем експресії генів [32, 34], зокрема пов'язаних із EXTL3. Гомоцистеїн є продуктом усіх S-аденозилметіонін (SAM)-залежних реакцій трансметилування, включаючи ті, що беруть участь в епігенетичній регуляції глушіння ДНК і посттрансляційної модифікації гістонів. Зрозуміло, що підвищені концентрації гомоцистеїну в кровообігу характерні як для доброякісних, так і для онкологічних станів, зокрема раку ендометрія [32, 33].

Тому висока розповсюдженість ендометріозу у жінок по всьому світі науковцями пояснюється із позиції епігенетичної дерегуляції метилування ДНК під впливом зовнішніх факторів [35]. Визнаними чинниками зовнішнього середовища, що асоціюються з ендометріозом є: ксенобіотики, ендокринові руйнівники, соціальна поведінка, дисметаболичні хвороби організму, автоімунні захворювання, нутрієнтний дефіцит. Всі вони діючи під час критичних періодів розвитку ембріона/плода можуть проявляти свої наслідки пізніше в житті, або передаватися через покоління до потомства [36 - 40].

У метилуванні великої кількості нуклеїнових кислот, білків і ліпідів, метаболізмі амінокислот, синтезі пуринів і піримідинів у якості коферментів виступають фолати. Ці сполуки являють собою групу взаємоперетворюваних коферментів, що відрізняються ступенем окислення, кількістю фрагментів глютамінової кислоти та одновуглецевими замінами. Особливий інтерес науковців

викликає взаємодія між метаболізмом фолієвої кислоти та циклом гомоцистеїну/метіоніну. Гомоцистеїн (ГЦ) – це сірковмісна амінокислота, що утворюється в результаті метаболізму метіоніну (однієї з незамінних амінокислот) і цистеїну [41]. Вона не використовується в синтезі білка. Гомоцистеїн метаболізується до метіоніну шляхом реметилування, або шляхом транссульфурації [41, 42]. Реметилування через метіонінсинтазу залежить від активної форми фолату, 5-метилтетрагідрофолату (5-MTHF), і активної форми вітаміну B12. Шлях транссульфурації ініціюється цистатіонін-β-синтазою, яка каталізує кон'югацію гомоцистеїну та серину з утворенням цистатіоніну. Це шлях, залежний від вітаміну B6. Таким чином, фолієва кислота, вітаміни B12 і B6, або їх активні метаболіти, необхідні для метаболізму гомоцистеїну. Дефекти цих трьох вітамінів є причиною більшості випадків легкої гіпергомоцистеїнемії в загальній популяції. Інші причини включають надмірне споживання метіоніну, певні захворювання та побічні ефекти деяких ліків [41, 42]. Надлишок ГЦ, за даними дослідників з проблеми, індукує судинне запалення шляхом посилення експресії прозапальних цитокінів, таких як білок 1 хемоаттрактанта моноцитів (MCP-1), що регулює міграцію та активацію моноцитів/макрофагів, та інтерлейкін 8 (IL-8) який є важливим хемоаттрактантом для нейтрофілів і Т-лімфоцитів [43]. ГЦ знижує біодоступність оксиду азоту (NO), одного з основних ендотелій-залежних вазодилаторів, який виробляється ендотеліальною ізоформою синтази оксиду азоту (eNOS). Цей ефект спричинений або прискореною окисною інактивацією NO та/або eNOS, або збільшенням сироваткового асиметричного диметиларгініну, ендогенного інгібітора eNOS [44]. Існує велика кількість доказів того, що ГЦ пов'язана з утворенням активних форм кисню (АФК) в ендотеліальних і гладком'язових клітинах [45].

За останні десятиліття широкого застосування у клінічній практиці молекулярно-генетичної діагностики накопичено колосальну базу даних відносно

ролі різних генів у виникненні тих чи інших патологічних станів [41]. Найбільш досліджений ген ключового ферменту фолатного метаболічного шляху – ген 5,10-метилентетрагідрофолат редуктаза (MTHFR). Даний ген відповідає за трансформацію 5,10-метилентетрагідрофолата в 5-метилтетрагідрофолат. При заміні цитозину (C) на тимін (T) у положенні 677 відбувається зниження функціональної активності гена на 30% (гетерозиготна мутація), або – на 60 % (гомозиготна мутація). Ці зміни призводять до нестачі активної форми фолату, змін у клітинному рості і стану ГГЦ [41, 42]. Порушується реметилювання гомоцистеїну до метіоніну та зниження виробництва SAM та співвідношення SAM/SAH [46, 47]. Недостатня доступність SAM призводить до порушення реакцій метилювання ДНК. У гомозиготних пацієнтів з MTHFR 677 TT відзначається гіпометилюванням ДНК у мононуклеарних клітинах периферичної крові [47].

Таким чином, дефектне метилювання може призвести до аномальної експресії генів, що призводить до аномального розвитку плода та злоякісних захворювань[48]. За даними авторів при поліморфізмі MTHFR можливе прискорене виснаження оваріального резерву, який стає клінічно очевидним після 35 років. У зв'язку з цим жінкам із гомозиготним MTHFR C677T рекомендовано вагітніти у більш ранньому віці [49].

У той час як велика кількість науковців досліджувала роль метаболізму фолієвої кислоти та гіпергомоцистеїнемії у вадах розвитку та патологіях триваючої вагітності, недостатньо інформації про можливу участь цих біохімічних явищ у ранніх стадіях репродуктивної фізіології та пов'язаних із нею захворювань. У доступній літературі відзначаються повідомлення про прямий кореляційний зв'язок між гомоцистеїном фолікулярної рідини і плазми крові [20, 50, 51]. Репродуктологи відзначають, що концентрація гомоцистеїну у фолікулярній рідині була значно вищою у жінок з ендометріозом порівняно з пацієнтками з нез'ясованим безпліддям. Крім того, концентрації гомоцистеїну в фолікулярній рідині, показали

значну негативну кореляцію з якістю ембріона на 3-й день після ЕКЗ, але не досліджено подальшу кореляцію з шансами на успішну вагітність[52].

Встановленню патогенетичного зв'язку між ендометріозом та оксидантним стресом було присвячено роботу дослідників А. Клемента, Д. Н. Корнета (2018) [53]. До дизайну дослідження були включені безплідні пацієнтки з доведеним ендометріозом, порушенням менструального циклу та повторними втратами вагітності, повторними невдачами ДРТ. За висновком авторів, поліморфізм MTHFR провокує оксидантний стрес через підвищений рівень гомоцистеїну. З іншого боку, оксидантний стрес залучений в патофізіологію ендометріозу, викликає прозапальний стан у черевній порожнині і тим самим впливає на фертильність пацієнток. Автори вперше опублікували попередні результати, що показують роль MTHFR в ендометріозному генезі безпліддя жінок [41, 53]. Дослідники рекомендують догравідарне обстеження носіїв мутації MTHFR на наявність ендометріозу для покращення якості гамет та результатів їх спроб ДРТ [41, 53].

Багатьма дослідниками вважається, що дефіцит/недостатність вітаміна Д, якому надано статус пандемії, належить до широкого кола гіпергомоцистеїн-асоційованих захворювань, в тому числі і репродуктивної системи [54]. Вітамін Д приймає безпосередню участь у обміні метіоніну, адже фермент CBS (цистатіонін-бета-синтаза) має рецептори до вітаміну Д, тому у разі недостатності чи дефіциту вітаміну Д порушуються процеси транссульфурації, зростає рівень гомоцистеїну [50].

Безпосередня значимість вітаміна Д в репродуктивному здоров'ї жінки пояснюється присутністю рецептора до вітаміна Д (VDR) у різних жіночих репродуктивних тканинах: фолікулах, гранульозних клітинах, фолікулярних текальних клітинах, стромі яєчників, зародковому епітелії, клітинах жовтого тіла, епітелії фаллопієвих труб, матці [55]. Vienonen та ін. спостерігали експресію VDR

в ендометрії та міометрії людини [56]. У доступній літературі є повідомлення про метаболізм вітаміна Д в ендометрії. Оскільки саме ендометрій експресує ген CYP27B1, який кодує 1- α -гідроксилазу, відповідальну за локальне перетворення 25(OH)D3 в 1,25(OH)2D3 [57]. Bergadà L, та співавтори (2014), повідомляють, що в ендометріальній тканині виявлена експресія CYP2R1 і CYP27A1, які кодують 25-гідроксилазу [58]. Впливаючи на ферменти стероїдогенезу, зокрема на активність ароматази P450 у гранульозних клітинах, зміни рівня вітаміна Д визначають кількість проандрогенних стероїдів необхідну для перетворення андростендіону в естрадіол [20, 50, 55]. Останні дослідження, зосереджені на ролі вітаміну Д у патогенезі ендометріозу, базуються на наявності доказів присутності рецептора вітаміну Д та ферментів, необхідних для синтезу вітаміну Д в ектопічному ендометрії. Ендометріоз, який визначається як наявність ендометріальних залоз і стромы в ектопічних місцях, вважається естроген-залежним захворюванням, тому вітамін Д відіграє роль у модуляції запального стану та проліферації ендометріозних клітин [59].

Farhangnia P та співавтори (2024), відзначають здатність вітаміну Д регулювати транспорт кальцію через епітелій фаллопієвої труби, та сприяти успішності запліднення у просвіті фаллопієвої труби [55]. Саме тому, в умовах сьогодення, все більше і більше з'являється робіт спрямованих на необхідність оцінки стану харчування пацієнтів із зниженою фертильністю [60].

Багатьма дослідниками з проблеми розвитку ендометріозу вказується на те, що при дефіциті вітаміну Д створюються умови для формування автоімунних захворювань [61]. Це може призвести до маніфестації ендокринних розладів (гіпотиреоз) та передчасного зменшення оваріального резерву, зниження продукції оваріальних стероїдів шляхом потенціювання патологічного впливу гомоцистеїну на рівень антитіл до кардіоліпіну та схильності до тромбозів, що погіршує

фолікулярний ріст [20, 50, 62, 63, 64, 65]. Тому розлади фертильності жінок розглядають із позиції синтопічної коморбідності [50].

Наразі серед науковців триває дискусія, чи є зміни рівнів вітаміну Д та гомоцистеїна первинними й зумовлюють виникнення ендометріозу чи навпаки, вони розвиваються під впливом ендометріюїдних уражень [66, 67]. Тим не менш, дослідники приходять єдиного висновку, що для належного функціонування яєчників потрібна коректна робота щитовидної залози. Численні дослідження показали, що аномалії щитовидної залози, особливо в підлітковому та ранньому репродуктивному віці, можуть призвести до довготривалої дисфункції яєчників, проблем з настанням та виношуванням вагітності, сексуальними розладами [20, 68 – 72]. Автоімунне захворювання щитовидної залози (AITD), одне з найпоширеніших органоспецифічних автоімунних захворювань, що опосередковується клітинними автоімунними реакціями та має сильну запальну інфільтрацію та імуноактивні клітини, включаючи хемотіні та цитокіні, які є важливими компонентами раннього старіння яєчників. Це свідчить про те, що автоімунні та запальні молекулярні процеси можуть пов'язувати між собою здавалося б такі різні захворювання, як тиреоїдні розлади та дисфункції яєчників на тлі ендометріозу [73].

Розглядаючи синтопічну коморбідність автоімунних захворювань щитовидної залози та порушень репродуктивного здоров'я жінок фертильного віку, дослідники вказують на високу частоту поширеності сексуальної дисфункції у пацієнток з AITD [68, 74]. Bortun AC і співавтори (2021) вказують, що незважаючи на важливість жіночої сексуальної дисфункції, клініцисти та пацієнти часто ігнорують її [74]. Тим часом, частота жіночої сексуальної дисфункції (ЖСД) за літературними даними складає від 25 до 70% всіх жінок [32, 75].

1.2. Жіноча сексуальна дисфункція з позиції загального та репродуктивного здоров'я жінки.

За визначенням ВООЗ (2011) Сексуальне здоров'я – це комплекс соматичних, емоційних, інтелектуальних та соціальних аспектів статевого існування людини, які позитивно збагачують особистість, покращують комунікабельність і здатність до любові за відсутності не лише сексуальних захворювань, а й сексуальних дисфункцій [76].

Сексуальне здоров'я є невід'ємною складовою репродуктивного здоров'я. Все частіше на теренах дослідження зниження фертильності жінок молодого віку з'являються повідомлення про так звану жіночу сексуальну дисфункцію (ЖСД). Під ЖСД розуміється поєднання розладів, які стосуються порушення статевого бажання (ПСБ), статевого збудження (ПСЗ), досягнення оргазму (ПО), при наявності різних розладів сексуального болю (СБ) [76, 126]. За даними науковців на ЖСД страждають майже 10% жінок фертильного віку [76, 127, 128].

Сучасна класифікація ЖСД об'єднує наступні стани [76, 129]:

- розлад сексуального інтересу/бажання, відсутність або зменшення почуття сексуального інтересу, відсутність сексуальних думок, фантазій та відсутність будь-яких реакцій бажання; зменшення сексуального інтересу за період тривалості відносин.
- Сексуальна відраза (занепокоєння та/або відраза перед очікуванням/або спробою будь-якої сексуальної активності).
- Суб'єктивний розлад сексуального збудження (відсутність або помітне зниження когнітивного збудження і сексуального задоволення від будь-якого типу сексуальної стимуляції, вагінальна недостатність або інші ознаки фізичних реакцій).
- Генітальний розлад сексуального збудження (скарги на відсутність або порушення статевого збудження; можливі скарги на деякий набряк вульви та порушення

лубрикації за умови використання сексуальної стимуляції будь-якого типу та зниження сексуальних відчуттів від пестощів геніталій).

- Комбінований розлад генітального та суб'єктивного збудження (відсутність або помітне зниження суб'єктивного сексуального збудження та усвідомлення сексуального задоволення від будь-якого типу сексуального акту, стимуляції, а також скарги на відсутність або порушення статевого збудження (набряк вульви, порушення лубрикації)).

- Стійкий розлад сексуального збудження (спонтанне, нав'язливе та небажане збудження статевих органів (наприклад, поколювання, пульсація, періодичний біль) за відсутності сексуального інтересу та бажання; будь-яке усвідомлення суб'єктивного збудження є типовим, але не завжди неприємним; збудження не знімається одним або кількома оргазмами, а відчуття збудження зберігається годинами, навіть днями).

- Розлад жіночого оргазму (на тлі високого сексуального збудження, спостерігається або відсутність оргазму, або помітне зниження інтенсивності оргазму, відчуття або помітна затримка оргазму від будь-якого виду стимуляції).

- Диспареунія (постійний або періодичний біль під час спроби або повного входу в піхву та/або статевого акту).

- Вагінізм (постійні або періодичні труднощі жінки при введенні в піхву пеніса, пальця та/або будь-якого предмету, незважаючи на те, що жінка висловила бажання це робити; часто існує фобічне уникнення та очікування (страх) болю, хвилювання у супроводі мимовільного скорочення м'язів тазового дна; за таких умов слід виключити/усунути структурні або інші фізичні відхилення [76, 130]).

Донедавна ЖСД вважали формою психічного розладу [76, 131]. В умовах сьогодення вона набула мультидисциплінарного значення [76, 132, 133]. Причиною останнього стало наявність великої кількості коморбідних захворювань у жінок із порушеною сексуальністю [76, 134, 135, 136]. Інформація про поширеність жіночої

сексуальної дисфункції залишається обмеженою в міжнародній опублікованій літературі. Проте, за останніми оцінками, її поширеність становить 43–90% [76, 137]. На сьогодні чинниками ЖСД вважаються психосоматичні захворювання (тривожно-депресивні), ендокринні дисбаланси, імунно-аутоімунні розлади, генетичні поліморфізми, віко-асоційовані розлади (пременопаузальні розлади), післяпологовий період, лактація, наявність гострих і хронічних запальних захворювань жіночих статевих органів, супутні соматичні захворювання, оперативні втручання, стрес, психосоціальні і міжособистісні проблеми тощо [76, 138, 139]. У своїй роботі Ромащенко О. В. та співавтори (2022) [76, 92] вказують що ЖСД може формуватися на тлі урологічних, проктологічних, дисметаболічних, серцево-судинних, неврологічних захворювань. Спираючись на літературні дані, автори відзначають зв'язок сексуальних дисфункцій з розладами з боку сечовивідних шляхів $RR=4,02$ (2,75-5,89), що асоційовані з розладами сексуального збудження та сексуальними больовими розладами у відповідності до результатів дослідження [76, 140, 141].

Універсальним чинником маніфестації ЖСД у молодих жінок сьогодення науковці вважають стрес. Під впливом стресу у жінок фертильного віку створюються умови для формування яєчникової дисфункції у відповідь на порушення балансу між рівнями гормонів, що спричиняє каскад патологічних розладів багатьох органів і систем, що забезпечували гомеостаз жіночого організму [76, 92]. Як наслідок, хибне коло зрушень біохімічних процесів в організмі жінок, що призводить до органічних змін їх репродуктивних органів від доброякісних (кісти яєчників, лейоміома матки, ендометріоз) до онкологічних процесів (рак яєчників, ендометрія, шийки матки тощо) [76, 92].

Найбільш дослідженим гінекологічним захворюванням у жінок із ЖСД за літературними даними виявився склерополікістоз яєчників (СПКЯ) [76, 96, 98]. Наявність психологічних скарг і змін у статевій функції у безплідних жінок із СПКЯ

відзначається багатьма дослідниками з проблеми порушення фертильності [76, 99]. Як вказують Naumova I і співавтори (2021), базуючись на результатах обсерваційного дослідження з трьома когортами безплідних жінок, які включали 37 пацієнток із СПКЯ, 36 жінок із трубним фактором і 31 жінку з чоловічим фактором, - тільки жінки з безпліддям внаслідок СПКЯ продемонстрували значно більшу поширеність симптомів депресії (48,6 проти 19,4 і 12,9%, $p < 0,01$) і тривожних симптомів (21,6 проти 5,6 і 3,2%, $p = 0,041$), ніж у респондентів референтних груп [76, 99]. Сексуальна функція у жінок з СПКЯ була порушена в зонах оргазму та задоволення ($p < 0,01$ для обох) порівняно з пацієнтками контрольних груп. Клінічна, біохімічна гіперандрогенія та надмірна вага були пов'язані з вищою частотою симптомів депресії та тривоги в групі безплідного СПКЯ ($p < 0,01$ для всіх). Крім того, вираженість симптомів тривоги була пов'язана з кількістю спроб настання вагітності ($p = 0,014$). Збільшення ваги та вік ($p = 0,04$ та $p = 0,047$) були пов'язані з порушенням сексуальної функції. Було виявлено зв'язок між зниженням сексуальності та симптомами депресії/тривоги ($p = 0,038$ і $p = 0,012$ відповідно). Пацієнтки з безплідним СПКЯ показали найвищу поширеність психологічних скарг і деякі порушення їх сексуальної функції. Психічне здоров'я та сексуальне функціонування мають бути частиною рутинного клінічного скринінгу кожного пацієнта із СПКЯ [76, 99]. На значення надниркової гіперандрогенії у формуванні ЖСД вказують Krysiak R та співавт (2016), відзначаючи що у жінок з некласичною вродженою гіперплазією кори надниркових залоз спостерігався підвищений рівень 17-гідроксипрогестерону, загального та вільного тестостерону, андростендіону та ДГЕА-С та вищі показники гірсутизму порівняно зі здоровими жінками. Дослідницька група також показала нижчий загальний індекс ЖСД та нижчі показники в чотирьох показниках (сексуальне збудження, змащення, сексуальне задоволення та диспареунія). Показники сексуального бажання та оргазму корелювали із загальним показником гірсутизму та рівнем тестостерону.

Опитувальник Beck Depression Inventory показав, що загальний бал був вищим у жінок з неklasичною вродженою гіперплазією кори надниркових залоз, ніж у здорових жінок, корелюючи з показником гірсутизму та рівнем тестостерону [76, 98].

З іншого боку, аналіз літературних джерел останніх 10-ти років вказує на значну частоту автоімунних захворювань щитовидної залози при СПКЯ та повідомляється про ознаки ЖСД у цих жінок [76, 100, 101, 102, 103, 104]. Дослідники з проблеми вказують на роль гіпотиреозу при формуванні ЖСД [76, 105, 106, 107]. Pasquali D. та співавтори (2013) відзначають при гіпотиреозі маніфестацію наступних клінічних проявів ЖСД: розладів бажання, збудження, зниження лубрикації, задоволення та оргазму, а також диспареунією [76, 108]. Пояснення цього автори вбачають у наявності прямих впливів зміненого рівня пептидних гормонів гіпофіза на правильність функціонування гіпоталамо-гіпофізарно – наднирниково - яєчникових взаємин та непрямі механізми їх впливу на функцію щитовидної залози (класичні симптоми гіпотиреозу) [76, 105], розлади настрою [76, 105, 106], автоімунні процеси, зміни кровообігу в статевих органах [76, 92], однак точні причини точно не визначені. Реалізацією зворотного впливу функціонального гіпопітуїтаризму вчені вважають периферійне пригнічення оваріального стероїдогенезу з маніфестацією клініки ЖСД у жінок репродуктивного віку [36]. Термін «функціональний» вказує відсутність, без видимих анатомічних, пошкоджень гіпоталамо-гіпофізарної області [36, 76, 110]. ВООЗ відзначає, що до цієї групи входять 5–10% жінок з ановуляторними менструальними циклами [76, 11].

У жінок із сексуальною дисфункцією частіше зустрічається вторинний гіпогонадотропний гіпогонадизм (ГГ), який є результатом зниження секреції гонадотропінів, включаючи фолікулостимулюючий гормон (ФСГ) і лютеїнізуючий гормон (ЛГ), що призводить до недостатнього вироблення статевих стероїдів [20,

36, 76, 112]. При ГГ відзначаються зниження рівня ЛГ у плазмі крові внаслідок спричиненого стресом ендогенного опіоїдного гіпертонусу. Рівні ФСГ у плазмі зазвичай є нормальними. Автори вказують на дві можливі ситуації для рівня ЛГ: нормогонадотропінізм (ЛГ більше 3 мОд/мл) і гіпогонадотропінізм (ЛГ дорівнює або менше 3 мОд/мл) [76, 113].

Barut MU та співавт. (2018) відзначають, не залежно від причини ГГ, зниження оваріального стероїдогенезу призводить до атрофії слизової оболонки та сухості піхви, вульви та сечового міхура. Вагінальна атрофія та зменшення вагінального змащення у жінок із ГГ можуть вплинути на статеву функцію та призвести до дискомфорту або болю під час статевого акту. ГГ також може призвести до втрати волосся на лобку, а також до втрати жиру та підшкірної клітковини лобка, атрофії великих статевих губ і втрати еластичності стінок піхви зі зменшенням кількості залозистих клітин слизової оболонки піхви, що призводить до сухості піхви, які також є наслідками, пов'язаними з дефіцитом естрогену [76, 110]. При цьому дослідники відзначають, що жінки з рівнем естрадіолу <50 пг/мл мають підвищену сухість піхви, диспареунію, біль і печіння, а також повідомляють про меншу частоту статевої активності порівняно з жінками з нормальним рівнем естрадіолу. Іншими науковцями відзначається, що проблемою диспареунії є зміна вагінального слизу у цієї категорії пацієнток зумовлена змінами естрогеново-прогестеронового складових стероїдогенезу [76, 111], що служить індикатором прогнозу настання вагітності [76, 115].

Підводячи підсумок всього вище вказаного можна зазначити, що проблема ЖСД у жінок фертильного віку має не лише загально-медичні, репродуктивні а й соціальні аспекти. Оскільки від її подолання залежить народження дітей – то, в сучасних умовах демографічного фіаско в країні, її актуальність не викликає сумнівів. Відсутність будь-яких алгоритмів лікування ЖСД у молодих жінок потребує подальших досліджень в багатьох галузях медицини.

1.3. Жіноча сексуальна дисфункція і ендометріоз – лікувальна тактика

Останніми роками з'явилися публікації присвячені жіночій сексуальній дисфункції при ендометріозі. Автори відзначають, що жінки з ендометріозом мають погіршену якість життя порівняно з жіночою популяцією в цілому. Психологічні наслідки ендометріозу включають: депресію, тривогу, безсилля, почуття провини, самонасилля та погіршення міжособистісних стосунків. Ведучою скаргою при ендометріозі є диспареунія [76, 116].

Диспареунія — це медичний термін, який описує рецидивуючий або постійний біль під час статевого акту, що супроводжується страждання [76, 117]. Це може викликати ризик сексуальної дисфункції, розладу стосунків, погіршення якості життя, тривоги та депресії. Деякі дослідження повідомляють, що диспареунія виникає приблизно у 50% жінок, уражених ендометріозом [76, 118.]. Сімдесят шість відсотків з них демонструють сексуальний дистрес [76, 118.]. За даними Youseflu S, та співавторів(2020) більше трьох чвертей молодих дорослих жінок з ендометріозом і диспареунією визнають, що диспареунія негативно впливає як на фізичне, так і на психічне здоров'я за показниками QOL (Quality of Life) [76, 120]. Це пов'язано зі зменшенням кількості статевих актів, погіршенням контакту з партнером, зниженням самооцінки та безпліддям, яке спостерігається у 25–50 % жінок із ендометріозом [76, 121]. Пацієнтки із ендометріозом частіше скаржаться на синдром хронічної втоми, депресію та тривожні розлади [76, 122].

Останніми роками науковцями відзначається негативний кореляційний зв'язок між рівнем кортизолу (як показником стресу) і ДГЕА. Зростання рівня кортизолу у людей супроводжується передчасним старінням, тривожно-депресивними розладами, а у жінок – ранніми ознаками ЖСД [76, 122, 142]. Дослідниками гіпоандрогенних розладів репродуктивного здоров'я жінок молодого віку відзначається, що саме стрес був тригерним чинником розладів їх сексуального здоров'я [137, 142, 145]. Чернуха Л. С. (2024), аналізуючи результати вивчення

гормонального тла жінок із функціональним гіпогітутаризмом та гіпоандрогенізмом, приходять висновку, що саме при цій патології пригнічення рівня ДГЕА-С, в порівнянні із показниками інших андрогенів, було найбільшим [36]. Ця думка перекликається із результатами інших дослідників, які відводять саме рівню ДГЕА лідерство серед статевих стероїдів, пояснюючи це тим, що ДГЕА – це не лише андроген, а й сховище для андрогенів та попередник статевих гормонів [142, 146]. Тому все більше робіт сьогодення присвячені вивченню ефектів ДГЕА як антидепресанта, анксиолітика, засобу для покращення показників ДРТ при зниженому оваріальному резерві та передчасній яєчниковій недостатності [147, 148].

Аналізуючи показання до використання андрогенів у подоланні гіпоандрогенізму, в доступній літературі більшість статей присвячена періоду мено- та перименопаузи із урогенітальними розладами. Управління з контролю за продуктами й ліками США (FDA) дозволена для лікування генітоуринарного синдрому менопаузи - інтравагінальна форма надниркових андрогенів, ДГЕА [149]. Підкреслюючи унікальну роль андрогенів у жіночій фізіопатології, науковці наголошують на тому, що саме андрогени надниркових залоз, пов'язані з деякими сексуальними симптомами та зі зниженою когнітивною функцією у жінок в постменопаузі [150]. При цьому вказуючи, що використання додаткового лікування, такого як пероральний або вагінальний ДГЕА, все ще є суперечливим, незважаючи на багато підтверджених доказів ефективності [151]. Рішення про лікування жінок у пременопаузі або постменопаузі з ознаками/симптомами андрогенної недостатності головним чином ґрунтується на клінічному судженні разом із одночасним застосуванням естрогенів та після інформованої згоди, пов'язаної з невідомими довгостроковими ризиками [151]. Ще більш неоднозначно стоїть питання використання андрогенів у жінок репродуктивного віку. Базуючись на тому, що терапія андрогенами створює теоретичний ризик гіперплазії

ендометрія, дослідники зазначають, що ризик такого ускладнення дуже низький, знаходячись на фізіологічному рівні, оскільки рівні експресії ендометріальної ароматази низькі[152]. Та на сьогодні у світі відсутні документи, що дозволяють довготривале використання андрогенів у жінок.

Виходячи із вище означеного, стає зрозумілим пошук нетрадиційних методів лікування жінок із ЖСД в молодому віці. В метаналізі «Beneficial effects of natural products on female sexual dysfunction: A systematic review and meta-analysis» (2021), вказується, що якірці сланкі (*Tribulus terrestris*) продемонстрували значний позитивний ефект у покращенні загальної статевої функції жінки (SMD = 1,12, 95% ДІ = 0,46–1,79, $p = 0,001$), сексуального збудження (SMD = 1,03, 95% ДІ = 0,22 - 1,84, $p = 0,013$), сексуального бажання (SMD = 1,08, 95% ДІ = 0,52–1,63, $p \leq 0,001$) і оргазму (SMD = 0,51, 95% ДІ = 0,02–1,00, $p = 0,040$) у порівнянні з плацебо. Було встановлено, що женьшень (*Panax*) ефективний у лікуванні сексуального збудження (SMD = 0,54, 95% ДІ = 0,11 - 0,97, $p = 0,014$) і сексуального бажання (SMD = 0,59, 95% ДІ = 0,27 - 0,90, $p < 0,001$) порівняно з плацебо. Побічних ефектів рослинної терапії не відзначено в жодному із доступних нам метаналізів [153, 154].

Інші ж натуральні продукти, розглянуті в цьому дослідженні, такі як *Trifolium pretense*, не відрізнялися суттєво від плацебо з точки зору покращення ЖСД [153]. Цікаві ефекти в лікуванні ЖСД відзначаються у червоної конюшини. Dording CM та співавтори (2018) відзначають, що ця рослина багата фітоестрогенами, завдяки чому має як естроген подібну дію, так і спорідненість до опіатних рецепторів. Хоча немає клінічних досліджень щодо використання цієї рослини спеціально для лікування жіночої статевої дисфункції, було показано, що вона має сприятливий вплив на стан піхви та перебіг приливів у жінок в період постменопаузи [155, 156].

Таким чином, сексуальну дисфункцію у жінок репродуктивного віку потрібно розглядати як коморбідне захворювання, для боротьби з яким необхідний мультидисциплінарний підхід. У доступній літературі ми не віднайшли консенсусу

щодо діагностики чи лікування цієї патології у молодих фертильних жінок із невиконаною репродуктивною функцією в поєднанні з ендометріозом.

Зважаючи на наявність функціонального центрального гіпогонадізма, який супроводжується зниженням рівня гіпофізарних пептидних гормонів, традиційне, рекомендоване клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги («Тактика ведення пацієнток з генітальним ендометріозом» Наказ МОЗ України від 6 квітня 2016 р. № 319[7]), лікування не може бути використане у цього контингенту жінок. В роботі Чернухи Л. С. (2023) [20] для подолання цієї проблеми рекомендується використання рослинного комплексу на основі якірців сланких. Для покращення статусу вітаміна Д – поєднання вітаміна Д з бета-глюканами та цинком. Зниження рівня гомоцистеїна автор рекомендує проводити з використанням S-аденозилметіоніну [20]. Створивши алгоритм прегравідарної підготовки жінок із гіпоандрогенізмом, автори доводять його ефективність через достовірне покращення результатів настання та перебігу вагітності [20].

Лікування жінок із сексуальною дисфункцією та ендометріозом, зокрема при наявності ендометріоми яєчника, досить важке завдання. В доступній літературі відсутні вказівки на послідовність лікувальних заходів при такому поєднанні. Зволікаючи із оперативним лікуванням, з одного боку, ми доведено погіршуємо умови для повноцінного фолікулярного росту, овуляції, яєчникового стероїдогнезу і т.д., а з іншого оперативне втручання може призвести до зниження овуляторного резерву яєчника і, як наслідок, безпліддя [32, 123]. Високий відсоток рецидивування ендометріозу в 7-ми річний термін після операції викликає багато питань щодо доцільності оперативного втручання [32, 124]. Проблемність при цьому викликає неефективність, або недостатня ефективність медикаментозної терапії як до, так і в післяопераційному періоді [32, 123]. Загальний консенсус полягає в тому, що ендометріоми яєчників розміром понад 4 см слід видаляти як для зменшення болю,

так і для покращення частоти спонтанного запліднення. Інші автори вказують на те, що у жінок із нормальним оваріальним резервом і за відсутності попередніх оперативних втручань на яєчниках, кращим методом запобігання прогресування ендометріозу та для покращення їх репродуктивних можливостей, є лапароскопічна цистектомія [32, 124]. Лапароскопія зберігає своє лідерство серед діагностики та лікування ендометріоми. У своїй роботі «Clinical effects of laparoscopic surgery for the treatment of endometriosis and endometriosis-fertility: A retrospective study of 226 cases» автори приходять висновку, що саме лапароскопічний метод хірургічного втручання значно зменшив біль і покращив якість життя у жінок з ендометріозом [32, 125].

Отже, можна зробити висновок: приймаючи до уваги поліморбідне тло патологічних змін при поєднанні ендометріозу із сексуальною дисфункцією у жінок репродуктивного віку, лікування таких пацієнток повинно включати залучення мультидисциплінарної команди лікарів.

Персоніфікований підхід до корекції виявлених змін повинен містити пріоритетність лікувальних заходів та попередження поліпрагмазії.

Виходячи з даних літератури, час та об'єм оперативного лікування повинен включати декілька аспектів: репродуктивний вік жінки, визначення наявності мутації MTHFR, наявність аутоімунної патології щитовидної залози, показників овуляторного резерву жінки.

Для подолання афертильності у жінок із невиконаною репродуктивною функцією при поєднанні рецидивуючої форми ендометріозу, при зниженні фолікулярного резерву, ЖСД, безплідді та пізнього репродуктивного віку надавати перевагу допоміжним репродуктивним технологіям.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн дослідження

Дизайн дослідження – проспективне когортне двоцентрове.

Дослідження проведено у період з 2022 по 2025 рр. на базі кафедри акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця та Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії та трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (договір №10 від 10.04.2025).

Усього у дослідження було включено 143 жінки репродуктивного віку, яких було стратифіковано на 2 групи:

1. - ІА група (n= 83) - основна група - жінки з поєднанням ЖСД та ЗГЕ.
 - ІВ група (n= 30) – група порівняння - жінки із ЖСД без ЗГЕ.
2. ІІ група (n= 30) – контрольна група - здорові репродуктивно активні жінки.

У подальшому у зв'язку з неможливістю проведення амбулаторного моніторингу та лікування у зв'язку з виїздом за кордон, 13 жінок основної групи вибули з дослідження. Тому загальна кількість жінок, які взяли участь у дослідженні – 130.

Відповідно до визначення ВООЗ, репродуктивним віком жінок вважали вік від 15 до 49 років [157].

Жіноча сексуальна дисфункція (за ВООЗ, 1999) включає порушення бажання, збудження і досягнення оргазму, диспареунію та вагінізм [158].

Зовнішній генітальний ендометріоз – наявність внутрішньоочеревинних вогнищ ендометріозу з локалізацією у яєчниках, маткових трубах, очеревині малого тазу [3].

Критеріями включення у дослідження були:

1. Жінки активного репродуктивного віку (18 - 35 років).
2. Діагностована ЖСД.
3. Клінічна форма зовнішнього генітального ендометріозу - ендометріома яєчника діаметром до 5 см за даними УЗД.
4. Відсутність оперативних втручань на яєчниках з приводу ендометріозу в минулому.
5. Планування вагітності.
6. Відсутність гормональної терапії із дроспіреноновим компонентом в анамнезі.

Жіночу сексуальну дисфункцію діагностували на основі скарг пацієнтки та визначення індексу жіночої сексуальної функції (FSFI - Female Sexual Function Index) [159]. Клінічну форму та стадію зовнішнього генітального ендометріозу визначали відповідно до прийнятої в Україні клінічної класифікації ендометріозу [7].

Критерії не включення:

1. Пухлини та пухлино-подібні утворення яєчників.
2. Жінки з гормон-залежною онкопатологією.
3. Жінки з діагнозом тазового болю.
4. Жінки з гострими запальними захворюваннями статевих органів.
5. Жінки з декомпенсованою ендокринною патологією (яка потребує постійного прийому стимулюючих чи пригнічуючих гормональних препаратів).

6. Жінки з органічними захворюваннями ЦНС, черепно-мозковими травмами в анамнезі, ятрогенним нейро-ендокринним синдромом, розсіяним склерозом тощо.
7. Аменорея з низькими показниками АМГ (<1 нг/мл).
8. Захворювання, пов'язані з порушенням статевого диференціювання і безповоротними вродженими формами гіпогонадізму.
9. Аномальний ІМТ (<18,5 та >24,9 кг/м²).
10. Вживання лікарських засобів і біологічно активних добавок до їжі, здатних вплинути на метаболічні параметри.
11. Незгода брати участь в дослідженні.

Критерії виключення:

1. Неможливість проведення амбулаторного моніторингу та лікування у зв'язку з переїздом, смертю, що не пов'язана з основним захворюванням.
2. Відмова пацієнтки брати участь у дослідженні на будь-якому етапі.
3. Виникнення супутніх генітальних та екстрагенітальних захворювань, які не є наслідком основного захворювання та лікування, однак, що можуть вплинути на валідність результатів дослідження.

Первинними кінцевими точками дослідження були:

1. Вітамін Д.
2. Гомоцистеїн.
3. Гормони щитоподібної залози (АТПО, ТТГ).
4. Жіночі статеві гормони (ФСГ, ЛГ, пролактин, естрадіол, прогестерон, тестостерон вільний, ДГЕА-С, 17-ОП, АМГ).
5. Індекс жіночої сексуальної функції (FSFI - Female Sexual Function Index).
6. Овуляція.

Вторинними кінцевими точками дослідження були:

1. Вік

2. Антропометричні характеристики (зріст, вага, ІМТ)
3. Шкідливі звички (паління, вживання алкоголю, заборонених наркотичних речовин).
6. Коморбідність - соматичні захворювання (дисфункція ШКТ).
8. Акушерсько-гінекологічний анамнез (оперативні втручання на статевих органах, переривання вагітності, невиношування вагітності).
9. Менструальна функція: вік менархе, тривалість менструацій і менструального циклу.
10. Сімейний статус – заміжня, незаміжня.

Тактику діагностики та лікування вибирали згідно з прийнятими на момент проведення дослідження вітчизняними стандартами [7]. Використовували наступні методи діагностики:

1. Фізикальне обстеження – збір скарг, анамнезу захворювання, анамнезу життя, загальне об'єктивне обстеження.
2. Гінекологічне обстеження – бімануальне вагінальне обстеження, огляд в дзеркалах, анкетування для визначення індексу жіночої сексуальної функції.
3. Інструментальне обстеження – УЗД (трансабдомінальне та трансвагінальне), кольпоскопія, діагностична лапароскопія за показаннями.
4. Лабораторні дослідження – гормональні, біохімічні, цитологічні, гістологічні, генетичні.

Тактика лікування включала в себе:

- І група – консервативне медикаментозне лікування $\pm$ хірургічне лікування.
- II група - консервативне медикаментозне лікування.

Амбулаторний моніторинг здійснювали у контрольні терміни – 3, 6 та 9 місяців від початку лікування. Вибір термінів контролю здійснювали на основі власного досвіду та проведених попередніх досліджень [20, 36, 160].

На старті дослідження проводили визначення індексу жіночої сексуальної функції у всіх обстежених жінок [160, 161, 162]. FSFI — це багатовимірне вимірювання статевої функції жінок, яке складається з 19 пунктів і складається з власних оцінок, яке було розроблено 2 десятиліття тому у відповідь на зростаючий інтерес до нових фармакологічних та поведінкових методів лікування ЖСД. З моменту його початкової публікації в 2000 році широке впровадження FSFI призвело до включення його в сотні клінічних і доклінічних досліджень по всьому світу. FSFI стосується лише сексуально-активних жінок.

FSFI складається з 19 пунктів опитувальника, присвяченого сексуальному функціонуванню. Оцінці підлягають шість доменів. Обстежуваному рекомендується розглядати кожне з питань у контексті останніх 4 тижнів. Шість доменів, що належать до калькулятора опитувальника індексу жіночої статевої функції (FSFI) наступні:

- Бажання – пункти 1 і 2; означаючи бажання/бажання брати участь у сексуальному досвіді, сприйнятливість до сексуальної ініціації або реакції на це, а також фантазування.
- Збудження – пункти 3, 4, 5 і 6; знаки уваги, активності та хвилювання. Зокрема, опитувальник розглядає рівні та типи збудження.
- Змащення – пункти 7, 8, 9 і 10; означає вагінальне змащення, яке виникає під час сексуального збудження, його наявність, кількість або відсутність.
- Оргазм – пункти 11, 12 і 13; здатність досягати оргазму, фактори, що йому перешкоджають.
- Задоволення – пункти 14, 15 і 16; рівень щастя, задоволення реальним сексуальним життям і звичками.
- Біль – пункти 17, 18 і 19; дискомфортні відчуття під час статевого акту.

Для 19 пунктів FSFI використовується 5-бальна шкала Лайкерта в діапазоні від 1 до 5, де вищі бали вказують на вищий рівень сексуального функціонування за відповідним пунктом. Щоб оцінити міру, суму оцінки кожного домену спочатку множать на співвідношення факторів домену (0,6 для бажання; 0,3 для збудження; 0,3 для змазування; 0,4 для оргазму; 0,4 для задоволення та 0,4 для болю), щоб розмістити усі суми домену в більш порівнянній шкалі, потім підсумовують для отримання загальної оцінки FSFI. Для доменів, у яких оцінка дорівнює нулю, вказується на те, що суб'єкт повідомив про відсутність сексуальної активності протягом останніх 4 тижнів. Із дизайну дослідження виключені жінки, які мали ознаки ЖСД та мали в анамнезі вживання КОК (особливо із дроспіреноном), оскільки існують літературні дані про негативний вплив КОК на стан сексуального здоров'я жінок [163, 164].

Емпіричне правило для загального результату полягає в тому, що оцінки, що дорівнюють або нижче 26,55, класифікуються як ознаки жіночої сексуальної дисфункції (FSD)[160, 165, 166]. До нашого дослідження включені жінки із FSFI < 26,55.

2.2. Клінічні методи дослідження

Базове обстеження жінок груп дослідження проводили відповідно Наказу МОЗ України від 21.01.2014 № 59 [167]. Мікроскопія вагінальних виділень за критеріями Хей-Айсон. Критерії Хей-Айсон побудовані на кількісній і якісній оцінці пофарбованих за Грамом бактерій і їх відповідності нормальному біоценозу піхви (коли переважають лактобактерії), бактеріальному вагінозу (коли переважають анаеробні бактерії – маленькі Грам-варіабельні палички (*Mobiluncus*), маленькі Грам-негативні палички (*Bacteriodes*), маленькі Грам-варіабельні кокобацили (*Gardnerella*), Грам-

негативні палички (істинні анаероби) і ключові клітини) та аеробному вагініту (коли переважає аеробна флора – Грам-позитивні коки). За даними критеріями оцінка мазка вагінальних виділень є більш об'єктивною і більш корисною для лікаря в постановці діагнозів: бактеріальний вагіноз, вульвовагінальний кандидоз, аеробний вагініт, змішаний вагініт, або виключення цих станів.

Варіанти заключення при бактеріоскопічній оцінці мазка вагінальних виділень жінок репродуктивного віку за критеріями Хей-Айсон:

- Ступінь 0 (не відповідає бактеріальному вагінозу): відсутність лактобактерій може вказувати на недавню антибіотикотерапію.
- Ступінь 1 (відповідає нормі): переважають морфотипи *Lactobacillus*.
- Ступінь 2 (відповідає проміжному стану між нормою і бактеріальним вагінозом): змішана флора з деякою кількістю лактобацил, але також наявні морфотипи *Gardnerella* або *Mobiluncus*.
- Ступінь 3 (відповідає бактеріальному вагінозу): в мазку переважають морфотипи *Gardnerella* та/або *Mobiluncus*, ключові клітини, лактобацил мало або відсутні.
- Ступінь 4 (відповідає аеробному вагініту): переважають грампозитивні коки, лактобацил мало або відсутні.

Окрім цього, надаються додаткові дані про стан вагінального епітелію (клітини), дріжджі та інші знахідки.

Діагностика інфекцій, що передаються статевим шляхом, вірусологічне дослідження проводилася з використанням полімеразної ланцюгової реакції зішкрібів ендцервікса за загальноприйнятими методиками. Цитологічне дослідження мазків проводилося за класифікацією результатів по Папаніколау та Bethesda [168, 169].

Біохімічні дослідження проведено в клінічній лабораторії біохімічних, гормональних та імунологічних досліджень Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. Рівні вітаміну Д, гомоцистеїну (ГЦ), антитіл до тиропероксидази (АТПО), тиреотропного гормона (ТТГ), фолікулостимулювального гормона (ФСГ), лютеїнізуючого гормона (ЛГ), естрадіолу, прогестерону, тестостерону вільного (ТВ) визначали за допомогою хемілюмінесцентного імуноаналізу (імунохімічний аналізатор ARCHITECT/ALINITY; Abbott, США). Рівень 17-гідроксипрогестерону (17-ОП) встановили за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу (Labor Diagnostika Nord, Germany) [170]. Методики визначення активних фракцій статевих гормонів виконані за загальноприйнятими методиками [172]. Інтерпритація результатів виконувалася за показниками, найбільш сприятливими щодо коректного функціонування репродуктивного здоров'я у сексуально-активних жінок [36, 171, 173]. Поліморфізм гену MTHFR оцінювали за допомогою ПЛР в режимі реального часу (Real-time PCR).

2.3. Інструментальні методи дослідження

Ультразвукова діагностика була виконана на базі поліклінічного відділення Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України та комунального некомерційного підприємства «Перинатальний центр міста Києва». Доступ – трансвагінальний та трансабдомінальний на апаратах «Hitachi - Aloka» та «Aloka SSD-2000» (Японія) з використанням трансвагінального датчика 5,5 мГц і трансабдомінального 7,5 мГц. Ультразвукові характеристики структури внутрішніх статевих органів оцінювалися за загальноприйнятими критеріями [174]. Лапароскопічне втручання виконувалося з використанням лапароскопа фірми «OLYMPUS». Оцінка стадійності ендометріозу і оперативні втручання виконані за рекомендаціями AAGL 2021[124,

175, 176].

2.4 Медикаментозна терапія

Лікарська тактика у жінок груп спостереження із низькими рівнями андрогенів та низько-нормальними показниками гіпофізарних гормонів виконувалася рослинними комплексами, які довели свою дієвість при гіпоандрогенізмі, та рекомендовані в лікуванні ЖСД [20, 36, 153, 154, 170]. Алгоритм дій мав наступний характер. Як вказували дослідники [20, 36], початкова терапія стосувалася відновлення коректної роботи щитоподібної залози з досягненням цільових значень ТТГ, що не перевищували 2,5 МкОд/мл і показника пролактину 12,5нГ/мл [20, 36]. У випадках, коли рівень ТТГ був підвищеним (у межах 2,5–4,3 мкОд/мл), але без явних ознак субклінічного гіпотиреозу, використовували рослинний комплекс, до складу якого входили перстач білий (80 мг), гадючник шестипелюстковий (30 мг), дрік красильний (10 мг), бруньки берези (30 мг), спіруліна (40 мг) та листя ліщини (40 мг). Їхній позитивний вплив на щитоподібну залозу пов'язаний із поєднанням йоду, йодистих сполук, дубильних речовин, сапонінів та мікроелементів (Ca, Zn, Mn, Fe, Cu, Mo, Ni). Призначали по 2 капсули двічі на день протягом трьох місяців.

Для підтримки рівня центральних пептидних гормонів при функціональному гіпогонадізмі застосовували натуральний препарат, що містив якірці сланкі (*Tribulus terrestris*), сухий екстракт плодів - 350 мг, екстракти гінкго білоба (*Ginkgo biloba*), сухий екстракт листя - 50 мг і лимонника китайського (*Schizandra chinensis*), сухий екстракт ягід - 30 мг. Таке поєднання було обрано, оскільки традиційні гормональні препарати (естрогени і гестагени) можуть пригнічувати ФСГ та ЛГ. Дослідження [181, 182] свідчать, що якірці активують гени BMP15 і GDF9 — важливі регулятори росту фолікулів та овуляції. *Ginkgo biloba* сприяє овуляції, підтримує розвиток яйцеклітин, а також захищає гранульозні клітини від загибелі,

завдяки вмісту таких речовин як аміфостин, лейпрорелін, кверцетин та кемферол. Він також позитивно впливає на мозок через ГАМК-рецептори, що допомагає боротися з тривожністю і депресією, особливо у жінок із порушенням гіпофізарної функції [183]. Лимонник містить лігнани — природні фітоестрогени, що покращують сприйняття організмом стероїдних гормонів, що важливо при передчасному виснаженні яєчників.

Для контролю рівня пролактину призначався каберголін у дозі, підібраній індивідуально. Для корекції рівня гомоцистеїну та боротьби з тривожними станами використовувався препарат, в склад якого входили: S-аденозил-L-метіонін — 200 мг, L-метилфолат — 0,4 мг, метилкобаламін (вітамін B12) — 250 мкг. Його застосовували для підтримки обміну метильних груп та нормального гомоцистеїнового циклу, що включає реметилування до метіоніну та транссульфурацію [185]. Призначення: по 1–2 капсули на день, за 30 хв до їжі або через годину після неї (але не пізніше 16:00), запиваючи водою. Курс — 3–6 місяців із контролем гомоцистеїну кожні 3 міс.

Для підвищення рівня вітаміну D використовували комбінований препарат, до складу якого входили: бета-глюкан (250 мг, з них 80% активних форм 1,3 та 1,6), цинк (5 мг, в перерахунку з цинку гліцинату), вітамін D3 (100 мкг або 4000 МО). Цей препарат мав імуномодулюючі властивості — стимулював синтез інтерферонів, посилював місцевий імунітет без надмірної активації автоімунних реакцій. Також знижував атерогенність ліпідів, покращував рівень глюкози в крові та сприяв відновленню кишкової мікрофлори. Вітамін D3 — важливий для нормального імунного й гормонального фону, а також засвоєння кальцію та магнію. Цинк — ключовий мікроелемент, що бере участь у роботі багатьох ферментів і необхідний для синтезу андрогенів у жінок при їх дефіциті [184]. Дозування та тривалість застосування визначали індивідуально, з контролем гормонального профілю та рівня 25(OH)D у крові.

2.5. Методи статистичного аналізу

Статистичний аналіз виконували за допомогою спеціалізованого пакету статистичних програм SPSS 25.0 (StatSoft Inc., США). Для статистичної обробки отриманих даних використовували методи непараметричної статистики, оскільки розподіл значень більшості показників відрізнявся від нормального. Для середніх значень показників використовували медіану з 25 % та 75 % - $Me [QI; QIII]$. Для порівняння кількісних змінних 2-х незалежних вибірок використовували U-критерій Манна-Уїтні, для 2-х залежних – критерій Вілкоксона. Множинні порівняння кількісних змінних залежних вибірок здійснювали за допомогою критерія Фрідмана, а незалежних – Крускала-Воліса. Апостеріорні порівняння для незалежних вибірок виконували з використанням критерію Данна з поправкою Бонферроні (обчислювалась автоматично програмним забезпеченням), для залежних – критерію Вілкоксона з поправкою Бонферроні. Порівняння частот (якісні змінні) виконували за допомогою методу кутового перетворення Фішера, критерію χ^2 -квадрат (двостороння критична область), критерію Q Кокрана (для дихотомічних змінних залежних вибірок) з z-критерієм для апостеріорного аналізу з поправкою Бонферроні. Статистично значимою вважали різницю при $p < 0,05$. Кореляційний аналіз виконували з використанням коефіцієнту Спірмена. Дані кореляційного аналізу інтерпретувалися таким чином: $< 0,2$ - дуже слабка кореляція; $0,2-0,4$ слабка кореляція; $0,4-0,7$ – середня кореляція; $0,7-0,9$ – сильна кореляція; більше $0,9$ - дуже сильна кореляція.

Для встановлення причинно-наслідкових зв'язків використовували лінійний регресійний аналіз ($adjR^2$ – уточнений) та бінарний логістичний аналіз зі значеннями R^2 за Nagelkerke.

2.6. Характеристика хворих груп дослідження

Проведено аналіз результатів діагностики і лікування 130 жінок активного репродуктивного віку:

- I група (n=100) – основна група – жінки з ЖСД, з них IA підгрупа (n=70) – жінки з ЖСД та ЗГЕ і IB підгрупа (n=30) – жінки тільки з ЖСД;
- II група (n=30) – здорові жінки.

Для аналізу використовували непараметричні методи статистичного аналізу так як розподіл значень деяких показників відрізнявся від нормального.

Встановлено статистично значиму різницю (критерій Крускала-Воліса) за віком, вагою, ІМТ, статевим дебютом та віком менархе між групами дослідження $p < 0,05$. При чому статистично значимої різниці за цими показниками між IA та IB не виявлено: $p=0,871$, $p=0,255$, $p=0,520$, $p=0,778$ та $p=0,518$ відповідно (критерій Данна з поправкою Бонферроні). Однак, виявлено, що у контрольній групі пацієнтки мали статистично значимо нижчі значення за цими показниками порівняно з IA ($p=0,002$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$ та $p=0,001$) та IB групою ($p=0,017$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, та $p=0,001$).

Статистично значимої різниці за соціальним станом, місцем проживання, сімейним станом, частотою соматичних захворювань, прийомом медикаментів та наявності шкідливих звичок між групами досліджень не виявлено, $p > 0,05$ (критерій χ^2 Пірсона).

Встановлено, що групи відрізнялись за структурою оперативних втручань в анамнезі ($\chi^2=18,43$, $p=0,005$, критерій χ^2 Пірсона). Так, у контрольній групі частота апендектомій та операцій на яєчниках (апоплексія) була статистично значимо вищою порівняно з IA та IB ($p < 0,05$, z-критерій для апостеріорного аналізу з поправкою Бонферроні).

Узагальнена характеристика антропометричних та анамнестичних даних пацієнток груп дослідження наведена у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Узагальнена характеристика даних анамнезу у пацієнток груп дослідження

Показник	І група – основна n=100		II група - контрольна n=30	P-value
	IA n=70	IB n=30		
Антропометричні дані *				
Вік, років	26,2 (23,6; 27,3)	25,7 (24,1; 27,3)	24,0 (21,2;26,6)	0,007
Зріст, см	166,0 (164,0; 167,3)	166,0 (164,0; 168,0)	165,0 (164,0; 166,0)	0,16
Вага, кг	61,5 (59,3; 63,2)	62,1 (59,9; 64,4)	55,7 (54,1; 57,3)	< 0,001
ІМТ кг/м ²	22,3 (21,5; 23,0)	22,4 (21,9; 23,1)	19,95 (19,6;20,95)	< 0,001
Гінекологічний анамнез *				
Статевий дебют, років	17,2 (16,6; 17,3)	17,2 (16,5; 17,2)	19,0 (17,2; 19,6)	< 0,001
Менархе, років	14,2 (13,6; 14,4)	14,2 (13,6; 14,5)	13,5 (12,8; 14,2)	0,001
Анамнез життя				
Соціальний стан, n (%): - Студентка - Не працює - Робітниця - Службовиця	5 (7,1) 56 (80,0) 5 (7,1) 4 (5,7)	3 (10,0) 27 (90,0) - -	4 (13,3) 26 (86,7) - -	0,18
Сімейний стан,				0,2

n (%): 1ий шлюб 2ий шлюб	63 (90,0) 7 (10,0)	27 (90,0) 3 (10,0)	30 (100,0) -	
Місце проживання, n (%): - Місто - Село	68 (97,1) 2 (2,9)	30 (100,0) -	30 (100,0) -	0,42
Шкідливі звички, n (%): - Немає - Куріння - Алкоголь	5 (7,1) 55 (78,6) 10 (14,3)	4 (13,3) 24 (80,0) 2 (6,7)	5 (16,7) 23 (76,7) 2 (6,7)	0,44
Соматичні захворювання, n (%): - Немає - Захворювання легень (ХОЗЛ) - Захворювання нирок і СВС (цистит) - Захворювання ШКТ (дисбіоз, гастрит) - Ендокринопатії (без гормонотерапії)	31 (44,3) 6 (8,6) 9 (12,9) 1 (1,4) 23 (32,9)	15 (50,0) 1 (3,3) 3 (10,0) - 11 (36,7)	12 (40,0) - 8 (26,7) - 10 (33,3)	0,45
Прийом медикаментів, n (%):				0,42

• Немає	22 (31,4)	10 (33,3)	13 (43,3)	
• НПЗП	22 (31,4)	10 (33,3)	8 (26,7)	
• Анальгетики	8 (11,4)	7 (23,3)	4 (13,3)	
• Спазмолітики	18 (25,7)	3 (10,0)	5 (16,7)	
Операцій на ОМТ, n (%):				0,005
• Не було	56 (80,0)	25 (83,3)	23 (76,7)	
• Операції на яєчниках	-	-	1 (3,3)	
• Операції на шийці матки	11 (15,7)	5 (16,7)	-	
• Апендектомія	3 (4,3)	-	6 (20,0)	

Примітка. * Середні значення представлені медіаною з 25 та 75 перцентиліями – Me (QI; QIII); порівняння середніх значень – критерій Крускала-Воліса; порівняння частот – критерій χ^2 Пірсона; статистично значимою різницю вважали при $p < 0,05$.

При аналізі показників лабораторних досліджень до початку лікування встановлено статистично значиму різницю між групами пацієнток по всім показникам, окрім АМГ (критерій Крускала-Воліса), $p < 0,05$.

Узагальнена характеристика лабораторних показників до початку лікування у групах дослідження наведено в таблиці 2.2

Таблиця 2.2

Характеристика лабораторних показників до початку лікування у групах дослідження

Показник	I група – основна		P-value
----------	-------------------	--	---------

	n=100		II група - контрольна n=30	
	IA n=70	IB n=30		
Вітамін Д нмоль/л	21,3 (17,6; 25,2)	21,3 (17,6; 25,1)	93,7 (89,3; 100,2)	<0,001
Гомоцистеїн мкмоль/л	11,5 (10,6; 13,4)	11,3 (10,5; 11,8)	5,5 (5,4; 5,8)	<0,001
Гормональний профіль щитоподібної залози				
ТТГ мкОд/мл	3,6 (3,1; 4,1)	3,8 (3,1; 3,95)	1,7 (1,4; 1,9)	<0,001
АТПО МО/мл	95,0 (56,0; 100,0)	95,0 (64,9; 100,0)	0,0 (0,0; 0,0)	<0,001
Гінекологічний гормональний профіль				
АМГ нг/мл	1,9 (1,8; 2,2)	2,2 (1,8; 2,2)	2,2 (1,8; 2,2)	0,22
ФСГ Од/л	4,8 (4,2; 5,1)	4,2 (4,1; 4,6)	8,2 (7,9; 8,5)	<0,001
ЛГ Од/л	4,2 (4,1; 4,4)	4,3 (3,9; 4,5)	7,8 (7,2; 8,1)	<0,001
Пролактин нг/мл	22,3 (21,2; 23,3)	21,9 (21,2; 23,1)	11,20 (10,1; 12,1)	<0,001
Естрадіол	47,6 (45,3; 51,2)	46,9 (44,9; 48,6)	92,2 (89,4; 98,3)	<0,001
Прогестерон пмоль/мл	0,23 (0,21; 0,23)	0,23 (0,21; 0,23)	0,34 (0,34; 0,42)	<0,001
Т вільн нг/мл	1,1 (0,9; 1,2)	0,9 (0,9; 1,1)	3,1 (2,9; 3,3)	<0,001

ДГЕА-С мкг/дл	59,1 (53,8; 65,98)	53,5 (41,1; 65,8)	345,9 (309,1; 401,9)	<0,001
17-ОП нг/мл	0,95 (0,89; 1,1)	0,95 (0,89; 1,1)	0,78 (0,67; 0,82)	<0,001

Примітка. Середні значення представлені медіаною з 25 та 75 перцентилями – Ме (QI; QIII); порівняння середніх значень – критерій Крускала-Воліса; статистично значимою різницю вважали при $p < 0,05$.

Апостеріорний аналіз (критерій Данна з поправкою Бонферроні) показав, що у основній групі статистично значимої різниці за значеннями вітаміну Д, гомоцистеїну, АТПО, ТТГ, ЛГ, пролактину, прогестерону та 17-ОП між пацієнтками з та без ЗГЕ не виявлено: $p=0,89$, $p=0,28$, $p=0,99$, $p=0,46$, $p=0,92$, $p=0,54$, $p=0,71$, $p=0,91$ відповідно. Однак, встановлено, що у підгрупі ІА (комбінація ЖСД та ЗГЕ) рівні ФСГ, естрадіолу, Т вільного та ДГЕА-С були статистично значимо вищими порівняно з підгрупою ІВ (ЖСД без ЗГЕ): $p=0,001$, $p=0,039$, $p=0,035$ та $p=0,035$ відповідно. При чому, у основній групі середні значення досліджуваних показників згідно з референтними значеннями відповідали: вітамін Д – недостатності; гомоцистеїн – гіпергомоцистеїнемії; АТПО – клінічно значимому збільшенню; ТТГ – функціональному збільшенню; ФСГ, ЛГ, естрадіол, прогестерон, Твільний, 17-ОП – зниженню відповідно до оптимального рівня у І фазі МЦ; ДГЕА-С – дефіциту; пролактин – гіперпролактинемії.

Також встановлено, що дані показники у контрольній групі відповідали референтним значенням і статистично значимо відрізнялись від показників підгруп основної групи, $p < 0,001$ (критерій Данна з поправкою Бонферроні). Зокрема, у групі здорових жінок порівняно з ІА та ІВ групами значення вітаміну Д, ФСГ, ЛГ, естрадіолу, прогестерону, тестостерону та ДГЕА-С були статистично значимо

вищими ($p < 0,001$ та $p < 0,001$ відповідно), а гомоцистеїну, ТТГ, АТПО, пролактину, 17 – ОП – нижчими ($p < 0,001$ та $p < 0,001$ відповідно).

При аналізі (критерій Крускала - Воліса) результатів анкетування щодо жіночої сексуальної дисфункції виявлено, що групи дослідження статистично значимо відрізнялись за показниками бажання, збудження, змащення, оргазму, задоволення, болю та сумарного балу FSFI, $p < 0,001$ (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Характеристика результатів анкетування ЖСД до початку лікування у групах дослідження

Показник	І група – основна n=100		II група - контрольна n=30	P-value
	IA n=70	IB n=30		
Бажання	3,0 (2,4; 3,0)	2,4 (2,4; 2,6)	6,0 (5,3; 6,0)	<0,001
Збудження	3,3 (3,0; 3,6)	2,4 (2,4; 2,7)	5,4 (5,4; 5,4)	<0,001
Змащення	2,7 (2,7; 3,0)	2,4 (2,4; 2,7)	6,0 (6,0; 6,0)	<0,001
Оргазм	2,4 (2,4; 2,8)	1,6 (1,2; 1,6)	6,0 (6,0; 6,0)	<0,001
Задоволення	2,4 (2,4; 2,4)	0,8 (0,8; 1,6)	6,0 (6,0; 6,0)	<0,001
Біль	2,4 (2,0; 2,4)	1,6 (1,6; 2,0)	6,0 (6,0; 6,0)	<0,001
FSFI	16,5 (15,5; 17,0)	11,8 (11,2; 12,9)	35,4 (34,5; 35,4)	<0,001

Примітка. Середні значення представлені медіаною з 25 та 75 перцентилями – Me (QI; QIII); порівняння середніх значень – критерій Крускала-Воліса; статистично значимою різницю вважали при $p < 0,05$.

Апостеріорний аналіз (критерій Данна з поправкою Бонферроні) показав, що у пацієнток з комбінацією ЖСД та ЗГЕ середні значення балів по всіх категоріях

анкети були статистично значимо вищими порівняно з пацієнтками з ЖСД без ЗГЕ, $p < 0,001$. Також, при порівнянні результатів анкетування контрольної груп з підгрупами пацієнок, яким встановлено діагноз ЖСД, виявлено, що у здорових жінок значення балів за показниками бажання, збудження, змащення, оргазму, задоволення, болю та сумарного балу FSFI були статистично значимо вищими: $p < 0,001$ з ІА підгрупою і $p < 0,001$ з ІВ підгрупою.

Подальший аналіз даних обстеження до лікування показав, що у групі пацієнок з комбінацією ЖСД та ЗГЕ кореляційний зв'язок між результатами анкетування та гормональним профілем виявлено лише за показниками болю та рівнем ФСГ ($r = -0,28$, $p = 0,02$ – слабкий негативний). За гормональним профілем у даній групі виявлено статистично значимий позитивний кореляційний зв'язок між показниками: вітаміну Д та естрадіолу; гомоцистеїну та ТТГ, ФСГ, ЛГ; АТПО та ФСГ, 17-ОП; ТТГ та гомоцистеїну, прогестерону, Т вільного; ФСГ та гомоцистеїну, АТПО; ЛГ та гомоцистеїну, пролактину; пролактину та ЛГ, 17-ОП; естрадіолу та гомоцистеїну; прогестерону та ТТГ; Т вільного та ТТГ; 17-ОП та АТПО, пролактину ($p < 0,05$). Негативні кореляційні зв'язки виявлено між: АМГ та Т вільним; вітаміном Д та АТПО, ТТГ, прогестероном; АТПО та гомоцистеїну, естрадіолом; ТТГ та гомоцистеїну, ЛГ, естрадіолом; ФСГ та естрадіолом; ЛГ та ТТГ, Т вільним; пролактином та Т вільним; естрадіолом та АТПО, ТТГ, ФСГ, 17-ОП; прогестероном та гомоцистеїну; Т вільним та АМГ, ЛГ та пролактином; 17-ОП та естрадіолом ($p < 0,05$).

Узагальнення кореляційного аналізу показників анкетування та гормонального фону пацієнок ІА підгрупи наведено у таблиці 2. 4.

Таблиця 2.4

Узагальнення кореляційного аналізу показників анкетування та гормонального фону пацієнок ІА підгрупи

Показник		АМГ	Віт Д	Гомоцистеї	АТПО	ТТГ	ФСГ	ЛГ	Пролактин	Естрадіол	Прогестеро	Т вільн	ДГЕА-С	17-ОП
Анкетування ЖСД														
Бажання	г	-0,07	-0,07	0,01	-0,02	-0,10	0,16	0,08	-0,06	-0,05	-0,10	0,04	0,00	-0,07
	р	0,55	0,57	0,96	0,90	0,42	0,19	0,48	0,63	0,71	0,39	0,72	0,99	0,59
Збудження	г	0,00	-0,03	-0,02	-0,03	-0,02	0,19	0,05	-0,13	-0,04	0,00	0,06	0,06	-0,13
	р	1,00	0,80	0,86	0,82	0,89	0,11	0,68	0,30	0,77	0,99	0,64	0,60	0,28
Змащення	г	0,15	-0,06	-0,08	0,03	-0,03	0,03	-0,12	-0,20	0,05	0,06	0,20	0,15	0,00
	р	0,21	0,64	0,50	0,81	0,82	0,79	0,33	0,09	0,69	0,62	0,10	0,21	0,98
Організм	г	0,08	-0,05	-0,04	-0,01	0,05	0,04	0,02	-0,01	-0,05	0,09	0,04	0,00	-0,09
	р	0,51	0,70	0,72	0,97	0,65	0,74	0,85	0,94	0,66	0,44	0,75	0,98	0,45
Задоволення	г	0,06	0,04	-0,12	-0,02	-0,16	0,01	-0,02	-0,14	0,12	0,00	0,13	0,03	-0,08
	р	0,63	0,74	0,32	0,86	0,18	0,95	0,88	0,25	0,32	0,98	0,28	0,78	0,51
Біль	г	0,05	0,07	0,04	-0,07	-0,12	-0,28*	-0,06	-0,01	0,16	-0,09	0,03	-0,20	0,06
	р	0,65	0,59	0,71	0,56	0,32	0,02	0,64	0,94	0,17	0,43	0,83	0,10	0,64
FSFI	г	0,07	-0,06	-0,05	-0,01	-0,07	0,07	0,00	-0,16	-0,01	0,01	0,15	-0,05	-0,08
	р	0,54	0,65	0,66	0,96	0,54	0,56	0,98	0,19	0,92	0,95	0,21	0,70	0,52
Гормональний профіль														
АМГ	г	-	0,16	-0,21	-0,14	-0,23	-0,07	0,01	0,03	0,15	0,07	-0,26*	0,15	0,01
	р	-	0,19	0,08	0,26	0,06	0,54	0,91	0,80	0,22	0,54	0,03	0,20	0,91
Віт Д	г	0,16	-	-0,06	-0,46*	-0,49*	-0,21	0,01	0,07	0,5**	-0,44*	-0,06	0,11	-0,18
	р	0,19	-	0,61	0,00	0,00	0,08	0,95	0,57	0,00	0,00	0,62	0,35	0,13

Гомоцистеїн	r	-0,21	-0,06	-	-0,06	0,33*	0,28*	0,25*	0,21	-0,06	-0,23	-0,18	-0,08	-0,04
	p	0,08	0,61	-	0,60	0,01	0,02	0,04	0,08	0,62	0,05	0,14	0,52	0,73
АТПО	r	-0,14	-0,46**	-0,06	-	0,18	0,31*	0,11	-0,01	-0,78*	0,20	0,11	-0,03	0,50*
	p	0,26	0,00	0,60	-	0,13	0,01	0,38	0,95	0,00	0,10	0,36	0,78	0,00
ТТГ	r	-0,23	-0,49**	0,33*	0,18	-	0,13	-0,28*	-0,07	-0,44*	0,35*	0,24*	-0,07	0,14
	p	0,06	0,00	0,01	0,13	-	0,28	0,02	0,57	0,00	0,00	0,04	0,55	0,24
ФСГ	r	-0,07	-0,21	0,28*	0,31*	0,13	-	0,23	0,05	-0,26*	-0,13	0,19	0,17	0,09
	p	0,54	0,08	0,02	0,01	0,28	-	0,06	0,71	0,03	0,30	0,11	0,17	0,47
ЛГ	r	0,01	0,01	0,25*	0,11	-0,28*	0,23	-	0,37*	0,00	-0,08	-0,39*	0,04	0,01
	p	0,91	0,95	0,04	0,38	0,02	0,06	-	0,00	1,00	0,51	0,00	0,74	0,94
Пролактин	r	0,03	0,07	0,21	-0,01	-0,07	0,05	0,37*	-	-0,16	-0,12	-0,29*	0,19	0,36*
	p	0,80	0,57	0,08	0,95	0,57	0,71	0,00	-	0,18	0,33	0,02	0,12	0,00
Естрадіол	r	0,15	0,50**	-0,06	-0,78*	-0,44*	-0,26*	0,00	-0,16	-	-0,14	-0,09	-0,09	-0,67*
	p	0,22	0,00	0,62	0,00	0,00	0,03	1,00	0,18	-	0,25	0,44	0,46	0,00
Прогестерон	r	0,07	-0,44**	-0,23	0,20	0,35*	-0,13	-0,08	-0,12	-0,14	-	0,06	-0,13	-0,23

	p	0,54	0,00	0,05	0,10	0,00	0,30	0,51	0,33	0,25	-	0,63	0,30	0,06
Т вільн	r	-0,26*	-0,06	-0,18	0,11	0,24*	0,19	-	-	-0,09	0,06	-	0,09	0,14
								0,39*	0,29*					
	p	0,03	0,62	0,14	0,36	0,04	0,11	0,00	0,02	0,44	0,63	-	0,44	0,25
ДГЕА-С	r	0,15	0,11	-0,08	-0,03	-0,07	0,17	0,04	0,19	-0,09	-0,13	0,09	-	0,17
	p	0,20	0,35	0,52	0,78	0,55	0,17	0,74	0,12	0,46	0,30	0,44	-	0,17
17-ОП	r	0,01	-0,18	-0,04	0,50*	0,14	0,09	0,01	0,36*	-	-0,23	0,14	0,17	-
					*				*	0,67*				
	p	0,91	0,13	0,73	0,00	0,24	0,47	0,94	0,00	0,00	0,06	0,25	0,17	-

Примітка. *r* – коефіцієнт кореляції, *p* – *p* value, статистично значимим кореляційним зв'язком вважали значення $p < 0,05$.

Як видно з таблиці 2.5, у підгрупі з ізольованою ЖСД встановлено негативний статистично значимий зв'язок між показниками: бажання та 17-ОП; збудження та прогестерону; оргазму та АТПО, ТТГ, прогестерону; болю та гомоцистеїну, ТТГ; FSFI та ТТГ. Позитивні кореляційні зв'язки між балами анкетування та гормональними показниками виявлено: оргазмом та вітаміном Д; АМГ та задоволенням, болем, FSFI ($p < 0,05$).

По гормональному фоні негативні кореляційні зв'язки встановлено між: вітаміном Д та АТПО, ТТГ, прогестероном; гомоцистеїном та прогестероном; АТПО та вітаміном Д, естрадіолом; ТТГ та вітаміном Д; ЛГ та Т вільним, ДГЕА-С; пролактином та Т вільним; естрадіолом та АТПО, Т вільним; прогестероном та вітаміном Д, гомоцистеїном; Т вільним та пролактином, естрадіолом; ДГЕА-С та ЛГ ($p < 0,05$). Позитивні кореляції спостерігали між: АТПО та 17-ОП; пролактином та 17-ОП; прогестероном та Т вільним ($p < 0,05$).

Таблиця 2.5

Узагальнення кореляційного аналізу показників анкетування та гормонального фону пацієнток ІВ підгрупи

Показник		АМГ	Віт Д	Гомоцистеї	АТРО	ТТГ	ФСГ	ЛГ	Пролактин	Естрадіол	Прогестеро	Т вільн	ДГЕА-С	17-ОП
Анкетування ЖСД														
Бажання	r	0,02	-0,09	-0,13	-0,18	-0,08	0,10	0,20	0,01	0,23	0,14	-0,10	-0,35	-0,36*
	p	0,90	0,65	0,50	0,35	0,68	0,59	0,30	0,96	0,22	0,45	0,61	0,06	0,05
Збудження	r	0,26	-0,24	-0,20	0,08	-0,01	0,15	0,11	0,09	-0,07	0,41*	-0,12	0,26	-0,05
	p	0,17	0,20	0,29	0,68	0,96	0,44	0,57	0,65	0,73	0,02	0,51	0,17	0,80
Змащення	r	0,20	-0,11	-0,02	0,06	0,17	0,17	0,01	0,36	-0,04	0,01	-0,18	0,26	0,13
	p	0,29	0,58	0,93	0,74	0,36	0,37	0,98	0,05	0,82	0,97	0,33	0,16	0,50
Організм	r	-0,07	0,47**	0,02	-0,47*	-0,38*	-0,11	0,18	-0,18	0,07	-0,24	-0,06	-0,42*	-0,33
	p	0,71	0,01	0,93	0,01	0,04	0,55	0,35	0,34	0,70	0,20	0,76	0,02	0,07
Задоволення	r	0,397*	0,15	-0,03	-0,03	-0,10	-0,07	-0,05	0,23	-0,12	0,19	0,14	0,27	0,04
	p	0,03	0,41	0,86	0,86	0,58	0,71	0,79	0,22	0,54	0,30	0,46	0,15	0,84
Біль	r	0,376*	0,20	-0,449*	-0,04	-0,445*	0,13	0,20	0,20	0,06	0,21	-0,10	-0,15	-0,22
	p	0,04	0,28	0,01	0,82	0,01	0,49	0,29	0,29	0,77	0,27	0,61	0,43	0,24

FSFI	r	0,377*	0,06	-0,27	-0,23	-0,414*	0,03	0,33	0,20	0,22	0,28	-0,22	-0,21	-0,35
	p	0,04	0,77	0,15	0,22	0,02	0,86	0,08	0,30	0,24	0,14	0,25	0,27	0,06
Гормональний профіль														
АМГ	r	-	0,04	-0,08	0,13	-0,04	0,01	0,22	0,05	-0,26	0,08	0,01	-0,03	0,17
	p	-	0,84	0,67	0,48	0,84	0,94	0,24	0,78	0,16	0,66	0,95	0,86	0,37
Віт Д	r	0,04	-	-0,02	-0,459*	-0,405*	-0,20	-0,01	-0,03	-0,03	-0,606**	0,15	-0,06	-0,20
	p	0,84	-	0,90	0,01	0,03	0,29	0,98	0,89	0,88	0,00	0,42	0,76	0,28
Гомоцистеїн	r	-0,08	-0,02	-	-0,05	0,02	0,22	0,26	0,23	-0,08	-0,537**	-0,31	-0,16	0,31
	p	0,67	0,90	-	0,78	0,93	0,25	0,16	0,23	0,68	0,00	0,09	0,39	0,10
АТПО	r	0,13	-0,459*	-0,05	-	0,03	-0,08	0,06	0,13	-0,447*	0,28	0,11	0,21	0,524**
	p	0,48	0,01	0,78	-	0,87	0,69	0,75	0,49	0,01	0,13	0,55	0,27	0,00
ТТГ	r	-0,04	-0,405*	0,02	0,03	-	0,16	-0,31	-0,18	-0,16	0,27	0,29	0,24	0,01
	p	0,84	0,03	0,93	0,87	-	0,40	0,10	0,35	0,39	0,15	0,12	0,21	0,97
ФСГ	r	0,01	-0,20	0,22	-0,08	0,16	-	0,15	0,26	0,12	-0,02	-0,24	-0,28	-0,06
	p	0,94	0,29	0,25	0,69	0,40	-	0,44	0,16	0,53	0,92	0,20	0,14	0,77
ЛГ	r	0,22	-0,01	0,26	0,06	-0,31	0,15	-	0,34	0,09	-0,18	-0,526**	-0,418*	0,09

	p	0,24	0,98	0,16	0,75	0,10	0,44	-	0,07	0,65	0,33	0,00	0,02	0,65
Пролактин	r	0,05	-0,03	0,23	0,13	-0,18	0,26	0,34	-	0,21	-0,17	0,373*	0,15	0,525**
	p	0,78	0,89	0,23	0,49	0,35	0,16	0,07	-	0,27	0,36	0,04	0,42	0,00
Естрадіол	r	-0,26	-0,03	-0,08	0,447*	-0,16	0,12	0,09	0,21	-	0,00	0,377*	-0,23	-0,19
	p	0,16	0,88	0,68	0,01	0,39	0,53	0,65	0,27	-	0,98	0,04	0,22	0,32
Прогестерон	r	0,08	0,606* *	-0,537**	0,28	0,27	-0,02	-0,18	-0,17	0,00	-	0,373*	0,26	-0,20
	p	0,66	0,00	0,00	0,13	0,15	0,92	0,33	0,36	0,98	-	0,04	0,16	0,30
Т вільн	r	0,01	0,15	-0,31	0,11	0,29	-0,24	0,526**	0,373*	0,377*	0,373*	-	0,36	-0,15
	p	0,95	0,42	0,09	0,55	0,12	0,20	0,00	0,04	0,04	0,04	-	0,05	0,43
ДГЕА-С	r	-0,03	-0,06	-0,16	0,21	0,24	-0,28	0,418*	0,15	-0,23	0,26	0,36	-	0,28
	p	0,86	0,76	0,39	0,27	0,21	0,14	0,02	0,42	0,22	0,16	0,05	-	0,14
17-ОП	r	0,17	-0,20	0,31	0,524**	0,01	-0,06	0,09	0,525**	-0,19	-0,20	-0,15	0,28	-
	p	0,37	0,28	0,10	0,00	0,97	0,77	0,65	0,00	0,32	0,30	0,43	0,14	-

Примітка. r – коефіцієнт кореляції, p – p value, статистично значимим кореляційним зв'язком вважали значення $p < 0,05$.

Висновки: жінки з ознаками ЖСД не залежно від наявності ендометріозу, мають встановлено статистично значиму різницю за віком, вагою, ІМТ, статевим дебютом та віком менархе в порівнянні із групою контролю ($p < 0,05$), та не мають такої різниці між собою. Місце проживання та соціальний статус жінок не виявив достовірного впливу на формування ЖСД. Оперативні втручання на органах малого тазу у жінок контрольної групи (апендентомія, апоплексія яєчника) не мали негативного впливу на їх репродуктивне здоров'я в майбутньому.

Аналіз показників лабораторних досліджень до початку лікування у групах порівняння та контрольній групі виявив статистично значиму різницю між групами пацієнток по всім показникам, окрім АМГ, що вказує на функціональний стан дисгормональних змін.

Групи порівняння на старті терапії по гормональному статусу, показниках гомоцистеїна та вітаміна Д були репрезентативними, про що свідчить проведений апостеріорний аналіз (критерій Данна з поправкою Бонферроні). В основній групі середні значення досліджуваних показників згідно з референтними значеннями відповідали: вітамін Д – недостатності; гомоцистеїн – гіпергомоцистеїнемії; АТПО – клінічно значимому збільшенню; ТТГ – функціональному збільшенню; ФСГ, ЛГ, естрадіол, прогестерон, Твільний, 17-ОП – зниженню відповідно до оптимального рівня у I фазі МЦ; ДГЕА-С – дефіциту; пролактин – гіперпролактинемії. Тому гормональне тло можна оцінювати як гіпоандрогенне, а ризики для настання та прогресування вагітності прогнозованими як при андрогеновій недостатності [20,36]. Визначені зміни дозволяють нам використовувати терапію, рекомендовану для прегравідарної підготовки при гіпоандрогенізмі.

При цьому підгрупи різнилися по рівнях ФСГ, естрадіолу, Т вільного та ДГЕА-С: підгрупа ІА група в порівнянні з підгрупою ІВ за цими показниками: $p=0,001$, $p=0,039$, $p=0,035$ та $p=0,035$ відповідно. Це дозволяє говорити, що наявність ендометріозу має індивідуальне гормональне підґрунтя для розвитку

ЖСД. Проведений апостеріорний аналіз (критерій Данна з поправкою Бонферроні) показав, що у пацієток з комбінацією ЖСД та ЗГЕ середні значення балів по всіх категоріях анкети були статистично значимо вищими порівняно з пацієнтками з ЖСД без ЗГЕ, $p < 0,001$. Тому терапія таких жінок повинна мати індивідуалізований характер.

Матеріали розділу опубліковані в роботі [158]:

Крижановська ОІ. Клінічна характеристика жінок із жіночою сексуальною дисфункцією та ендометріозом. Український журнал Здоров'я жінки. 2024; 1(170): 32-37. DOI: <https://doi.org/10.15574/HW.2024.170.32>

РОЗДІЛ 3

АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ЗМІН ПОКАЗНИКІВ ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗУ, ВІТАМІНА Д, ГОМОЦИСТЕЇНА ТА ПОКАЗНИКІВ ЖІНОЧОЇ СЕКСУАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ЖІНОК ІЗ ЖСД В ПОЄДНАННІ З ЕНДОМЕТРІОЗОМ

Нами проведено аналіз результатів дослідження змін показників гормонального гомеостазу, вітаміна Д та гомоцистеїна, а також параметрів ЖСД в контрольні терміни для жінок ІА групи. Для статистичної обробки даних використовували непараметричні методи статистичного аналізу, оскільки розподіл значень більшості показників відрізнявся від нормального. Враховуючи те, що для статистичного аналізу ми використовуємо непараметричні критерії, то для уникнення помилки 1-го типу при множинних порівняннях ми використовуємо рівень значущості з урахуванням поправки Бонфероні, яку розраховували за формулою: $p=1-0,95^{1/n}$, де n – кількість порівнянь.

У нашому дослідженні в кожній групі ми порівнювали 4 пов'язані підгрупи – до лікування, 3 місяці, 6 місяців та 9 місяців, тому всього здійснювали 6 пар порівнянь: до vs 3 міс, до vs 6 міс, до vs 9 міс, 3 міс vs 6 міс, 3 міс vs 9 міс, 6 міс vs 9 міс. Таким чином, $n=6$. Відповідно до вище вказаної формули: $p=1-0,95^{1/6} = 0,0085$. Отже, при апостеріорних порівняннях статистично значимою різницею між пов'язаними групами, що порівнюються, вважали значення $p < 0,0085$.

Статистичний аналіз (критерій Фрідмана) динаміки лабораторних показників у контрольні терміни у групі ІА показав статистично значиме поступове збільшення рівнів ДГЕА-С, Т вільного, естрадіолу, прогестерону, ФСГ, ЛГ та вітаміну Д ($p<0,001$) та зменшення - 17-ОП, пролактину, ТТГ, АТПО та гомоцистеїну (ГЦ) ($p<0,001$) на фоні проведеного лікування. Статистично значимої динаміки змін АМГ не виявлено ($p=0,39$).

Узагальнену характеристику змін лабораторних показників на фоні лікування у ІА групі наведено в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Динаміка змін лабораторних показників на фоні лікування пацієнток ІА групи (n=70) у контрольні терміни

Показник	Термін контролю				P-value
	До лікування	3 міс.	6 міс.	9 міс.	
Вітамін Д, нмоль/л	21,3 (17,6; 25,2)	37,6 (32,5; 54,8)	65,2 (45,1; 83,5)	85,3 (78,3; 94,8)	<0,001
Гомоцистеїн, мкмоль/л	11,5 (10,6; 13,4)	8,5 (7,6; 13,3)	6,6 (5,8; 9,4)	6,1 (5,4; 6,8)	<0,001
Гормональний профіль щитоподібної залози					
ТТГ, мкОд/мл	3,6 (3,1; 4,1)	3,1 (2,6; 3,2)	2,7 (2,3; 3,1)	2,5 (2,1; 2,6)	<0,001
АТПО, МО/мл	95,0 (56,0; 100,0)	73,5 (56,0; 94,3)	73,5 (56,0;94,3)	73,5 (56,0;94,3)	<0,001
Гінекологічний гормональний профіль					
АМГ, нг/мл	1,9 (1,8; 2,2)	1,9 (1,81; 2,22)	1,9 (1,82; 2,23)	1,9 (1,84; 2,24)	0,39
ФСГ, Од/л	4,8 (4,2; 5,1)	5,4 (5,1; 5,6)	5,8 (5,2; 6,95)	7,1 (6,7; 7,5)	<0,001
ЛГ, Од/л	4,2 (4,1; 4,4)	4,6 (4,3; 5,1)	5,1 (4,7; 6,2)	6,3 (5,9; 6,9)	<0,001
Пролактин, нг/мл	22,3 (21,2; 23,3)	16,5 (13,9; 18,1)	13,1 (10,1; 14,1)	12,1 (10,1; 12,8)	<0,001

Естрадіол, пмоль/мл	47,6 (45,3; 51,2)	55,8 (49,3; 59,4)	64,2 (52,6; 88,9)	79,9 (77,5; 90,5)	<0,001
Прогестерон, нг/мл	0,23 (0,21; 0,23)	0,23 (0,23; 0,25)	0,27 (0,23; 0,34)	0,31 (0,27; 0,36)	<0,001
Т вільний, пмоль/мл	1,1 (0,9; 1,2)	1,5 (1,3; 1,6)	1,7 (1,4; 2,4)	1,9 (1,7; 2,4)	<0,001
ДГЕА-С, мкг/дл	59,1 (53,8; 65,98)	65,7 (58,8; 115,2)	108,9 (66,7; 235,0)	187,8 (167,9; 235,0)	<0,001
17-ОП, нг/мл	0,95 (0,89; 1,1)	0,88 (0,79; 0,92)	0,8 (0,76; 0,9)	0,8 (0,76; 0,81)	<0,001

Примітка. середні значення представлені медіаною (25%; 75%) – Me (QI; QIII); для множинного порівняння використовували критерій Фрідмана, статистично значимою вважали різницю при $p < 0,05$.

Подальший апостеріорний аналіз (критерій Вілкоксона з поправкою Бонфероні) рівнів вітаміну Д та гомоцистеїну показав, що починаючи вже з 3-го місяця від початку лікування відбувалось статистично значиме підвищення вітаміну Д та зниження гомоцистеїну порівняно з початковими значеннями (до vs. 3 міс. $p < 0,001$ та до vs. 3 міс. $p < 0,001$ відповідно). Не зважаючи на позитивну динаміку через 3 міс. у ІА групі зберігались дефіцити вітаміну Д та ГГЦ. Подальші зміни обох показників характеризувались збереженням зазначеної тенденції на 6-ому та 9-ому місяці спостереження, де статистично значимі збільшення вітаміну Д та зменшення гомоцистеїну відмічали не лише порівняно з початковими рівнями, а й значеннями в контрольні терміни: вітамін Д - до vs. 6 міс. $p < 0,001$, до vs. 9 міс. $p < 0,001$, 3 міс. vs. 6 міс. $p < 0,001$, 3 міс. vs. 9 міс. $p < 0,001$, 6 міс. vs. 9 міс. $p < 0,001$; гомоцистеїн - до vs. 6 міс. $p < 0,001$, до vs. 9 міс. $p < 0,001$, 3 міс. vs. 6 міс. $p < 0,001$, 3 міс. vs. 9 міс. $p < 0,001$, 6 міс. vs. 9 міс. $p < 0,001$. При чому, нормалізацію рівня

вітаміну Д спостерігали починаючи з 6 місяця спостереження у 32,9 % (n=23) пацієнток, а на 9 місяці частка таких жінок становила вже 80,0% (n=56) і була статистично значимо вищою порівняно з 6 міс. – $\chi^2 = 29,75$, $p < 0,001$, критерій МакНемара (рис. 1).

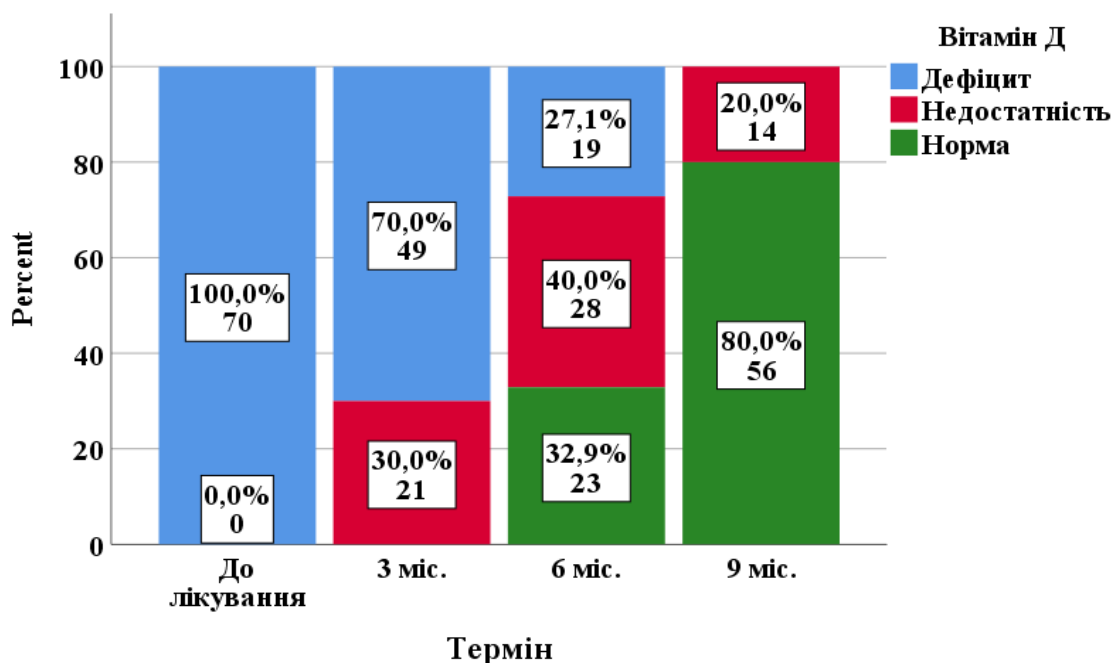


Рис. 1 Динаміка змін рівнів вітаміну Д в контрольні терміни у жінок ІА групи

Референтних значень рівня гомоцистеїну у ІА групі також вдалось досягнути починаючи з 6 місяця, однак частка таких жінок становила лише 20,0% (n=14). На 9-ому місяці лікування частка пацієнток з нормогомоцистеїнемією статистично значимо збільшилась до 38,6% (n=27), $\chi^2 = 4,97$, $p = 0,026$, критерій МакНемара (рис. 2).

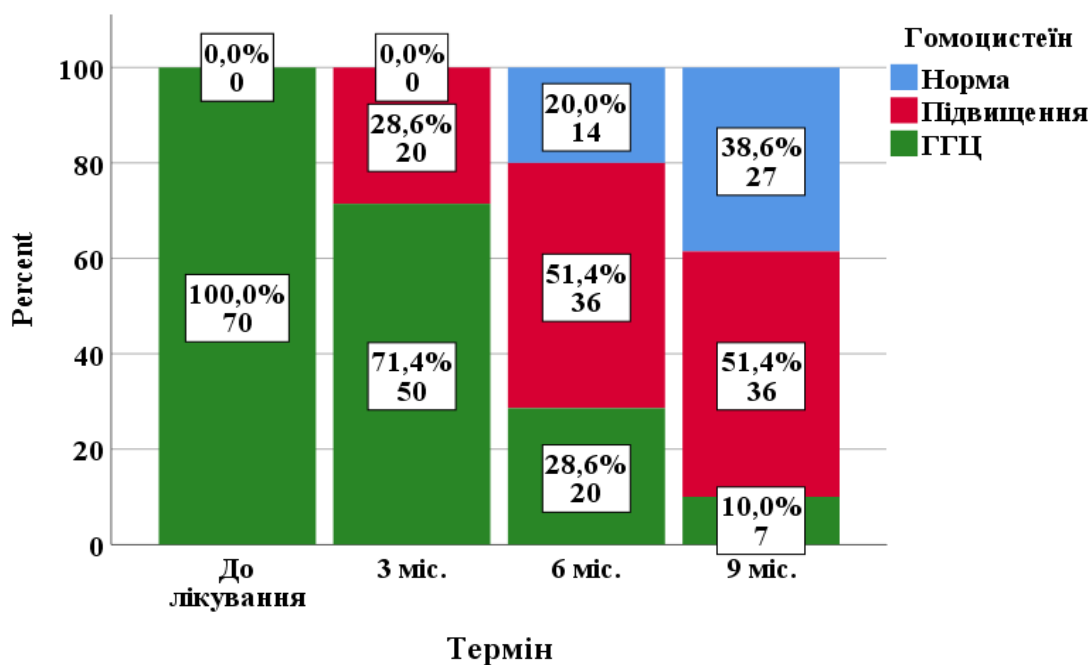


Рис. 2 Динаміка змін рівнів гомоцистеїну в контрольні терміни у жінок ІА групи (ГТЦ - гіперцистеїнемія)

Динаміка зміни гормонального профілю щитоподібної залози через 3 міс. характеризувалась статистично значимим покращенням по відношенню до вихідних рівнів. Спостерігали за показниками ТТГ (до vs. 3 міс. $p < 0,001$, до vs. 6 міс. $p < 0,001$, до vs. 9 міс. $p < 0,001$), АТПО (до vs. 3 міс. $p < 0,001$, до vs. 6 міс. $p < 0,001$, до vs. 9 міс. $p < 0,001$). При чому дана тенденція зберігалась для ТТГ при контролі через 6 та 9 міс (до vs. 6 міс. $p < 0,001$, до vs. 9 міс. $p < 0,001$, 3 міс. vs. 6 міс. $p < 0,001$, 3 міс. vs. 9 міс. $p < 0,001$, 6 міс. vs. 9 міс. $p < 0,001$). Однак, залишались функціонально збільшеними у 71,5 % ($n=54$) жінок ІА груп на 3 місяці, у 61,4 % ($n=43$) – на 6-ому місяці і у 27,1 % ($n=19$) – на 9-ому місяці (критерій Q Кокрана): - $\chi^2 = 88,21$, $p < 0,001$: критерій МакНемара до vs. 3 міс. $\chi^2 = 23,0$, $p < 0,001$; до vs. 6 міс. $\chi^2 = 46,79$, $p < 0,001$; до vs. 9 міс. $\chi^2 = 121,1$, $p < 0,001$; 3 міс. vs. 6 міс. $\chi^2 = 3,4$, $p = 0,334$; 3 міс. vs. 9 міс. $\chi^2 = 36,1$, $p < 0,001$; 6 міс. vs. 9 міс. $\chi^2 = 15,93$, $p = 0,001$ (рис. 3).

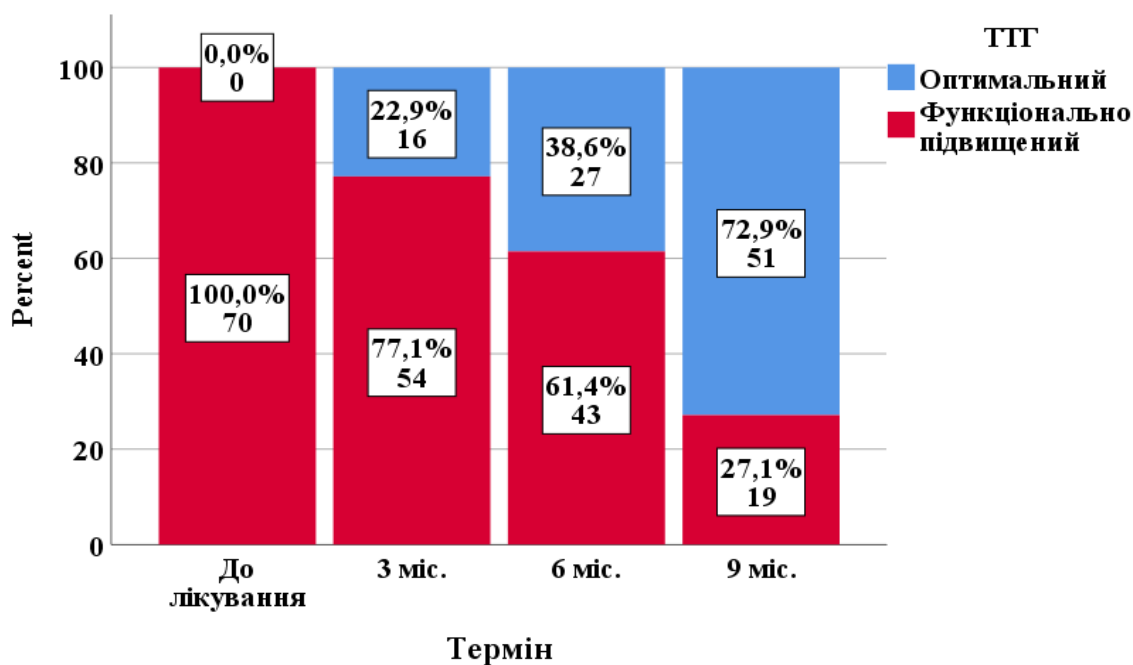


Рис. 3. Динаміка змін рівнів ТТГ в контрольні терміни у жінок ІА групи

Рівні АТПО при подальшому контролі через 6 та 9 місяців не змінювались порівняно з 3 міс. та між собою (3 міс. vs. 6 міс. $p=1,0$, 3 міс. vs. 9 міс. $p=1,0$, 6 міс. vs. 9 міс. $p=1,0$) і відповідали його підвищенню (табл. 1, рис. 4).

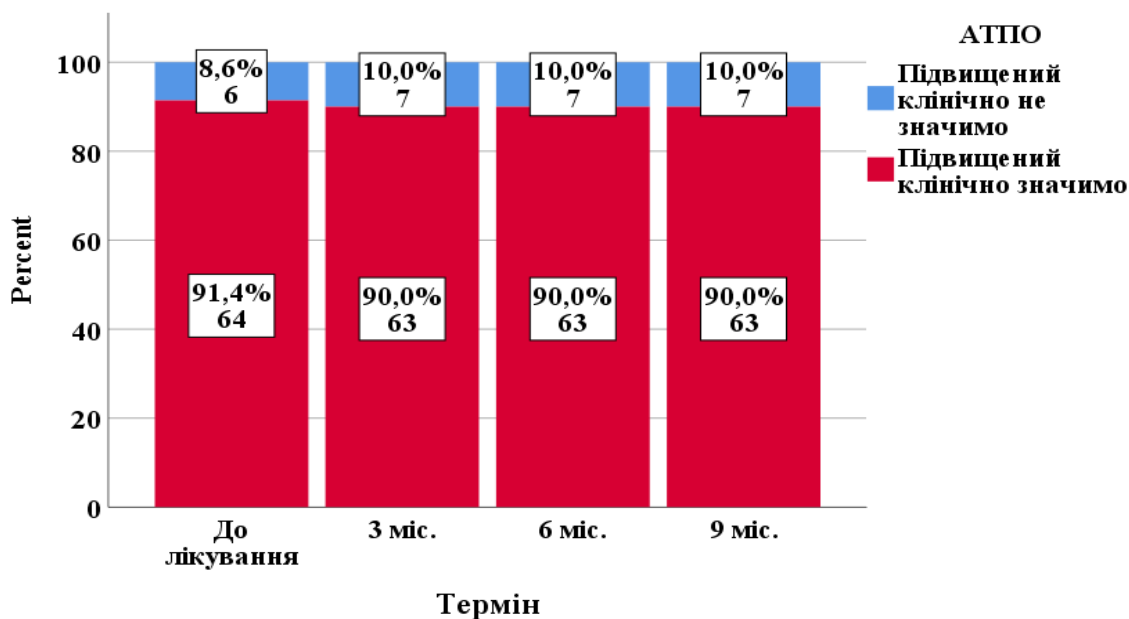


Рис. 4. Динаміка змін рівнів АТПО в контрольні терміни у жінок ІА групи

Апостеріорний аналіз (критерій Вілкоксона з поправкою Бонфероні) змін рівнів статевих гормонів у контрольні терміни також виявив статистично значимі відмінності. Зокрема, поетапне статистично значиме підвищення рівнів ФСГ (до vs. 3 міс. $p<0,001$, до vs. 6 міс. $p<0,001$, до vs. 9 міс. $p<0,001$, 3 міс. vs. 6 міс. $p<0,001$, 3 міс. vs. 9 міс. $p<0,001$, 6 міс. vs. 9 міс. $p<0,001$), ЛГ (до vs. 3 міс. $p<0,001$, до vs. 6 міс. $p<0,001$, до vs. 9 міс. $p<0,001$, 3 міс. vs. 6 міс. $p<0,001$, 3 міс. vs. 9 міс. $p<0,001$, 6 міс. vs. 9 міс. $p<0,001$), естрадіолу (до vs. 3 міс. $p<0,001$, до vs. 6 міс. $p<0,001$, до vs. 9 міс. $p<0,001$, 3 міс. vs. 6 міс. $p<0,001$, 3 міс. vs. 9 міс. $p<0,001$, 6 міс. vs. 9 міс. $p<0,001$), прогестерону (до vs. 3 міс. $p<0,001$, до vs. 6 міс. $p<0,001$, до vs. 9 міс. $p<0,001$, 3 міс. vs. 6 міс. $p<0,001$, 3 міс. vs. 9 міс. $p<0,001$, 6 міс. vs. 9 міс. $p<0,001$), Т вільного (до vs. 3 міс. $p<0,001$, до vs. 6 міс. $p<0,001$, до vs. 9 міс. $p<0,001$, 3 міс. vs. 6 міс. $p<0,001$, 3 міс. vs. 9 міс. $p<0,001$, 6 міс. vs. 9 міс. $p<0,001$), ДГЕА-С (до vs. 3 міс. $p<0,001$, до vs. 6 міс. $p<0,001$, до vs. 9 міс. $p<0,001$, 3 міс. vs. 6 міс. $p<0,001$, 3 міс. vs. 9 міс. $p<0,001$, 6 міс. vs. 9 міс. $p<0,001$) та статистично значиме зниження рівнів пролактину (до vs. 3 міс. $p<0,001$, до vs. 6 міс. $p<0,001$, до vs. 9 міс. $p<0,001$, 3 міс. vs. 6 міс. $p<0,001$, 3 міс. vs. 9 міс. $p<0,001$, 6 міс. vs. 9 міс. $p<0,001$) та 17-ОП (до vs. 3 міс. $p<0,001$, до vs. 6 міс. $p<0,001$, до vs. 9 міс. $p<0,001$, 3 міс. vs. 6 міс. $p=0,001$, 3 міс. vs. 9 міс. $p<0,001$, 6 міс. vs. 9 міс. $p<0,001$) порівняно з початковими рівнями та рівнями у контрольні терміни (табл. 1).

Подальший аналіз показав, що частка пацієнток групи ІА з нормальним рівнем ФСГ поступово статистично значимо збільшилась на 6-ому місяці до 47,6 % ($n=33$) порівняно з 3-ма місяцями 2,9 % ($n=2$) і на 9-ому місяці становила 90,0% ($n=63$) - $\chi^2 = 167,1$, $p<0,001$ (критерій Q Кокрана): критерій МакНемара до vs. 3 міс. $\chi^2 = 0,54$, $p=0,909$; до vs. 6 міс. $\chi^2 = 61,92$, $p < 0,001$; до vs. 9 міс. $\chi^2 = 186,0$, $p<0,001$; 3 міс. vs. 6 міс. $\chi^2 = 43,83$, $p < 0,001$; 3 міс. vs. 9 міс. $\chi^2 = 153,5$, $p<0,001$; 6 міс. vs. 9 міс. $\chi^2 = 31,37$, $p=0,001$ (рис. 5).

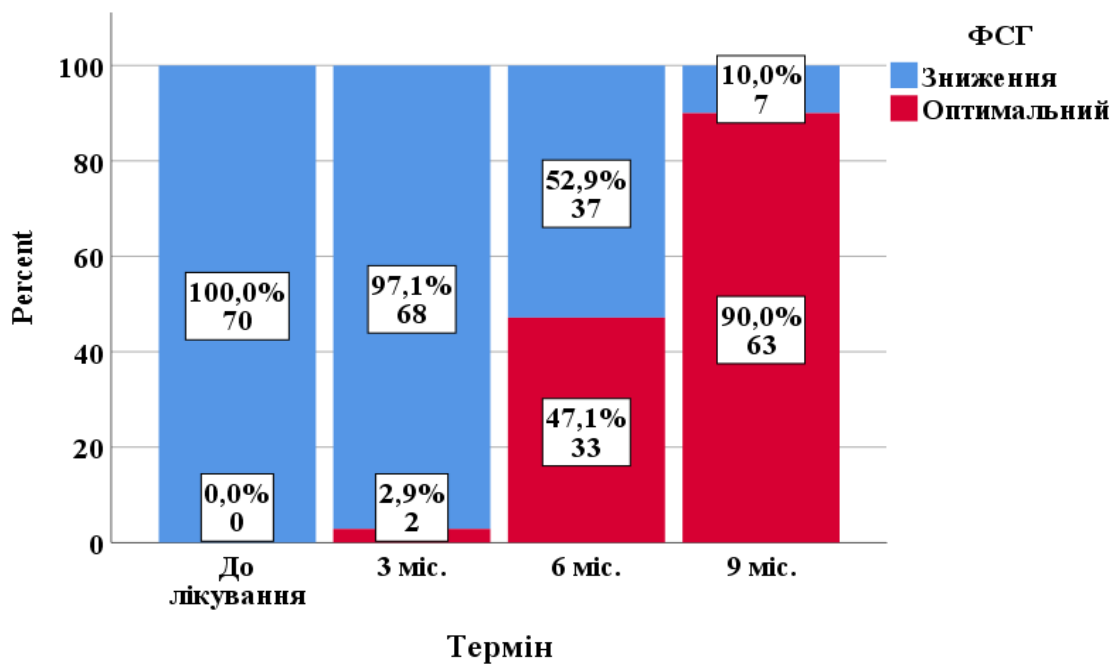


Рис. 5. Динаміка змін рівнів ФСТ в контрольні терміни у жінок ІА групи

Оптимального рівня ЛГ вдалось досягнути починаючи з 3-го місяця у 25,7% (n=18) пацієнток, а на 9-ому місяці – у 90,0 % (n=63), - $\chi^2 = 118,4$, $p < 0,001$ (критерій Q Кокрана): критерій МакНемара до vs. 3 міс. $\chi^2 = 12,44$, $p = 0,006$; до vs. 6 міс. $\chi^2 = 52,09$, $p < 0,001$; до vs. 9 міс. $\chi^2 = 143,3$, $p < 0,001$; 3 міс. vs. 6 міс. $\chi^2 = 12,23$, $p = 0,007$; 3 міс. vs. 9 міс. $\chi^2 = 68,09$, $p < 0,001$; 6 міс. vs. 9 міс. $\chi^2 = 21,02$, $p = 0,001$ (рис. 6).

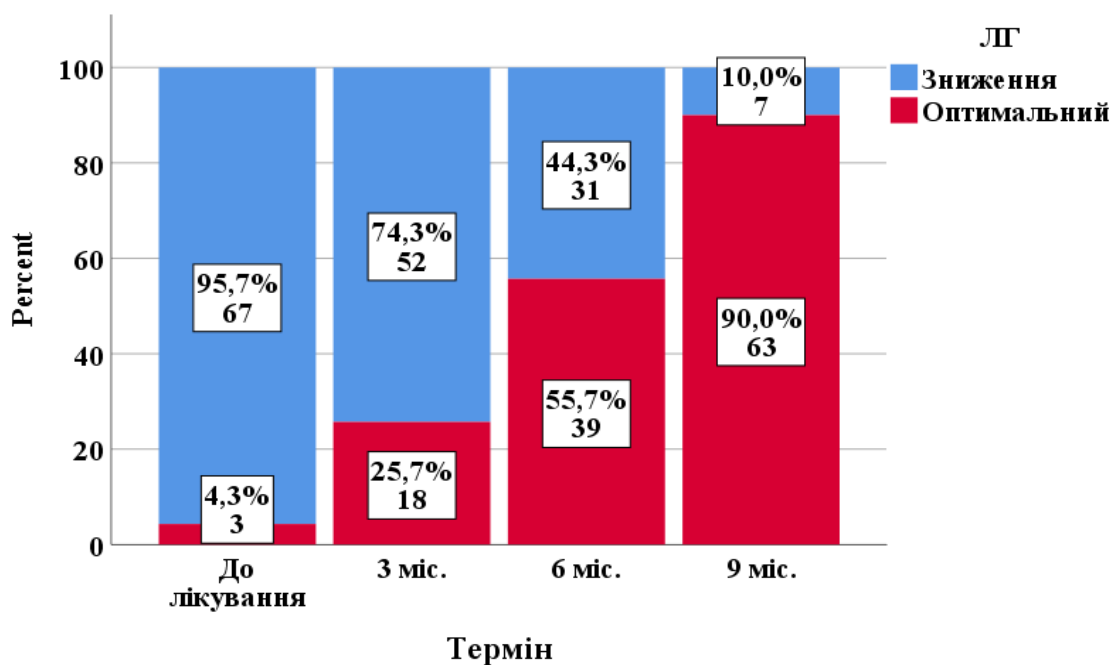


Рис. 6. Динаміка змін рівнів ЛГ в контрольні терміни у жінок ІА групи

Частка жінок з оптимізацією рівня пролактину також збільшилась на 6-ому місяці спостереження до 17,1% (n=12) порівняно з 3-м - 5,7 % (n=4), і на 9-ому – до 40,0% (n=28) - $\chi^2 = 49,61$, $p < 0,001$ (критерій Q Кокрана): критерій МакНемара до vs. 3 міс. $\chi^2 = 2,78$, $p = 0,427$; до vs. 6 міс. $\chi^2 = 15,50$, $p = 0,001$; до vs. 9 міс. $\chi^2 = 49,2$, $p < 0,001$; 3 міс. vs. 6 міс. $\chi^2 = 3,63$, $p = 0,304$; 3 міс. vs. 9 міс. $\chi^2 = 24,82$, $p < 0,001$; 6 міс. vs. 9 міс. $\chi^2 = 8,14$, $p = 0,043$ (рис. 7).

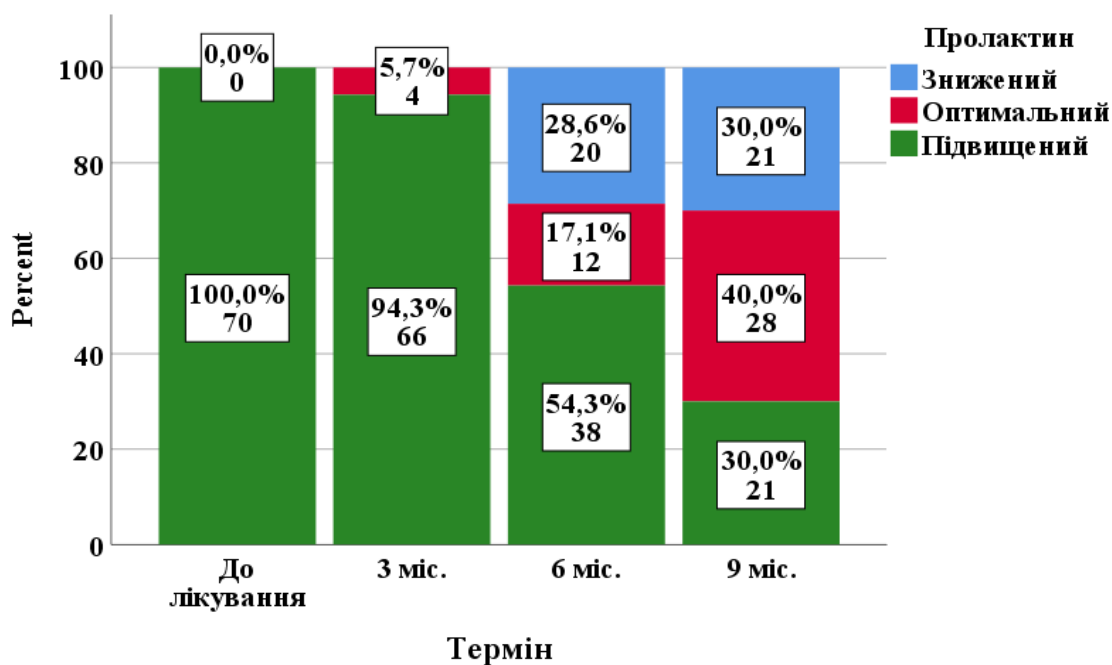


Рис. 7. Динаміка змін рівнів пролактину в контрольні терміни у жінок ІА групи

Рівні естрадіолу та прогестерону нормалізували також починаючи з 6 місяця спостереження. Частка жінок з оптимальними рівнями цих гормонів становила 31,4% (n=22) та 37,1 % (n=26) відповідно. На 9-ому місяці їх частка вже становила 47,1 % (n=33) і 62,9 % (n=44) для естрадіолу та прогестерону відповідно. При чому, частка жінок з оптимальними рівнями естрадіолу на 9 місяці статистично значимо не відрізнялась від 6-го місяця ($\chi^2 = 2,99$, $p=0,08$, критерій МакНемара), прогестерону була статистично значимо більшою - $\chi^2 = 9,12$, $p=0,003$, критерій МакНемара (рис. 8 та рис. 9).

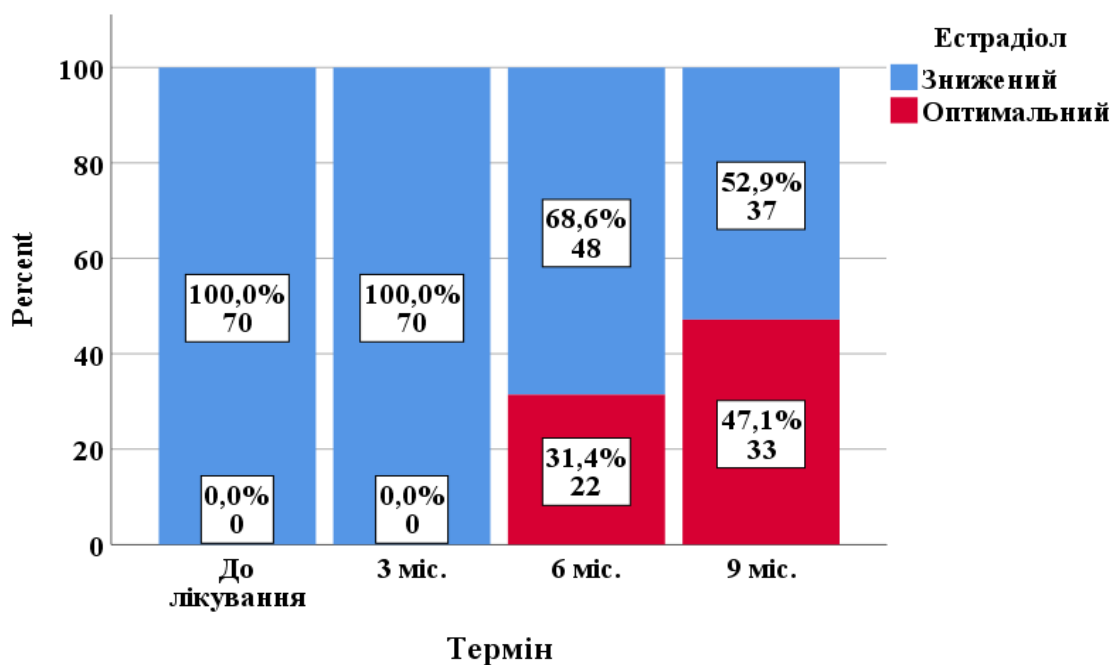


Рис. 8. Динаміка змін рівнів естрадіолу в контрольні терміни у жінок ІА групи

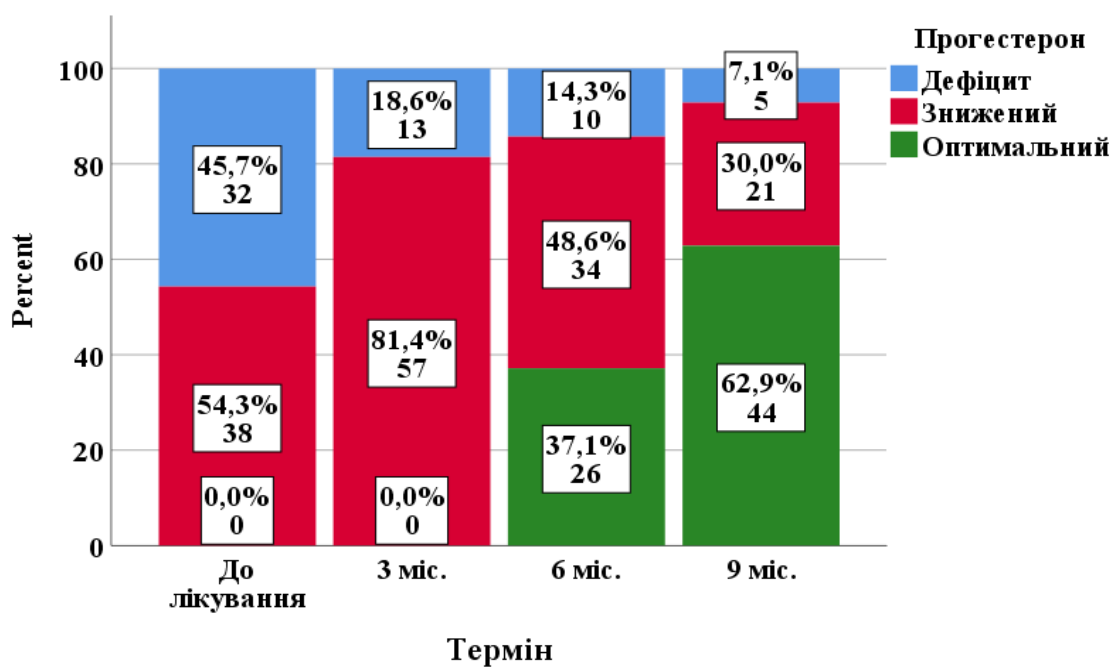


Рис. 9. Динаміка змін рівнів прогестерону в контрольні терміни у жінок ІА групи

При аналізі рівнів проандроенового стероїдогенезу встановлено, що частка жінок з оптимальними рівнями Т вільного статистично значимо збільшилась вже на 3 міс. лікування (48,6%, n=34) і статистично значимо відрізнялась порівняно з

часткою таких до лікування (2,9%, n=2) та 9-им місяцем (82,9%, n=58) – до vs. 3 міс. $\chi^2 = 46,10$, $p < 0,001$ та 3 міс vs. 9 міс. $\chi^2 = 17,77$, $p < 0,001$, критерій МакНемара. Статистично значимих відмінностей за частотою діагностики оптимальних рівнів Т вільного між 3міс, 6 міс. та 9 міс. не виявлено - 3міс vs 6 міс. $\chi^2 = 3,56$, $p = 0,313$; 6 міс. vs 9 міс. $\chi^2 = 4,62$, $p = 0,202$, критерій МакНемара (рис. 10).

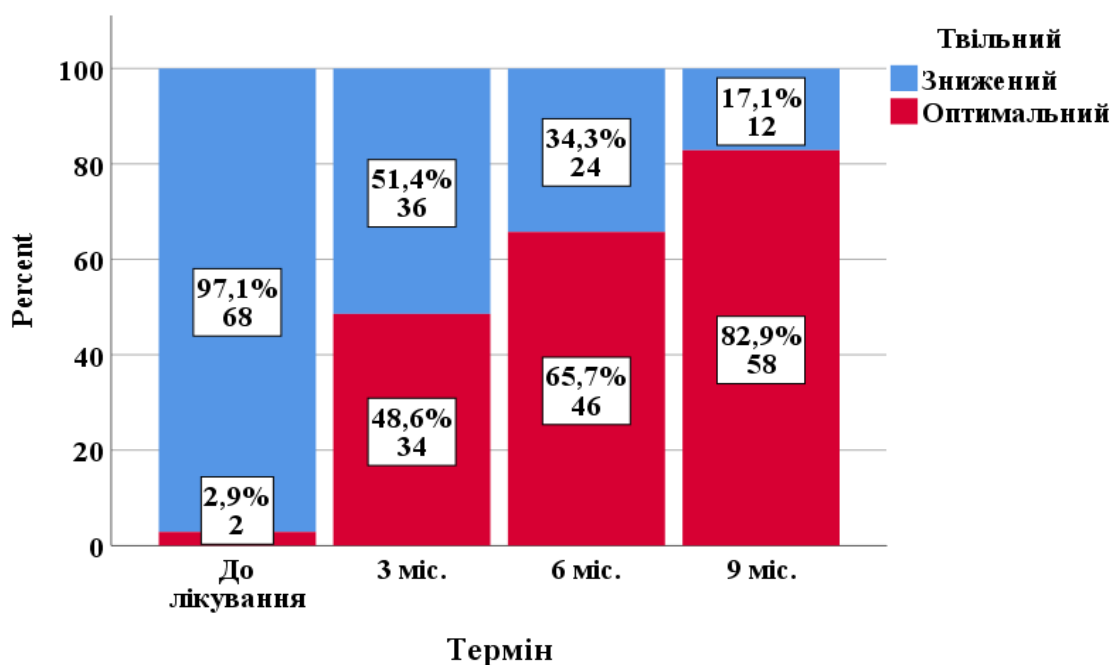


Рис. 10. Динаміка змін рівнів Т вільного в контрольні терміни у жінок ІА групи

Оптимальних рівнів ДГЕА-С вдалось досягнути лише на 9-ому міс. у 10,0% (n=7) пацієнток ІА групи. Однак, частота виявлення дефіциту ДГЕА-С статистично значимо знизилась на 6-ому місяці (64,3%, n=45) спостереження порівняно з 3-ім місяцем (98,6%, n=69) - $\chi^2 = 33,09$, $p < 0,001$, критерій МакНемара. На 9-ому місяці частка жінок з дефіцитом зменшилась до 14,3 % (n=10) порівняно з 6-им - $\chi^2 = 38,61$, $p < 0,001$, критерій МакНемара (рис. 11).

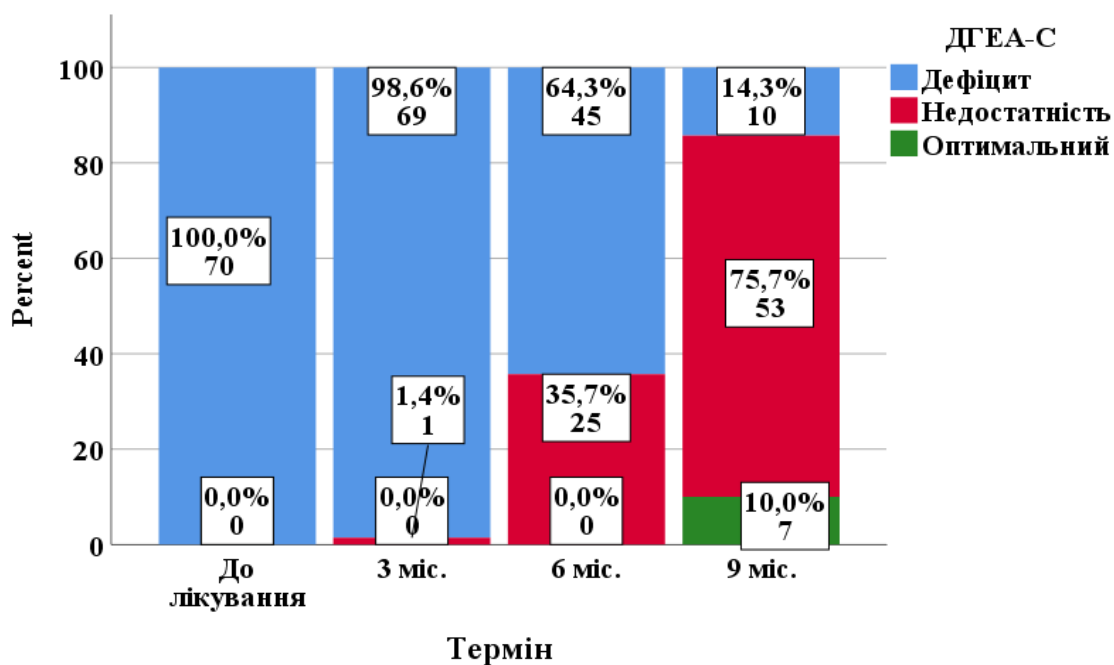


Рис. 11. Динаміка змін рівнів ДГЕА-С в контрольні терміни у жінок ІА групи

На фоні проведеного лікування частота діагностування нормального рівня 17-ОП статистично значимо зросла до 52,9% (n=37) на 6-ому місяці порівняно з до лікування 17,1% (n=12) - $\chi^2 = 19,22$, $p < 0,001$, критерій МакНемара. Статистично значимих відмінностей за частотою нормальних рівнів 17-ОП між до лікування, 3 міс, 6 міс. та 9 міс. не виявлено – до лікування vs 3 міс. $\chi^2 = 10,22$, $p = 0,017$ (поправка Бонфероні, статистично значима різниця при $p < 0,0085$); 3 міс vs 6 міс. $\chi^2 = 1,03$, $p = 0,79$; 6 міс. vs 9 міс. $\chi^2 = 5,25$, $p = 0,154$, критерій МакНемара (рис. 12).

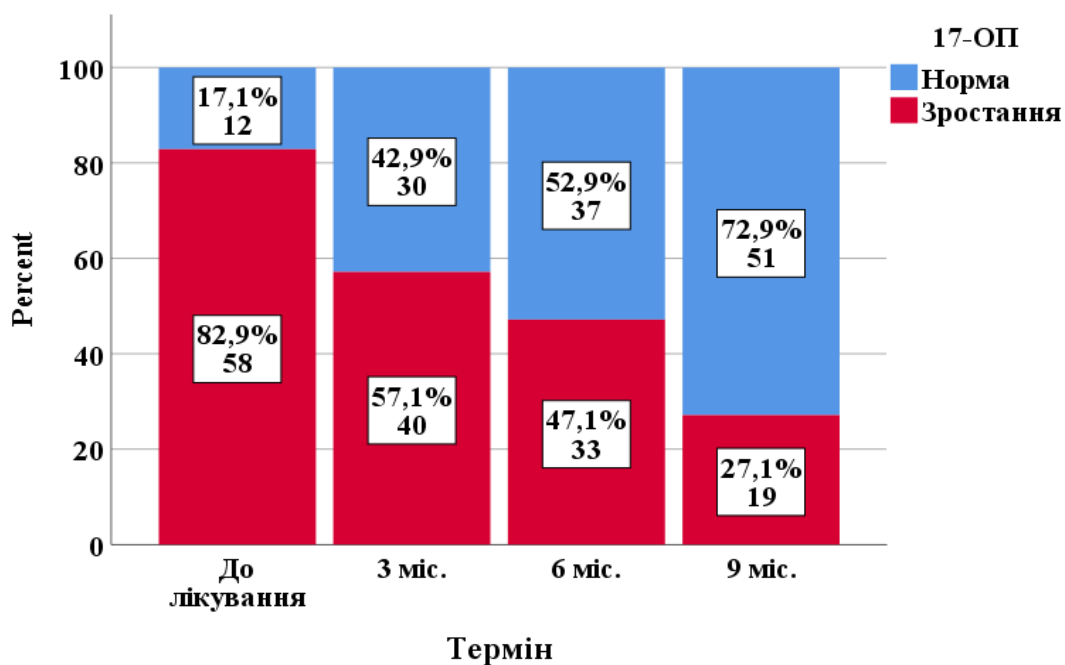


Рис. 12. Динаміка змін рівнів 17-ОП в контрольні терміни у жінок ІА групи

Таким чином, отримані результати можуть свідчити, що ефект від призначеного лікування спостерігався на 6 місяці терапії.

При проведенні кореляційного аналізу виявлено, що зміна значень гомоцистеїну до лікування статистично значимо прямо корелювали зі змінами ТТГ, ФСГ та ЛГ. При чому сила кореляції відповідала слабкому зв'язку. Значення Т вільного прямо слабо корелювали з ТТГ і обернено слабо - з ЛГ, пролактином. Значення 17-ОП прямо корелювали зі значеннями АТПО (середній) та пролактину (помірний) і обернено – із значеннями естрадіолу. Статистично значимої кореляції ДГЕА-С з іншими лабораторними показниками в ІА групі не виявлено (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Кореляційні зв'язки між лабораторними показниками у жінок ІА групи до лікування

Показник		ГЦ	Т віль.	ДГЕА-С	17-ОП
Вітамін Д	r	-0,062	-0,060	0,112	-0,182

	p	0,608	0,620	0,355	0,132
АТПО	r	-0,063	0,110	-0,033	0,502
	p	0,602	0,363	0,784	0,000
ТТГ	r	0,325	0,243	-0,073	0,141
	p	0,006	0,042	0,546	0,245
ФСГ	r	0,280	0,191	0,167	0,087
	p	0,019	0,113	0,167	0,472
ЛГ	r	0,252	-0,386	0,041	0,009
	p	0,035	0,001	0,736	0,942
Пролактин	r	0,214	-0,287	0,187	0,363
	p	0,075	0,016	0,121	0,002
Естрадіол	r	-0,061	-0,094	-0,090	-0,668
	p	0,619	0,437	0,459	0,000
Прогестерон	r	-0,231	0,059	-0,126	-0,229
	p	0,054	0,627	0,299	0,057
Твільн	r	-0,179	-	0,094	0,139
	p	0,138	-	0,441	0,250
ДГЕА-С	r	-0,078	0,094	-	0,166
	p	0,523	0,441	-	0,169
17-ОП	r	-0,041	0,139	0,166	-
	p	0,735	0,250	0,169	-

Примітка. Для кореляційного аналізу використовували коефіцієнт Спірмана, статистично значимою вважали різницю при $p < 0,05$; r – коефіцієнт кореляції, p – рівень значимості; жовтим кольором позначено наявність статистично значимих відмінностей.

Подальший лінійний регресійний аналіз показав, що ГГЦ до лікування достовірно була пов'язана з підвищенням рівнів ТТГ та зниженням ФСГ – $R^2_{adj} = 0,148$, $p=0,002$. На зниження Т вільного достовірно впливало зниження ЛГ ($R^2_{adj} = 0,067$, $p=0,017$), а підвищення 17-ОП - зниження естрадіолу ($R^2_{adj} = 0,386$, $p<0,001$). Оскільки багатьма авторами відзначається залежність значень показників гормонального гомеостазу від гомо- чи гетерозиготності мутацій фермента МТНFR, ми провели дослідження рівня ГЦ залежно від наявної мутації [41, 51, 52, 53].

До лікування у ІА групі спостерігали ГГЦ не залежно від типу мутації ГЦ ($\chi^2 = 1,84$, $p=0,398$). Через 3 місяці відмічали статистично значиму різницю між зміною рівня ГЦ в залежності від типу мутації ($\chi^2 = 40,23$, $p<0,001$). У жінок із гетерозиготною мутацією фермента МТНFR, показники ГЦ показали тенденцію до зниження. У жінок із відсутністю мутацій рівень ГЦ теж знизився. При цьому повної нормалізації рівня ГЦ не відзначено в жодному із випадків.

Нормалізацію рівня ГЦ діагностували починаючи з 6 місяця у 13 (50,0%) жінок без виявленої мутації та у 1 (4,0%) з гетерозиготною мутацією. На 9-ому місяці спостереження – у 21 (80,8%) без виявленої мутації, та 6 (24,0%) з гетерозиготною мутацією. У пацієток з гомозиготною мутацією не вдалось досягнути нормального рівня ГЦ протягом усього періоду спостереження (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Динаміка змін рівнів гомоцистеїну в залежності від типу його мутацій у жінок ІА групи

Рівень гомоцистеїну	Тип мутації			Р
	Гомозигота	Гетерозигота	Не виявлено	
До лікування, n (%)				

Норма <5,6 мкмоль/л	-	-	-	-
Підвищений 5,6-7,7 мкмоль/л	-	-	-	-
ГГЦ > 7,7 мкмоль/л	19 (100,0)	25 (100,0)	26 (100,0)	0,398
3 місяці, n (%)				
Норма <5,6 мкмоль/л	-	-	-	-
Підвищений 5,6-7,7 мкмоль/л	-	1 (4,0)	19 (73,1)	0,99
ГГЦ > 7,7 мкмоль/л	19 (100,0)	24 (96,0)	7 (26,9)	<0,001
6 місяців, n (%)				
Норма <5,6 мкмоль/л	-	1 (4,0)	13 (50,0)	<0,001
Підвищений 5,6-7,7 мкмоль/л	-	23 (92,0)	13 (50,0)	0,003
ГГЦ > 7,7 мкмоль/л	19 (100,0)	1 (4,0)	-	<0,001
9 місяців, n (%)				
Норма <5,6 мкмоль/л	-	6 (24,0)	21 (80,8)	<0,001
Підвищений 5,6-7,7 мкмоль/л	12 (63,2)	19 (76,0)	5 (19,2)	<0,001
ГГЦ > 7,7 мкмоль/л	7 (36,8)	-	-	-

Примітка. Для порівняння використовували критерій χ^2 критерій хі квадрат Пірсона, статистично значимою вважали різницю при $p < 0,0085$ (поправка Бонфероні).

Подальший кореляційний аналіз (критерій Фі та V Крамера) показав, що тип мутації ГЦ був пов'язаний з рівнями ГЦ через 3 міс. ($r=0,76$, $p < 0,001$), через 6 міс. ($r=0,77$, $p < 0,001$) та через 9 міс. ($r=0,59$, $p < 0,001$). Враховуючи те, що зміни лабораторних показників переважно спостерігали з 6 місяців спостереження, подальший порівняльний аналіз проводили зі значеннями показників у 6-ти місячний термін спостереження.

Мультиномінальний регресійний аналіз показав, що на 6 місяці нормалізація ГЦ достовірно залежала від типу мутації ГЦ ($\text{pseudo } R^2_{\text{Nagelkerke}}=0,833$, $p < 0,001$). Тобто, корекцію рівнів ГЦ спостерігали при гетерозиготній мутації та відсутності мутацій.

Узагальнену характеристику результатів анкетування ЖСД впродовж лікування у ІА групі наведено в таблиці 3.4.

Таблиця 3. 4

Характеристика результатів анкетування ЖСД у пацієток ІА групи у контрольні терміни

Показник, бали	Термін контролю				P-value
	До лікування	3 міс.	6 міс.	9 міс.	
Бажання	3,0 (2,4; 3,0)	3,0 (3,0; 3,6)	4,2 (3,0; 4,2)	4,8(4,8;5,1)	<0,001
Збудження	3,3 (3,0; 3,6)	3,6 (3,3;3,6)	4,2 (3,6;4,8)	5,1(4,8; 5,1)	<0,001
Змощення	2,7 (2,7; 3,0)	3,0 (3,0; 3,9)	3,6 (3,0; 5,1)	5,1(5,1; 6,0)	<0,001

Орга́зм	2,4 (2,4; 2,8)	3,2 (2,8; 3,6)	3,6 (3,2; 4,8)	5,6(5,2;6,0)	<0,001
Задоволення	2,4 (2,4; 2,4)	3,2 (2,4; 3,2)	4,0 (3,2;4,8)	5,2(4,8;6,0)	<0,001
Біль	2,4 (2,0; 2,4)	3,2 (2,4; 3,2)	4,4 (3,2; 5,6)	5,6(5,1;6,0)	<0,001
FSFI	16,5 (15,5;17,0)	18,9 (17,0; 21,1)	23,7 (19,5; 29,3)	31,4 (29,3; 34,2)	<0,001

Примітка. Середні значення представлені медіаною (25%; 75%) – Me (QI; QIII); для множинного порівняння використовували критерій Фрідмана, статистично значимою вважали різницю при $p < 0,05$.

На тлі проведеного лікування в контрольні терміни відмічали статистично значиме підвищення балів за всіма категоріями анкетування ($p < 0,001$, критерій Фрідмана). Апостеріорний аналіз (критерій Вілкоксона з поправкою Бонферроні) показав поетапне статистично значиме збільшення балів у контрольні терміни спостереження по всім категоріям анкети: «Бажання» - до vs. 3 міс. $p < 0,001$, до vs. 6 міс. $p < 0,001$, до vs. 9 міс. $p < 0,001$, 3 міс. vs. 6 міс. $p < 0,001$, 3 міс. vs. 9 міс. $p < 0,001$, 6 міс. vs. 9 міс. $p < 0,001$; «Збудження» - до vs. 3 міс. $p < 0,001$, до vs. 6 міс. $p < 0,001$, до vs. 9 міс. $p < 0,001$, 3 міс. vs. 6 міс. $p < 0,001$, 3 міс. vs. 9 міс. $p < 0,001$, 6 міс. vs. 9 міс. $p < 0,001$; «Змощення» - до vs. 3 міс. $p < 0,001$, до vs. 6 міс. $p < 0,001$, до vs. 9 міс. $p < 0,001$, 3 міс. vs. 6 міс. $p < 0,001$, 3 міс. vs. 9 міс. $p < 0,001$, 6 міс. vs. 9 міс. $p < 0,001$; «Орга́зм» - до vs. 3 міс. $p < 0,001$, до vs. 6 міс. $p < 0,001$, до vs. 9 міс. $p < 0,001$, 3 міс. vs. 6 міс. $p < 0,001$, 3 міс. vs. 9 міс. $p < 0,001$, 6 міс. vs. 9 міс. $p < 0,001$; «Задоволення» - до vs. 3 міс. $p < 0,001$, до vs. 6 міс. $p < 0,001$, до vs. 9 міс. $p < 0,001$, 3 міс. vs. 6 міс. $p < 0,001$, 3 міс. vs. 9 міс. $p < 0,001$, 6 міс. vs. 9 міс. $p < 0,001$; «Біль» - до vs. 3 міс. $p < 0,001$, до vs. 6 міс. $p < 0,001$, до vs. 9 міс. $p < 0,001$, 3 міс. vs. 6 міс. $p < 0,001$, 3 міс. vs. 9 міс. $p < 0,001$, 6 міс. vs. 9 міс. $p < 0,001$; FSFI - до vs. 3 міс. $p < 0,001$, до vs. 6 міс. $p < 0,001$, до vs. 9 міс. $p < 0,001$, 3 міс. vs. 6 міс. $p < 0,001$, 3 міс. vs. 9 міс. $p < 0,001$, 6 міс. vs. 9 міс. $p < 0,001$.

На старті лікування статистично кореляції (коефіцієнт Спірмана) між балами FSFI та значеннями лабораторних показників не виявлено ($p>0,05$). Також відсутній статистично значимий кореляційний зв'язок між значеннями лабораторних показників та балами кожної категорії анкети ($p>0,05$). Однак, на 3-ому місяці від початку лікування встановлено кореляційний зв'язок між загальними балами анкетування, балами з кожної категорії анкети та майже з усіма значеннями лабораторних показників (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Кореляційні зв'язки між результатами анкетування (бали) та лабораторними показниками у жінок ІА групи через 3 місяці від початку лікування

Показник		Бажан -ня	Збуджен -ня	Змаше н-ня	Ор- газм	Задово -лення	Біль	FSFI
Вітамін Д	r	0,79	0,39	0,89	0,82	0,71	0,77	0,88
	p	0,000	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
ГЦ	r	-0,78	-0,41	-0,86	-0,83	-0,71	-0,79	-0,89
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
АТПО	r	-0,32	-0,18	-0,34	-0,41	-0,39	-0,35	-0,43
	p	0,006	0,143	0,004	0,000	0,001	0,003	0,000
ТТГ	r	-0,67	-0,16	-0,65	-0,61	-0,58	-0,63	-0,67
	p	0,000	0,188	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
ФСГ	r	0,60	0,31	0,66	0,62	0,56	0,53	0,66
	p	0,000	0,009	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
ЛГ	r	0,70	0,36	0,67	0,59	0,56	0,57	0,69
	p	0,000	0,002	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Пролактин	r	-0,75	-0,4	-0,87	-0,81	-0,69	-0,74	-0,86
	p	0,000	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Естрадіол	r	0,81	0,43	0,83	0,83	0,80	0,8	0,90

	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Прогестерон	r	0,49	0,29	0,54	0,56	0,56	0,59	0,62
	p	0,000	0,015	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Т вільний	r	0,44	0,28	0,54	0,47	0,46	0,46	0,54
	p	0,000	0,021	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
ДГЕА-С	r	0,53	0,41	0,73	0,57	0,43	0,51	0,6
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
17-ОП	r	-0,46	-0,23	-0,35	-0,43	-0,3	-0,26	-0,38
	p	0,000	0,060	0,003	0,000	0,013	0,031	0,001

***Примітка.** Для кореляційного аналізу використовували коефіцієнт Спірмана, статистично значимою вважали різницю при $p < 0,05$; r – коефіцієнт кореляції, p – рівень значимості; рожевим кольором позначено відсутність статистично значимих відмінностей.*

Як видно з таблиці 3.5 через 3 місяці від початку лікування підвищення вітаміну Д, ФСГ, ЛГ, естрадіолу, прогестерону, Т вільного та ДГЕА-С статистично значимо корелювали із підвищенням балів анкетування. І, навпаки, зниження ГЦ, АТПО, ТТГ, пролактину та 17-ОП статистично значимо корелювали із підвищенням балів майже за усіма категоріями анкетування. Однак, бали за категорією «Збудження» не корелювали статистично значимо зі зниженням АТПО, ТТГ та 17-ОП.

Лінійний регресійний аналіз виявив, що бали за категорію «Бажання» достовірно корелювали зі значеннями вітаміну Д, пролактину та ЛГ ($\text{adjR}^2 = 0,68$, $p < 0,001$), за категорією «Збудження» - тільки з пролактином ($\text{adjR}^2 = 0,31$, $p < 0,001$), за категорією «Змащення» - з вітаміном Д та ДГЕА-С ($\text{adjR}^2 = 0,896$, $p < 0,001$), за категорією «Орғазм» - з вітаміном Д та естрадіолом ($\text{adjR}^2 = 0,74$, $p < 0,001$), за категорією «Задоволення» - з естрадіолом ($\text{adjR}^2 = 0,64$, $p < 0,001$), за категорією

«Біль» - з естрадіолом та гомоцистеїном ($\text{adjR}^2 = 0,66$, $p < 0,001$) та за FSFI – з вітаміном Д, естрадіолом та пролактином ($\text{adjR}^2 = 0,88$, $p < 0,001$).

Через 6 місяців лікування зберігались такі ж кореляційні зв'язки (табл.3.6).

Таблиця 3.6

Кореляційні зв'язки між результатами анкетування (бали) та лабораторними показниками у жінок ІА групи через 6 місяців від початку лікування

Показник		Бажан-ня	Збуджен-ня	Змашен-ня	Ор-газм	Задово-лення	Біль	FSFI
Вітамін Д	r	0,82	0,89	0,89	0,91	0,87	0,88	0,87
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
ГЦ	r	-0,82	-0,89	-0,92	-0,87	-0,89	-0,87	-0,87
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
АТПО	r	-0,36	-0,40	-0,40	-0,38	-0,41	-0,40	-0,41
	p	0,002	0,001	0,001	0,001	0,000	0,001	0,000
ТТГ	r	-0,7	-0,74	-0,77	-0,8	-0,74	-0,73	-0,73
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
ФСГ	r	0,78	0,86	0,82	0,79	0,86	0,85	0,82
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
ЛГ	r	0,83	0,88	0,86	0,83	0,89	0,88	0,86
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Пролактин	r	-0,80	-0,88	-0,86	-0,83	-0,86	-0,88	-0,85
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Естрадіол	r	0,83	0,9	0,9	0,9	0,91	0,9	0,89
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Прогестерон	r	0,84	0,9	0,88	0,88	0,9	0,88	0,87
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Т вільний	r	0,82	0,86	0,86	0,85	0,83	0,84	0,82

	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
ДГЕА-С	r	0,78	0,86	0,85	0,82	0,88	0,85	0,83
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
17-ОП	r	-0,29	-0,41	-0,41	-0,43	-0,42	-0,40	-0,41
	p	0,016	0,001	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000

Примітка. Для кореляційного аналізу використовували коефіцієнт Спірмана, статистично значимою вважали різницю при $p < 0,05$; r – коефіцієнт кореляції, p – рівень значимості.

Слід зазначити, що через 6 місяців бали по категорії «Збудження» статистично значимо корелювали з усіма лабораторними показниками, що досліджували впродовж лікування.

Подальший лінійний регресійний аналіз показав, що через 6 місяців терапії бали за категорію «Бажання» достовірно корелювали зі значеннями естрадіолу, гомоцистеїну та ЛГ ($\text{adjR}^2 = 0,75$, $p < 0,001$), за категорією «Збудження» - з естрадіолом та ДГЕА-С ($\text{adjR}^2 = 0,88$, $p < 0,001$), за категорією «Змашення» - з естрадіолом ($\text{adjR}^2 = 0,94$, $p < 0,001$), за категорією «Оргазм» - з вітаміном Д та естрадіолом ($\text{adjR}^2 = 0,83$, $p < 0,001$), за категорією «Задоволення» - з естрадіолом, вітаміном Д, ЛГ та пролактином ($\text{adjR}^2 = 0,88$, $p < 0,001$), за категорією «Біль» - з естрадіолом та ЛГ ($\text{adjR}^2 = 0,899$, $p < 0,001$) та за FSFI – з вітаміном Д, естрадіолом та ЛГ ($\text{adjR}^2 = 0,95$, $p < 0,001$).

У контрольному терміні 9 місяців статистично значимі кореляційні зв'язки виявлено між балами всіх категорій анкети та значеннями таких показників: вітаміну Д, ТТГ, ФСГ, ЛГ, пролактином, естрадіолом, прогестероном, Т вільним та ДГЕА-С. Значення ГЦ не корелювали статистично значимо з балами категорії «Бажання», а значення АТПО та 17-ОП – з усіма категоріями, окрім узагальнених балів FSFI (таблиця 3.7).

17-ОП	r	0,03	-0,12	-0,22	-0,20	-0,23	-0,18	-0,25
	p	0,804	0,313	0,074	0,102	0,053	0,141	0,041

***Примітка.** Для кореляційного аналізу використовували коефіцієнт Спірмана, статистично значимою вважали різницю при $p < 0,05$; r – коефіцієнт кореляції, p – рівень значимості; рожевим кольором позначено відсутність статистично значимих відмінностей.*

Лінійний регресійний аналіз показав, що через 9 місяців терапії бали за категорію «Бажання» достовірно корелювали зі значеннями ЛГ та пролактину, ($\text{adjR}^2 = 0,66$, $p < 0,001$), за категорією «Збудження» - з ЛГ, ГЦ, прогестерону та пролактину ($\text{adjR}^2 = 0,76$, $p < 0,001$), за категорією «Змашення» - з ЛГ, естрадіолу, пролактину та прогестерону ($\text{adjR}^2 = 0,814$, $p < 0,001$), за категорією «Оргазм» - з ЛГ та ГЦ ($\text{adjR}^2 = 0,73$, $p < 0,001$), за категорією «Задоволення» - з ЛГ, прогестерону та ФСГ ($\text{adjR}^2 = 0,77$, $p < 0,001$), за категорією «Біль» - з ЛГ та ФСГ ($\text{adjR}^2 = 0,71$, $p < 0,001$) та за FSFI – з ЛГ а ФСГ ($\text{adjR}^2 = 0,79$, $p < 0,001$).

Оперативне втручання, як етап лікування, проведено через 6 місяців у 12 з 19 пацієнток ІА групи лише з гомозиготною мутацією ГЦ. Приводом для цього стала гіпотеза наявності негативного зв'язку ендометріозу та мало корегованих показників ГГЦ та яєчникового стероїдогенезу у обстежених жінок.

До початку консервативного лікування статистично значимої різниці між пацієнтками, яким в подальшому виконано операцію і яким оперативне втручання не проводилось, не виявлено майже за усіма лабораторними показниками, окрім рівнів прогестерону ($p = 0,013$) та 17-ОП ($p = 0,017$) (табл. 3.8).

Дані лабораторних показників у підгрупах І-А групи до початку лікування наведено у таблиці 3.8.

Таблиця 3.8

Лабораторні показники до початку лікування у пацієток ІА групи з гомозиготною мутацією (n=19) у залежності від виконання оперативного втручання

Показник	Операція		P-value
	Так (n=12)	Ні (n=7)	
Вітамін Д, нмоль/л	21,6 (15,30;25,20)	23,60 (21,30; 25,20)	0,65
Гомоцистеїн, мкмоль/л	14,80 (13,4; 16,53)	14,80 (14,20; 15,60)	0,90
ТТГ, мкОд/мл	4,10 (3,38; 4,10)	3,90 (3,10; 4,30)	0,77
АТПО	94,15 (56,0; 100,0)	99,50 (95,0;100,0)	0,59
АМГ	1,8 (1,72; 1,90)	1,9 (1,8; 2,2)	0,43
ФСГ, Од/л	4,9 (4,2; 5,2)	4,9 (4,1; 5,6)	0,77
ЛГ, Од/л	4,3 (4,1; 4,6)	4,3 (4,2; 4,9)	0,48
Пролактин, нг/мл	23,6 (21,2; 27,1)	21,5 (21,2; 32,1)	0,90
Естрадіол, мкг/дл	45,6 (45,2; 48,6)	46,9 (45,2; 48,6)	0,71
Прогестерон, нг/мл	0,23 (0,21; 0,23)	0,19 (0,19; 0,21)	0,013
Т вільний, мкг/дл	1,1 (1,1; 1,4)	0,9 (0,8; 1,1)	0,017
ДГЕА-С, мкг/дл	61,3 (55,2; 66,0)	56,7 (53,5; 64,3)	0,71
17-ОП, нг/мл	1,0 (0,7; 1,1)	1,12 (0,88; 1,15)	0,196

Примітка. Середні значення представлені медіаною (25%; 75%) – Me (QI; QIII); для порівняння використовували критерій Мана-Уїтні, статистично значимою вважали різницю при $p < 0,05$.

Аналіз гормонального обстеження в контрольний термін 6-ти місяців статистично значимих відмінностей за лабораторними показниками між пацієнтками з та без операції не встановив, $p > 0,05$ (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Лабораторні показники через 6 місяців консервативного лікування у пацієнток ІА групи з гомозиготною мутацією (n=19) у залежності від виконання оперативного втручання

Показник	Операція		P-value
	Так (n=12)	Ні (n=7)	
Вітамін Д, нмоль/л	41,4 (32,7; 44,6)	40,1 (37,8; 42,1)	0,84
Гомоцистеїн, мкмоль/л	11,0 (9,9; 11,4)	11,1 (10,4; 12,1)	0,71
ТТГ, мкОд/мл	3,1 (2,9; 3,3)	3,2 (3,1; 3,9)	0,10
АТПО, МО/мл	94,2 (56,0; 100,0)	99,5 (95,0; 100,0)	0,59
АМГ, нг/мл	1,8 (1,7; 1,9)	1,9 (1,8; 2,2)	0,43
ФСГ Од/л	4,9 (4,5; 5,2)	4,9 (4,7; 5,6)	0,71
ЛГ Од/л	4,3 (4,1; 4,6)	4,3 (4,1; 4,4)	0,84
Пролактин, нг/мл	14,9 (14,1; 15,7)	14,6 (14,1; 15,9)	0,84
Естрадіол, пмоль/мл	48,4 (45,4; 50,7)	47,1 (46,9; 49,1)	0,84
Прогестерон, нг/мл	0,23 (0,21; 0,23)	0,21 (0,19; 0,22)	0,08
Т вільний, мкг/дл	1,1 (1,1; 1,4)	1,1 (0,9; 1,2)	0,43
ДГЕА-С, мкг/дл	61,3 (55,4; 66,7)	57,1 (53,5; 64,3)	0,77
17-ОП, нг/мл	0,9 (0,7; 0,9)	1,1 (0,78; 1,15)	0,14

Примітка. Середні значення представлені медіаною (25%; 75%) – Me (QI; QIII); для порівняння використовували критерій Мана-Уїтні, статистично значимою вважали різницю при $p < 0,05$.

Після оперативного втручання у поєднанні з консервативною терапією на 9-ому місяці загального спостереження, значення вітаміну Д, ФСГ, ЛГ, естрадіолу, прогестерону, Т вільного, ДГЕА-С та 17-ОП були статистично значимо вищими порівняно з пацієнтками, яким оперативне втручання не виконували ($p<0,05$), а рівні ГЦ, ТТГ, пролактину – нижчими ($p<0,05$) (табл. 3.10)

Таблиця 3.10

Лабораторні показники через 9 місяців лікування у пацієток ІА групи з гомозиготною мутацією (n=19) у залежності від виконання оперативного втручання

Показник	Операція		P-value
	Так (n=12)	Ні (n=7)	
Вітамін Д, нмоль/л	80,4 (71,4; 85,1) ↑	59,9 (54,5; 62,1)	< 0,001
Гомоцистеїн, мкмоль/л	6,9 (6,6; 7,1) ↓	9,1 (8,8; 9,1)	< 0,001
ТТГ, мкОд/мл	2,5 (2,4; 2,7) ↓	3,1 (2,9; 3,3)	< 0,001
АТПО, МО/мл	94,2 (56,0; 100,0)	99,5 (95,0; 100,0)	0,59
АМГ, нг/мл	1,8 (1,7; 1,9)	1,9 (1,8; 2,2)	0,43
ФСГ, Од/л	7,1 (6,9; 7,1) ↑	5,1 (4,8; 5,6)	< 0,001
ЛГ, Од, л	6,8 (6,3; 6,9) ↑	4,3 (4,1; 4,4)	< 0,001
Пролактин, нг/мл	12,2 (11,5; 13,0) ↓	13,6 (12,2; 13,9)	0,017
Естрадіол, пмоль/мл	78,9 (77,0; 79,5) ↑	51,3 (50,2; 52,1)	< 0,001
Прогестерон, нг/мл	0,34 (0,33; 0,39) ↑	0,21 (0,19; 0,22)	< 0,001
Т вільний, мкг/дл	2,1 (1,9; 2,1) ↑	1,1 (1,1; 1,2)	< 0,001
ДГЕА-С, мкг/дл	190,6 (187,1; 199,5) ↑	88,2 (67,9; 89,4)	0,002

17-ОП, нг/мл	0,80 (0,67; 0,88)↑	0,78 (0,76; 1,1)	0,65
--------------	--------------------	------------------	------

Примітка. Середні значення представлені медіаною (25%; 75%) – Me (QI; QIII); для порівняння використовували критерій Мана-Уїтні, статистично значимою вважали різницю при $p < 0,05$.

При чому, після оперативного втручання, відмічали статистично значиме підвищення вітаміну Д, ФСГ, ЛГ, естрадіолу, прогестерону, Т вільного, ДГЕА-С, 17-ОП порівняно зі значеннями до операції ($p < 0,05$, критерій Вілкоксона).

Статистично значиме зниження відмічали за показниками гомоцистеїну, ТТГ та пролактину ($p < 0,05$, критерій Вілкоксона) (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

Динаміка змін лабораторних показників до та після оперативного втручання у пацієнток ІА групи з гомозиготною мутацією (n=12)

Показник	Термін		P-value
	До операції (6 міс.)	Після операції (9 міс.)	
Вітамін Д, нмоль/л	41,4 (32,7; 44,6)	80,4 (71,4; 85,1) ↑	0,002
Гомоцистеїн, мкмоль/л	11,0 (9,9; 11,4)	6,9 (6,6; 7,1) ↓	0,002
ТТГ, мкОд/мл	3,1 (2,9; 3,3)	2,5 (2,4; 2,7) ↓	0,002
АТПО, МО/мл	94,2 (56,0; 100,0)	94,2 (56,0; 100,0)	1,0
АМГ, нг/мл	1,8 (1,7; 1,9)	1,8 (1,7; 1,9)	1,0
ФСГ, Од/л	4,9 (4,5; 5,2)	7,1 (6,9; 7,1) ↑	0,002
ЛГ, Од/л	4,3 (4,1; 4,6)	6,8 (6,3; 6,9) ↑	0,002
Пролактин, нг/мл	14,9 (14,1; 15,7)	12,2 (11,5; 13,0) ↓	0,002

Естрадіол, пмоль/мл	48,4 (45,4; 50,7)	78,9 (77,0; 79,5)↑	0,002
Прогестерон, нг/мл	0,23 (0,21; 0,23)	0,34 (0,33; 0,39)↑	0,002
Т вільний, мкг/дл	1,1 (1,1; 1,4)	2,1 (1,9; 2,1)↑	0,003
ДГЕА-С, мкг/дл	61,3 (55,4; 66,7)	190,6 (187,1; 199,5)↑	0,003
17-ОП, нг/мл	0,9 (0,7; 0,9)	0,80 (0,67; 0,88)↑	0,027

Примітка. Середні значення представлені медіаною (25%; 75%) – Ме (QI; QIII); для порівняння використовували критерій Вілкоксона, статистично значимою вважали різницю при $p < 0,05$.

Також встановлено, що до операції на 6-ому місяці спостереження у всіх пацієнтів ІА групи з гомозиготною мутацією ГЦ відмічали відхилення від нормальних рівнів по всім лабораторним показникам: дефіцит вітаміну Д, ГГЦ, клінічно значиме підвищення АТПО, функціональне підвищення ТТГ, зниження ФСГ, ЛГ, естрадіолу, дефіцит та зниження прогестерону, зниження Т вільного, дефіцит ДГЕА-С та зростання 17-ОП. Через 3 місяці після оперативного втручання (9 місяць спостереження) спостерігали статистично значиме збільшення частки жінок з нормалізацією рівнів вітаміну Д (75,0%), ТТГ (58,3%), ФСГ (100,0%), ЛГ (100,0%), прогестерону (100,0%) та Т вільного (100,0%), порівняно з жінками без операції ($p < 0,05$) (табл. 3.12).

Таблиця 3.12

Рівні лабораторних показників на 9-ому місяці від початку лікування у пацієток ІА групи з гомозиготною мутацією в залежності від виконання оперативного втручання

Показник	Рівень	Операція		P-value
		Так	Ні	

		(n=12)	(n=7)	
Вітамін Д, нмоль/л	Недостатність	3 (25,0%)	7 (100,0%)	0,002
	Норма	9 (75,0%)	-	
Гомоцистеїн, мкмоль/л	Підвищення	12 (100,0%)	-	< 0,001
	ГГЦ	-	7 (100,0%)	
АТПО, МО/мл	Підвищ. клін значимо	12 (100,0%)	7 (100,0%)	-
ТТГ, мкОд/мл	Оптимальний	7 (58,3%)	-	0,01
	Функціонально підвищений	5 (41,7%)	7 (100,0%)	
ФСГ, Од/л	Зниження	-	7 (100,00%)	< 0,001
	Оптимальний	12 (100,00%)	-	
ЛГ, Од/л	Зниження	-	7 (100,0%)	< 0,001
	Оптимальний	12 (100,0%)	-	
Естрадіол, пмоль/мл	Знижений	10 (83,3%)	7 (100,0%)	0,25
	Оптимальний	2 (16,7%)	-	
Прогестерон, нг/мл	Дефіцит	-	5 (71,40%)	< 0,001
	Знижений	-	2 (28,60%)	
	Оптимальний	12 (100,0%)	-	
Т вільний	Знижений	1 (8,3%)	7 (100,0%)	< 0,001
	Оптимальний	11 (91,7%)	-	
Пролактин, нг/мл	Оптимальний	7 (58,3%)	2 (28,6%)	0,21
	Підвищений	5 (41,7%)	5 (71,4%)	
ДГЕА-С, мкг/дл	Дефіцит	1 (8,3%)	7 (100,0%)	< 0,001
	Недостатність	11 (91,7%)	-	

17-ОП, нг/мл	Норма	8 (66,7%)	4 (57,1%)	0,68
	Зростання	4 (33,3%)	3 (42,9%)	

Примітка. Для порівняння використовували критерій Q Кохрана, статистично значимою вважали різницю при $p < 0,05$.

До початку лікування у пацієток ІА групи з гомозиготною мутацією ГЦ з та без операції статистично значимої різниці за балами всіх категорій анкетування не виявлено, $p > 0,05$ (табл. 3.13).

Таблиця 3.13

Результати анкетування (бали) до початку лікування у пацієток ІА групи з гомозиготною мутацією (n=19) у залежності від виконання оперативного втручання

Показник	Операція		P-value
	Так (n=12)	Ні (n=7)	
Бажання	3,0 (2,6; 3,0)	3,0 (2,4; 3,0)	0,54
Збудження	3,3 (3,3; 3,6)	3,6 (2,1; 3,6)	0,71
Змощення	2,7 (2,7; 2,9)	2,7 (2,7; 3,0)	0,34
Орғазм	2,4 (2,4; 3,1)	2,4 (2,4; 2,4)	0,43
Задоволення	2,4 (2,4; 2,4)	2,4 (2,4; 2,4)	1,0
Біль	2,4 (2,0; 2,4)	2,4 (2,0; 2,4)	0,65
FSFI	16,5 (15,5; 16,95)	16,5 (14,4; 16,8)	0,90

Примітка. Середні значення представлені медіаною (25%; 75%) – Me (QI; QIII); для порівняння використовували критерій Мана-Уїтні, статистично значимою вважали різницю при $p < 0,05$.

Через 6 місяців від початку лікування у пацієток ІА групи з гомозиготною мутацією ГЦ, яким заплановано операцію, виявлено статистично значиму різницю лише за балами категорій «Оргазм» та FSFI порівняно з пацієнтками, яким оперативне втручання не заплановано, на рівні значимості $p < 0,001$ та $p < 0,05$ відповідно (табл. 3.14).

Таблиця 3.14

Результати анкетування (бали) через 6 місяців від початку лікування у пацієток ІА групи з гомозиготною мутацією (n=19) у залежності від виконання оперативного втручання

Показник	Операція		P-value
	Так (n=12)	Ні (n=7)	
Бажання	3,0 (3,0; 3,0)	3,0 (3,0; 3,0)	0,59
Збудження	3,6 (3,3; 3,6)	3,6 (3,6; 3,6)	0,48
Змащення	3,0 (3,0; 3,0)	3,0 (2,7; 3,0)	0,34
Оргазм	3,2 (2,9; 3,2) ↑	2,4 (2,4; 2,8)	< 0,001
Задоволення	3,2 (2,6; 3,2)	2,4 (2,4; 3,2)	0,26
Біль	2,8 (2,8; 3,2)	3,2 (2,8; 3,2)	0,26
FSFI	18,8 (17,6; 19,5) ↑	17,3 (17,2; 18,4)	0,04

***Примітка.** Середні значення представлені медіаною (25%; 75%) – Me (QI; QIII); для порівняння використовували критерій Мана-Уїтні, статистично значимою вважали різницю при $p < 0,05$.*

У пацієток ІА групи після оперативного втручання на 9-ому місяці спостереження відмічали статистично значиме підвищення балів анкети порівняно з пацієнтками, яким операцію не виконували на рівні значимості $p < 0,001$ (табл. 3.15).

Таблиця 3.15

Результати анкетування (бали) через 9 місяців від початку лікування у пацієнток ІА групи з гомозиготною мутацією (n=19) у залежності від виконання оперативного втручання

Показник	Операція		P-value
	Так (n=12)	Ні (n=7)	
Бажання	5,1 (5,1; 5,4)	3,0 (3,0; 3,6)	< 0,001
Збудження	5,1 (5,1; 5,6)	3,6 (3,3; 3,6)	< 0,001
Змощення	6,0 (5,4; 6,0)	3,0 (3,0; 3,0)	< 0,001
Оргазм	6,0 (5,7; 6,0)	3,2 (2,4; 3,2)	< 0,001
Задоволення	6,0 (5,7; 6,0)	3,2 (2,4; 3,2)	< 0,001
Біль	6,0 (6,0; 6,0)	3,2 (2,8; 3,2)	< 0,001
FSFI	33,2 (32,5; 34,2)	19,1 (17,3; 19,2)	< 0,001

Примітка. Середні значення представлені медіаною (25%; 75%) – Me (QI; QIII); для порівняння використовували критерій Мана-Уїтні, статистично значимою вважали різницю при $p < 0,05$.

Аналізуючи динаміку змін результатів анкетування, встановлено статистично значиме підвищення балів за всіма категоріями анкети після оперативного втручання ($p < 0,05$, критерій Вілкоксона) (табл. 3.16).

Таблиця 3.16

Динаміка результатів анкетування (бали) до та після оперативного втручання у пацієнток ІА групи з гомозиготною мутацією (n=12)

Показник	Термін		P-value
	До операції (6 міс.)	Після операції (9 міс.)	

Бажання	3,0 (2,6; 3,0)	5,1 (5,1; 5,4)	0,002
Збудження	3,3 (3,3; 3,6)	5,1 (5,1; 5,6)	0,002
Змащення	2,7 (2,7; 2,9)	6,0 (5,4; 6,0)	0,001
Орғазм	2,4 (2,4; 3,1)	6,0 (5,7; 6,0)	0,002
Задоволення	2,4 (2,4; 2,4)	6,0 (5,7; 6,0)	0,002
Біль	2,4 (2,0; 2,4)	6,0 (6,0; 6,0)	0,002
FSFI	16,5 (15,5; 16,95)	33,2 (32,5; 34,2)	0,002

***Примітка.** Середні значення представлені медіаною (25%; 75%) – Me (QI; QIII); для порівняння використовували критерій Вілкоксона, статистично значимою вважали різницю при $p < 0,05$.*

Подальший кореляційний аналіз (коефіцієнт Спірмана) показав, що через 3 місяці після оперативного втручання бали за категорію «Збудження» середньо обернено корелювали зі значеннями естрадіолу, за категоріями «Змащення» та «Задоволення» - сильно прямо з Т вільним, за категорію «Орғазм» - середньо прямо з АТПО і узагальнені бали FSFI – сильно обернено з 17-ОП та середньо обернено з пролактином (табл. 3.17).

Таблиця 3.17

Кореляційні зв'язки між лабораторними показниками та балами анкетування у жінок ІА групи з гомозиготною мутацією гомоцистеїна після оперативного втручання (9 місяць спостереження)

Показник		Бажан-ня	Збуджен-ня	Змащен-ня	Ор-газм	Задово-лення	Біль	FSF I
Вітамін Д	r	0,00	0,13	0,21	-0,17	-0,10	0,22	-0,41
	p	0,99	0,70	0,52	0,60	0,77	0,50	0,18
	r	0,31	-0,21	0,00	-0,39	-0,12	-0,36	-0,04

гомоцистеї н	p	0,34	0,52	1,00	0,21	0,72	0,25	0,89
АТПО	r	0,31	0,37	0,05	0,62	0,17	0,49	-0,25
	p	0,33	0,24	0,87	0,03	0,61	0,10	0,44
ТТГ	r	-0,07	0,04	-0,13	-0,43	-0,37	0,09	0,15
	p	0,83	0,90	0,69	0,17	0,24	0,78	0,64
ФСГ	r	0,09	0,11	-0,03	0,12	0,03	0,40	0,31
	p	0,78	0,74	0,93	0,71	0,92	0,20	0,33
ЛГ	r	0,10	-0,18	0,32	0,09	0,31	0,41	0,36
	p	0,77	0,57	0,31	0,78	0,33	0,19	0,25
Пролактин	r	0,03	0,46	-0,18	-0,34	-0,34	0,09	-0,63
	p	0,93	0,14	0,58	0,28	0,28	0,79	0,03
Естрадіол	r	-0,08	-0,6	0,44	0,15	0,33	0,00	0,30
	p	0,81	0,04	0,16	0,64	0,30	1,00	0,35
Прогес- терон	r	-0,40	-0,08	0,00	-0,48	0,15	-0,40	0,00
	p	0,20	0,81	1,00	0,11	0,64	0,19	0,99
Т вільний	r	0,30	-0,45	0,81	0,44	0,7	0,52	0,09
	p	0,34	0,14	0,00	0,15	0,02	0,08	0,79
ДГЕА-С	r	0,53	-0,13	0,41	0,24	0,16	0,39	0,21
	p	0,08	0,68	0,19	0,45	0,62	0,21	0,51
17-ОП	r	0,14	0,49	-0,42	0,02	-0,46	-0,23	-0,76
	p	0,66	0,11	0,17	0,96	0,14	0,48	0,00

Примітка. Для кореляційного аналізу використовували коефіцієнт Спірмана, статистично значимою вважали різницю при $p < 0,05$; r – коефіцієнт кореляції, p – рівень значимості; жовтим кольором позначено наявність статистично значимих відмінностей.

Лінійний регресійний аналіз виявив, що бали за категорію «Змашення» достовірно залежали від значень Т вільного ($\text{adjR}^2 = 0,39$, $p = 0,018$), а узагальнені бали FSFI - з 17-ОП ($\text{adjR}^2 = 0,53$, $p = 0,004$).

Відповідно до даних літератури нормалізація жіночої сексуальної дисфункції спостерігається при FSFI > 26 балів [159]. На 9 місяці на фоні комбінованого лікування (консервативна терапія з операцією) у пацієток ІА групи з гомозиготною мутацією ГЦ вдалось досягнути нормалізації ЖСД у всіх 12 (100,0%) пацієнтів. У пацієток, яким операцію не виконували, нормалізації ЖСД не спостерігали.

Бінарний логістичний регресійний аналіз показав, що нормалізація ЖСД у даної категорії пацієток достовірно була пов'язана з виконанням оперативного втручання ($R^2_{\text{Nagelkerke}} = 1,0$, $p < 0,001$).

Висновки.

Проведена терапія показала свою ефективність за досліджуваними показниками у контрольні терміни, про що свідчило статистично значиме поступове збільшення рівнів ДГЕА-С, Т вільного, естрадіолу, прогестерону, ФСГ, ЛГ та вітаміну Д ($p < 0,001$) та зменшення – 17 - ОП, пролактину, ТТГ, АТПО та гомоцистеїну (ГЦ) ($p < 0,001$) на фоні проведеного лікування. Серед вище означених показників рівня референтної норми вдалось досягти на 6-му місяці терапії, окрім показника ДГЕА-С, оптимізація рівня якого відбулася в контрольний термін 9 місяців. Починаючи з 3-го місяця від початку лікування відбувалось статистично значиме підвищення вітаміну Д та зниження ГЦ порівняно з початковими показниками, при цьому достовірно відрізняючись від показників групи контролю. У терміні після 6-го місяця терапії ці показники досягли референтної норми, при цьому відрізняючись від групи контролю.

Аналіз сексуального здоров'я жінок ІА визначив кореляційний зв'язок між загальними балами анкетування, балами з кожної категорії анкети та майже з усіма значеннями лабораторних гормональних показників.

Ефективність зниження рівня ГЦ залежав від типу мутації фермента MTHFR. У пацієнток з гомозиготною мутацією не вдалось досягнути нормального рівня ГЦ протягом усього періоду спостереження, що вказує на високий ризик акушерських ускладнень при настанні вагітності у цих жінок. Проведене оперативне лікування видалення ендометріоми у жінок із гомозиготною формою поліморфізма фермента MTHFR не мало негативного впливу на показник АМГ та призвело до статистично значимого збільшення частки жінок з нормалізацією рівнів вітаміну Д (75,0%), ТТГ (58,3%), ФСГ (100,0%), ЛГ (100,0%), прогестерону (100,0%), Т вільного (100,0%), нормалізації всіх досліджуваних параметрів ЖСД порівняно з жінками без операції ($p < 0,05$), що вказує на негативний вплив ендометріоми на загальний гомеостаз організму жінок і його репродуктивний стероїдогенез та показник FSFI.

Таким чином, отримані результати можуть свідчити, що максимальний ефект від призначеного лікування спостерігався на 6 місяці терапії, а у жінок із гомозиготною мутацією поліморфізма фермента MTHFR – на 9-му. 10 % жінок із ЖСД та ЗГЕ після закінчення терапії потребують перегляду тактики відновлення фертильності.

За темою розділу опубліковані наукові роботи:

1. [32] Семенюк ЛМ, Козачук ЄС, Крижановська ОІ. Персоніфікований підхід до менеджменту жінок із жіночою сексуальною дисфункцією, зовнішнім генітальним ендометріозом та гіпергомоцистеїнемією. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2024;4(88):51-57
DOI: <https://doi.org/10.30978/CEES-2024-4-51>
2. [15] Крижановська ОІ. Порушення обміну гомоцистеїну у жінок з

ендометріозом. В: Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія: тези науково-практичної конференції з міжнародною участю конференції «Ендокринна патологія – мультидисциплінарний підхід» (30.05.2024 - 31.05.2024 Татарів). 2024;2(86):72 DOI: <https://doi.org/10.30978/CEES-2024-2-68>

3. [50] Семенюк ЛМ, Юзванко ТЮ, Козачук ЄС. Чернуха ЛС, Крижановська ОІ. Вдосконалення методів діагностики розладів репродуктивного здоров'я у жінок раннього репродуктивного віку із сексуальною дисфункцією та гіпоандрогенізмом. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2023;1(81): 13–19. DOI <http://doi.org/10.30978/CEES-2023-1-13>
4. [116] Semeniuk LM, Demyanenko LV, Chernukha LS, Kryzhanovska OI. Sexual dysfunction as an early marker of endometriosis. Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery. 2020;2(70):86-91. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.7-8.2021.250830>
5. [158] Крижановська ОІ. Клінічна характеристика жінок із жіночою сексуальною дисфункцією та ендометріозом. Український журнал Здоров'я жінки. 2024; 1(170): 32-37. doi: 10.15574/HW.2024.170.32.

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ЗМІН ПОКАЗНИКІВ ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗУ, ВІТАМІНА Д, ГОМОЦИСТЕЇНА ТА ПОКАЗНИКІВ ЖІНОЧОЇ СЕКСУАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ В КОНТРОЛЬНІ ТЕРМІНИ У ЖІНОК ІЗ ЖСД.

Аналіз результатів дослідження змін показників гормонального гомеостазу, вітаміна Д та гомоцистеїна в контрольні терміни для жінок ІВ групи проведено з використання статистичного аналізу за критерієм Фрідмана. Відзначено статистично значиме поступове збільшення рівнів ДГЕА-С, Т вільного, естрадіолу, прогестерону, ФСГ, ЛГ та вітаміну Д ($p < 0,001$) та зменшення - 17-ОП, пролактину, ТТГ, АТПО та гомоцистеїну (ГЦ) ($p < 0,001$) на фоні проведеного лікування. Статистично значимої динаміки змін АМГ не виявлено ($p = 1,0$).

Узагальнену характеристику змін лабораторних показників на фоні лікування у ІВ групі наведено в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Динаміка змін лабораторних показників на фоні лікування пацієнток ІВ групи (n=30) у контрольні терміни

Показник	Термін контролю				P -value
	До лікування	3 міс.	6 міс.	9 міс.	
Вітамін Д, нмоль/л	21,3 (17,6; 25,1)	44,9 (43,7; 46,0)	71,4 (68,13; 79,90)	89,4 (87,60; 99,00)	<0,001
Гомоцистеїн, моль/л	11,3	8,6 (8,1; 9,0)	6,9 (6,18; 7,20)	5,9 (5,50; 6,10)	<0,001

МКМОЛЬ/Л	(10,5; 11,8)				
Гормональний профіль щитоподібної залози					
ТТГ, мкОд/мл	3,8 (3,1; 3,95)	3,1 (2,8; 3,2)	2,3 (1,90; 2,53)	2,2 (1,85; 2,50)	<0,001
АТПО, МО/мл	95,0 (64,9; 100,0)	81,5 (56,0; 91,0)	81,5 (56,00; 91,00)	81,5 (56,00; 91,00)	<0,001
Гінекологічний гормональний профіль					
АМГ, нг/мл	2,2 (1,8; 2,2)	2,2 (1,8; 2,2)	2,2 (1,80; 2,23)	2,2 (1,8; 2,23)	1,0
ФСГ, Од/л	4,2 (4,1; 4,6)	5,2 (5,1; 5,3)	6,6 (6,40; 6,90)	6,6 (6,50; 7,13)	<0,001
ЛГ, Од/л	4,3 (3,9; 4,5)	4,3 (4,2; 4,6)	5,9 (5,10; 6,13)	6,1 (5,90; 6,95)	<0,001
Пролактин, нг/мл	21,9 (21,2; 23,1)	14,6 (14,2; 15,4)	12,0 (9,85; 12,80)	11,3 (9,70; 12,10)	<0,001
Естрадіол, пмоль/мл	46,9 (44,9; 48,6)	53,8 (49,2; 56,9)	65,2 (63,28; 80,98)	89,9 (79,65; 92,65)	<0,001
Прогестерон , нг/мл	0,23 (0,21; 0,23)	0,23 (0,23;0,24)	0,26 (0,25; 0,31)	0,26 (0,25; 0,31)	<0,001

Т вільний, мкг/дл	0,9 (0,9; 1,1)	1,3 (1,2; 1,4)	1,7 (1,60; 2,13)	1,7 (1,60; 2,13)	<0,001
ДГЕА-С, мкг/дл	53,5 (41,1; 65,8)	64,6 56,9; 76,7)	114,4 (108,80; 181,53)	202,3 (178,73; 282,40)	<0,001
17-ОП, нг/мл	0,95 (0,89; 1,1)	0,8 (0,8; 0,9)	0,79 (0,76; 0,80)	0,78 (0,76; 0,80)	<0,001

Примітка. середні значення представлені медіаною (25%; 75%) – Me (QI; QIII); для множинного порівняння використовували критерій Фрідмана, статистично значимою вважали різницю при $p < 0,05$.

Подальший апостеріорний аналіз (критерій Вілкоксона з поправкою Бонферроні) рівнів вітаміну Д та ГЦ показав, що починаючи вже з 3-го місяця від початку лікування відбувалось статистично значиме підвищення вітаміну Д та зниження ГЦ порівняно з початковими показниками (до vs. 3 міс. $p=0,016$ та до vs. 3 міс. $p=0,042$ відповідно). Подальші зміни обох показників характеризувались збереженням зазначеної тенденції на 6-ому та 9-ому місяці спостереження, де статистично значимі збільшення вітаміну Д та зменшення ГЦ відмічали не лише порівняно з початковими рівнями, а й значеннями в контрольні терміни: вітамін Д - 3 міс. vs. 6 міс. $p=0,016$, 6 міс. vs. 9 міс. $p=0,016$; ГЦ - 3 міс. vs. 6 міс. $p=0,01$, 6 міс. vs. 9 міс. $p=0,016$.

Не зважаючи на позитивну динаміку через 3 міс. у ІВ групі зберігались дефіцити вітаміну Д (96,7%, $n=29$), далі спостерігалось статистично значиме зростання (6,7%, $n=2$) до 6 міс. лікування з подальшою стабілізацією (6,7%, $n=2$): критерій Q Кокрана з поправкою Бонферроні - До vs. 3 міс. $p=1,0$; 3 міс. vs. 6 міс. $p<0,001$; 6 міс. vs. 9 міс. $p=1,0$. При чому, нормалізацію рівня вітаміну Д спостерігали починаючи з 6 місяця спостереження у 36,7 % ($n=11$) пацієнток, а на 9

місяці частка таких жінок становила вже 93,3% (n=28) і була статистично значимо вищою порівняно з 6 міс. – $p<0,001$, критерій МакНемара. Частота діагностування недостатності вітаміну Д статистично значимо підвищилась починаючи з 3 міс. (3,3%, n=1) до 6 міс. (56,7%, n=17) спостереження і знизилась через 9 міс. лікування (6,7%, n=2): критерій Q Кокрана з поправкою Бонферроні - До vs. 3 міс. $p=1,0$; 3 міс. vs. 6 міс. $p<0,001$; 6 міс. vs. 9 міс. $p<0,001$ (рис. 13).

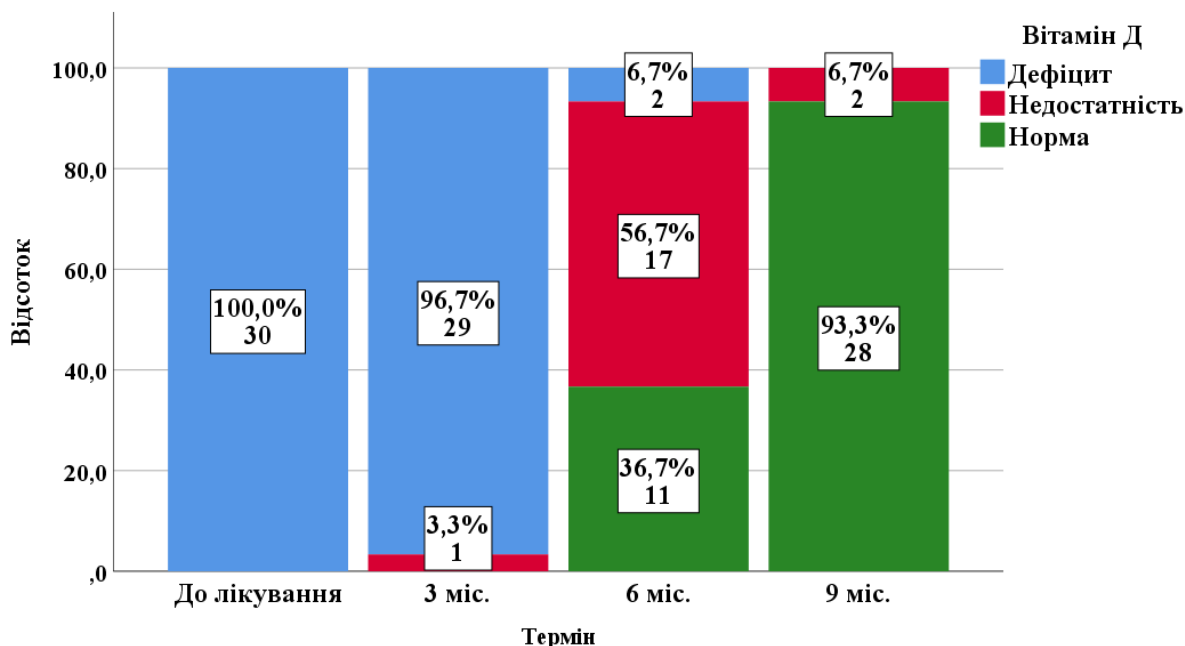


Рис. 13 Динаміка змін рівнів вітаміну Д в контрольні терміни у жінок ІВ групи

Через 3 місяці від початку лікування відмічали збереження частоти ГГЦ і статистично значиме її зниження на 6-ому міс. спостереження порівняно з 3-ім міс., а через 9 міс. від початку лікування пацієток ГГЦ не спостерігали, критерій Q Кокрана з поправкою Бонферроні - До vs. 3 міс. $p=1,0$; 3 міс. vs. 6 міс. $p<0,001$; 6 міс. vs. 9 міс. $p=1,0$. Референтних значень рівня гомоцистеїну у ІВ групі також вдалось досягнути починаючи з 6 місяця, однак частка таких жінок становила лише 3,3% (n=1). На 9-ому місяці лікування частка пацієток з нормогомоцистеїнемією статистично значимо збільшилась до 33,3% (n=10), $p=0,033$, критерій МакНемара. Динаміка частоти підвищених рівнів ГЦ характеризувалась статистично значимим

підвищенням на 6-ому міс. порівняно з 3-ім і зниженням на 9-ому міс., критерій Q Кокрана з поправкою Бонферроні - До vs. 3 міс. $p=1,0$; 3 міс. vs. 6 міс. $p<0,001$; 6 міс. vs. 9 міс. $p=0,909$ (рис. 14).

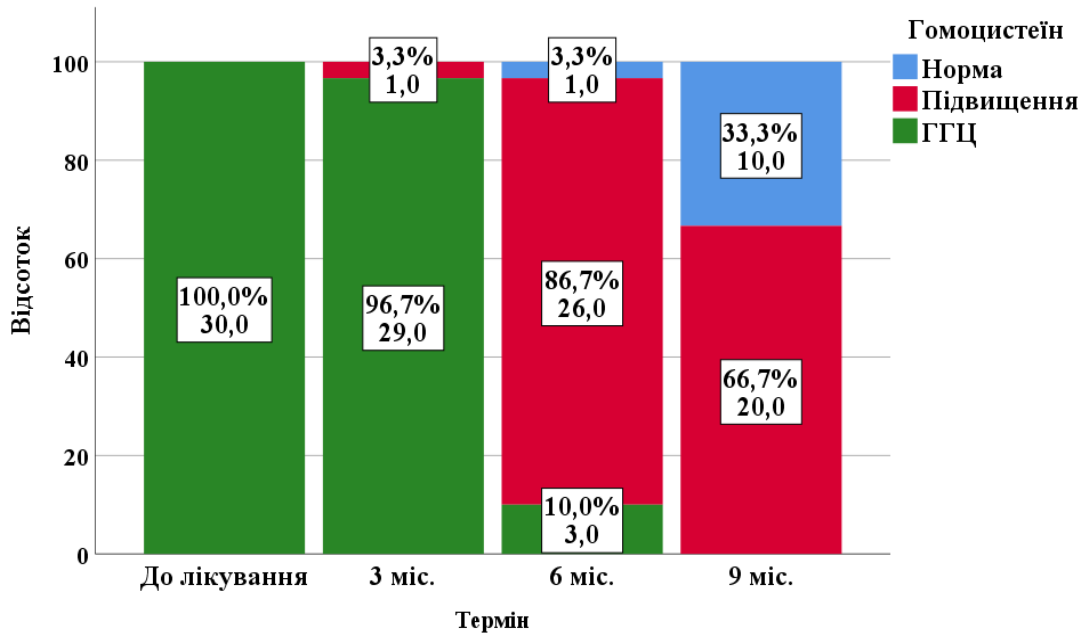


Рис. 14 Динаміка змін рівнів гомоцистеїну в контрольні терміни у жінок ІВ групи.

До лікування у ІВ групі спостерігали ГГЦ не залежно від типу мутації ГЦ, при чому частка з гетерозиготною мутацією була найбільшою – 18/30 (60,0%) пацієнток. Через 3 місяці ГГЦ відмічали у 29/30 пацієнток переважно також з гетерозиготною мутацією - 18/30 (60,0%), $\chi^2 = 2,84$, $p=0,241$. Нормогомоцистеїнемія в цей період не спостерігалась. Нормалізацію рівня ГЦ діагностували починаючи з 6 місяця лише у 1/30 (3,3%) пацієнток з гомозиготною мутацією і у 3/30 (10,0%) жінок в цей термін зберігалась ГГЦ. У всіх пацієнток з гетерозиготною мутацією відмічали підвищення рівнів ГЦ. На 9-ому місяці спостереження нормогомоцистеїнемія зберігалась у 1/30 (3,3%) пацієнток з гомозиготною мутацією, а у 3 пацієнток, у яких на 6-ому місяці відмічалась ГГЦ, рівні ГЦ покращились та відповідали його підвищенню. Однак, слід відмітити, що у більшості пацієнток, - 87,58% ($n=7$), з відсутністю мутацій через 9 місяців лікування

вдалось досягнути нормальних рівнів ГЦ. У групі хворих з гетерозиготною мутацією переважна більшість (n=16, 88,9%) мала підвищений рівень ГЦ (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Динаміка змін рівнів гомоцистеїну в залежності від типу його мутацій у жінок ІВ групи через 9 міс

Рівень гомоцистеїну	Тип мутації			Р
	Гомозигота	Гетерозигота	Не виявлено	
До лікування, n (%)				
Норма <5,6 мкмоль/л	-	-	-	-
Підвищений 5,6-7,7 мкмоль/л	-	-	-	-
ГГЦ > 7,7 мкмоль/л	4 (100,0)	18 (100,0)	8 (100,0)	-
3 місяці, n (%)				
Норма <5,6 мкмоль/л	-	-	-	-
Підвищений 5,6-7,7 мкмоль/л	-	-	1 (12,5)	0,241
ГГЦ > 7,7 мкмоль/л	4 (100,0)	18 (100,0)	7 (87,5)	0,241
6 місяців, n (%)				

Норма <5,6 мкмоль/л	1 (25,0)	-	-	0,035
Підвищений 5,6-7,7 мкмоль/л	-	18 (100,0)	8 (100,0)	<0,001
ГГЦ > 7,7 мкмоль/л	3 (75,0)	-	-	-
9 місяців, n (%)				
Норма <5,6 мкмоль/л	1 (25,0)	2 (11,1)	7 (87,58)	0,001
Підвищений 5,6-7,7 мкмоль/л	3 (75,0)	16 (88,9)	1 (12,5)	0,001
ГГЦ > 7,7 мкмоль/л	-	-	-	-

Примітка. Для порівняння використовували критерій χ^2 , критерій хі квадрат Пірсона, статистично значимою вважали різницю при $p < 0,0085$ (поправка Бонфероні).

Подальший кореляційний аналіз (V Крамера) показав, що тип мутації ГЦ був пов'язаний з рівнями ГЦ через 6 міс. ($r=0,707$, $p<0,001$) та через 9 міс. ($r=0,70$, $p = 0,001$). Через 3 місяці статистично значимого кореляційного зв'язку між рівнями ГЦ та типом мутації не виявлено ($r=0,308$, $p = 0,241$).

Мультиномінальний логістичний регресійний аналіз показав, що нормалізація ГЦ достовірно залежала від типу мутації ГЦ як на 6-ому місяці ($\text{pseudo } R^2_{\text{Nagelkerke}}=0,895$, $p<0,001$) так і на 9-ому місяці ($\text{pseudo } R^2_{\text{Nagelkerke}}=0,391$, $p=0,002$). Тобто, найкраще піддаються нормалізації рівнів ГЦ пацієнтки з відсутністю мутацій через 6 та 9 місяців лікування. А пацієнтки з гомозиготною мутацією досягають клінічно значимого покращення.

Динаміка зміни гормонального профілю щитоподібної залози через 3 міс. характеризувалась статистично значимим зменшенням по відношенню до вихідних рівнів показників АТПО (до vs. 3 міс. $p<0,001$, до vs. 6 міс. $p<0,001$, до vs. 9 міс. $p<0,001$). Статистично значимої різниці між рівнями АТПО після 3-х місячного контролю не відмічали: 3 міс. vs. 6 міс. $p=1,0$, 3 міс. vs. 9 міс. $p=1,0$, 6 міс. vs. 9 міс. $p=1,0$.

Статистично значиме зниження ТТГ спостерігали через 6 місяців лікування порівняно з 3-ім місяцем, однак показники ТТГ через 9 місяців не відрізнялись порівняно з 6-им міс. (до vs. 3 міс. $p=0,167$, 3 міс. vs. 6 міс. $p<0,001$, 6 міс. vs. 9 міс. $p=0,658$). Рівні ТТГ залишались функціонально збільшеними у 96,7 % ($n=29$) жінок ІВ груп на 3 місяці, у 23,3 % ($n=7$) – на 6-ому місяці і у 13,3 % ($n=4$) – на 9-ому місяці (критерій Q Кокрана, $p<0,001$). Статистично значиме зниження частоти виявлення функціонально підвищених рівнів ТТГ вдалось досягнути лише на 6 місяці зі збереженням даної тенденції до 9 місяця, проте статистично значимої різниці за їх частотою порівняно з 6 місяцем не виявлено: критерій Q Кокрана з поправкою Бонферроні, $p<0,001$: до vs. 3 міс. $p=1,0$; 3 міс. vs. 6 міс. $p<0,001$; 6 міс. vs. 9 міс. $p=1,0$. Статистично значиме збільшення частоти оптимальних рівнів ТТГ було досягнуто на 6 міс. спостереження порівняно з 3-ім з подальшою стабілізацією до 9 міс., критерій Q Кокрана з поправкою Бонферроні: до vs. 3 міс. $p=1,0$; 3 міс. vs. 6 міс. $p<0,001$; 6 міс. vs. 9 міс. $p=1,0$ (рис. 15).

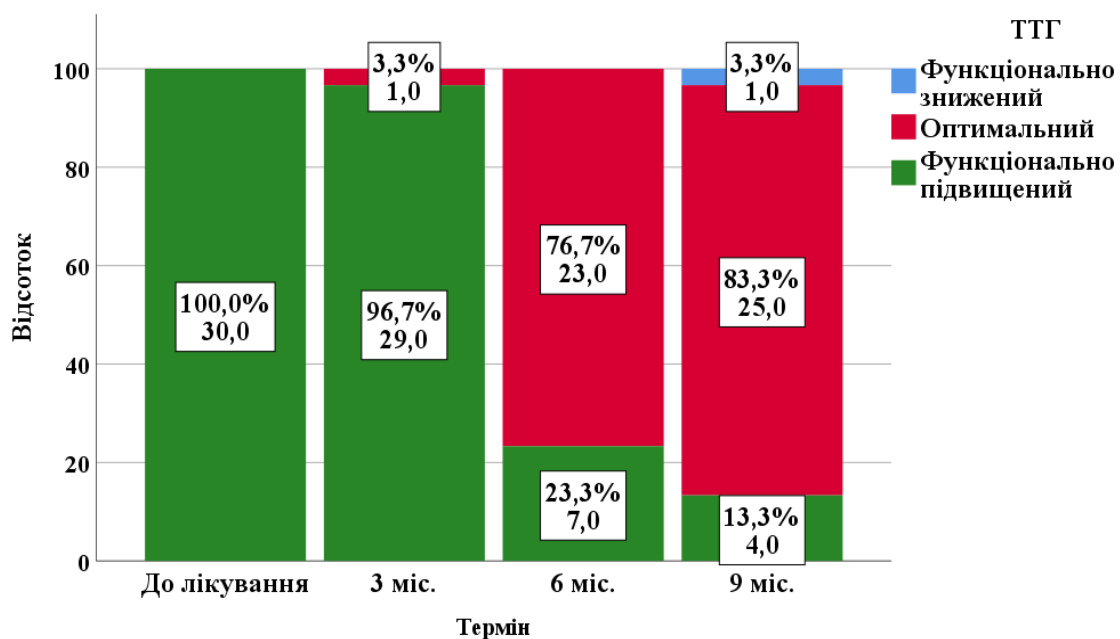


Рис. 15. Динаміка змін рівнів ТТГ в контрольні терміни у жінок ІВ групи

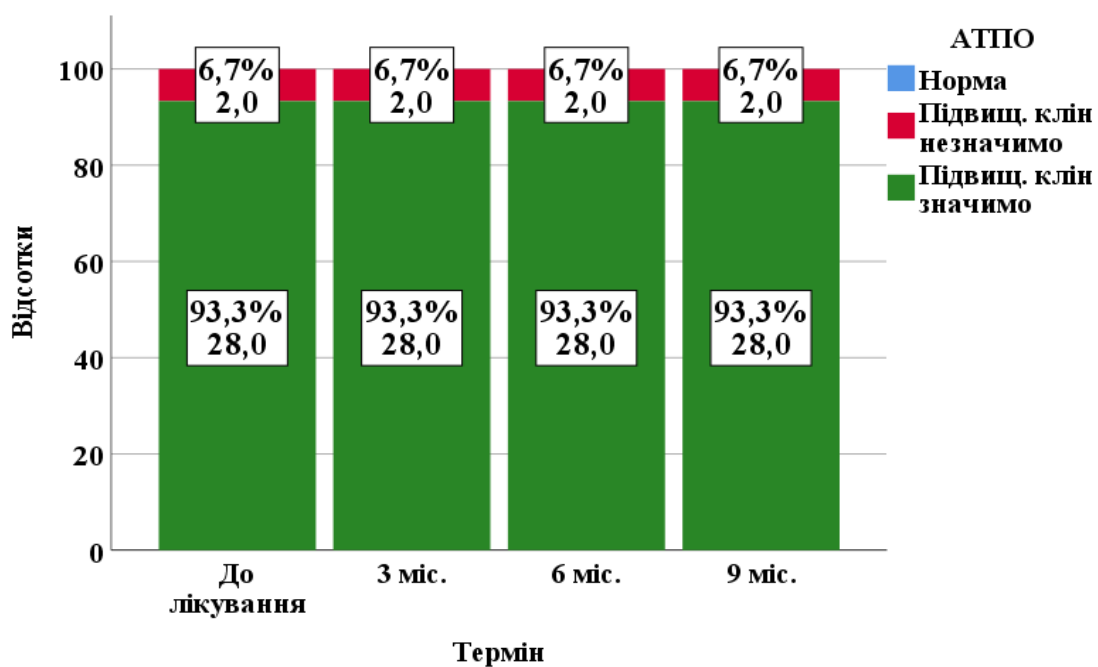


Рис. 16. Динаміка змін рівнів АТПО в контрольні терміни у жінок ІВ групи

Протягом всього періоду спостереження зберігалось клінічно значиме підвищення рівнів АТПО з частотою 93,3 % (n=28), (рис. 16). Статистично значимих змін не виявлено, $p=1,0$.

Апостеріорний аналіз (критерій Вілкоксона з поправкою Бонфероні) змін рівнів статевих гормонів у контрольні терміни також виявив статистично значимі відмінності ($p<0,0085$). Зокрема, статистично значиме підвищення рівнів ФСГ через 6 місяців лікування (до vs. 3 міс. $p=0,098$, 3 міс. vs. 6 міс. $p<0,001$), прогестерону (до vs. 3 міс. $p=1,0$, 3 міс. vs. 6 міс. $p<0,001$), Т вільн. (до vs. 3 міс. $p=0,075$, 3 міс. vs. 6 міс. $p<0,001$). Однак, починаючи з 6-го місяця дані показники статистично значимо не відрізнялись від таких при контролі на 9-ому місяці лікування: ФСГ - 6 міс. vs. 9 міс. $p=1,0$, прогестерон - 6 міс. vs. 9 міс. $p=1,0$, Т вільн. - 6 міс. vs. 9 міс. $p=1,0$.

За показниками ЛГ, естрадіолу та ДГЕА-С спостерігали статистично значиме підвищення їх рівнів: ЛГ - через 6 місяців лікування із стабілізацією до 9-ого місяця (до vs. 3 міс. $p=0,969$, 3 міс. vs. 6 міс. $p=0,001$, 6 міс. vs. 9 міс. $p=0,056$), естрадіолу - через 6 місяців лікування з тенденцією до підвищення до 9-го міс. (до vs. 3 міс. $p=0,042$, 3 міс. vs. 6 міс. $p=0,01$, 6 міс. vs. 9 міс. $p=0,016$), ДГЕА-С - через 6 місяців лікування з тенденцією до підвищення до 9-го міс. (до vs. 3 міс. $p=0,658$, 3 міс. vs. 6 міс. $p=0,001$, 6 міс. vs. 9 міс. $p=0,042$).

Також відмічали статистично значиме зниження рівнів пролактину на 6-ому місяці порівняно з 3-ім (до vs. 3 міс. $p=0,056$, 3 міс. vs. 6 міс. $p<0,001$, 6 міс. vs. 9 міс. $p=1,0$). Статистично значимого зменшення рівнів 17-ОП вдалось досягнути також через 3 місяці з подальшим виходом на плато з 6-го до 9-го місяця (до vs. 3 міс. $p=0,026$, 3 міс. vs. 6 міс. $p=0,727$, 6 міс. vs. 9 міс. $p=1,0$) (табл. 4.1).

Подальший аналіз показав, що оптимальних рівнів ФСГ вдалось досягнути лише через 6 місяців лікування. Частка таких пацієнток в групі ІВ на 6-ому місяці становила 90,0% (n=27) vs. 0,0% на 3-ому місці, і зберігалась до 9-го місяця - 90,0% (n=27) (критерій МакНемара): 6 міс. vs. 9 міс., $p=0,668$. (рис. 17).

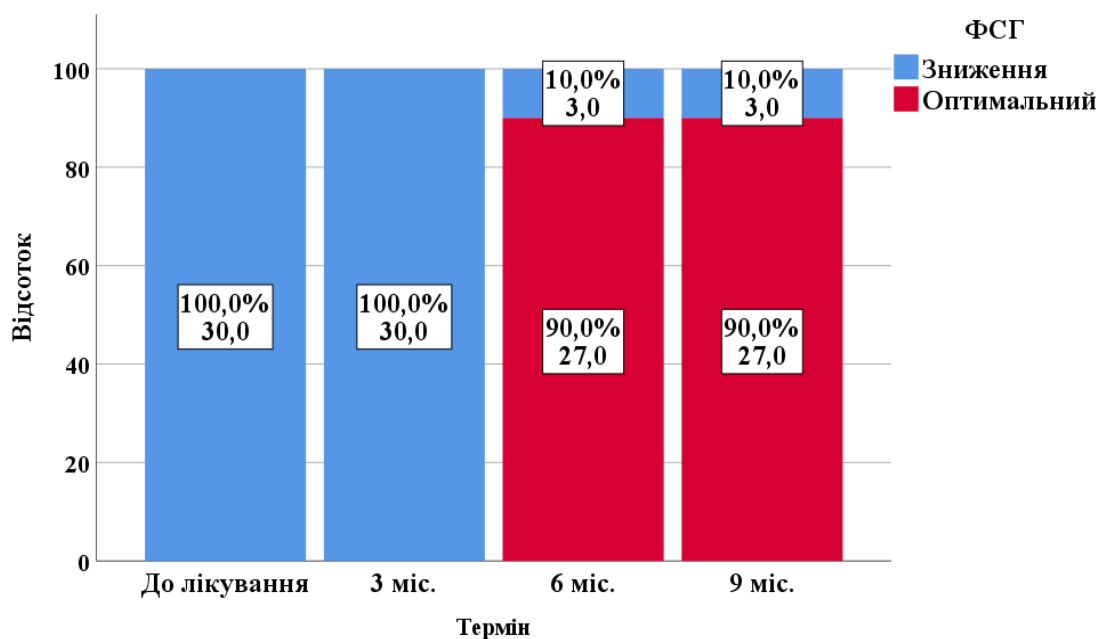


Рис.

17. Динаміка змін рівнів ФСТ в контрольні терміни у жінок ІВ групи

Підвищення частоти виявлення оптимального рівня ЛГ вдалось досягнути також на 6-ому місяці спостереження, а на 9-ому місяці частка таких пацієнток становила 100,0 % (n=30), критерій Q Кокрана з поправкою Бонферроні: до vs. 3 міс. $p=1,0$; 3 міс. vs. 6 міс. $p<0,001$, 6 міс. vs. 9 міс. $p=1,0$ (рис. 18).

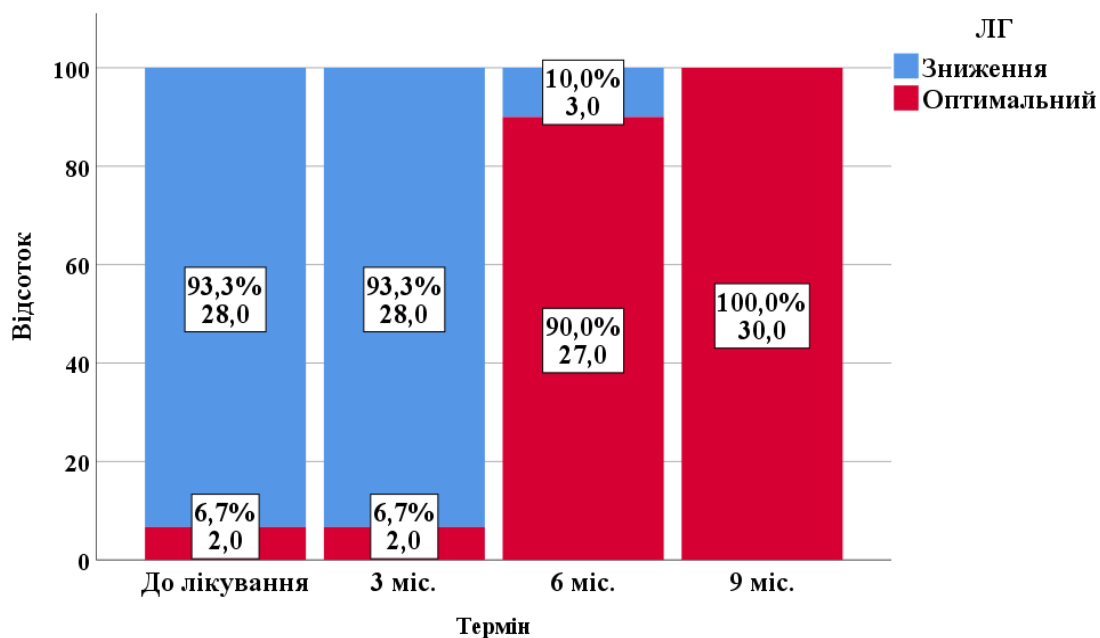


Рис. 18. Динаміка змін рівнів ЛГ в контрольні терміни у жінок ІВ групи

Частка жінок з оптимізацією рівня пролактину також відмічали на 6-ому місяці спостереження у 36,7 % (n=11) і на 9-ому їх частка збільшилась до 43,3% (n=13), $p=0,793$ (критерій МакНемара) (рис. 18).

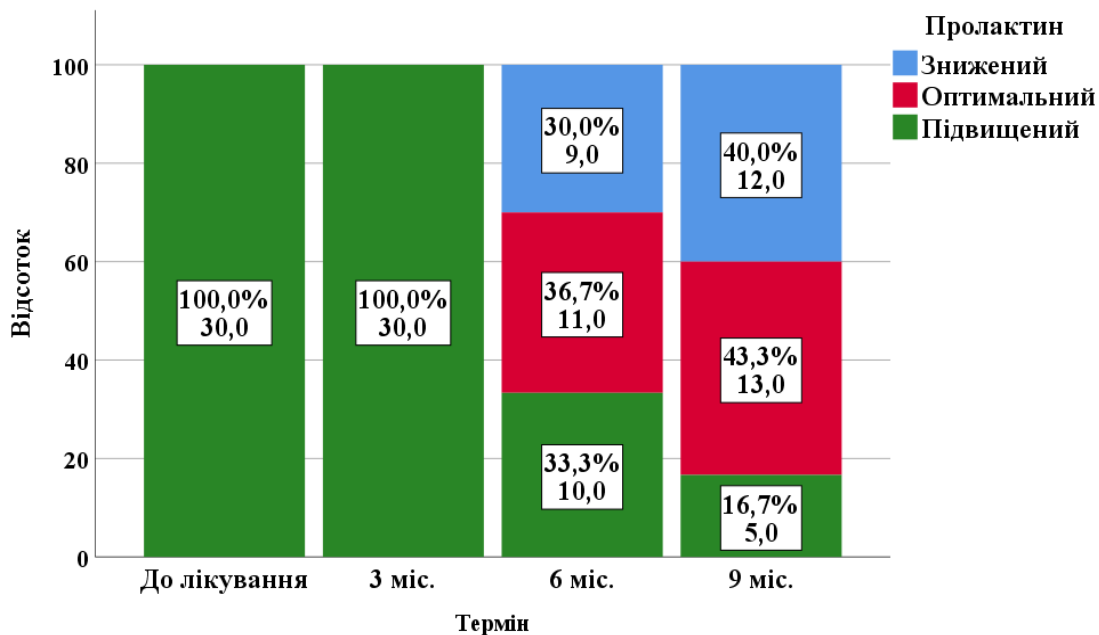


Рис. 19. Динаміка змін рівнів пролактину в контрольні терміни у жінок ІВ групи

Рівні естрадіолу та прогестерону нормалізувались також починаючи з 6 місяця спостереження. Частка жінок з оптимальними рівнями цих гормонів становила 26,7% (n=8) та 36,7 % (n=11) відповідно. На 9-ому місяці їх частка вже становила 90,0 % (n=27) і 40,0 % (n=12) для естрадіолу та прогестерону відповідно (рис. 19 та рис. 20). При чому, частка жінок з оптимальними рівнями естрадіолу на 9 місяці була статистично значимо більшою порівняно з 6-им місяцем ($p < 0,001$, критерій МакНемара) (рис. 20). Частка жінок з оптимальними рівнями прогестерону статистично значимо не відрізнялась між 6-им і 9-им ($p=1,0$, критерій МакНемара), однак статистично значимо була вищою на 6-ому міс. порівняно з 3-ім ($p=0,021$, критерій МакНемара) (рис. 20).

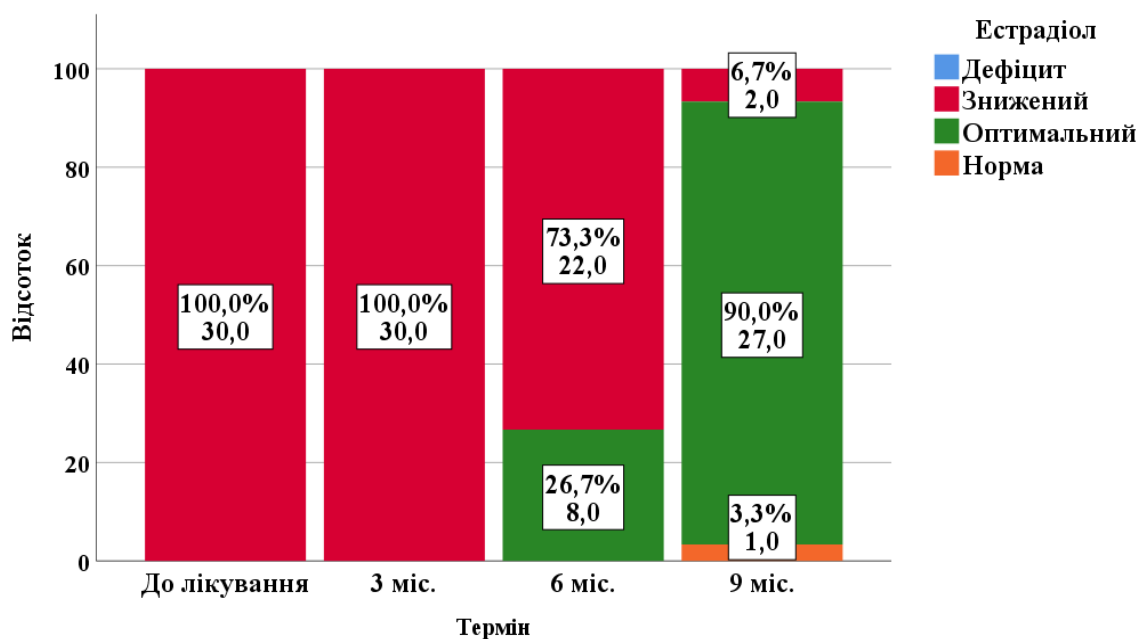


Рис. 19. Динаміка змін рівнів естрадіолу в контрольні терміни у жінок ІВ групи

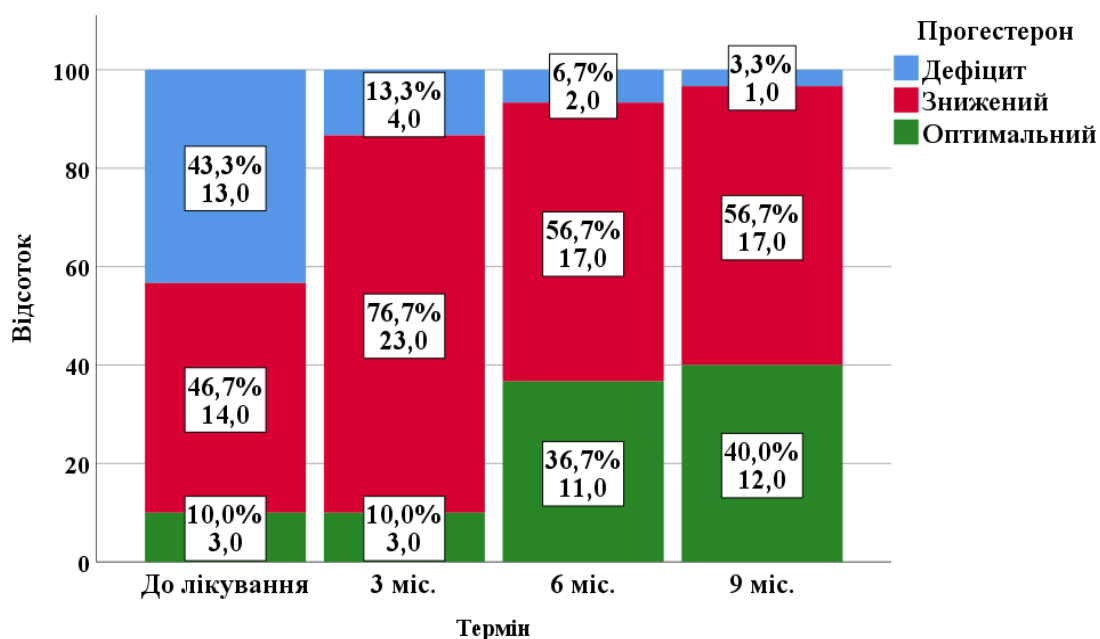


Рис. 20. Динаміка змін рівнів прогестерону в контрольні терміни у жінок ІВ групи

При аналізі рівнів андрогенового стероїдогенезу встановлено, що частка жінок з оптимальними рівнями Т вільного статистично значимо збільшилась вже на 3 міс. лікування, однак, лише у 6,7 % (n=2). У подальшому на 6-ому місяці вона

зросла до 90,0 % (n=27) і на 9-ому місяці залишалась стабільною - 90,0 % (n=27) (критерій Q Кокрана з поправкою Бонферроні): до vs 3 міс, $p=1,0$; 3 міс vs 6 міс. $p<0,001$; 6 міс vs 9 міс. $p=1,0$ (рис. 21).

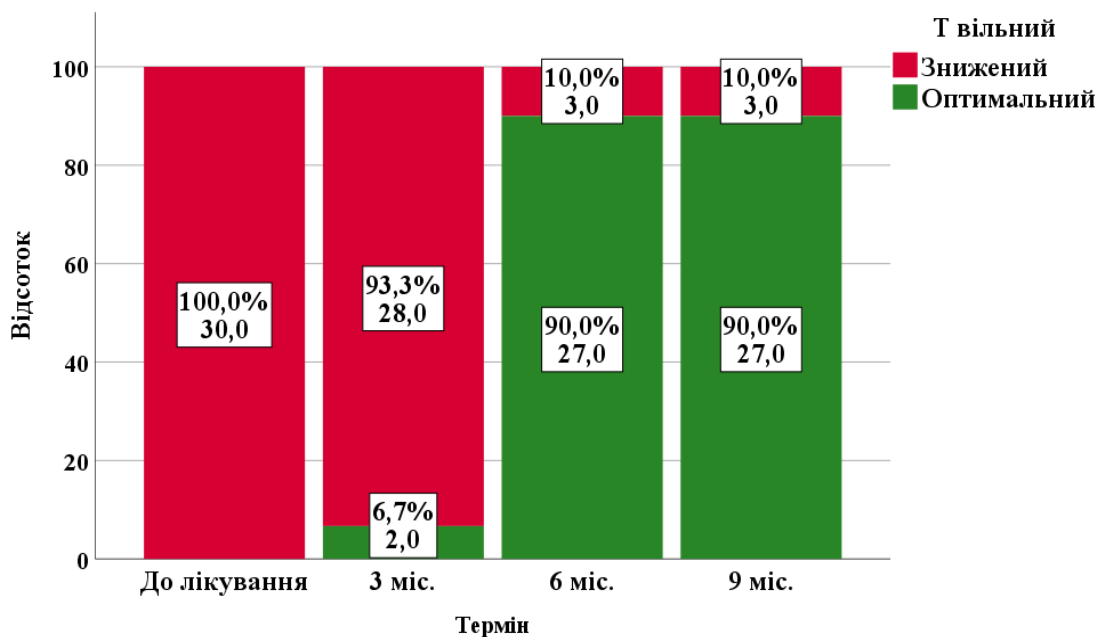


Рис. 21. Динаміка змін рівнів Т вільного в контрольні терміни у жінок ІВ групи

Оптимальні рівні ДГЕА-С вдалось досягнути лише на 9-ому міс. лише у 23,3% (n=7) пацієнток ІВ групи. Однак, частота виявлення дефіциту ДГЕА-С статистично значимо знизилась на 6-ому місяці спостереження до 70,0 % (n=21) порівняно з 3-ім місяцем (100,0%, n=30), і на 9-ому місяці частка зменшилась до 16,7% (n=5) порівняно з 6-им - критерій Q Кокрана з поправкою Бонферроні: 3 міс vs 6 міс. $p=0,097$; 6 міс vs 9 міс. $p<0,001$. Не зважаючи на проведене лікування до кінця терміну спостереження (9 місяць) у 60,0 % (n=18) пацієнтів все ж таки зберігалась недостатність ДГЕА-С vs 6 місяців – 30,0% (n=9), $p=0,038$ (критерій МакНемара). При чому, частка жінок з недостатністю ДГЕА-С збільшилась за рахунок зменшення частки жінок з дефіцитом: $\chi^2 = 8,07$, $p=0,004$ на 6 місяці та $\chi^2 = 10,15$, $p=0,001$ на 9 місяці (критерій χ^2 Пірсона) (рис. 22).

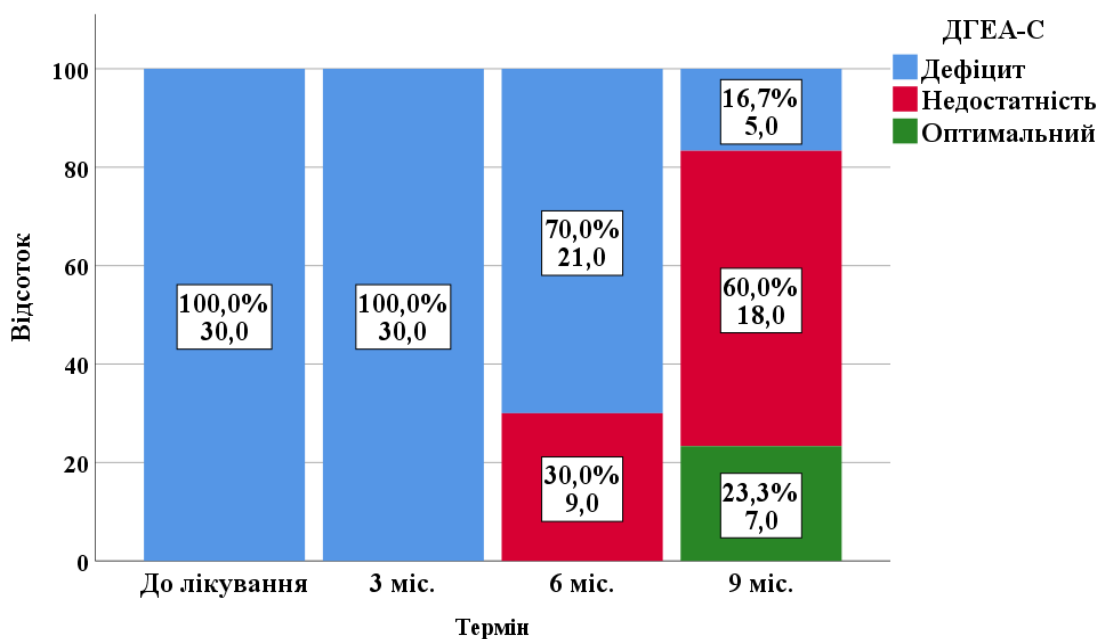


Рис. 22. Динаміка змін рівнів ДГЕА-С в контрольні терміни у жінок ІВ групи

На фоні проведеного лікування частота діагностування нормального рівня 17-ОП статистично значимо зросла до 56,7 % (n=17) на 3-ому місяці порівняно з до лікування 20,0 % (n=6). Статистично значимих відмінностей за частотою нормальних рівнів 17-ОП між 3міс, 6 міс. та 9 міс. не виявлено – до лікування vs 3 міс. $p=0,005$; 3міс vs 6 міс., $p=0,209$; 6 міс. vs 9 міс. $p=1,0$, критерій Q Кокрана з поправкою Бонферроні (рис. 23).

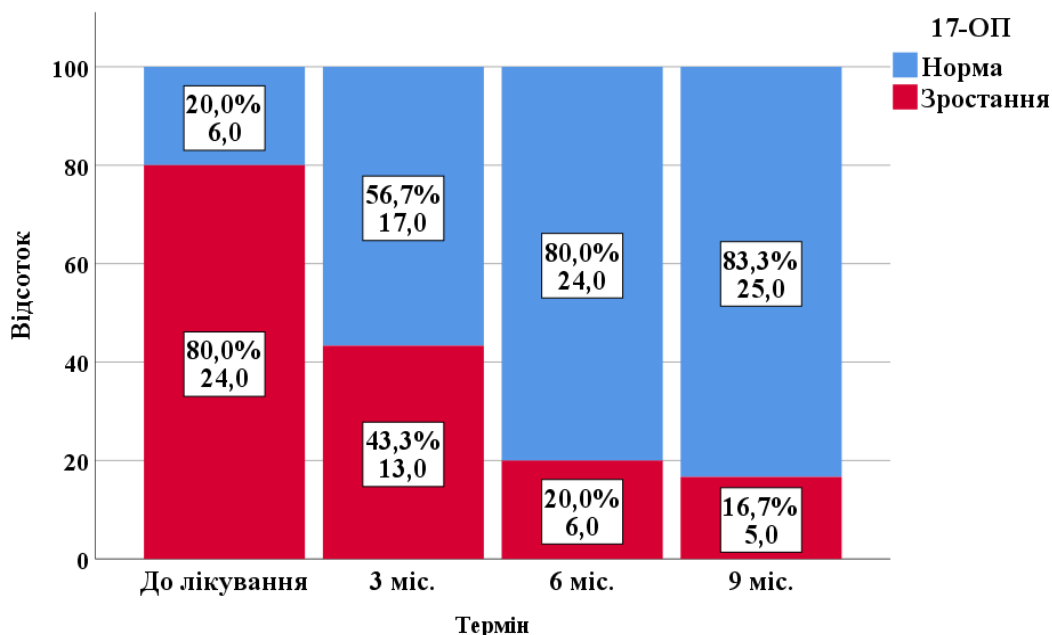


Рис. 23. Динаміка змін рівнів 17-ОП в контрольні терміни у жінок ІВ групи

Таким чином, отримані результати можуть свідчити, що максимальний ефект від призначеного лікування спостерігався на 6 місяці терапії.

При проведенні кореляційного аналізу показників гормонального тла пацієнтів з ЖСД без ендометріозу виявлено, що рівні гомоцистеїну до лікування статистично значимо обернено середньо корелювали лише з рівнями прогестерону ($r = -0,54$, $p = 0,002$). Значення Т вільного прямо помірно корелювали з прогестероном ($r = 0,37$, $p = 0,04$) і обернено - з рівнями ЛГ (середньої сили, $r = -0,53$, $p = 0,003$), пролактину (помірної сили, $r = -0,37$, $p = 0,04$) та естрадіолу (помірної сили, $r = -0,38$, $p = 0,04$). Значення 17-ОП прямо корелювали зі значеннями АТПО (середній) та пролактину (середній) - $r = 0,52$, $p = 0,003$ та $r = 0,53$, $p = 0,003$. Статистично значиму кореляцію рівнів ДГЕА-С в ІВ групі виявлено лише з рівнями ЛГ – зв'язок обернений, помірної сили, $r = -0,42$, $p = 0,02$ (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Кореляційні зв'язки між лабораторними показниками у жінок ІВ групи до лікування

Показник		Віт Д	ГЦ	АТ ПО	ТТ Г	ФС Г	ЛГ	ПЛ	Е	ПГ	Тв	ДГЕА -С	17-ОП
Віт Д	r	1,00	-0,03	-0,46	-0,41	-0,20	-0,01	-0,03	-0,03	-0,61	0,15	-0,06	-0,20
	p	.	0,90	0,01	0,03	0,29	0,98	0,89	0,88	0,00	0,42	0,76	0,28
ГЦ	r	-0,03	1,00	-0,05	0,02	0,22	0,26	0,23	-0,08	-0,54	-0,31	-0,16	0,31
	p	0,90	.	0,78	0,93	0,25	0,16	0,23	0,68	0,02	0,10	0,39	0,10
АТП О	r	-0,46	-0,05	1,00	0,03	-0,08	0,06	0,13	-0,45	0,28	0,11	0,21	0,52
	p	0,01	0,78	.	0,87	0,69	0,75	0,49	0,01	0,13	0,56	0,27	0,003
ТТГ	r	-0,41	0,02	0,03	1,00	0,16	-0,31	-0,18	-0,16	0,27	0,29	0,24	0,01
	p	0,03	0,93	0,87	.	0,40	0,10	0,35	0,39	0,15	0,12	0,21	0,97
ФСГ	r	-0,20	0,22	-0,08	0,16	1,00	0,15	0,26	0,12	-0,02	-0,24	-0,28	-0,06
	p	0,29	0,25	0,69	0,40	.	0,44	0,16	0,53	0,92	0,20	0,14	0,77

ЛГ	r	- 0,0 1	0,2 6	0,06	- 0,3 1	0,1 5	1,0 0	0,3 4	0,0 9	- 0,1 8	0,5 3	0,42	0,09
	p	0,9 8	0,1 6	0,75	0,1 0	0,4 4	.	0,0 7	0,6 5	0,3 3	0,0 03	0,02	0,65
ПЛ	r	- 0,0 3	0,2 3	0,13	- 0,1 8	0,2 6	0,3 4	1,0 0	0,2 1	- 0,1 7	- 0,3 7	0,15	0,53
	p	0,8 9	0,2 3	0,49	0,3 5	0,1 6	0,0 7	.	0,2 7	0,3 6	0,0 4	0,42	0,00 3
Е	r	- 0,0 3	- 0,0 8	-0,45	- 0,1 6	0,1 2	0,0 9	0,2 1	1,0 0	0,0 0	0,3 8	-0,23	-0,19
	p	0,8 8	0,6 8	0,01	0,3 9	0,5 3	0,6 5	0,2 7	.	0,9 8	0,0 4	0,22	0,32
ПГ	r	- 0,6 1	- 0,5 4	0,28	0,2 7	- 0,0 2	- 0,1 8	- 0,1 7	0,0 0	1,0 0	0,3 7	0,26	-0,20
	p	0,0 00	0,0 02	0,13	0,1 5	0,9 2	0,3 3	0,3 6	0,9 8	.	0,0 4	0,16	0,30
ТВ	r	0,1 5	- 0,3 1	0,11	0,2 9	- 0,2 4	- 0,5 3	- 0,3 7	- 0,3 8	0,3 7	1,0 0	0,36	-0,15
	p	0,4 2	0,1 0	0,56	0,1 2	0,2 0	0,0 03	0,0 4	0,0 4	0,0 4	.	0,05	0,43

ДГЕА-С	r	- 0,06	- 0,16	0,21	0,24	- 0,28	- 0,42	0,15	- 0,23	0,26	0,36	1,00	0,28
	p	0,76	0,39	0,27	0,21	0,14	0,02	0,42	0,22	0,16	0,05	.	0,14
17-ОП	r	- 0,20	0,31	0,52	0,01	- 0,06	0,09	0,53	- 0,19	- 0,20	- 0,15	0,28	1,00
	p	0,28	0,10	0,003	0,97	0,77	0,65	0,003	0,32	0,30	0,43	0,14	.

Примітка. Для кореляційного аналізу використовували коефіцієнт Спірмана, статистично значимою вважали різницю при $p < 0,05$; r – коефіцієнт кореляції, p – рівень значимості; жовтим кольором позначено наявність статистично значимих відмінностей.

Подальший лінійний регресійний аналіз показав, що рівні ГЦ до лікування достовірно були пов'язані з рівнями прогестерону – $R^2_{adj} = 0,178$, $p = 0,012$. Низький показник Т вільного достовірно залежав від рівнів ЛГ та прогестерону ($R^2_{adj} = 0,556$, $p < 0,001$). Зниження ДГЕА-С достовірно залежало від ЛГ ($R^2_{adj} = 0,152$, $p = 0,019$), а рівні 17-ОП пов'язані з рівнями АТПО та пролактину ($R^2_{adj} = 0,367$, $p = 0,001$).

Узагальнену характеристику результатів анкетування показників ЖСД впродовж лікування у ІВ групі наведено в таблиці 4.4

Таблиця 4.4

Характеристика результатів анкетування ЖСД у пацієток ІВ групи у контрольні терміни

	Термін контролю	
--	------------------------	--

Показник, бали	До лікування	3 міс.	6 міс.	9 міс.	P- value
Бажання	2,4 (2,4; 2,55)	3,6 (3,5; 3,6)	4,8 (4,2; 5,2)	5,1 (4,8; 5,4)	< 0,001
Збудження	2,4 (2,4; 2,7)	3,6 (3,2; 3,6)	4,8 (4,8; 5,1)	5,1 (5,1; 5,4)	< 0,001
Змащення	2,4 (2,4; 2,7)	3,6 (3,0; 3,9)	5,1 (5,1; 6,0)	6,0 (6,0; 6,0)	< 0,001
Організм	1,6 (1,2; 1,6)	3,2 (3,2; 3,3)	4,8 (4,8; 5,6)	5,6 (5,6; 6,0)	< 0,001
Задоволення	0,8 (0,8; 1,6)	3,2 (3,2; 3,6)	4,8 (4,8; 4,8)	6,0 (4,8; 6,0)	< 0,001
Біль	1,6 (1,6; 2,0)	3,4 (3,2; 4,0)	6,0 (6,0; 6,0)	6,0 (6,0; 6,0)	< 0,001
FSFI	11,8 (11,2; 12,9)	20,5 (19,45; 22,05)	29,8 (29,7; 32,45)	33,8 (33,35; 34,2)	< 0,001

Примітка. Середні значення представлені медіаною (25%; 75%) – Me (QI; QIII); для множинного порівняння використовували критерій Фрідмана, статистично значимою вважали різницю при $p < 0,05$.

На фоні проведеного лікування в контрольні терміни відмічали статистично значиме підвищення балів за всіма категоріями анкетування ($p < 0,001$, критерій Фрідмана). Апостеріорний аналіз (критерій Вілкоксона з поправкою Бонферроні) показав поетапне статистично значиме збільшення балів у контрольні терміни спостереження по всім категоріям анкети: «Бажання» - до vs. 3 міс. $p = 0,042$, 3 міс. vs. 6 міс. $p = 0,001$, 6 міс. vs. 9 міс. $p = 0,658$; «Збудження» - до vs. 3 міс. $p = 0,042$, 3 міс.

vs. 6 міс. $p=0,002$, 6 міс. vs. 9 міс. $p=0,273$; «Змашення» - до vs. 3 міс. $p=0,042$, 3 міс. vs. 6 міс. $p=0,002$, 6 міс. vs. 9 міс. $p=0,273$; «Оргазм» - до vs. 3 міс. $p=0,042$, 3 міс. vs. 6 міс. $p=0,004$, 6 міс. vs. 9 міс. $p=0,075$; «Задоволення» - до vs. 3 міс. $p=0,042$, 3 міс. vs. 6 міс. $p=0,001$, 6 міс. vs. 9 міс. $p=0,431$; «Біль» - до vs. 3 міс. $p=0,042$, 3 міс. vs. 6 міс. $p<0,001$, 6 міс. vs. 9 міс. $p=1,0$; FSFI - до vs. 3 міс. $p=0,031$, 3 міс. vs. 6 міс. $p=0,008$, 6 міс. vs. 9 міс. $p=0,056$.

На початку лікування встановлено статистично значиму кореляцію (коефіцієнт Спірмана) між балами FSFI та рівнями ТТГ (помірний, обернений зв'язок, $r = -0,41$, $p=0,023$). Також виявлено статистично значимий кореляційний зв'язок між значеннями лабораторних показників та балами кожної категорії анкети ($p<0,05$): «Збудження» та прогестерон (помірний, прямий зв'язок, $r = 0,41$, $p=0,024$); «Оргазм» та вітамін Д (помірний, прямий зв'язок, $r = 0,41$, $p=0,01$), АТПО (помірний, обернений зв'язок, $r = -0,47$, $p=0,008$), ТТГ (слабкий, обернений зв'язок, $r = -0,38$, $p=0,038$), ДГЕА-С (помірний, обернений зв'язок, $r = -0,415$, $p=0,023$); «Біль» та ГЦ (помірний, обернений зв'язок, $r = -0,449$, $p=0,013$), ТТГ (помірний, обернений зв'язок, $r = -0,445$, $p=0,014$) (див. табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Кореляційні зв'язки між результатами анкетування (бали) та лабораторними показниками у жінок ІВ групи до початку лікування

Показник		Бажання	Збудження	Змашення	Оргазм	Задоволення	Біль	SFI
Вітамін Д		-	-	-	0,465	0,155	0,203	0,055
	r	0,087	0,239	0,106				
	p	0,648	0,203	0,579	0,01	0,414	0,281	0,772
ГЦ		-0,128	-0,199	-0,016	0,017	-0,035	-0,449	-0,27
	r							

	p	0,501	0,291	0,935	0,93	0,856	0,013	0,148
АТПО	r	-0,178	0,079	0,064	-0,472	-0,034	-0,043	-0,23
	p	0,346	0,68	0,737	0,008	0,858	0,819	0,219
ТТГ	r	-0,079	-0,01	0,172	-0,38	-0,105	-0,445	-0,41
	p	0,68	0,96	0,365	0,038	0,582	0,014	0,023
ФСГ	r	0,102	0,145	0,169	-0,115	-0,071	0,131	0,034
	p	0,59	0,444	0,372	0,547	0,711	0,489	0,859
ЛГ	r	0,197	0,108	0,006	0,178	-0,05	0,202	0,326
	p	0,297	0,57	0,975	0,347	0,793	0,286	0,079
Пролактин	r	0,009	0,087	0,36	-0,182	0,231	0,2	0,196
	p	0,961	0,48	0,05	0,335	0,219	0,29	0,299
Естрадіол	r	0,228	-0,067	-0,044	0,073	-0,116	0,055	0,222
	p	0,225	0,725	0,815	0,701	0,543	0,772	0,238

Прогестерон	r	0,142	0,41	0,008	-0,242	0,194	0,209	0,277
	p	0,454	0,024	0,967	0,197	0,303	0,269	0,139
Т вільний	r	-0,096	-0,124	-0,184	-0,058	0,139	-0,098	0,22
	p	0,615	0,515	0,331	0,761	0,465	0,607	0,253
ДГЕА-С	r	-0,346	0,257	0,262	-0,415	0,272	-0,151	0,21
	p	0,061	0,171	0,163	0,023	0,146	0,427	0,265
17-ОП	r	-0,362	-0,048	0,127	-0,333	0,04	-0,22	0,35
	p	0,049	0,801	0,504	0,072	0,835	0,243	0,055

Примітка. Для кореляційного аналізу використовували коефіцієнт Спірмана, статистично значимою вважали різницю при $p < 0,05$; r – коефіцієнт кореляції, p – рівень значимості; рожевим кольором позначено відсутність статистично значимих відмінностей.

Подальший лінійний регресійний аналіз статистично значимо не підтвердив наявність зв'язку між балами за категорію «Збудження» та рівнями прогестерону ($\text{adj}R^2 = 0,05$, $p = 0,122$), а також за «Біль» та ГЦ та ТТГ ($\text{adj}R^2 = 0,147$, $p = 0,083$ та $p = 0,91$ відповідно), за FSFI та ТТГ ($\text{adj}R^2 = 0,077$, $p = 0,075$). Однак, статистично значимо підтвердив зв'язок між категорією «Оргазм» з рівнями ТТГ ($\text{adj}R^2 = 0,188$, $p = 0,01$).

На 3-ому місяці від початку лікування встановлено кореляційний зв'язок між загальними балами анкетування, балами з кожної категорії анкети та майже з усіма значеннями лабораторних показників (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Кореляційні зв'язки між результатами анкетування (бали) та лабораторними показниками у жінок ІВ групи через 3 місяці початку лікування

Показник		Бажан -ня	Збуджен -ня	Змашен -ня	Ор- газм	Задово -лення	Біль	FSFI
Вітамін Д	r	0,51	0,531	0,38	0,412	0,246	0,392	0,361
	p	0,004	0,003	0,038	0,024	0,019	0,032	0,05
ГЦ	r	-0,598	-0,564	-0,536	-0,677	-0,612	-0,518	-0,61
	p	0,000	0,001	0,002	0,000	0,000	0,003	0,000
АТПО	r	-0,234	-0,341	-0,327	-0,543	-0,35	-0,559	-0,39
	p	0,212	0,065	0,078	0,002	0,058	0,001	0,033
ТТГ	r	-0,61	-0,474	-0,424	-0,448	-0,396	-0,38	-0,53
	p	0,000	0,008	0,019	0,013	0,03	0,039	0,003
ФСГ	r	0,43	0,657	0,67	0,648	0,386	0,631	0,621

	p	0,018	0,000	0,000	0,000	0,035	0,000	0,000
ЛГ	r	-0,024	0,017	0,004	-0,071	0,071	-0,114	-0,04
	p	0,899	0,927	0,983	0,708	0,707	0,549	0,826
Пролактин	r	-0,216	-0,208	-0,185	-0,322	-0,453	-0,234	-0,198
	p	0,251	0,271	0,328	0,083	0,012	0,214	0,295
Естрадіол	r	0,617	0,597	0,607	0,715	0,65	0,547	0,695
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,002	0,000
Прогестерон	r	0,109	0,081	-0,066	-0,192	-0,045	0,017	0,031
	p	0,565	0,67	0,728	0,309	0,812	0,931	0,869
Т вільний	r	0,482	0,426	0,424	0,328	0,342	0,458	0,564
	p	0,007	0,019	0,02	0,077	0,065	0,011	0,001
ДГЕА-С	r	0,625	0,628	0,645	0,52	0,511	0,44	0,638
	p	0,000	0,000	0,000	0,003	0,004	0,015	0,000

17-ОП	r	-0,375	-0,319	-0,284	-0,421	-0,382	-0,325	-0,35
	p	0,041	0,086	0,129	0,021	0,037	0,079	0,062

Примітка. Для кореляційного аналізу використовували коефіцієнт Спірмана, статистично значимою вважали різницю при $p < 0,05$; r – коефіцієнт кореляції, p – рівень значимості; рожевим кольором позначено відсутність статистично значимих відмінностей.

Так, через 3 місяці лікування зміни майже всіх лабораторних показників, крім ЛГ та прогестерону, статистично значимо корелювали із збільшенням балів за всіма категоріями. Зокрема, підвищення рівнів вітаміну Д, ФСГ, естрадіолу, Т вільного та ДГЕА-С корелювало з підвищенням балів за майже всіма категоріями опитувальника (рівні вітаміну Д статистично значимо не корелювали з балами за FSFI, рівні Т вільного статистично значимо не корелювали з балами за категорії «Оргазм» та «Задоволення»). Зменшення рівнів ТТГ та ГЦ статистично значимо корелювало зі збільшення балів за всіма категоріями опитувальника без виключення. Зниження рівнів пролактину та 17-ОП статистично значимо корелювало зі збільшенням балів за «Задоволення», а за «Оргазм» - зі зниженням 17-ОП.

Лінійний регресійний аналіз виявив, що через 3 місяці лікування на підвищення балів за категорію «Бажання» достовірно впливали зміни рівнів вітаміну Д, ДГЕА-С та ТТГ ($\text{adjR}^2 = 0,787$, $p < 0,001$), за категорію «Збудження» - рівнів ФСГ та естрадіолу ($\text{adjR}^2 = 0,656$, $p < 0,001$), за категорію «Змашення» - рівнів ФСГ та ДГЕА-С ($\text{adjR}^2 = 0,587$, $p < 0,001$), за категорію «Оргазм» - ФСГ та естрадіолу ($\text{adjR}^2 = 0,834$, $p < 0,001$), за категорію «Задоволення» - рівні вітаміну Д та ГЦ ($\text{adjR}^2 = 0,791$, $p < 0,001$), за категорію «Біль» - рівні ФСГ та естрадіолу ($\text{adjR}^2 =$

0,761, $p < 0,001$), за сумарні бали FSFI – естрадіолу, ФСГ та ДГЕА-С ($\text{adj}R^2 = 0,881$, $p < 0,001$).

Як видно з таблиці 4.6 через 6 місяців від початку лікування статистично значимі кореляції між більшістю лабораторних показників та балами за категоріями анкети. Виключеннями є рівні АТПО, зниження яких статистично значимо корелювали лише з балами за категорію «Біль» ($r = -0,508$, $p = 0,004$), та рівні ГЦ, які статистично значимо не корелюють з балами за категорію «Бажання» ($r = -0,35$, $p = 0,058$).

Таблиця 4.7

Кореляційні зв'язки між результатами анкетування (бали) та лабораторними показниками у жінок ІВ групи через 6 місяців від початку лікування

Показник		Бажання	Збудження	Змашення	Оргазм	Задоволення	Біль	FSFI
Вітамін Д	r	0,633	0,765	0,635	0,794	0,773	0,521	0,795
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,003	0,000
ГЦ	r	-0,35	-0,736	-0,613	-0,732	-0,686	-0,523	-0,69
	p	0,058	0,000	0,000	0,000	0,000	0,003	0,000
АТПО	r	-0,238	-0,304	-0,029	-0,206	-0,263	-0,508	-0,24
	p	0,205	0,102	0,877	0,275	0,16	0,004	0,211
ТТГ	r	-0,689	-0,786	-0,642	-0,737	-0,683	-0,516	-0,85

	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,003	0,000
ФСГ	r	0,688	0,782	0,631	0,774	0,707	0,524	0,85
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,003	0,000
ЛГ	r	0,588	0,72	0,532	0,713	0,637	0,523	0,74
	p	0,001	0,000	0,002	0,000	0,000	0,003	0,000
Пролактин	r	-0,526	-0,704	-0,623	-0,756	-0,634	-0,489	-0,68
	p	0,003	0,000	0,000	0,000	0,000	0,006	0,000
Естрадіол	r	0,703	0,812	0,636	0,732	0,679	0,521	0,897
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,003	0,000
Прогестерон	r	0,603	0,717	0,631	0,777	0,684	0,501	0,807
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,005	0,000
Т вільний	r	0,546	0,702	0,625	0,722	0,684	0,53	0,786
	p	0,002	0,000	0,000	0,000	0,000	0,003	0,000

ДГЕА-С	r	0,511	0,714	0,618	0,749	0,655	0,52	0,639
	p	0,004	0,000	0,000	0,000	0,000	0,003	0,000
17- ОП	r	-0,558	-0,677	-0,391	-0,516	-0,608	-0,485	-0,53
	p	0,001	0,000	0,033	0,003	0,000	0,007	0,003

Примітка. Для кореляційного аналізу використовували коефіцієнт Спірмана, статистично значимою вважали різницю при $p < 0,05$; r – коефіцієнт кореляції, p – рівень значимості.

Лінійний регресійний аналіз виявив, що бали за категорію «Бажання» достовірно корелювали лише зі значеннями ТТГ ($\text{adjR}^2 = 0,454$, $p < 0,001$), за категорією «Збудження» - тільки з естрадіолом ($\text{adjR}^2 = 0,608$, $p < 0,001$), за категорією «Змощення» - з естрадіолом, ГЦ, Т вільним та ФСГ ($\text{adjR}^2 = 0,830$, $p < 0,001$), за категорією «Організм» - з прогестероном, ДГЕА-С, ГЦ та Т вільним ($\text{adjR}^2 = 0,892$, $p < 0,001$), за категорією «Задоволення» - з вітаміном Д ($\text{adjR}^2 = 0,668$, $p < 0,001$), за категорією «Біль» - з вітаміном Д, естрадіолом, гомоцистеїном, Т вільним та ФСГ ($\text{adjR}^2 = 0,85$, $p < 0,001$) та за FSFI – з естрадіолом ($\text{adjR}^2 = 0,676$, $p < 0,001$).

При контрольному аналізі показників у 9-ти місячний термін відзначено статистично значимі кореляційні зв'язки виявлено між балами за «Бажання» та значеннями всіх лабораторних показників, крім пролактину ($r = -0,289$, $p = 0,122$), балами за «Збудження» - всіх крім АТПО ($r = -0,153$, $p = 0,42$) та 17-ОП ($r = -0,316$, $p = 0,089$), за FSFI – всіх крім АТПО ($r = -0,33$, $p = 0,078$). Бали за категорію «Біль» статистично значимо корелювали з усіма показниками ($p < 0,05$). Збільшення балів

за категорію «Змашення» статистично значимо корелювало з рівнями вітаміну Д, ГЦ, ТТГ, пролактину та Т вільного ($p<0,05$), за «Оргазм» - з вітаміну Д, ГЦ, ТТГ, ФСГ, прогестерону та Т вільного ($p<0,05$), за «Задоволення» - з ГЦ, ТТГ та пролактину ($p<0,05$) (таблиця 4.8).

Таблиця 4.8

Кореляційні зв'язки між результатами анкетування (бали) та лабораторними показниками у жінок ІВ групи через 9 місяців від початку лікування

Показник		Бажання	Збудження	Змашення	Оргазм	Задоволення	Біль	SFI
Вітамін Д	r	0,477	0,441	0,49	0,421	0,297	0,52	0,618
	p	0,008	0,015	0,006	0,02	0,111	0,003	0,000
ГЦ	r	-0,49	-0,492	-0,368	-0,474	-0,402	-0,529	-0,64
	p	0,006	0,006	0,045	0,008	0,028	0,003	0,000
АТПО	r	-0,544	-0,153	-0,061	-0,105	-0,007	-0,508	-0,33
	p	0,002	0,42	0,75	0,581	0,969	0,004	0,078
ТТГ	r	-0,467	-0,504	-0,431	-0,39	-0,374	-0,464	-0,71
	p	0,009	0,004	0,017	0,033	0,042	0,01	0,000
ФСГ	r	0,538	0,543	0,348	0,417	0,209	0,524	0,62

	p	0,002	0,002	0,059	0,022	0,268	0,003	0,000
ЛГ	r	0,441	0,535	0,281	0,236	0,186	0,524	0,555
	p	0,015	0,002	0,132	0,21	0,324	0,003	0,001
Пролактин	r	-0,289	-0,478	-0,387	-0,239	-0,383	-0,483	-0,47
	p	0,122	0,008	0,034	0,203	0,037	0,007	0,008
Естрадіол	r	0,48	0,393	0,275	0,275	0,3	0,521	0,571
	p	0,007	0,032	0,141	0,141	0,107	0,003	0,001
Прогестерон	r	0,382	0,471	0,3	0,394	0,284	0,457	0,644
	p	0,037	0,009	0,107	0,031	0,129	0,011	0,000
Т вільний	r	0,425	0,571	0,395	0,402	0,306	0,53	0,621
	p	0,019	0,001	0,031	0,028	0,1	0,003	0,000
ДГЕА-С	r	0,651	0,51	0,243	0,307	0,255	0,52	0,63
	p	0,000	0,004	0,195	0,099	0,174	0,003	0,000

17-ОП	r	-0,454	-0,316	-0,177	-0,289	-0,078	-0,505	-0,37
	p	0,012	0,089	0,349	0,121	0,681	0,004	0,042

Примітка. Для кореляційного аналізу використовували коефіцієнт Спірмана, статистично значимою вважали різницю при $p < 0,05$; r – коефіцієнт кореляції, p – рівень значимості; рожевим кольором позначено відсутність статистично значимих відмінностей.

Лінійний регресійний аналіз показав, що через 9 місяців терапії бали за категорію «Бажання» достовірно залежали від значень ДГЕА-С та АТПО ($\text{adjR}^2 = 0,652$, $p < 0,001$), за категорією «Збудження» - від ЛГ ($\text{adjR}^2 = 0,314$, $p = 0,001$), за категорією «Змашення» - від вітаміну Д ($\text{adjR}^2 = 0,155$, $p = 0,018$), за категорією «Оргазм» - від прогестерону ($\text{adjR}^2 = 0,19$, $p = 0,009$), за категорією «Задоволення» - від ГЦ ($\text{adjR}^2 = 0,305$, $p = 0,001$), за категорією «Біль» - від ГЦ, прогестерону, ЛГ ($\text{adjR}^2 = 0,817$, $p < 0,001$) та за FSFI – від ЛГ ($\text{adjR}^2 = 0,236$, $p = 0,004$).

Відповідно до даних літератури нормалізація жіночої сексуальної дисфункції спостерігається при FSFI > 26,5 балів. На 6 місяці на фоні консервативної терапії у пацієнток ІВ групи з гомозиготною мутацією ГЦ вдалось досягнути нормалізації ЖСД у 50,0% (n=2) пацієнток, з гетерозиготною мутацією – у 94,4 % (n=17) і у жінок без мутацій – у 100,0 % (n=17). На 9 місяці скоригувати прояви ЖСД вдалось у 100,0 % пацієнтів з гомозиготною мутацією та її відсутністю (рис. 24 та рис. 25).

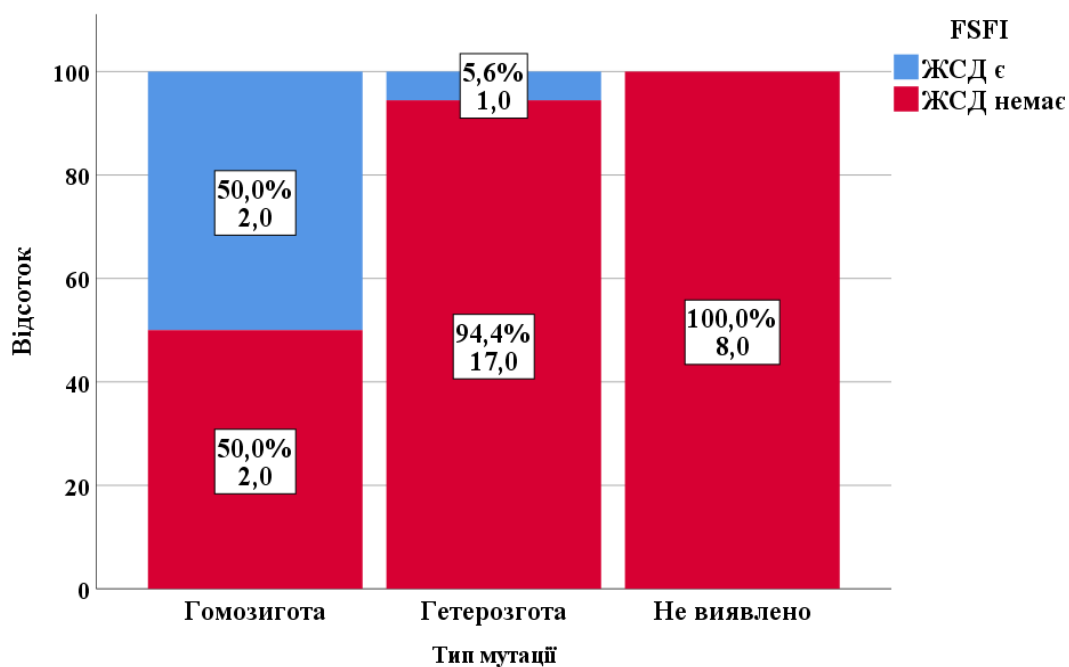


Рис. 24. Ефективність лікування ЖСД через 6 місяців у жінок групи ІВ в залежності від мутацій ГЦ

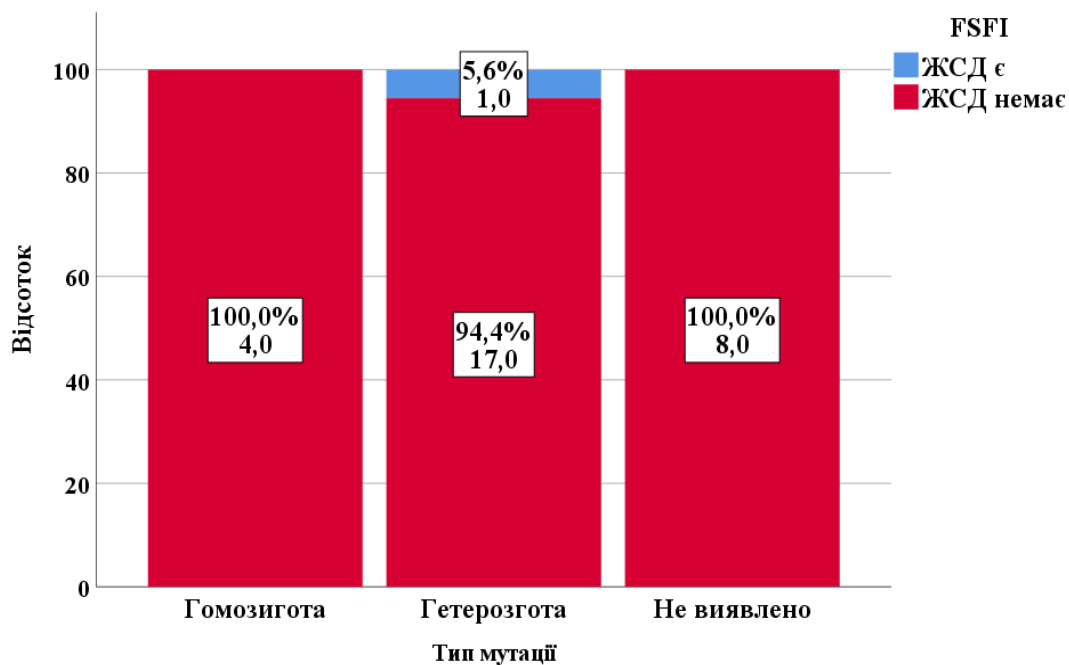


Рис. 25. Ефективність лікування ЖСД через 9 місяців у жінок групи ІВ в залежності від мутацій ГЦ

Бінарний логістичний регресійний аналіз показав, що нормалізація ЖСД у даної категорії пацієнток на 6 місці лікування достовірно була пов'язана з рівнями ГЦ, і не пов'язана з типом мутації ($R^2_{\text{Nagelkerke}} = 0,475$, $p=0,014$ для рівнів ГЦ та $p=0,505$ для типу мутації). Статистично значимого зв'язку між рівнем ГЦ та типом мутації на 9-ому місяці не виявлено ($p=0,826$ для рівнів ГЦ та $p=0,472$ для типу мутації).

Висновки.

За час динамічного спостереження в контрольні терміни відзначалося статистично достовірне поступове збільшення рівнів ДГЕА-С, Т вільного, естрадіолу, прогестерону, ФСГ, ЛГ та вітаміну Д ($p<0,001$) та зменшення - 17-ОП, пролактину, ТТГ, АТПО та гомоцистеїну (ГЦ) ($p<0,001$). Рівень АМГ був незмінним протягом всього часу спостереження ($p=1,0$).

Позитивна динаміка зростання рівня вітаміна Д відзначена з 6-го місяця лікування, з його нормалізацією у контрольний термін 9 міс у вже 93,3% ($n=28$). Така ж тенденція статистично достовірного зниження рівня гомоцистеїна відзначалася в контрольні терміни 6-9 міс. Мультиномінальний логістичний регресійний аналіз показав, що нормалізація ГЦ достовірно залежала від типу мутації ГЦ як на 6-ому місяці ($\text{pseudo } R^2_{\text{Nagelkerke}}=0,895$, $p<0,001$) так і на 9-ому місяці ($\text{pseudo } R^2_{\text{Nagelkerke}}=0,391$, $p=0,002$). Тобто, найкраще піддаються нормалізації рівнів ГЦ пацієнтки з відсутністю мутацій через 6 та 9 місяців лікування, а клінічно значимого покращення - з гомозиготним поліморфізмом фермента MTHFR.

Стосовно центральних гормонів гіпофіза: статистично значиме зниження частоти виявлення функціонально підвищених рівнів ТТГ вдалось досягнути в контрольний термін 6 місяців, зі збереженням даної тенденції до 9 місяця

спостереження. Статистично значимих змін рівня АТПО протягом всього часу спостереження, не виявлено, $p=1,0$. Рівень ФСГ виявив своє достовірне зростання у терміні 6 міс, без чіткої його динаміки в контрольний термін 9 міс. Показник ЛГ достовірно зріс на 6-ому місяці спостереження, а повна його нормалізація відзначилася на 9-ому місяці спостереження -100,0 % ($n=30$). Оптимізація рівня пролактину також фіксувалася на 6-ому місяці спостереження у 36,7 % ($n=11$) і на 9-ому їх частка збільшилась до 43,3% ($n=13$), $p=0,793$ (критерій МакНемара).

Стосовно яєчникових стероїдів: показники естрадіолу та прогестерону показали статистично доказову оптимізацію починаючи з 6 місяця спостереження, на 9-ому місяці частка їх нормальних значень у обстежених жінок ІВ групи вже становила 90,0 % ($n=27$) для естрадіолу і 40,0 % ($n=12$) для прогестерону.

Аналіз змін рівнів проандроєнових стероїдів продемонстрував наступні тенденції. Т вільний статистично значимо збільшився на 6-ому місяці, залишаючись без чіткої динаміки між 6 та 9 місяцями спостереження: (критерій Q Q Кокрана з поправкою Бонферроні): 3 міс vs 6 міс. $p<0,001$; 6 міс vs 9 міс. $p=1,0$. Показники ДГЕА-С не були нормалізовані протягом всього часу спостереження. При цьому статистично достовірна динаміка зростання цього показника відзначилася на 6-ому місяці спостереження до 70,0 % ($n=21$). Не зважаючи на проведене лікування до кінця терміну спостереження (9 місяць) у 60,0 % ($n=18$) пацієнтів все ж таки зберігалась недостатність ДГЕА-С vs 6 місяців – 30,0% ($n=9$), $p=0,038$ (критерій МакНемара).

Показник рівня 17-ОП: статистично значиме зростання відбулося в контрольний термін 3 міс., залишаючись без статистично значимих відмінностей протягом всього часу спостереження: до лікування vs 3 міс. $p=0,005$; 3 міс vs 6 міс., $p=0,209$; 6 міс. vs 9 міс. $p=1,0$, критерій Q Кокрана з поправкою Бонферроні.

Виявлені зміни досліджуваних показників вказують на тривалість часу лікування в подоланні дисгормонального тла жінок ІВ групи: не менше 6-9-ти місяців з необхідністю їх моніторингу кожні 3 місяці при настанні гестації.

Зміни гормонального тла протягом лікування відобразилися на показниках анкети ЖСД. Це супроводжувалося статистично значимими кореляційними зв'язками, що відзначалися через 6 місяців від початку лікування між більшістю лабораторних показників та балами за категоріями анкети. Виключеннями є рівні АТПО, зниження яких статистично значимо корелювали лише з балами за категорію «Біль» ($r = -0,508$, $p = 0,004$), та рівні ГЦ, які статистично значимо не корелюють з балами за категорію «Бажання» ($r = -0,35$, $p = 0,058$). Відсутність ознак ЖСД у жінок ІВ групи на 6 місці лікування достовірно була пов'язана зі значеннями рівня ГЦ, і не пов'язана з типом мутації (R^2 Nagelkerke = 0,475, $p = 0,014$ для рівнів ГЦ та $p = 0,505$ для типу мутації). Статистично значимого зв'язку між рівнем ГЦ та типом мутації на 9-ому місяці не виявлено ($p = 0,826$ для рівнів ГЦ та $p = 0,472$ для типу мутації).

Підвищення рівнів вітаміну Д, зниження рівня ГЦ, зростання показників ФСГ, естрадіолу, Т вільного та ДГЕА-С корелювало з підвищенням балів за майже всіма категоріями опитувальника ЖСД, та вказували на відсутність сексуальних дисфункцій на тлі проведеної терапії.

За темою розділу опубліковані наукові роботи:

1. [50] Семенюк ЛМ, ЮзванкоТЮ, Козачук ЄС. Чернуха ЛС, Крижановська ОІ. Вдосконалення методів діагностики розладів репродуктивного здоров'я у жінок раннього репродуктивного віку із сексуальною дисфункцією та гіпо-андрогенізмом. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2023;1(81): 13–19. DOI <http://doi.org/10.30978/CEES-2023-1-13>

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ПРОВЕДЕНОЇ ТЕРАПІЇ

5.1. Порівняння ІА та ІВ підгруп та групи контролю.

Ми провели порівняння отриманих результатів дослідження в контрольні терміни між собою та з показниками жінок контрольної групи. Встановлено, що в контрольні терміни значення вітаміну Д статистично значимо відрізнялись у групах дослідження (критерій Крускала-Воліса): до лікування - $p < 0,001$, через 3 місяці - $p < 0,001$, через 6 місяців - $p < 0,001$ та через 9 місяців - $p = 0,001$ (табл.3.1). При чому, рівні вітаміну Д між групами ІА та ІВ в зазначені терміни статистично значимо не відрізнялись (апостеріорні порівняння - апостеріорні порівняння - критерій Данна з поправкою Бонферроні): до лікування - $p=1,0$, через 3 місяці - $p = 0,34$, через 6 місяців - $p = 0,45$, через 9 місяців – $p = 0,099$. Показники ІА групи були статистично значимо нижчими порівняно з контрольною групою, а в ІВ групі через 9 місяців лікування рівні вітаміну Д статистично значимо не відрізнялись від здорових жінок (апостеріорні порівняння - критерій Данна з поправкою Бонферроні): до лікування - ІА vs. ІІ, $p < 0,001$; ІВ vs. ІІ, $p < 0,001$; через 3 місяці - ІА vs. ІІ, $p < 0,001$; ІВ vs. ІІ, $p < 0,001$; через 6 місяців - ІА vs. ІІ, $p < 0,001$; ІВ vs. ІІ, $p < 0,001$; через 9 місяців - ІА vs. ІІ, $p = 0,001$; ІВ vs. ІІ, $p = 0,089$.

Аналогічні результати отримали при порівнянні значень ГЦ в групах дослідження. Так, рівні ГЦ у терміни до лікування – 9 місяців статистично значимо відрізнялись (критерій Крускала-Воліса): $p < 0,001$, через 3 місяці - $p < 0,001$, через 6 місяців – $p < 0,001$, через 9 місяців - $p = 0,012$ (табл. 5.1).

Подальший апостеріорний аналіз (критерій Данна з поправкою Бонферроні) показав, що статистично значимої різниці між ІА та ІВ групами за значеннями ГЦ не виявлено: до лікування - $p = 1,0$; через 3 місяці – $p = 1,0$; через 6 місяців – $p = 1,0$; через 9 місяців - $p = 1,0$. Також виявлено, що групи ІА та ІВ мали статистично

значимо вищі значення ГЦ порівняно з контрольною групою: до лікування - IA vs. II, $p < 0,001$; IB vs. II, $p < 0,001$; через 3 місяці - IA vs. II, $p < 0,001$; IB vs. II, $p < 0,001$; через 6 місяців - IA vs. II, $p < 0,001$; IB vs. II, $p < 0,001$; через 9 місяців - IA vs. II, $p = 0,009$. Виключення становить значення ГЦ в IB групі через 9 місяців, який статистично значимо не відрізнявся від контрольної групи - IB vs. II, $p = 0,15$.

Таблиця 5.1

Динаміка змін значень вітаміну Д та гомоцистеїну у контрольні терміни у жінок груп дослідження

Показник	Термін	I група – основна n=100		II група - контрольна n=30	P-value
		IA n=70	IB n=30		
Вітамін Д, нмоль/л	До лікування	21,3 (17,6; 25,2)	21,3 (17,6; 25,1)	93,7 (89,3; 100,2)	<0,001
	3 міс.	37,6 (32,5; 54,8)	44,9 (43,7; 46,0)		<0,001
	6 міс.	65,2 (45,1; 83,5)	71,4 (68,13; 79,90)		<0,001
	9 міс.	85,3 (78,3; 94,8)	89,4 (87,60; 99,00)		0,001
Гомоцистеїн, мкмоль/л	До лікування	11,5 (10,6; 13,4)	11,3 (10,5; 11,8)	5,5 (5,4; 5,8)	<0,001
	3 міс.	8,5 (7,6; 13,3)	8,6 (8,1; 9,0)		<0,001
	6 міс.	6,6 (5,8; 9,4)	6,9 (6,18; 7,20)		<0,001

	9 міс.	6,1 (5,4; 6,8)	5,9 (5,50; 6,10)		0,012*
--	--------	-------------------	---------------------	--	--------

Примітка. середні значення представлені медіаною (25%; 75%) – Me (QI; QIII); для множинного порівняння використовували критерій Крускала-Воліса, статистично значимою вважали різницю при $p < 0,05$. * - різниця статистично не значима.

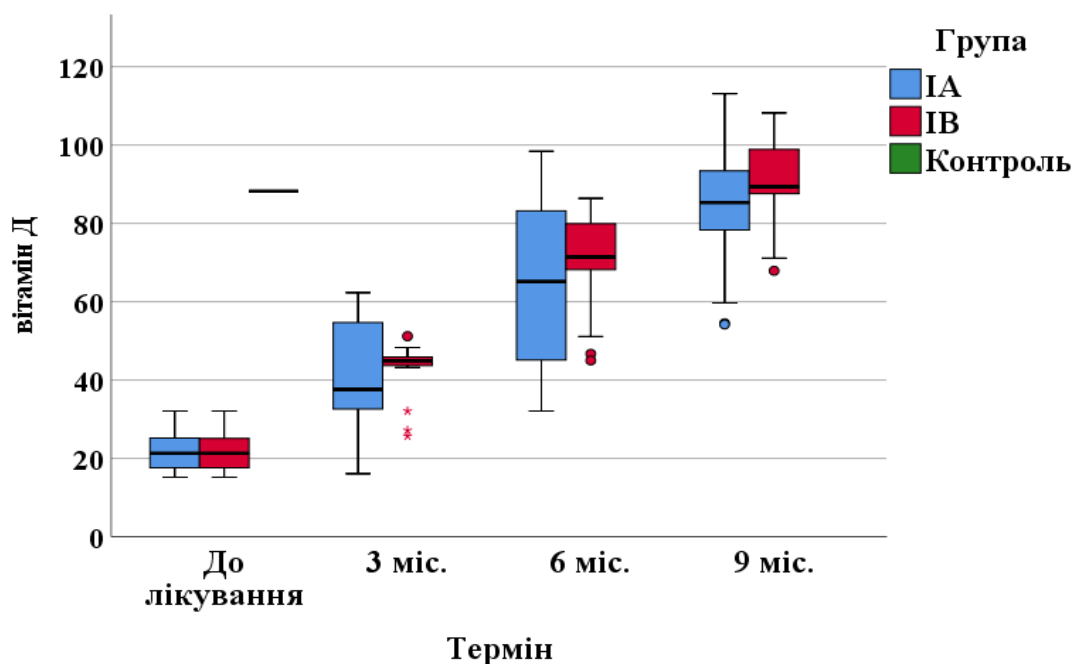


Рис. 26. Порівняння медіан значень вітаміну Д між групами дослідження в залежності від терміну спостереження

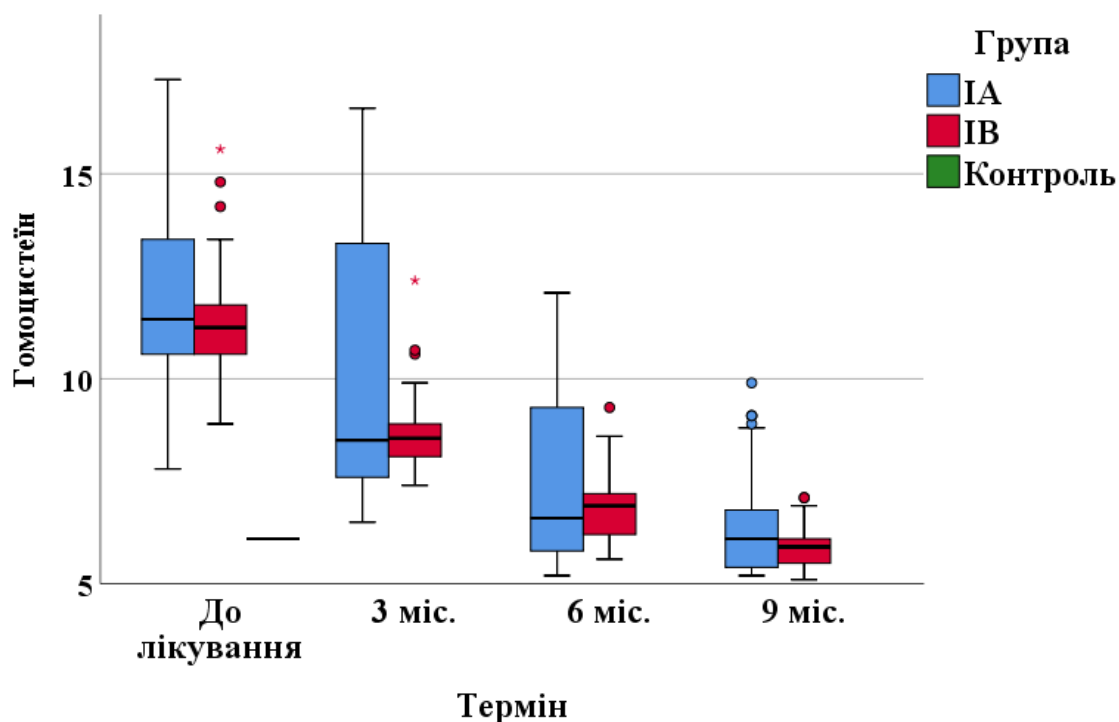


Рис. 27. Порівняння медіан значень гомоцистеїну між групами дослідження в залежності від терміну спостереження

При аналізі рівнів тиреоїдних гормонів встановлено, що групи статистично значимо відрізнялись за значеннями ТТГ та АТПО на рівні значимості $p < 0,001$ (критерій Крускала-Воліса) (табл.5.2).

Таблиця 5.2

Динаміка змін значень тиреотропного гормону (ТТГ) та антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТПО) у жінок груп дослідження

Показник	Термін	І група – основна n=100		II група - контрольна n=30	P-value
		IA n=70	IB n=30		
ТТГ, мкОд/мл	До лікування	3,6 (3,1; 4,1)	3,8 (3,1; 3,95)	1,7 (1,4; 1,9)	<0,001

	3 міс.	3,1 (2,6; 3,2)	3,1 (2,8; 3,2)		<0,001
	6 міс.	2,7 (2,3; 3,1)	2,3 (1,90; 2,53)		<0,001
	9 міс.	2,5 (2,1; 2,6)	2,2 (1,85; 2,50)		<0,001
АТПО, МО/мл	До лікування	95,0 (56,0; 100,0)	95,0 (64,9; 100,0)	0,0 (0,0; 0,0)	<0,001
	3 міс.	73,5 (56,0; 94,3)	81,5 (56,0; 91,0)		<0,001
	6 міс.	73,5 (56,0;94,3)	81,5 (56,00; 91,00)		<0,001
	9 міс.	73,5 (56,0;94,3)	81,5 (56,00; 91,00)		<0,001

***Примітка.** середні значення представлені медіаною (25%; 75%) – Me (QI; QIII); для множинного порівняння використовували критерій Крускала-Воліса, статистично значимою вважали різницю при $p < 0,05$.*

Апостеріорні порівняння (критерій Данна з поправкою Бонферроні) виявили, що значення ТТГ статистично значимо не відрізнялись між групами ІА та ІВ до та через 3 місяці лікування ($p=1,0$ та $p=1,0$), але через 6 та 9 місяців лікування його значення були статистично значимо більшими в групі ІА порівняно з групою ІВ ($p=0,006$ та $p=0,018$). Рівні ТТГ в групі ІА та в групі ІВ були статистично значимо вищими порівняно з контрольною групою в продовж всього періоду спостереження на рівні значимості $p < 0,001$.

Значення АТПО статистично значимо не відрізнялись в групах ІА та ІВ у контрольні терміни (апостеріорні порівняння - критерій Данна з поправкою

Бонферроні): до лікування - $p = 1,0$; через 3 місяці – $p = 1,0$; через 6 місяців – $p = 1,0$; через 9 місяців - $p = 1,0$. У порівнянні з групою контролю значення даного показника в групах ІА та ІВ були статистично значимо вищими: ІА vs. П, $p < 0,001$; ІВ vs. П, $p < 0,001$; через 3 місяці - ІА vs. П, $p < 0,001$; ІВ vs. П, $p < 0,001$; через 6 місяців - ІА vs. П, $p < 0,001$; ІВ vs. П, $p < 0,001$; через 9 місяців - ІА vs. П, $p < 0,001$.

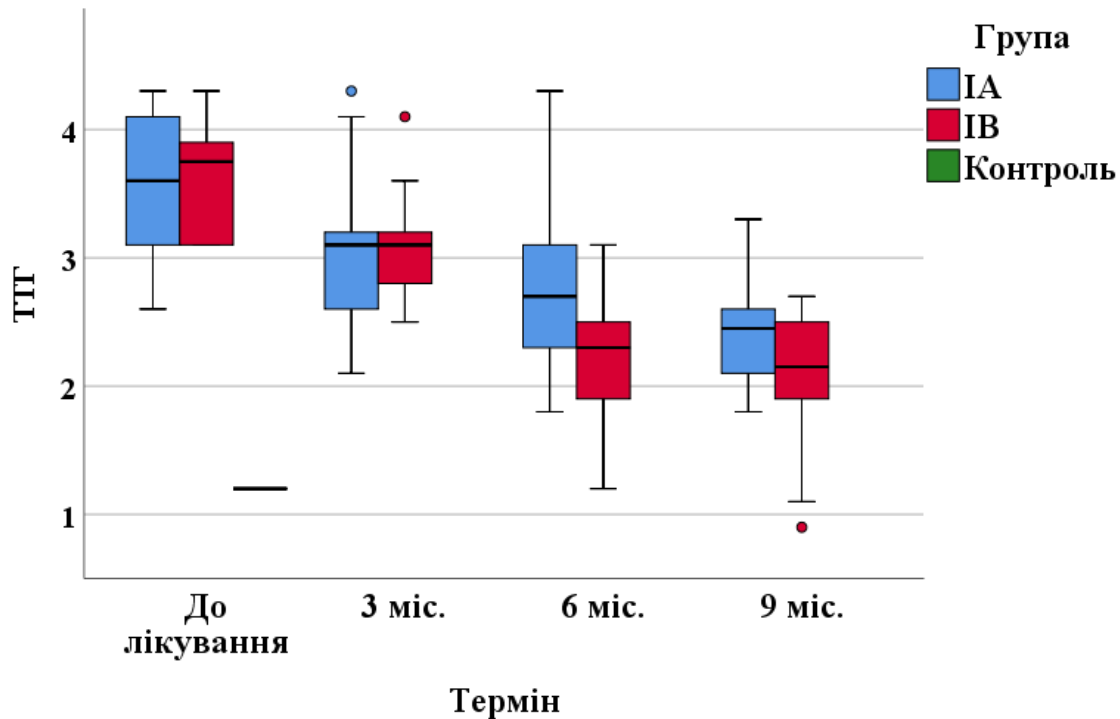


Рис. 28. Порівняння медіан значень ТТГ між групами дослідження в залежності від терміну спостереження.

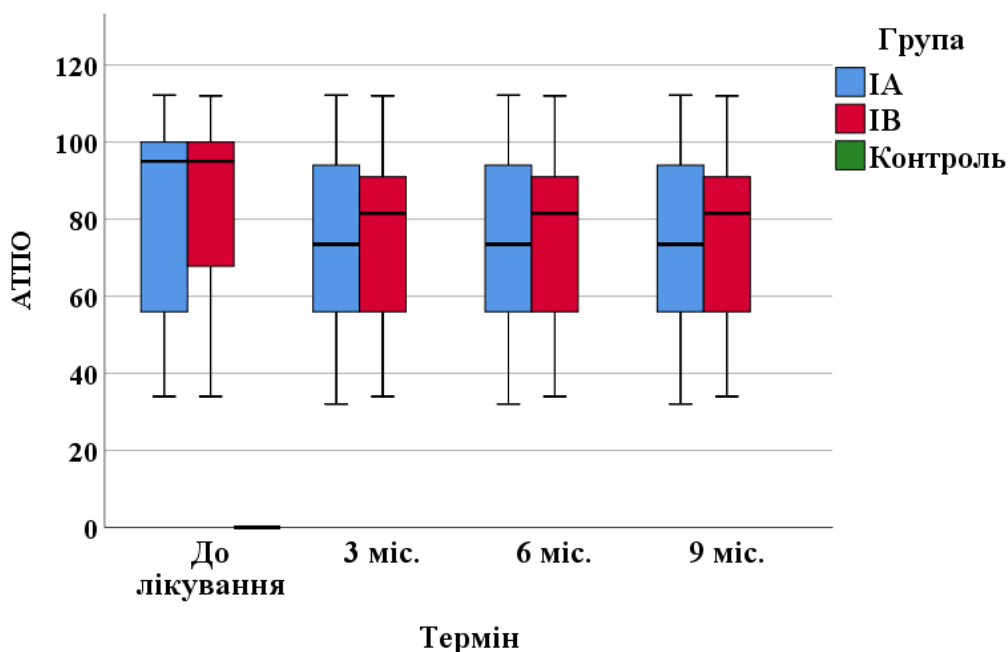


Рис. 29. Порівняння медіан значень АТПО між групами дослідження в залежності від терміну спостереження

Середні значення ФСГ та ЛГ статистично відрізнялись в групах дослідження (ІА, ІВ та контрольна група) протягом всього періоду спостереження, а пролактину лише до лікування та через 3 місяці лікування, на рівні значимості $p < 0,001$ (критерій Крускала-Воліса) (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Динаміка змін значень пептидних гормонів гіпофіза у жінок груп дослідження

Показник	Термін	І група – основна n=100		II група - контрольна n=30	P-value
		IA n=70	IB n=30		
ФСГ, Од/л	До лікування	4,8 (4,2; 5,1)	4,2 (4,1; 4,6)	8,2 (7,9; 8,5)	<0,001
	3 міс.	5,4	5,2		<0,001

		(5,1; 5,6)	(5,1; 5,3)		
	6 міс.	5,8 (5,2; 6,95)	6,6 (6,40; 6,90)		<0,001
	9 міс.	7,1 (6,7; 7,5)	6,6 (6,50; 7,13)		<0,001
ЛГ, Од/л	До лікування	4,2 (4,1; 4,4)	4,3 (3,9; 4,5)	7,8 (7,2; 8,1)	<0,001
	3 міс.	4,6 (4,3; 5,1)	4,3 (4,2; 4,6)		<0,001
	6 міс.	5,1 (4,7; 6,2)	5,9 (5,10; 6,13)		<0,001
	9 міс.	6,3 (5,9; 6,9)	6,1 (5,90; 6,95)		<0,001
Пролактин, нг/мл	До лікування	22,3ТТГ (21,2; 23,3)	21,9 (21,2; 23,1)	11,20 (10,1; 12,1)	<0,001
	3 міс.	16,5 (13,9; 18,1)	14,6 (14,2; 15,4)		<0,001
	6 міс.	13,1 (10,1; 14,1)	12,0 (9,85; 12,80)		0,053*
	9 міс.	12,1 (10,1; 12,8)	11,3 (9,70; 12,10)		0,151*

Примітка. середні значення представлені медіаною (25%; 75%) – Me (QI; QIII); для множинного порівняння використовували критерій Крускала-Воліса, статистично значимою вважали різницю при $p < 0,05$. * - різниця статистично не значима.

Апостеріорний аналіз (критерій Данна з поправкою Бонферроні) виявив, що до лікування значення ФСГ були статистично значимо вищими в групі ІА vs. ІВ, $p=0,031$, але статистично значимо не відрізнялись через 3, 6 та 9 місяців лікування – $p=0,24$, $p=0,304$ та $p=0,144$ відповідно. Статистично значимої різниці значень ЛГ між даними групами не виявлено: до лікування - $p=1,0$, через 3 місяці - $p=0,75$, через 6 місяців - $p=0,707$ та через 9 місяців - $p=1,0$. Значення пролактину в групах ІА та ІВ статистично значимо не відрізнялись протягом всього періоду спостереження: до лікування - $p=1,0$, через 3 місяці - $p=0,601$. Однак, при порівнянні з групою контролю значення ФСГ, ЛГ були статистично значимо нижчими в групі ІА та групі ІВ, а пролактину – вищими лише до лікування та через 3 міс. на рівні значимості $p < 0,001$. Через 6 та 9 місяців лікування значення пролактину в групах дослідження статистично значимо не відрізнялись, $p=0,053$ та $p=0,151$ відповідно (критерій Крускала-Воліса).

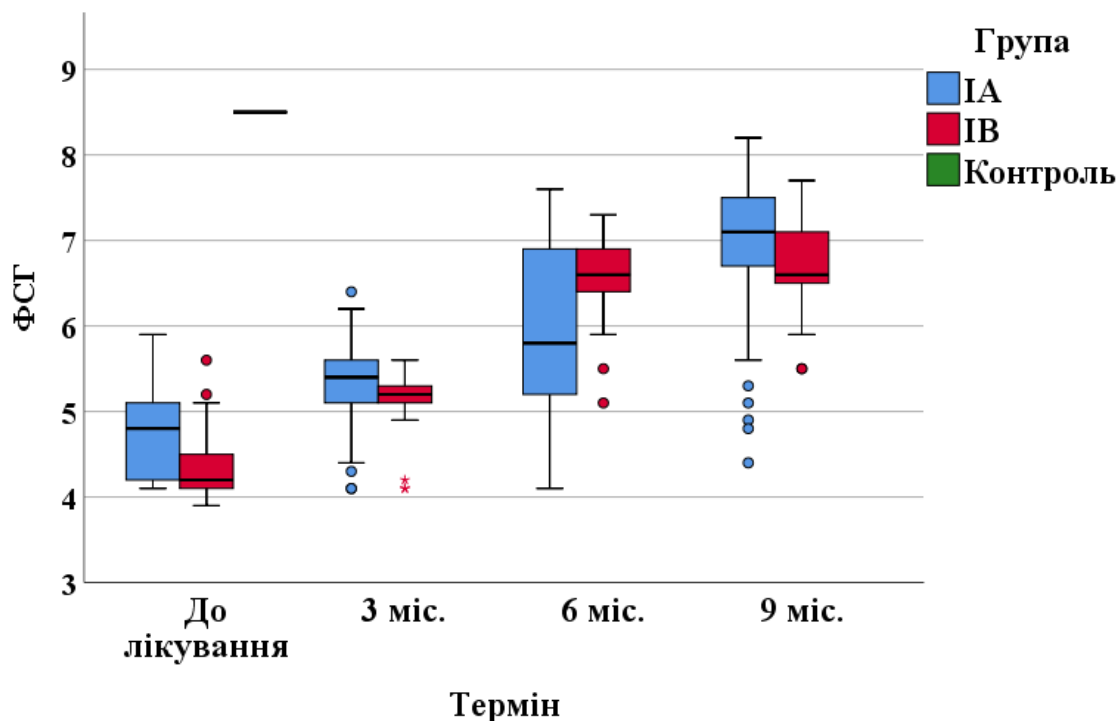


Рис. 30. Порівняння медіан значень ФСГ між групами дослідження в залежності від терміну спостереження

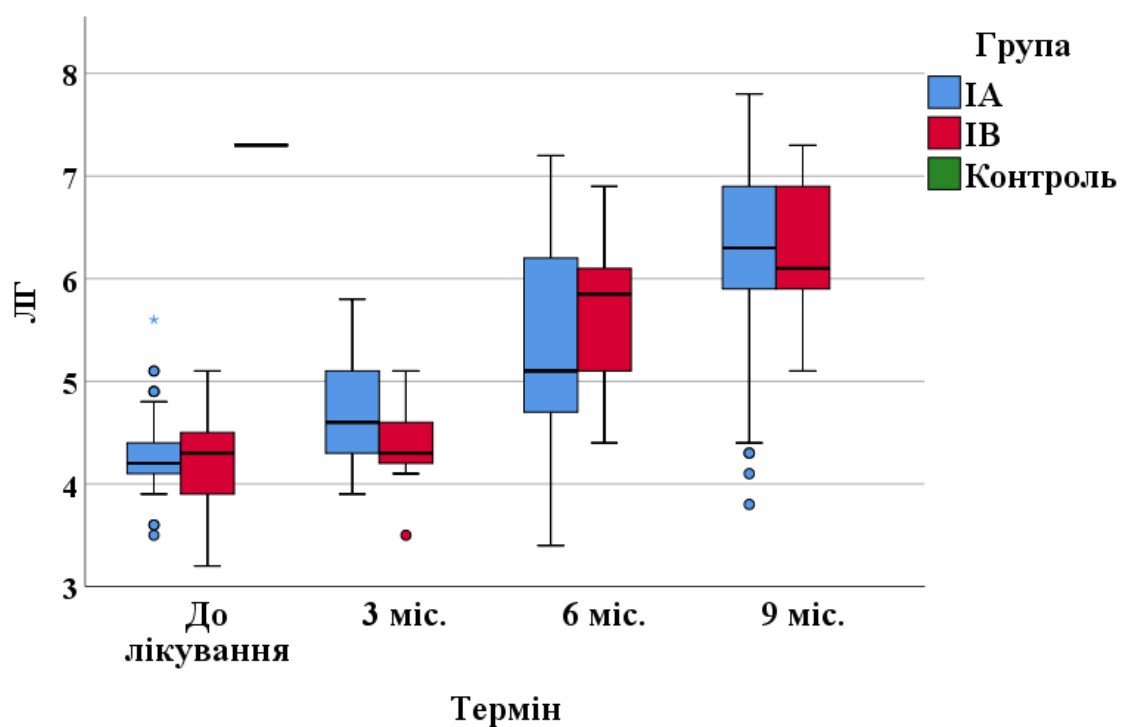


Рис. 31. Порівняння медіан значень ЛГ між групами дослідження в залежності від терміну спостереження

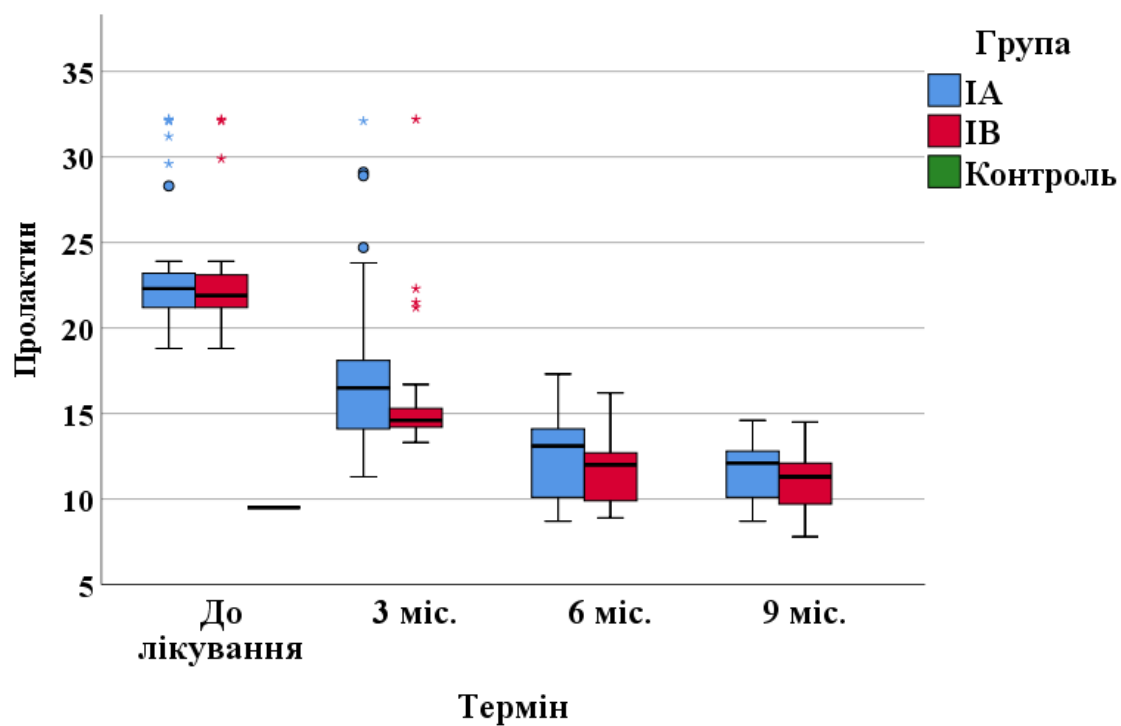


Рис. 32. Порівняння медіан значень пролактину між групами дослідження в залежності від терміну спостереження

Статистично значимих відмінностей за значеннями АМГ в групах дослідження продовж всього періоду лікування не виявлено (критерій Крускала-Воліса, $p > 0,05$). Проте, групи статистично значимо відрізнялись за значеннями естрадіолу та прогестерону на рівні значимості (критерій Крускала-Воліса) $p < 0,001$ (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Динаміка змін яєчникового стероїдогенезу у жінок груп дослідження

Показник	Термін	І група – основна n=100		ІІ група - контрольна n=30	P-value
		ІА n=70	ІВ n=30		
АМГ, МО/мл	До лікування	1,9 (1,8; 2,2)	2,2 (1,8; 2,2)	2,2 (1,8; 2,2)	0,224 *
	3 міс.	1,9 (1,81; 2,21)	2,2 (1,8; 2,2)		0,164 *
	6 міс.	1,9 (1,82; 2,23)	2,2 (1,8; 2,23)		0,164 *
	9 міс.	1,9 (1,84; 2,24)	2,2 (1,80; 2,23)		0,220 *
Естрадіол, пкг/мл	До лікування	47,6 (45,3; 51,2)	46,9 (44,9; 48,6)	92,2 (89,4; 98,3)	<0,001
	3 міс.	55,8 (49,3; 59,4)	53,8 (49,2; 56,9)		<0,001
	6 міс.	64,2	65,2		<0,001

		(52,6; 88,9)	(63,28;80,98)		
	9 міс.	79,9 (77,5; 90,5)	89,9 (79,65; 92,65)		<0,001
Прогестерон, нг/мл	До лікування	0,23 (0,21; 0,23)	0,23 (0,21; 0,23)	0,34 (0,34; 0,42)	<0,001
	3 міс.	0,23 (0,23;0,25)	0,23 (0,23; 0,24)		<0,001
	6 міс.	0,27 (0,23; 0,34)	0,26 (0,25; 0,31)		<0,001
	9 міс.	0,31 (0,27; 0,36)	0,26 (0,25;0,31)		<0,001

***Примітка.** середні значення представлені медіаною (25%; 75%) – Me (QI; QIII); для множинного порівняння використовували критерій Крускала-Воліса, статистично значимою вважали різницю при $p < 0,05$. * - різниця статистично не значима.*

Апостеріорні порівняння (критерій Данна з поправкою Бонферроні) виявили, що групи ІА та ІВ статистично значимо відрізнялись лише за значеннями прогестерону на 9 місяці, який був вищим в групі ІА vs. ІВ, $p = 0,002$. За естрадіолом в період «до лікування – 9 місяці» та прогестероном «до лікування – 6 місяців» статистично значимої різниці не відмічали: до лікування - $p = 0,336$ та $p = 1,0$, через 3 місяці - $p = 0,97$ та $p = 1,0$, через 6 місяців - $p = 1,0$ та $p = 1,0$, через 9 місяців - $p = 0,075$ та $p = 0,002$ відповідно. При порівнянні значень естрадіолу та прогестерону в групі ІА проти групи контроль, встановлено, що в групі ІА їх значення були статистично значимо нижчими, ніж в групі контролю впродовж всього періоду спостереження на рівні значимості $p < 0,001$. У групі ІВ значення естрогену були статистично значимо нижчими порівняно з контрольною групою в усі контрольні

терміни ($p < 0,001$), крім 9-го місяця, де статистично значимої різниці не відмічали ($p = 1,0$). Значення прогестерону в групі ІВ були статистично значимо нижчими, ніж його рівні у контрольній групі починаючи з «до лікування» і закінчуючи «9 місяць», $p < 0,001$.

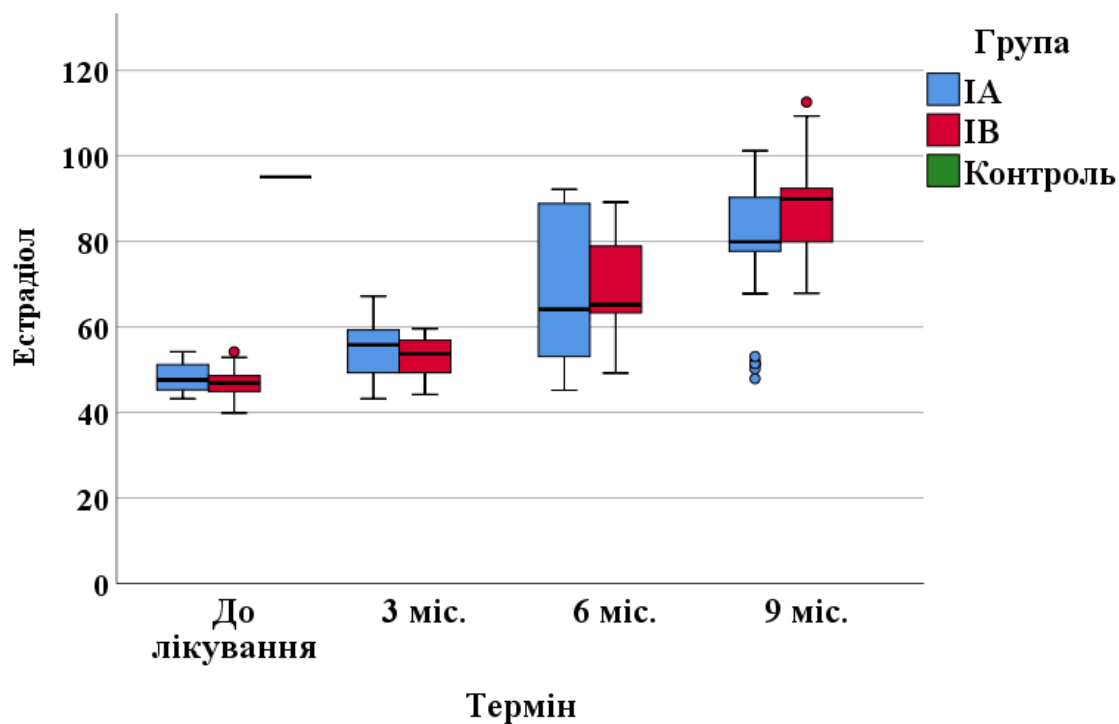


Рис. 32. Порівняння медіан значень естрадіолу між групами дослідження в залежності від терміну спостереження

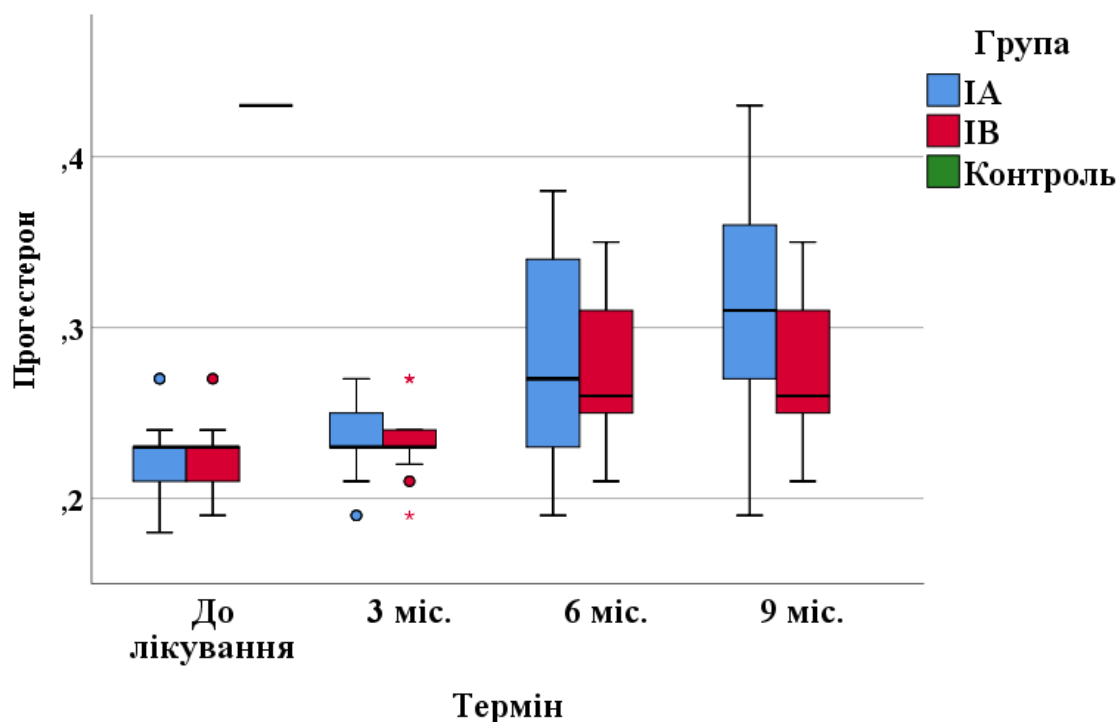


Рис. 33. Порівняння медіан значень прогестерону між групами дослідження в залежності від терміну спостереження

Як видно з таблиці 5.5, групи дослідження мали статистично значимі відмінності за концентраціями Т вільного та ДГЕА-С до та протягом всього періоду лікування, $p < 0,001$ (критерій Крускала-Воліса). Значення 17-ОП мали статистично значимі відмінності між групами в період «до лікування – 6 місяців» (критерій Крускала-Воліса, $p < 0,001$) і не відрізнялись через 9 місяців лікування (критерій Крускала-Воліса, $p = 0,144$).

Таблиця 5.5

Динаміка змін проандрогенного стероїдогенезу у жінок груп дослідження

Показник	Термін	І група – основна n=100		II група - контрольна n=30	P-value
		IA n=70	IB n=30		

Т вільн, мкг/дл	До лікування	1,1 (0,9; 1,2)	0,9 (0,9; 1,1)	3,1 (2,9; 3,3)	<0,001
	3 міс.	1,5 (1,3; 1,6)	1,3 (1,2; 1,4)		<0,001
	6 міс.	1,7 (1,4; 2,4)	1,7 (1,60; 2,13)		<0,001
	9 міс.	1,9 (1,7; 2,4)	1,7 (1,60; 2,13)		<0,001
ДГЕА-С, мкг/дл	До лікування	59,1 (53,8; 65,98)	53,5 (41,1; 65,8)	345,9 (309,1; 401,9)	<0,001
	3 міс.	65,7 (58,8; 115,2)	64,6 (56,9; 76,7)		<0,001
	6 міс.	108,9 (66,7;235,0)	114,4 (108,80; 181,53)		<0,001
	9 міс.	187,8 (167,9;235,0)	202,3 (178,73; 282,40)		<0,001
17-ОП, нг/мл	До лікування	0,95 (0,89; 1,1)	0,95 (0,89; 1,1)	0,78 (0,67; 0,82)	<0,001
	3 міс.	0,88 (0,79; 0,92)	0,8 (0,8; 0,9)		<0,001
	6 міс.	0,8 (0,76; 0,9)	0,79 (0,76;0,80)		0,002
	9 міс.	0,8 (0,76;0,81)	0,78 (0,76; 0,80)		0,144*

Примітка. середні значення представлені медіаною (25%; 75%) – Me (QI; QIII); для множинного порівняння використовували критерій Крускала-Воліса, статистично значимою вважали різницю при $p < 0,05$. * - різниця статистично не значима.

Подальший апостеріорний аналіз (критерій Данна з поправкою Бонферроні) показав відсутність статистично значимої різниці між ІА та ІВ групами за значеннями ДГЕА-С та 17-ОП у контрольні терміни: до лікування - $p = 0,312$ та $p = 1,0$, через 3 місяці - $p = 0,987$ та $p = 1,0$, через 6 місяців - $p = 1,0$ та $p = 0,253$, через 9 місяців - $p = 0,68$ для ДГЕА-С. Вказані групи статистично значимо відрізнялись лише за концентраціями Т вільного через 3 місяці лікування ($IA > IB$, $p = 0,045$). В інші контрольні терміни статистично значимих відмінностей за значеннями Т вільного між групами ІА та ІВ не виявлено: до лікування - $p = 0,332$, через 6 місяців - $p = 0,960$, через 9 місяців - $p = 0,849$. У групах ІА та ІВ значення Т вільного та ДГЕА-С були статистично значимо нижчими порівняно з групою контролю протягом всього періоду спостереження на рівні значимості $p < 0,001$. Рівні 17-ОП в групі ІА були статистично значимо вищими, ніж в групі контролю в період «до лікування - 6 місяців», однак не відрізнялись на 9-ому місяці лікування: до лікування - $p < 0,001$, 3 місяці – $p < 0,001$, 6 місяців – $p = 0,002$ та 9 місяців – $p = 0,062$. У групі ІВ значення 17-ОП були статистично значимо вищими ніж в групі контролю в період «до лікування - 3 місяців» і не відрізнялись на 6-ому та 9-ому місяці спостереження: до лікування - $p < 0,001$, 3 місяці – $p = 0,011$, 6 місяців – $p = 0,434$ та 9 місяців – $p = 0,265$.

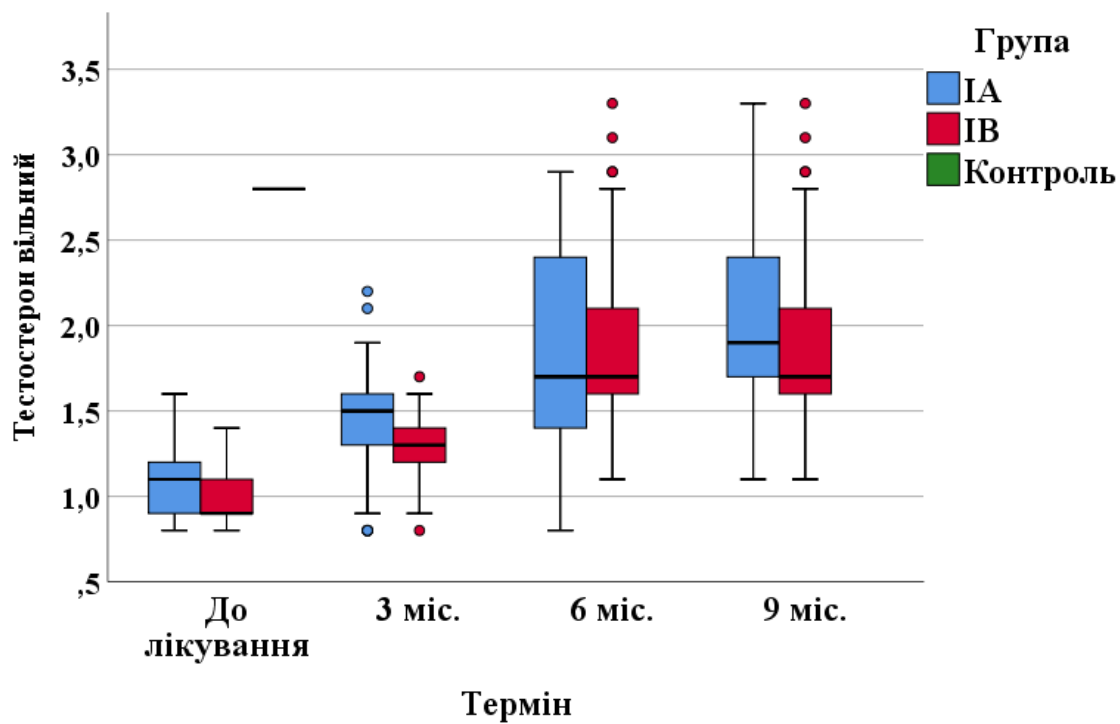


Рис. 34. Порівняння медіан значень вільного тестостерону між групами дослідження в залежності від терміну спостереження

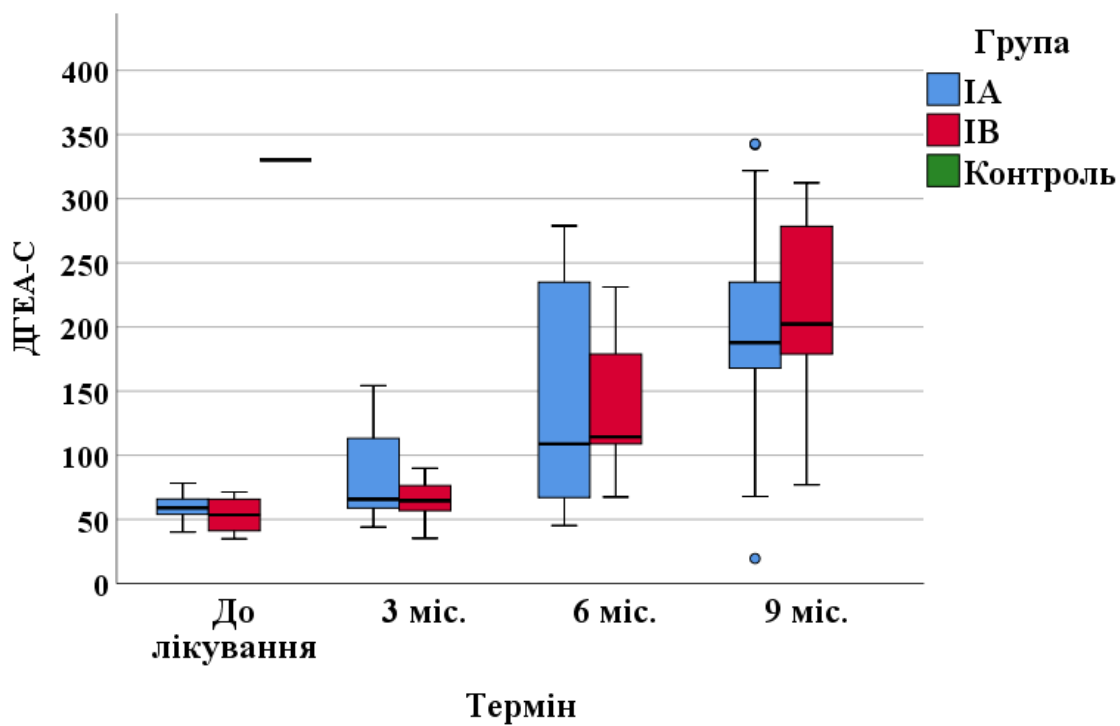


Рис. 35. Порівняння медіан значень ДГЕА-С між групами дослідження в залежності від терміну спостереження

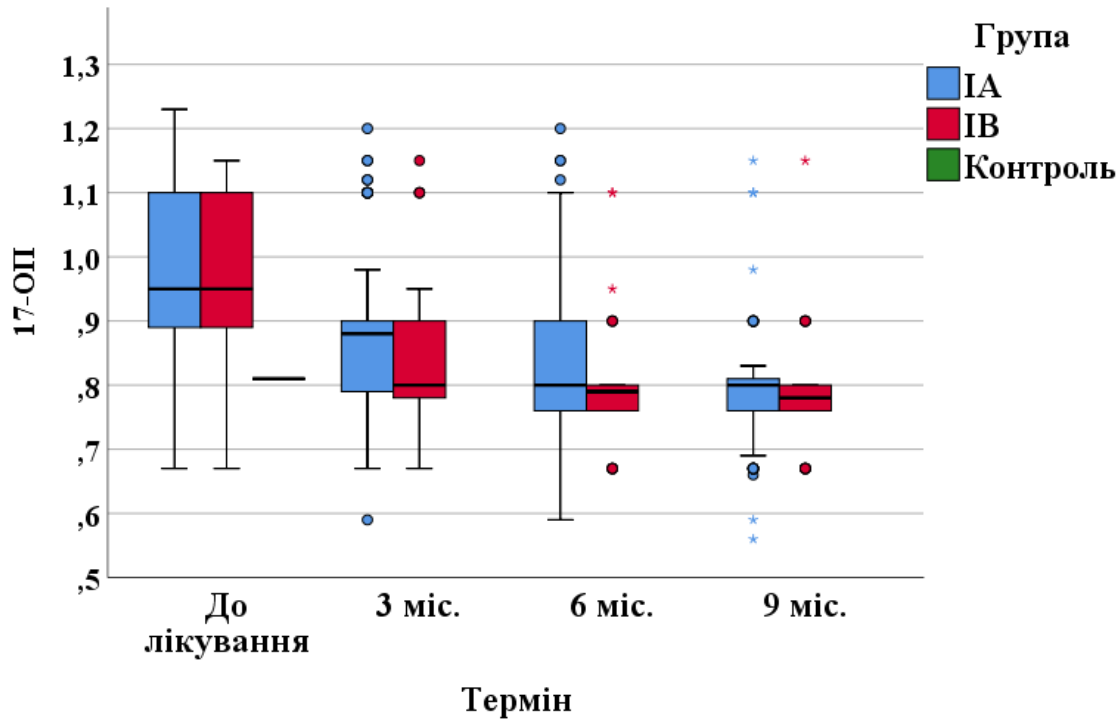


Рис. 36. Порівняння медіан значень 17-ОП між групами дослідження в залежності від терміну спостереження

У подальшому аналіз лабораторних показників здійснювали шляхом порівняння їх рівнів, які класифікували, в залежності від діапазону значень для кожного окремого показника, як «дефіцит», «недостатність», «підвищення», «зниження», «норма» та «оптимальний рівень».

Нами встановлено, що в динаміці на тлі лікування в обох групах характерним було зменшення частоти патологічних рівнів, таких як «дефіцит», «недостатність», «підвищення» або «зниження», досліджуваних показників за рахунок їх нормалізації або покращення (рис. 37- 48).

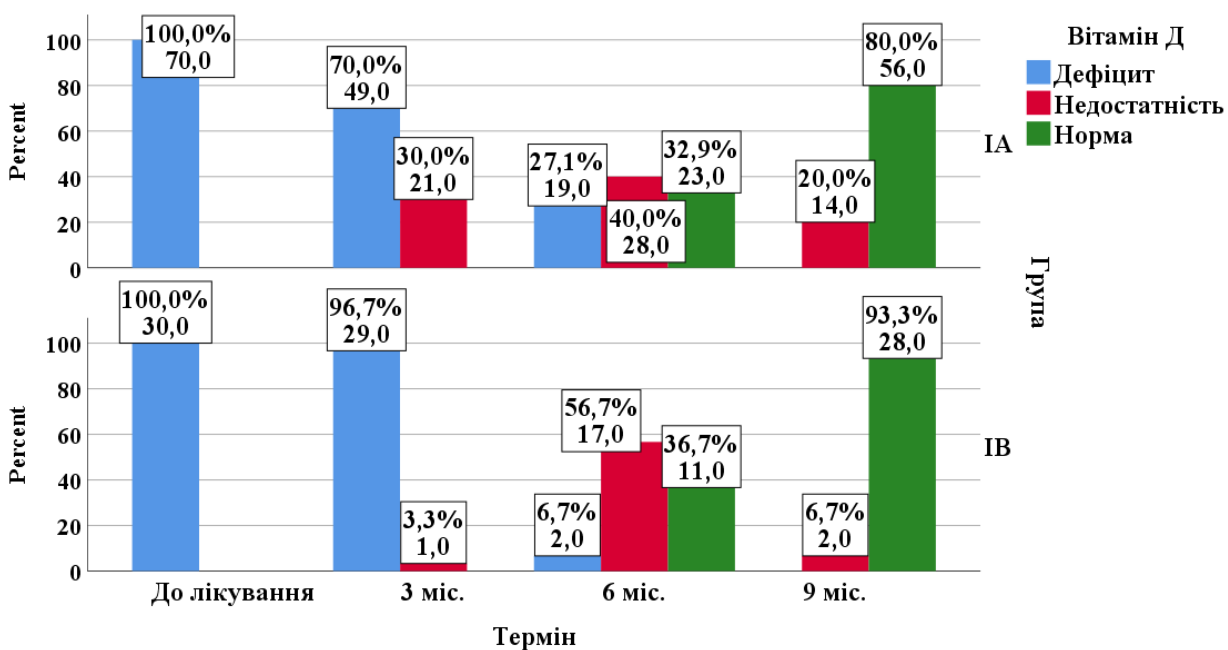


Рис. 37. Динаміка змін рівнів вітаміну Д в групах IA та IB впродовж лікування.

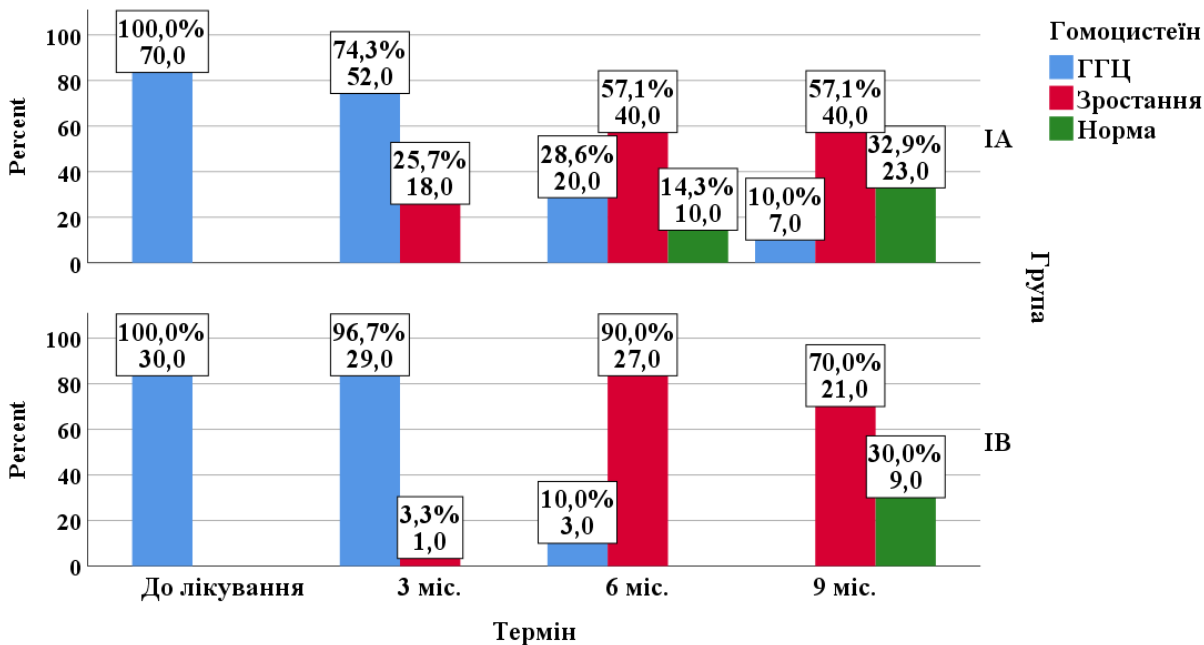


Рис. 38. Динаміка змін рівнів гомоцистеїну в групах IA та IB впродовж лікування

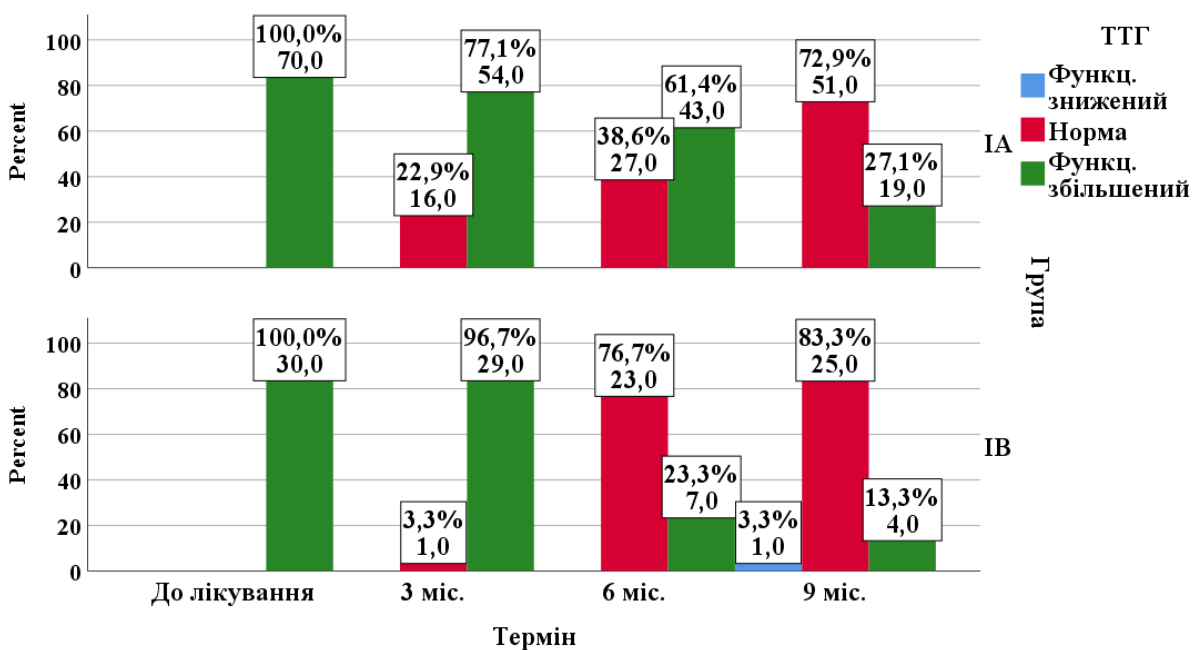


Рис. 39. Динаміка змін рівнів ТТГ в групах IA та IB впродовж лікування

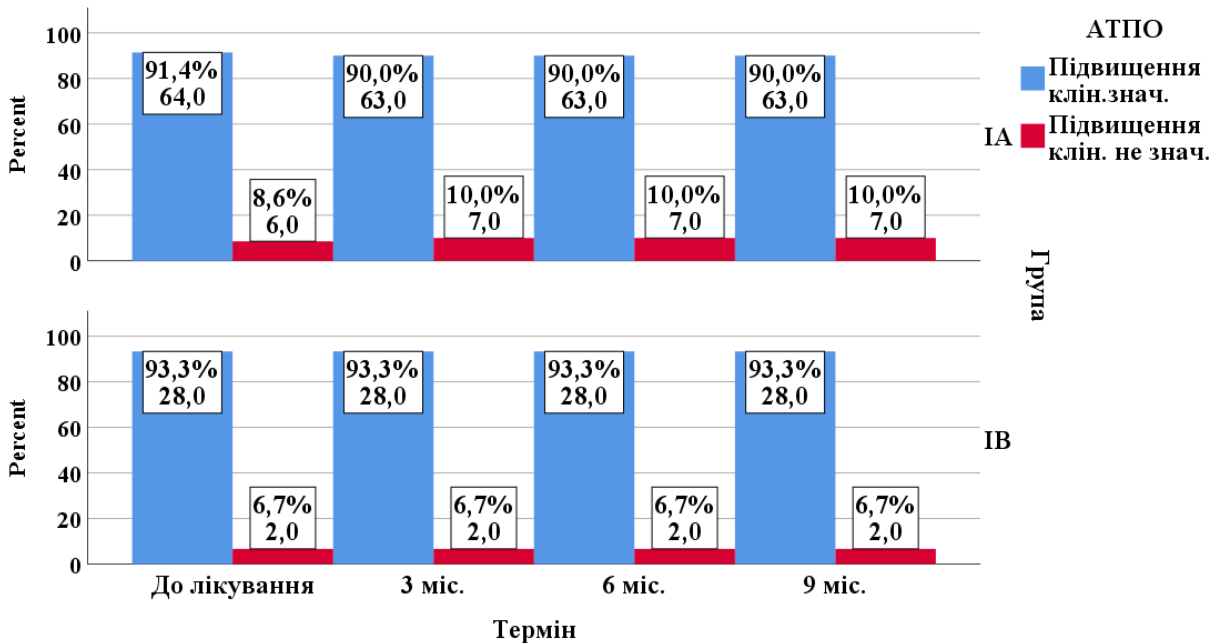


Рис. 40. Динаміка змін рівнів АТПО в групах IA та IB впродовж лікування

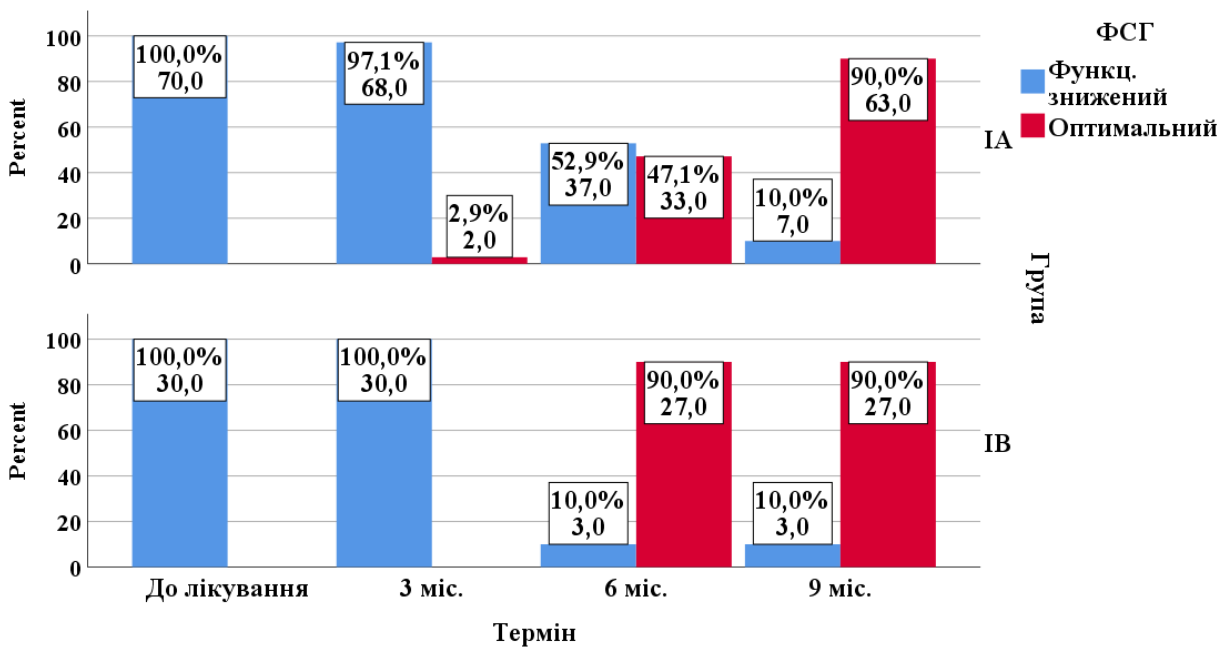


Рис. 41. Динаміка змін рівнів ФСТ в групах IA та IB впродовж лікування

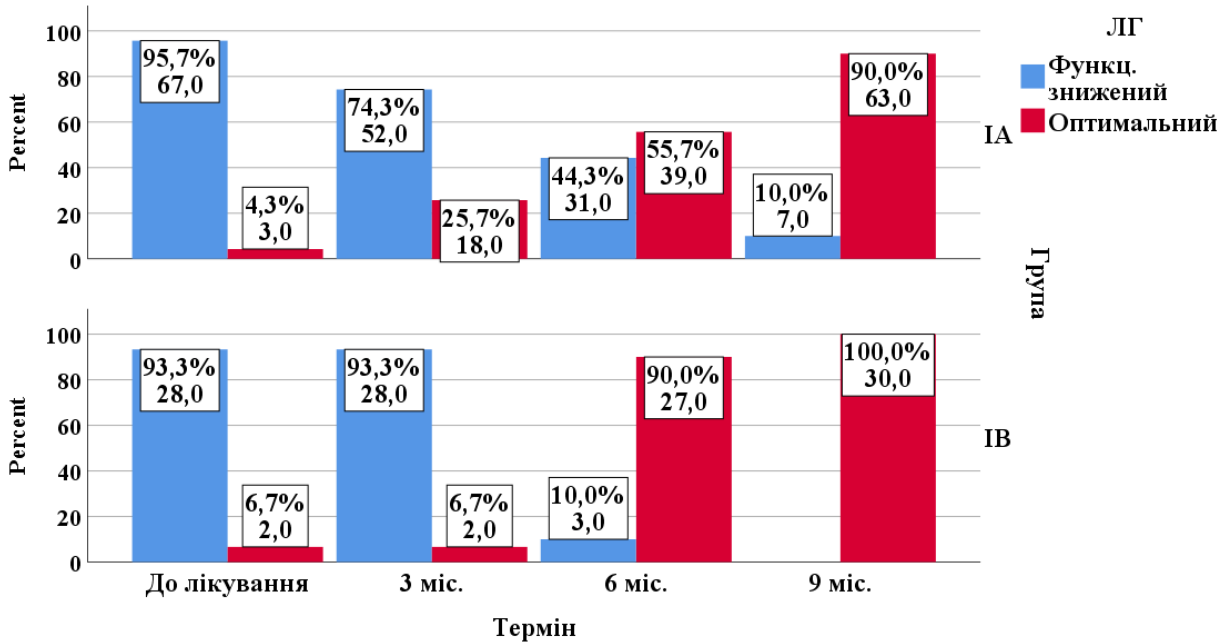


Рис. 42. Динаміка змін рівнів ЛГ в групах IA та IB впродовж лікування

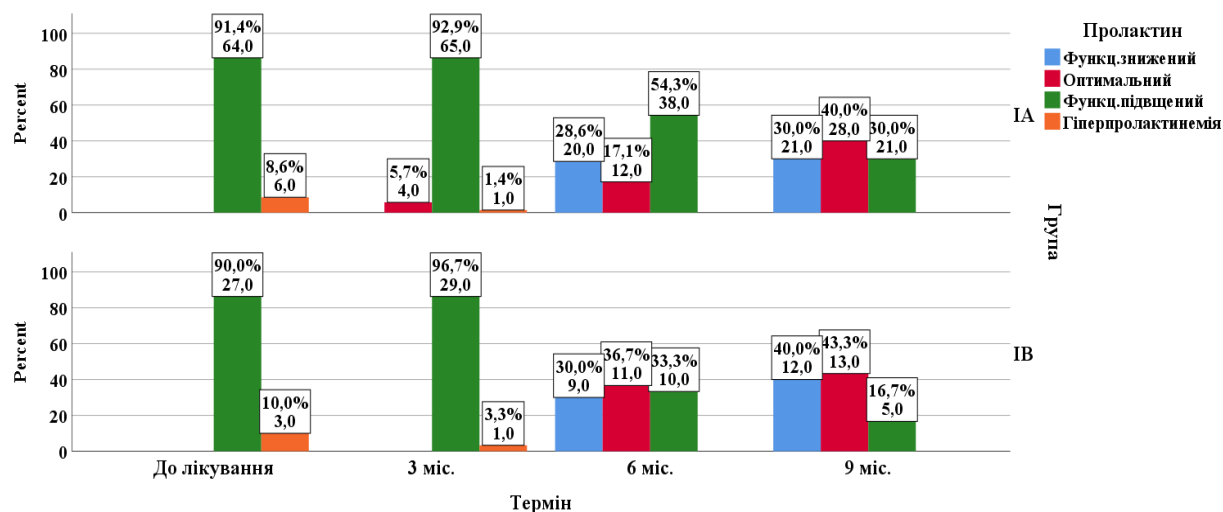


Рис. 43. Динаміка змін рівнів пролактину в групах IA та IB впродовж лікування

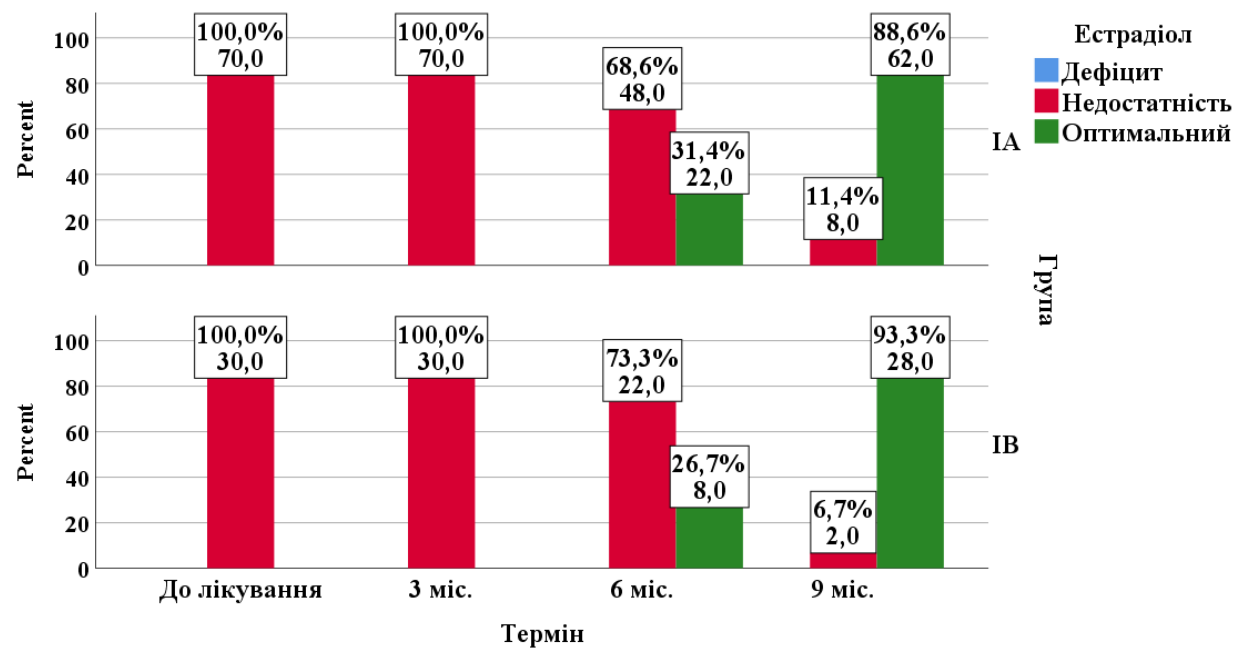


Рис. 44. Динаміка змін рівнів естрадіолу в групах IA та IB впродовж лікування

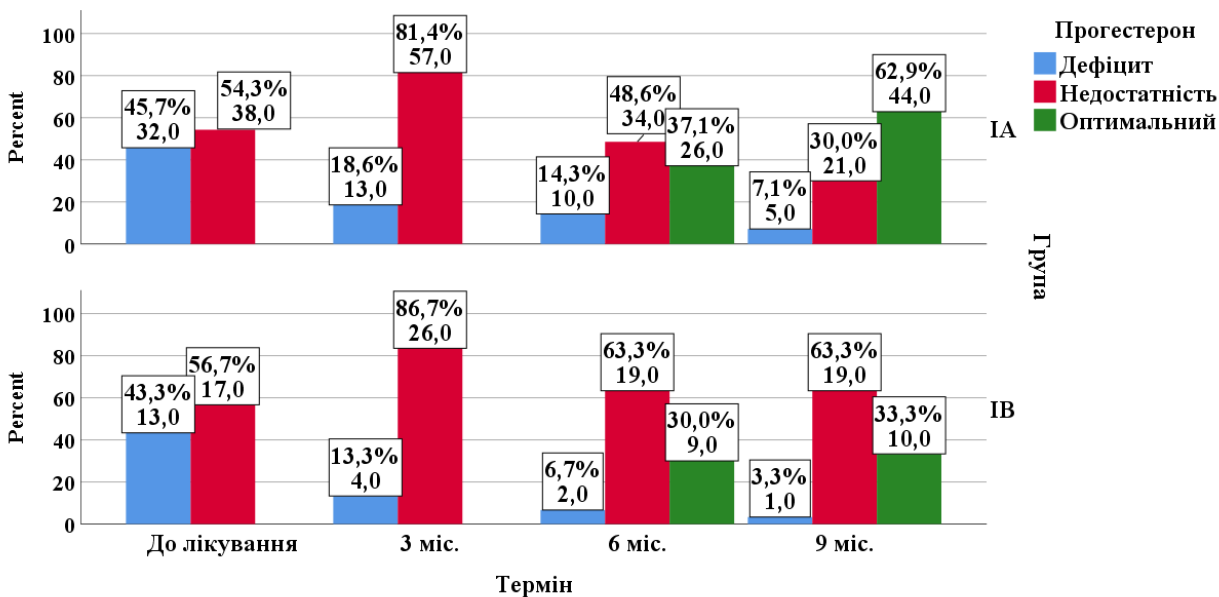


Рис. 45. Динаміка змін рівнів прогестерону в групах IA та IB впродовж лікування

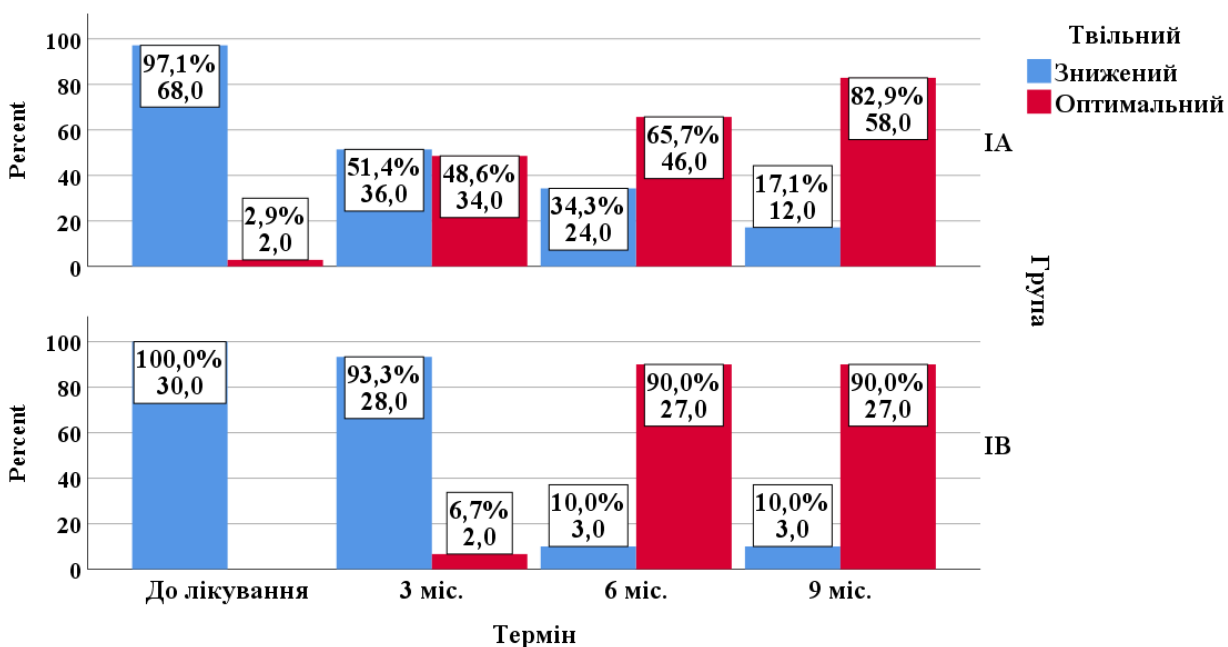


Рис. 46. Динаміка змін рівнів Т вільного в групах IA та IB впродовж лікування

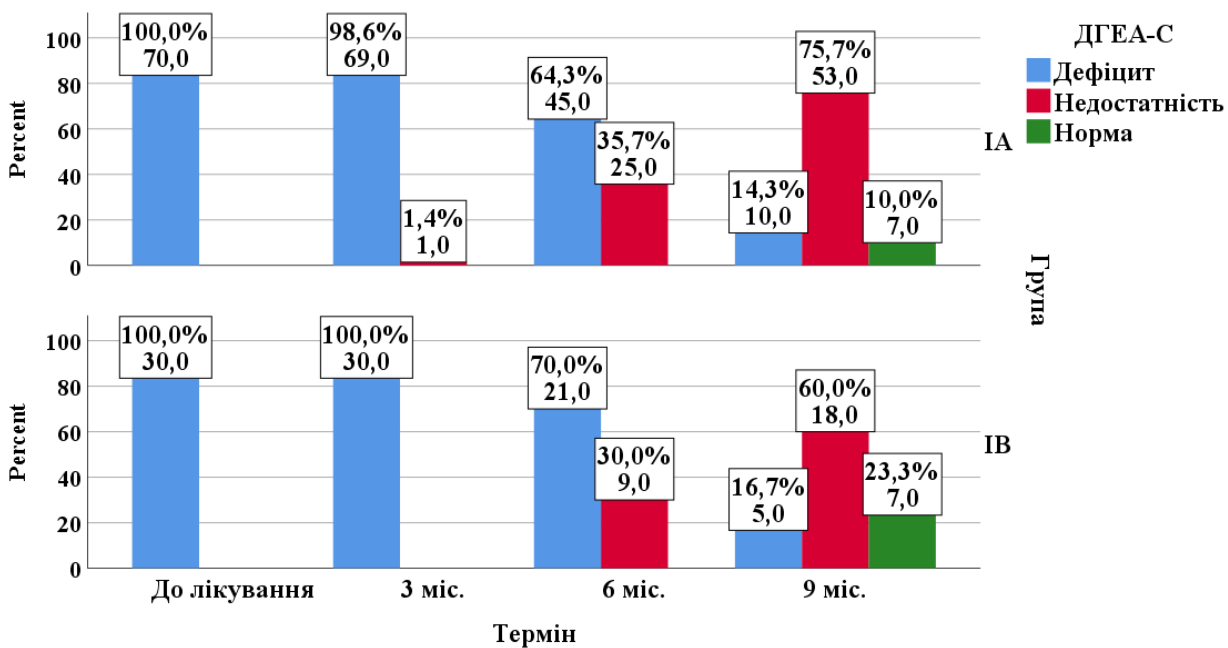


Рис.47. Динаміка змін рівнів ДГЕА-С в групах IA та IB впродовж лікування

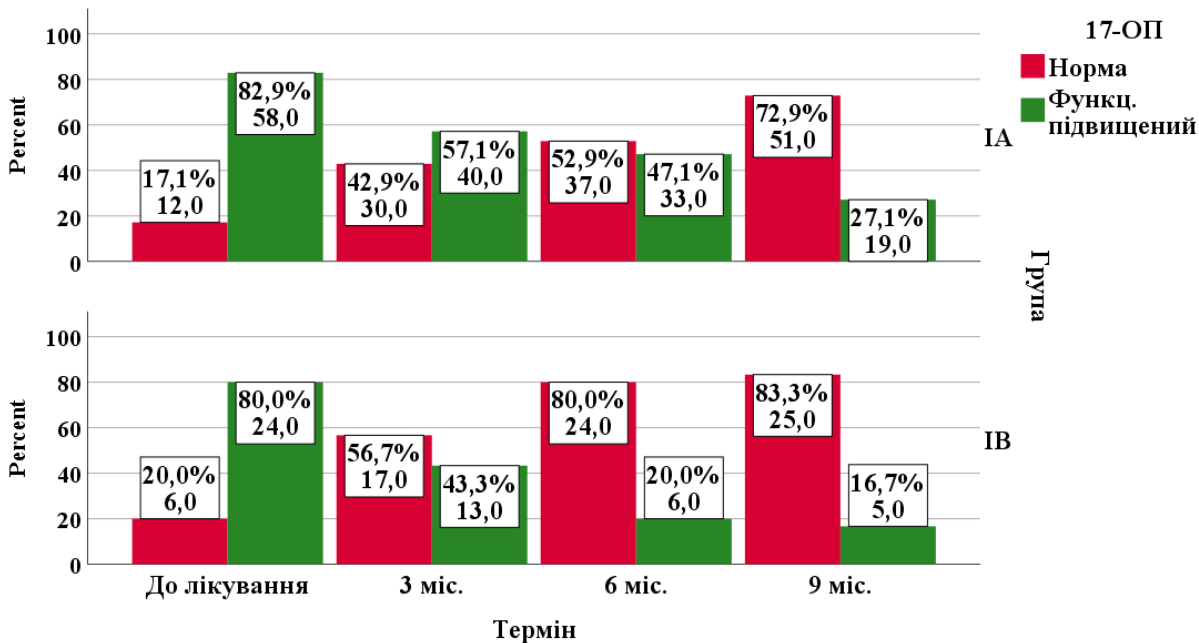


Рис. 48. Динаміка змін рівнів 17-ОП в групах IA та IB впродовж лікування.

З вище приведених рис. (37-48) видно, що настання позитивного ефекту від проведеної терапії за більшістю показників вдалося досягти в термін 6-ти місячної

терапії. Позитивні зрушення тривали до 9-го місяця лікування, за виключенням показника АТПО, доказових змін якого ми не відзначили протягом лікування.

Статистичний аналіз (критерій χ^2 Пірсона та точний критерій Фішера) показав, що до лікування група ІА та група ІВ статистично значимо не відрізнялись за рівнями всіх лабораторних показників ($p > 0,05$). У контрольний термін 3 міс - статистично значима різниця за рівнями вітаміну Д ($p = 0,003$, точний критерій Фішера), гомоцистеїну ($p = 0,006$, точний критерій Фішера), ТТГ ($p = 0,003$, точний критерій Фішера), прогестерону ($\chi^2 = 7,59$, $p = 0,022$, критерій χ^2 Пірсона) та Т вільного ($p < 0,001$, точний критерій Фішера). Виконані апостеріорні порівняння (z-критерій для порівняння пропорцій) виявили, що в ІА групі частка з дефіцитом та недостатністю вітаміну Д статистично значимо була більшою, ніж в групі ІВ ($p < 0,05$). Частка пацієток з підвищеними рівнями ГЦ та ГГЦ також була статистично значимо вищою в групі ІА порівняно з ІВ ($p < 0,05$). Відсоток пацієток з нормальними рівнями ТТГ статистично був більшим у групі ІА порівняно з ІВ групою ($p < 0,05$), а функціонально підвищеними рівнями в ІВ групі порівняно з ІА групою ($p < 0,05$). У групі ІВ оптимальні рівні прогестерону статистично значимо виявляли частіше, ніж в ІА групі ($p < 0,05$), однак за частотою дефіциту та недостатністю прогестерону групи не відрізнялись ($p > 0,05$). У цей контрольний термін частота діагностування оптимальних рівнів Т вільного в ІА групі (48,6%) була статистично значимо вищою, ніж в групі ІВ (6,7%), а знижених рівнів - в групі ІВ (93,3%) vs. ІА (51,4%), $p < 0,05$.

Через 6 місяців від початку лікування відмічали статистично значимі відмінності між групами за рівнями ГЦ ($\chi^2 = 9,97$, $p = 0,007$, критерій χ^2 Пірсона), ТТГ ($p < 0,001$, точний критерій Фішера), ФСГ ($p < 0,001$, точний критерій Фішера), ЛГ ($p = 0,003$, точний критерій Фішера), Т вільного ($p = 0,031$, точний критерій Фішера) та 17-ОП ($p = 0,004$, точний критерій Фішера). Апостеріорні порівняння (z-критерій для порівняння пропорцій) показали, що порівняно з ІВ в ІА групі в даний

контрольний термін статистично значимо переважала частка пацієнток з нормогомоцистеїнемією та ГГЦ; функціонально підвищеними рівнями ТТГ; функціонально зниженими рівнями ФСГ та ЛГ; зниженими рівнями Т вільного та підвищеними рівнями 17-ОП на рівні значимості $p < 0,05$.

На 9 місяці статистично значиму різницю між групами виявили за показниками: естрадіол ($\chi^2=20,25$, $p<0,001$, критерій χ^2 Пірсона), прогестерон ($\chi^2=6,397$, $p=0,041$, критерій χ^2 Пірсона). При чому, в ІА групі частка жінок з оптимальними рівнями прогестерону була статистично значимо більшою порівняно з ІВ групою, а з оптимальними рівнями естрадіолу в ІВ групі порівняно з ІА групою ($p < 0,05$, z-критерій для порівняння пропорцій).

Статистично значимої різниці за всіма іншими лабораторними показниками між групами не відмічали ($p > 0,05$, z-критерій для порівняння пропорцій).

При аналізі ЖСД встановлено, що основна та контрольна групи дослідження статистично значимо відрізнялись за всіма категоріями анкети протягом всього періоду лікування (критерій Крускала-Воліса, $p<0,001$) (табл. 5.6)

Таблиця 5.6

Динаміка змін результатів анкетування у жінок груп дослідження

Показник	Термін	І група – основна n=100		ІІ група - контрольна n=30	P-value
		ІА n=70	ІВ n=30		
Бажання	До лікування	3,0 (2,4; 3,0)	2,4 (2,4; 2,6)	6,0 (5,3; 6,0)	<0,001
	3 міс.	3,0 (3,0; 3,6)	3,6 (3,5; 3,6)		<0,001
	6 міс.	4,2 (3,0; 4,2)	4,8 (4,2; 5,2)		<0,001
	9 міс.	4,8(4,8;5,1)	5,1 (4,8; 5,4)		<0,001

Збудження	До лікування	3,3 (3,0; 3,6)	2,4 (2,4; 2,7)	5,4 (5,4; 5,4)	<0,001
	3 міс.	3,6 (3,3;3,6)	3,6 (3,2; 3,6)		<0,001
	6 міс.	4,2 (3,6;4,8)	4,8 (4,8; 5,1)		<0,001
	9 міс.	5,1(4,8; 5,1)	5,1 (5,1; 5,4)		<0,001
Змащення	До лікування	2,7 (2,7; 3,0)	2,4 (2,4; 2,7)	6,0 (6,0; 6,0)	<0,001
	3 міс.	3,0 (3,0; 3,9)	3,6 (3,0; 3,9)		<0,001
	6 міс.	3,6 (3,0; 5,1)	5,1 (5,1; 6,0)		<0,001
	9 міс.	5,1(5,1; 6,0)	6,0 (6,0; 6,0)		<0,001
Оргазм	До лікування	2,4 (2,4; 2,8)	1,6 (1,2; 1,6)	6,0 (6,0; 6,0)	<0,001
	3 міс.	3,2 (2,8; 3,6)	3,2 (3,2; 3,3)		<0,001
	6 міс.	3,6 (3,2; 4,8)	4,8 (4,8; 5,6)		<0,001
	9 міс.	5,6(5,2;6,0)	5,6 (5,6; 6,0)		<0,001
Задоволення	До лікування	2,4 (2,4; 2,4)	0,8 (0,8; 1,6)	6,0 (6,0; 6,0)	<0,001
	3 міс.	3,2 (2,4; 3,2)	3,2 (3,2; 3,6)		<0,001
	6 міс.	4,0 (3,2;4,8)	4,8 (4,8; 4,8)		<0,001
	9 міс.	5,2(4,8;6,0)	6,0 (4,8; 6,0)		<0,001
Біль	До лікування	2,4 (2,0; 2,4)	1,6 (1,6; 2,0)	6,0 (6,0; 6,0)	<0,001
	3 міс.	3,2 (2,4; 3,2)	3,4 (3,2; 4,0)		<0,001
	6 міс.	4,4 (3,2; 5,6)	6,0 (6,0; 6,0)		<0,001
	9 міс.	5,6(5,1;6,0)	6,0 (6,0; 6,0)		<0,001
FSFI	До лікування	16,5 (15,5; 17,0)	11,8 (11,2; 12,9)	35,4 (34,5; 35,4)	<0,001

	3 міс.	18,9 (17,0; 21,1)	20,5 (19,5; 22,1)		<0,001
	6 міс.	23,7 (19,5; 29,3)	29,8 (29,7; 32,45)		<0,001
	9 міс.	31,4 (29,3; 34,2)	33,8 (33,35; 34,2)		<0,001

Примітка. Середні значення представлені медіаною (25%; 75%) – Me (QI; QIII); для множинного порівняння використовували критерій Крускала-Воліса, статистично значимою вважали різницю при $p < 0,05$.

Апостеріорний аналіз показав (критерії Данна з поправкою Бонферроні), що бали за всіма категоріями до лікування в групі ІА статистично значимо були вищими ніж в групі ІВ: «бажання» - $p = 0,10$; «збудження» - $p = 0,002$; «змащення» - $p < 0,001$; «оргазм» - $p < 0,001$; «задоволення» - $p < 0,001$; «біль» - $p < 0,001$; «FSFI» - $p < 0,001$.

Після 3-го місяця лікування виявлено, що групи ІА та ІВ статистично значимо відрізнялись за балами «бажання» та «біль» та: ІА < ІВ $p = 0,025$ та $p = 0,004$ відповідно. Групи статистично значимо не відрізнялись за балами категорій «збудження», «змащення», «задоволення», «оргазм» та FSFI - $p = 1,0$, $p = 0,106$, $p = 0,068$, $p = 0,809$ та $p = 0,067$ відповідно.

Через 6 місяців лікування бали у всіх категоріях анкети були статистично значимо вищими в групі ІВ порівняно з ІА групою: «бажання» - $p = 0,001$, «збудження» - $p = 0,005$, «змащення» - $p < 0,001$, «оргазм» - $p < 0,001$, «задоволення» - $p < 0,001$, «біль» - $p < 0,001$ та FSFI - $p < 0,001$.

Через 9 місяців в ІВ групі статистично значимо вищими були бали за категорії «збудження», «змащення», «біль» та FSFI, ніж в групі ІА – $p = 0,049$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,046$. Статистично значимої різниці за балами «бажання», «оргазм» та

«задоволення» між групами ІА та ІВ не виявлено, $p = 0,07$, $p = 0,433$ та $p = 0,477$ відповідно.

При порівнянні балів анкетування з групою контролю встановлено, що бали за всіма категоріями анкети в групі контролю були статистично значимо вищими порівняно з ІА групою впродовж всього періоду спостереження на рівні значимості $p < 0,001$.

Бали за всіма категоріями анкети були статистично значимо вищими в контрольній групі порівняно з ІВ групою в період «до лікування – 3 місяці», $p < 0,001$. Через 6 місяців лікування – за всіма категоріями («бажання» - $p < 0,001$, «збудження» - $p = 0,001$, «змащення» - $p = 0,008$, «оргазм» - $p < 0,001$, «задоволення» - $p < 0,001$, FSFI - $p < 0,001$), крім «біль» - $p = 1,0$. Через 9 місяців у контрольній групі бали були статистично значимо вищими за категоріями «бажання» ($p < 0,001$), «оргазм» ($p = 0,001$), «задоволення» ($p = 0,011$) та FSFI ($p < 0,001$) і не відрізнялись за категоріями «збудження», «змащення» та «біль» - $p = 0,064$, $p = 0,939$ та $p = 1,0$ відповідно.

Динаміка змін частоти наявності ЖСД в підгрупах ІА та ІВ наведено на рис. 49.

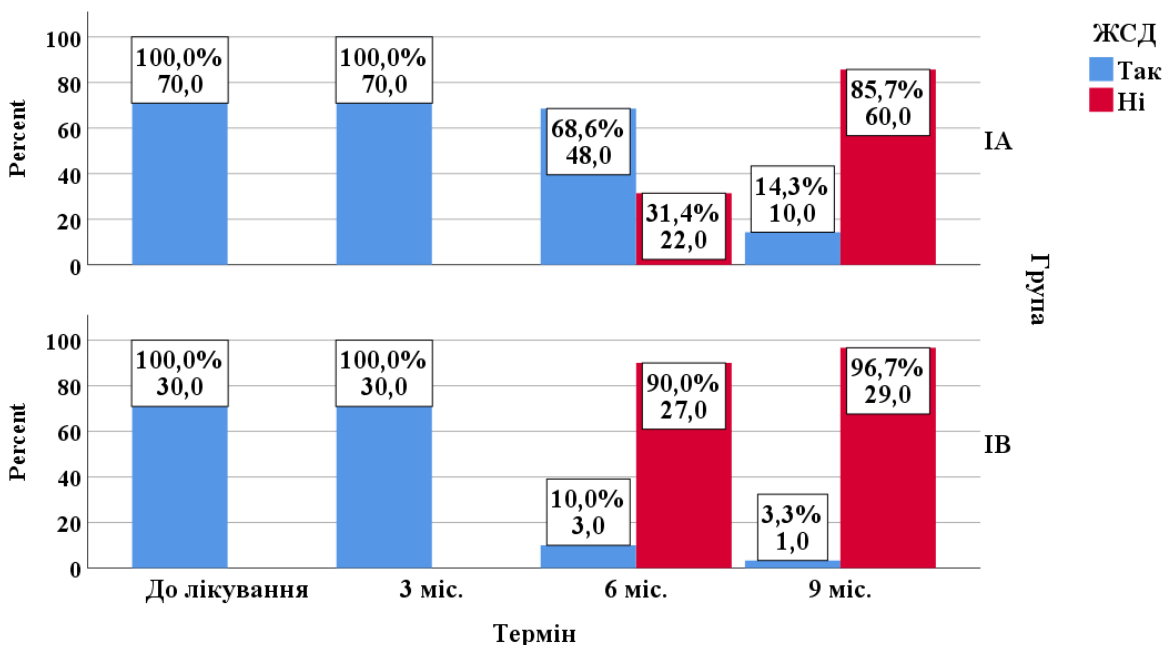


Рис. 49. Динаміка змін частоти наявності ЖСД в підгрупах ІА та ІВ

Як видно з рис.49 до лікування та через 3 місяці після лікування у всіх пацієнток обох груп спостерігали наявність ЖСД, а через 6 місяців на фоні проведеного лікування позитивного ефекту у вигляді відсутності ЖСД вдалось досягнути у 31,4% (n=22) пацієнток групи ІА і у 90,0% (n=27) - групи ІВ ($p < 0,001$, точний критерій Фішера). І через 9 місяців їх частка зросла до 85,7 % (n=60) в ІА групі і до 96,7% (n=29) - в групі ІВ (ІА=ІВ, $p = 0,166$, точний критерій Фішера).

5.2. Аналіз впливу оперативного втручання у І-А групі на показники ЖСД та гормонального гомеостазу

Нами проаналізовано дані лабораторних показників та анкетування через 9 місяців від початку лікування (3 місяці після операції) у пацієнток з ЖСД в залежності від виконання оперативного втручання (див. табл. 5.7).

Таблиця 5.7.

Лабораторні показники через 9 місяців від початку лікування в залежності від проведеного оперативного втручання у пацієнток груп порівняння.

Показник	ІА група (n=70)		ІВ група (n=30)	P- value
	Операція			
	Так (n=12)	Ні (n=58)		
Вітамін Д, нмоль/л	80,4 (71,4; 85,1)	87,3 (78,3;99,2)	89,4 (87,60; 99,00)	0,003
Гомоцистеїн, мкмоль/л	6,9 (6,6; 7,1)	5,7 (5,4; 6,4)	5,9 (5,50; 6,10)	<0,001
ТТГ, мкОд/мл	2,5 (2,4; 2,7)	2,4 (2,1; 2,5)	2,2 (1,85; 2,50)	0,003
ФСГ, Од/л	7,1 (6,9; 7,1)	7,1 (6,5; 7,7)	6,6 (6,50; 7,13)	0,05

ЛГ,Од/л	6,8 (6,3; 6,9)	6,2 (5,9; 6,9)	6,1 (5,90; 6,95)	0,39
Пролактин, нг/мл	12,2 (11,5; 13,0)	11,9 (9,8; 12,7)	11,3 (9,70; 12,10)	0,044
Естрадіол, пкг/мл	78,9 (77,0; 79,5)	81,2 (77,6; 92,0)	89,9 (79,65; 92,65)	0,011
Прогестерон, нг/мл	0,34 (0,33; 0,39)	0,29 (0,27; 0,36)	0,3 (0,25; 0,31)	<0,001
Т вільний,	2,1 (1,9; 2,1)	1,8 (1,6; 2,5)	1,7 (1,60; 2,13)	0,28
ДГЕА-С, мкг/дл	190,6 (187,1; 199,5)	178,6 (167,6;245,2)	202,3 (178,73; 282,40)	0,35
17-ОП нг/мл	0,80 (0,67; 0,88)	0,8 (0,76; 0,81)	0,8 (0,76; 0,80)	0,66

***Примітка.** середні значення представлені медіаною (25%; 75%) – Me (QI; QIII); для множинного порівняння використовували критерій Крускала-Воліса, статистично значимою вважали різницю при $p < 0,05$.*

Як видно з таблиці 5.7 групи статистично значимо (критерій Крускала-Воліса) відрізнялись за такими лабораторними показниками ($p < 0,05$): вітамін Д, гомоцистеїн, ТТГ, пролактин, естрадіол та прогестерон. Подальші апостеріорні множинні порівняння (критерій Данна з поправкою Бонферроні) виявили, що середні значення вітаміну Д у пацієнтів групи ІА, яким виконано операцію, статистично значимо не відрізнялись від тих, кому оперативне втручання не проводилось ($p = 0,04$). Однак, були статистично значимо нижчими, ніж в групі ІВ ($p = 0,002$). Статистично значимої різниці за значеннями вітаміну Д в групі ІА без операції та в групі ІВ не виявлено ($p = 0,28$) (рис. 50).

Значення показника ГЦ в ІА групі з операцією були статистично значимо вищими порівняно показниками у жінок з без операції ($p < 0,001$) та з ІВ групою

($p=0,001$). Статистично значимої різниці за значеннями гомоцистеїну в групі ІА без операції та в групі ІВ не виявлено ($p=0,88$) (рис. 51).

Також, встановлено, що значення ТТГ були статистично значимо вищими в групі ІА з операцією порівняно з ІВ групою ($p=0,003$) і не відрізнялись порівняно з без операції ($p=0,16$). Статистично значимої різниці за значеннями ТТГ в групі ІА без операції та в групі ІВ не виявлено ($p=0,065$) (рис. 52).

Значення пролактину у пацієток ІА з операцією були статистично значимо вищими, ніж ІВ групі ($p=0,041$) і відрізнялись від пацієток ІА групи без операції ($p=0,304$). Статистично значимої різниці за значеннями пролактину в групі ІА без операції та в групі ІВ не виявлено ($p=0,46$) (рис. 53).

Значення естрадіолу в ІА групі з операцією були статистично значимо нижчими порівняно з ІВ групою ($p=0,009$) і не відрізнялись від ІА групи без операції ($p=0,14$). Статистично значимої різниці за значеннями естрадіолу в групі ІА без операції та в групі ІВ не виявлено ($p=0,28$) (рис. 53).

Значення прогестерону були статистично значимо вищими у групі ІА з операцією vs. ІВ групи ($p<0,001$) та з ІА без операції ($p=0,033$). Також, рівні прогестерону в групі ІА без операції статистично значимо були нижчими порівняно з ІВ групою, $p=0,01$ (рис. 31).

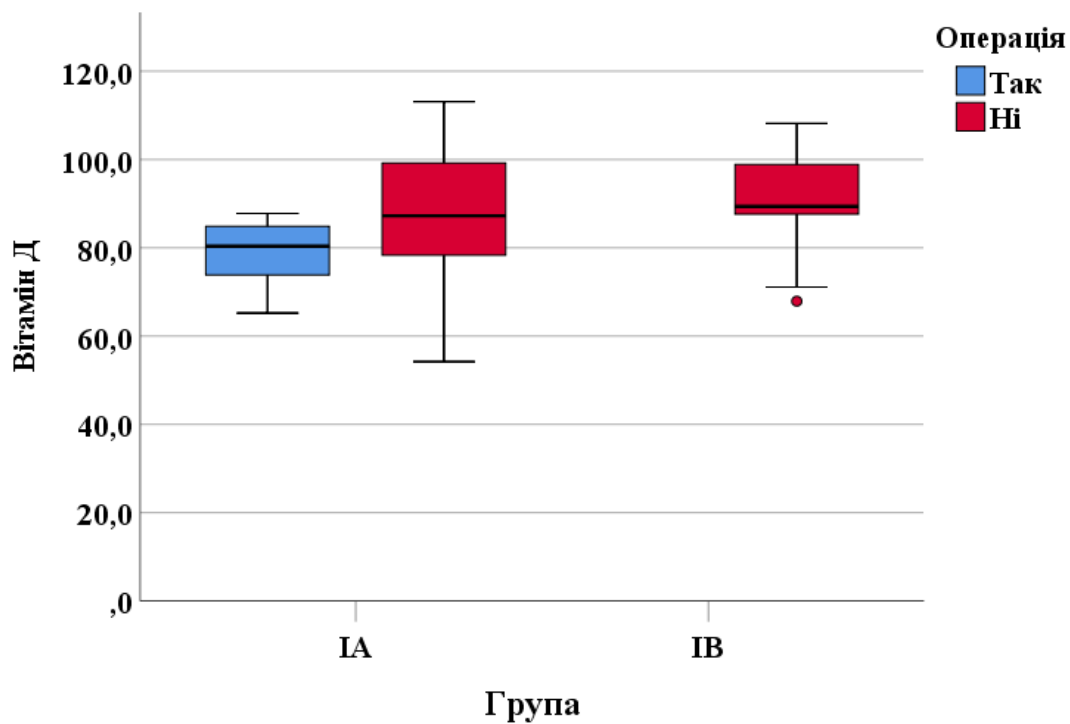


Рис. 50. Медіани значень вітаміну Д в групах дослідження в залежності від проведеного оперативного втручання

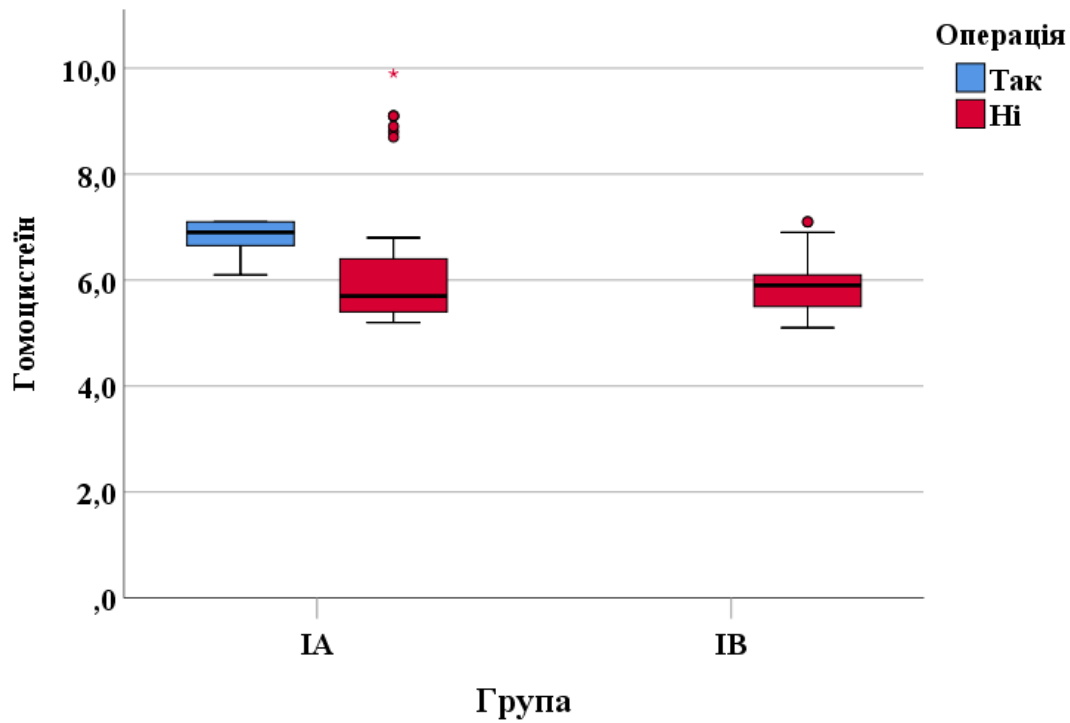


Рис.51. Медіани значень гомоцистеїну в групах дослідження в залежності від проведеного оперативного втручання

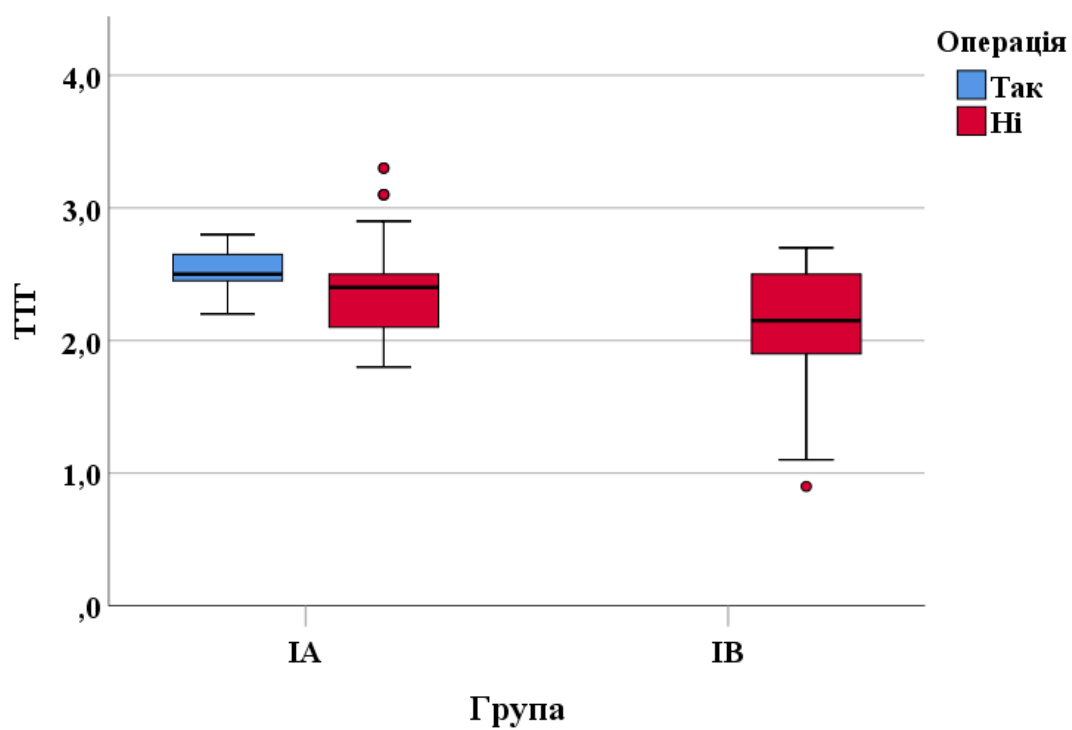


Рис. 52. Медіани значень ТТГ в групах дослідження в залежності від проведеного оперативного втручання

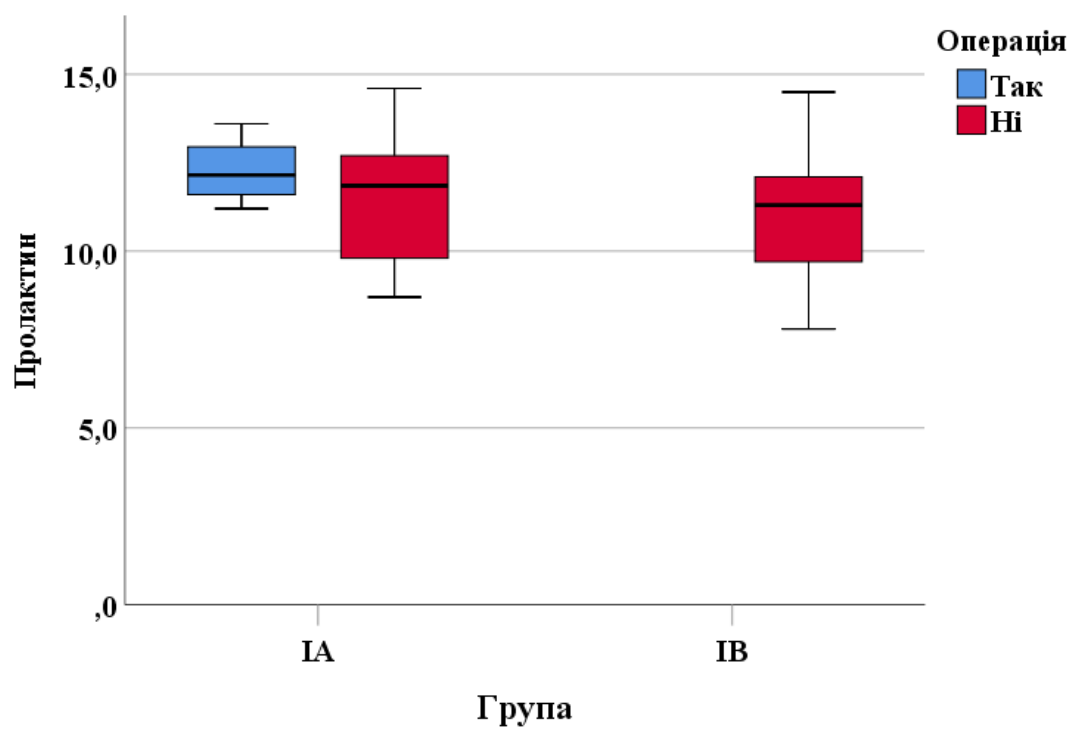


Рис. 53. Медіани значень пролактину в групах дослідження в залежності від проведеного оперативного втручання

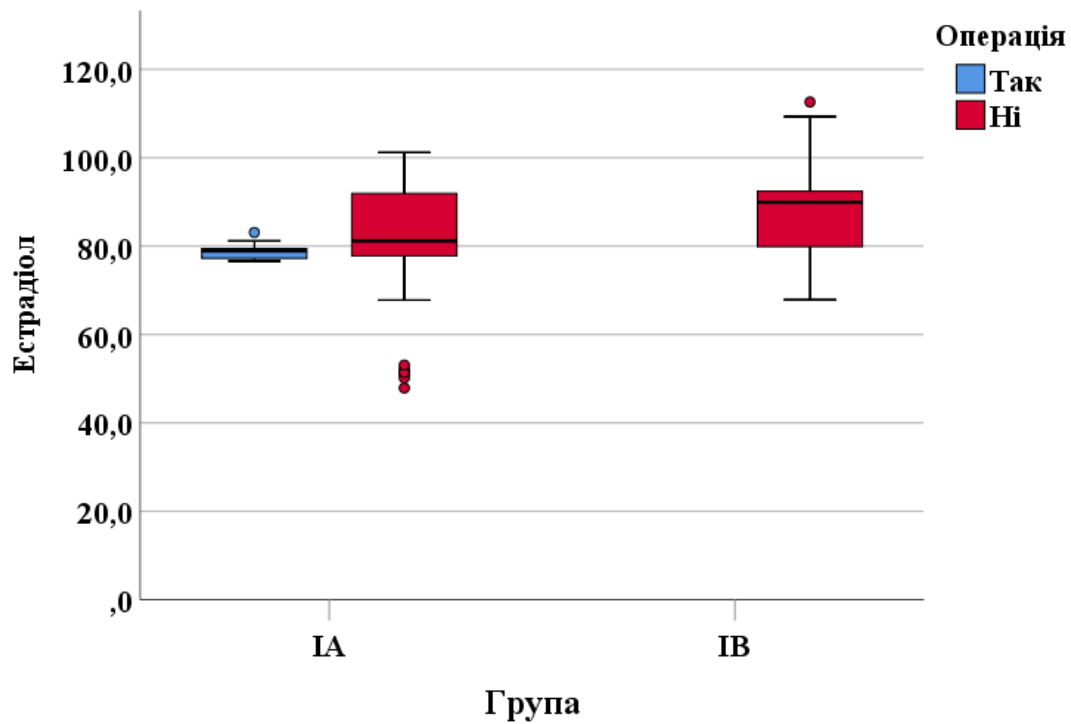


Рис. 54. Медіани значень естрадіолу в групах дослідження в залежності від проведеного оперативного втручання

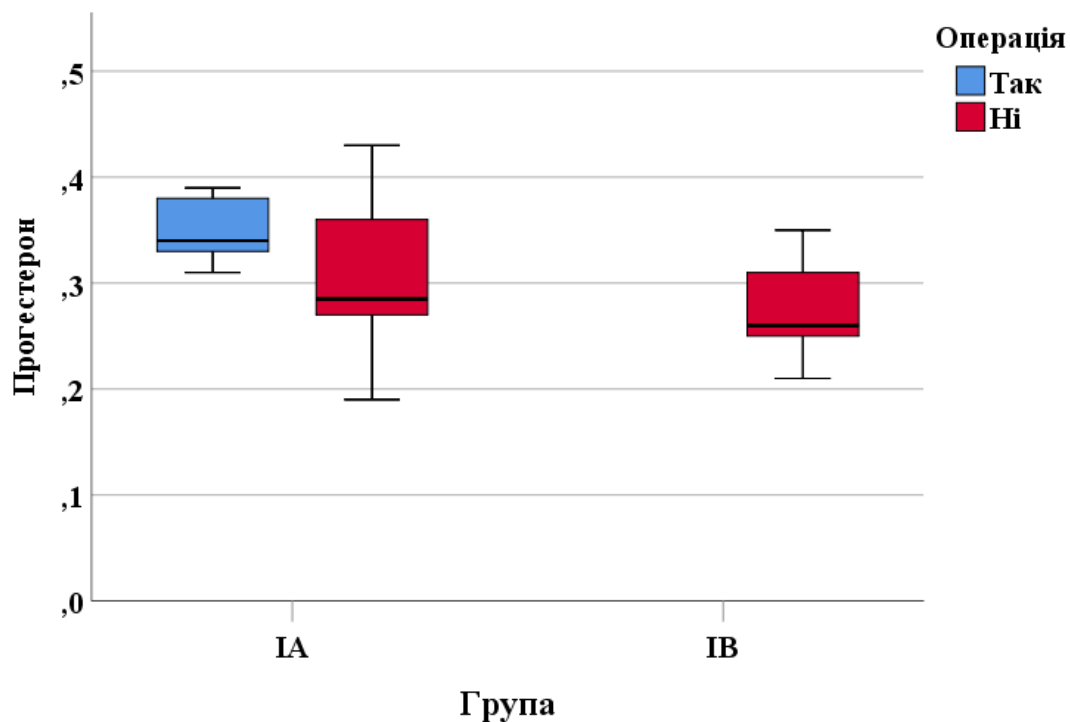


Рис. 55. Медіани значень прогестерону в групах дослідження в залежності від проведеного оперативного втручання

Нами також було проведено порівняння частоти рівнів лабораторних показників в групах дослідження в залежності від проведеного оперативного втручання (табл. 5.8).

Таблиця 5.8

Рівні лабораторних показників через 9 місяців від початку лікування у пацієток груп дослідження в залежності від виконання оперативного втручання

Показник	Група		P-value	
	IA			IB (n=30)
	(n=70)			
	Операція			
	Так	Ні		

			(n=12)	(n=58)		
Вітамін Д, нмоль/л	Недостатність	n	3	11	2	0,22
		%	25,0%	19,0%	6,7%	
	Норма	n	9	47	28	
		%	75,0%	81,0%	93,3%	
Гомоцистеїн, мкмоль/л	ГГЦ	n	0a	7a	0a	0,005*
		%	0,0%	12,1%	0,0%	
	Зростання	n	12a	28b	21 a,b	
		%	100,0%	48,3%	70,0%	
	Норма	n	0a	23b	9 a,b	
		%	0,0%	39,7%	30,0%	
АТПО, МО/мл	Підвищення клін.знач.	n	12	51	28	0,36
		%	100,0%	87,9%	93,3%	
	Підвищення клін. не знач.	n	0	7	2	
		%	0,0%	12,1%	6,7%	
ТТГ, мкОд/мл	Функц.знижений	n	0	0	1	0,19
		%	0,0%	0,0%	3,3%	
	Норма	n	7	44	25	
		%	58,3%	75,9%	83,3%	
	Функц.збільшений	n	5	14	4	
		%	41,7%	24,1%	13,3%	
ФСГ, Од/л	Функц.знижений	n	0	7	3	0,45
		%	0,0%	12,1%	10,0%	
	Оптимальний	n	12	51	27	
		%	100,0%	87,9%	90,0%	
ЛГ, Од/л	Функц.знижений	n	0	7	0	0,066
		%	0,0%	12,1%	0,0%	

	Оптимальний	n	12	51	30	
		%	100,0%	87,9%	100,0%	
Пролактин, нг/мл	Функц.знижений	n	0	21	12	0,091
		%	0,0%	36,2%	40,0%	
	Оптимальний	n	7	21	13	
		%	58,3%	36,2%	43,3%	
	Функц.підвищений	n	5	16	5	
		%	41,7%	27,6%	16,7%	
Естрадіол, пкг/мл	Недостатність	n	0	8	2	0,27
		%	0,0%	13,8%	6,7%	
	Оптимальний	n	12	50	28	
		%	100,0%	86,2%	93,3%	
Прогестерон, нг/мл	Дефіцит	n	0	5	1	0,001
		%	0,0%	8,6%	3,3%	
	Недостатність	n	0a	21b	19c	
		%	0,0%	36,2%	63,3%	
	Оптимальний	n	12a	32b	10b	
		%	100,0%	55,2%	33,3%	
Твільний, мкг/дл	Знижений	n	1	11	3	0,42
		%	8,3%	19,0%	10,0%	
	Оптимальний	n	11	47	27	
		%	91,7%	81,0%	90,0%	
ДГЕА-С, мкг/дл	Дефіцит	n	1	9	5	0,25
		%	8,3%	15,5%	16,7%	
	Недостатність	n	11	42	18	
		%	91,7%	72,4%	60,0%	
	Норма	n	0	7	7	

		%	0,0%	12,1%	23,3%	
17-ОП, нг/мл	Норма	n	8	43	25	0,46
		%	66,7%	74,1%	83,3%	
	Функц.підвищений	n	4	15	5	
		%	33,3%	25,9%	16,7%	

Примітка. Для порівняння використовували коефіцієнт асоціації V Крамера; статистично значима різниця на рівні $p < 0,05$.

Встановлено статистично значиму різницю між групами дослідження за рівнями гомоцистеїну ($\chi^2 = 14,94$, $V=0,27$, $p=0,005$) та прогестерону ($\chi^2 = 17,92$, $V=0,299$, $p=0,001$) з великим стандартизованим розміром ефекту в обох показниках.

Апостеріорні порівняння (z-критерій для порівняння пропорцій з поправкою Бонферроні) виявили, що через 9 місяців після лікування частота рівнів гомоцистеїну класифікованими як «зростання» в групі ІА з операцією була статистично значимо нижчою, ніж в групі ІА без операції та в ІВ групі на рівні значимості $p < 0,05$.

Статистично значимої різниці за частотою «зростання» між групою ІА без операції та ІВ групою не виявлено, $p > 0,05$. Частота рівнів ГЦ «норма» в ІА групі без операції статистично значимо не відрізнялась від ІВ групи ($p > 0,05$).

Частота «оптимальних» рівнів прогестерону в ІА групі з операцією була статистично значимо вищою порівняно з ІВ групою і нижчою порівняно з ІА без операції на рівні значимості, $p < 0,05$. Групи ІА без операції та ІВ статистично значимо не відрізнялись за частотою «оптимальних» рівнів прогестерону. Частота рівнів «недостатність» прогестерону була статистично значимо вищою в ІА групі без операції, ніж в ІВ групі ($p < 0,05$).

5.3. Репродуктивні аспекти проведеного лікування

Планування вагітності при ендометріозі це відповідальна частина майбутньої гестації. Згідно з літературними даними, ГГЦ та підвищений показник ГЦ сприяють зростанню ризику гестаційних невдач. Високий рівень гомоцистеїну пов'язують із спорадичною ановуляцією та гормональними змінами, які можуть свідчити про порушення овуляторної функції [177]. Крім того, за даними дослідників-репродуктологів, ГГЦ зменшує репродуктивне довголіття жінок, впливаючи на розвиток фолікулів і якість ооцитів [178]. Автори зазначають, що сироваткові концентрації ГЦ суттєво корелюють із концентраціями естрадіолу та ФСГ ($r = -0,174$, $P = 0,037$ та $r = +0,238$, $P = 0,006$, відповідно) [178]. А тип генетичних поліморфізмів MTHFR пов'язують з концентрацією ГЦ в сироватці ($r = 0,166$, $P = 0,033$). Автори вважають, що самі по собі генотипи MTHFR не пов'язані з розвитком ПНЯ, але вони впливають на концентрацію ГЦ у сироватці крові пацієнтів [178].

У нашому дослідженні ми встановили, що тип мутації MTHFR був пов'язаний з рівнями ГЦ у жінок із ендометріозом в поєднанні з ЖСД як через 3 міс. ($r=0,76$, $p < 0,001$), так і через 6 міс. ($r=0,77$, $p < 0,001$) та через 9 міс. ($r=0,59$, $p < 0,001$) спостереження.

Таким чином, серед жінок ІА групи підвищений рівень ГЦ відзначався у 38 жінок (54,3%), що вказує на високий ризик спонтанної ановуляції у цієї категорії пацієнток, а 7(10%) жінок мали ГГЦ та схильність до ПНЯ, що збільшує їх шанси на безпліддя.

Ми провели дослідження відновлення овуляторності менструальних циклів у жінок груп порівняння у контрольні терміни 6 та 9 міс. лікування. На старті терапії та в контрольний термін 3 міс. всі обстежені жінки мали ановуляторні менструальні цикли (рис. 56, 57).

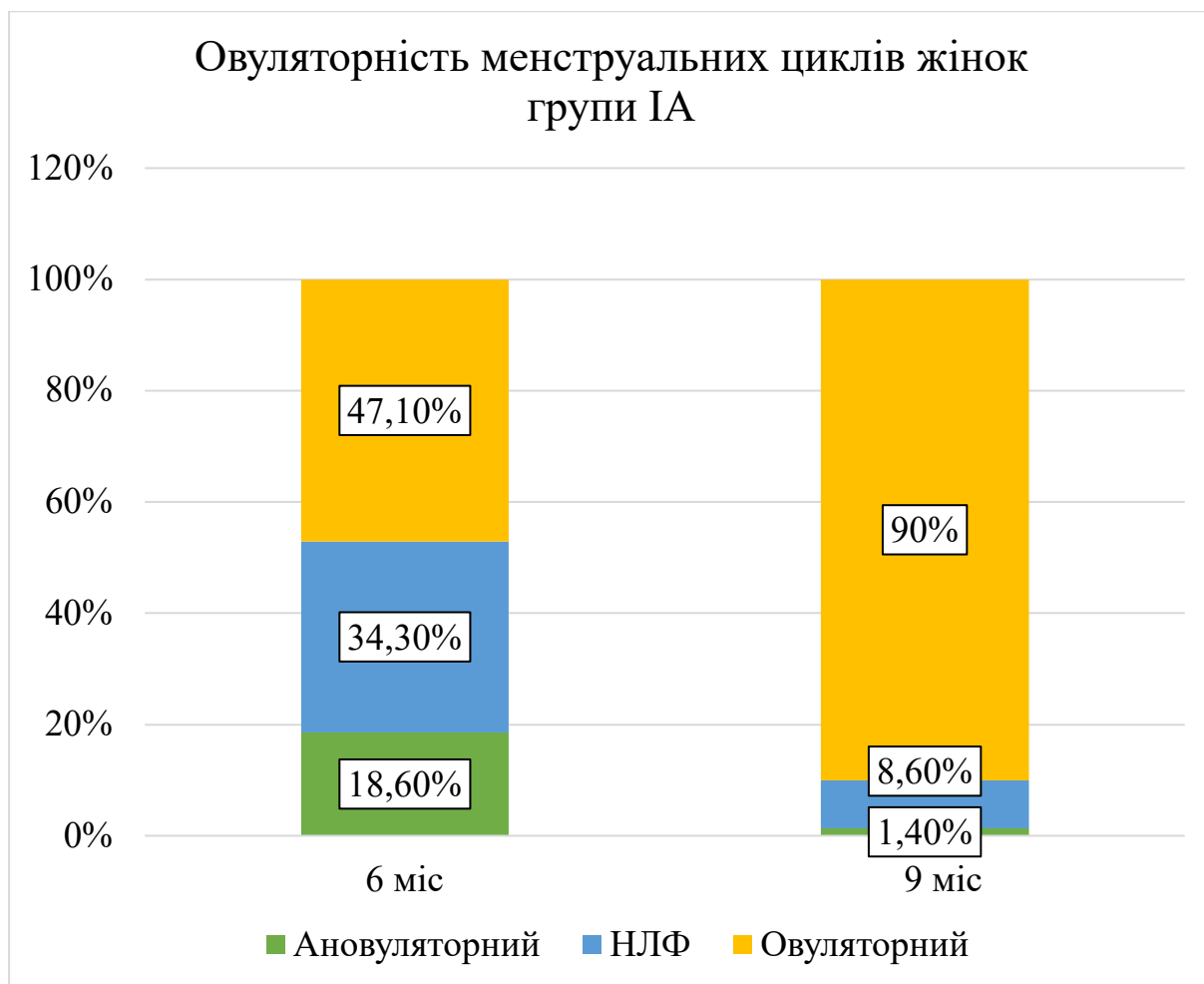


Рис.56. Овуляторність менструальних циклів жінок І-А групи

Як видно із рис. 56, що в термін 6 місяців повноцінні овуляторні цикли за УЗД показниками у І-А групі 47,1 % (n=33) жінок, а на 9-му в 90,0% (n=63). Отримані дані сонографічно підтверджених овуляцій відповідали термінам відновлення коректного функціонування центральних гормонів гіпофіза та яєчниково-наднирничкового стероїдогенезу. У контрольний термін 6-ти місячної терапії ановуляторні цикли відзначалися у 13 (18,6%) жінок, НЛФ – у 24(34,3%). Тобто, на період 6-ти місячної терапії 37 (52,8%) жінок І-А групи не були готові до безпечного запліднення. По закінченню 9-ти місячного терміну – 1 (1,4%) жінка мала

ановуляторний цикл, 6(8,6%) – НЛФ. Тобто 7 (10,0%) жінок не готові до запліднення.

Показник FSFI в групі ІА у терміні 6 міс. складав 23,7(19,5; 29,3) бали, у терміні 9 міс - 31,4 (29,3; 34,2) при показнику контролю - 35,4 (34,5; 35,4).

Як бачимо у 9-ти місячний термін спостереження визначаються більш оптимальні умови для успішності гравідарного репродуктивного процесу як за показниками гормонального профілю обстежених жінок, так і за показниками їх сексуальної функції.

У жінок І-В групи (рис.57) відновлення овуляторності менструальних циклів мало наступний вигляд.

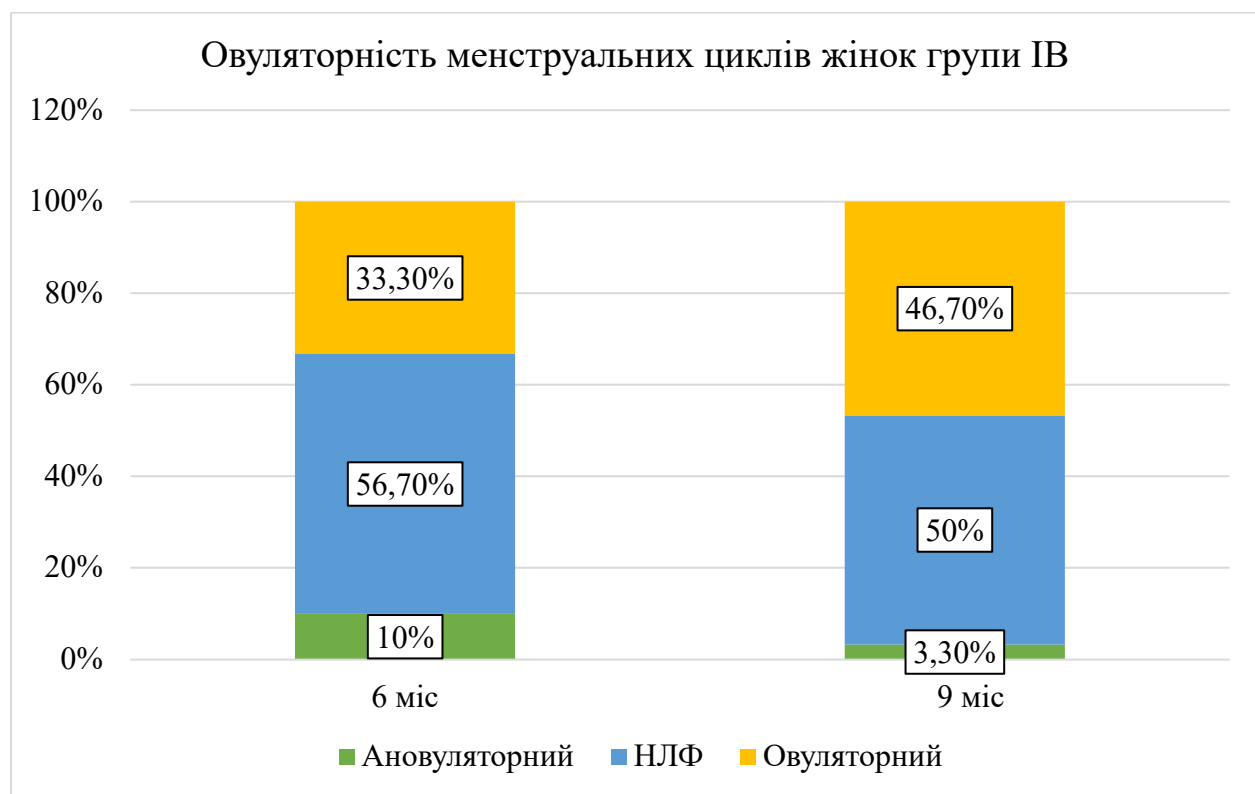


Рис. 57 Овуляторність менструальних циклів у І-В групі в контрольні терміни

В контрольний термін 6 місяців повноцінні овуляторні цикли у жінок І-В групи фіксувалися у 10 (33,3%) за УЗД показниками, а на 9-му в 14 (46,7%). У

контрольний 6-ти місячний термін ановуляторні цикли відзначалися у 3 (10%) жінок, НЛФ – 17 (56,7%). Тобто 20 (66,3%) жінок не були готові до безпечного запліднення, а у 9-ти місячний контрольний термін цей показник становив 16(53,3%) жінок. Показник FSFI у терміні 6 міс. складав 29,8(29,7; 32,45) бали, у терміні 9 міс - 33,8 (33,35; 34,2) при показнику контролю - 35,4 (34,5; 35,4).

Провівши аналіз відновлення показників репродуктивного гомеостазу та овуляторності менструальних циклів у жінок із ендометріозом, ЖСД, гомозиготною мутацією фермента MTHFR в до – та післяопераційному періоді, ми відзначили, що всі 12 (100%) прооперованих жінок в контрольний термін 9 міс (3 міс після операції), мали овуляторні менструальні цикли. У групі без оперативного втручання - 1 (14,2%) жінка мала ановуляторний цикл, 6(85,7%) – НЛФ. Тобто 7 (100,0%) жінок не готові до запліднення.

Базуючись на результатах різниці у відновленні природньої здатності до запліднення у жінок із гомозиготною мутацією фермента MTHFR, ГГЦ, ендометріозом та ЖСД, нами було розроблено наступний алгоритм прегравідарного обстеження та лікування.

Визначення показників форми поліморфізма фермента MTHFR у всіх пацієнток із ГГЦ.

I етап 6-ти місячна консервативна терапія направлена на корекцію:

- роботи щитовидної залози, відновлення стану еутиреозу (після консультування із ендокринологом);
- оптимізацію роботи центральних гормонів гіпофіза;
- зниження рівня гомоцистеїна;
- нормалізація рівня вітаміну Д.

II етап. У разі незадовільних результатів корекції рівня естрадіола, прогестерона, гомоцистеїна – оперативне лапароскопічне видалення ендометріюми яєчника з наступним 3-х місячним продовженням вище означеної терапії.

III етап: при настанні вагітності – контроль та корекція показників прогестерона, вітаміна Д, ДГЕА-С, ГЦ, ТТГ в критичні терміни вагітності.

Таким чином, аналізуючи час відновлення показників овуляторності менструального циклу та сексуальної функції хворих обох груп порівняння можна відзначити, що клінічно значимого позитивного ефекту за переважною більшістю лабораторних показників вдалось досягнути через 6 місяців від початку лікування і до 9- го місяця даний ефект зберігався. Виключення становлять рівні АТПО, які майже не змінювався впродовж всього періоду спостереження. Комбінована корекція рівнів вітаміну Д та ТТГ дозволяє досягнути позитивного терапевтичного ефекту у жінок як із ендометріозом так і в моноформі ЖСД. Зниження рівнів ТТГ у жінок з та без ендометріозу достовірно впливає на частоту виявлення ЖСД на фоні лікування та покращує її прояви за категоріями «Бажання», «Змашення», «Оргазм» та «Біль» у пацієнток без ендометріозу. Тому збереження функціонально підвищених рівнів ТТГ є прогностичним фактором збереження ЖСД у жінок.

Пацієнтки з гомозиготною формою поліморфізма фермента МТНFR мають вищі показники ГЦ, ніж жінки з гетерозиготною мутацією та без неї.

Оперативне видалення ендометріоми у пацієнток із гомозиготною мутацією фермента МТНFR позитивно впливає на показники овуляторності менструального циклу та оптимізацію рівня прогестерону, про що свідчить статистично достовірне зростання цього показника в ІА групі з операцією порівняно з ІВ групою та групою ІА без операції, на рівні значимості, $p < 0,05$.

Завершальний аналіз лабораторних показників після 9-ти місячного лікування продемонстрував наступне: в обох групах порівняння нормалізації або покращення переважної більшості лабораторних показників вдалось досягнути у 60 - 100% пацієнток в залежності від вихідного показника. Тому, на нашу думку, у жінок із незадовільним результатом 9-ти місячної терапії, або її недостатнім ефектом, подальшу лікарську тактику потрібно переглядати.

За темою розділу опубліковані роботи:

1. (69) Semeniuk LM, Yuzvenko TY, Borodkin HO, Kryzhanovska OI. Determination of the risks of infertility in women with thyroid pathology and hypoandrogenic ovarian dysfunction. World of Medicine and Biology. 2020;3(73):111-115. DOI [10.26724/2079-8334-2020-3-73-111-115](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2020-3-73-111-115)
2. (68) Чернуха ЛС, Крижановська ОІ. Сексуальна дисфункція як вияв автоімунного розладу щитоподібної залози у жінок репродуктивного віку. В: Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія: тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії» (28-29.09.2023, Київ). 2023;2(82):70. DOI: <https://doi.org/10.30978/CEES-2023-2-56>
3. Семенюк ЛМ, Козачук ЄС, Крижановська ОІ. Персоніфікований підхід до менеджменту жінок із жіночою сексуальною дисфункцією, зовнішнім генітальним ендометріозом та гіпергомоцистеїнемією. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2024;4(88):51-57 DOI: <https://doi.org/10.30978/CEES-2024-4-51>
4. Семенюк ЛМ, Юзвенко ТЮ, Козачук ЄС, Крижановська ОІ. Менеджмент дефіциту вітаміну Д та гіпотиреозу в прегравідній підготовці жінок із сексуальною дисфункцією в поєднанні з ендометріозом. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2025;1(81): 13–9. DOI: 10.30978/CEES-2023-1-13
5. Семенюк ЛМ, Паньків ВІ, Козачук ЄС, Крижановська О.І. Визначення зв'язку між особливостями гормонального тла та ознаками жіночої сексуальної дисфункції у жінок із ендометріозом та без нього у прогнозі успішності гестації. Міжнародний ендокринологічний журнал. Vol. 21 No. 3, 2025. <https://iej.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/1543/2177>
(Дисертантка провела збір, обробку та аналіз матеріалу, підготувала статтю до публікації)

ВИСНОВКИ

1. Гормональне тло патологічних змін формування жіночої сексуальної дисфункції у жінок із ендометріозом і без нього має спільні і різні ознаки. До спільних можна віднести:
 - дефіцит вітаміна Д, ГГЦ, низько-нормальні показники ФСГ, ЛГ на тлі функціональної гіперпролактинемії та підвищення ТТГ, наявність клінічно-значущих антитиреоїдних антитіл, знижені показники оваріального стероїдогенезу (естрадіол та прогестерон), наднирникова гіпоандрогенна дисфункція (за показниками Т вільного та ДГЕА-С) на тлі функціонально підвищеного рівня 17-ОП.
 - Різними для цих станів за результатами наших досліджень є показники середніх значень ФСГ та ЛГ, які статистично відрізнялись в групах дослідження $p < 0,001$ (критерій Крускала-Воліса). До лікування значення ФСГ були статистично значимо вищими в групі ІА vs. ІВ, $p = 0,031$. Показники груп дослідження статистично значимо відрізнялись за показниками естрадіолу та прогестерону на рівні значимості (критерій Крускала-Воліса) $p < 0,001$. За цим же критерієм статистично значимі відмінності за концентраціями Т вільного та ДГЕА-С до та протягом всього періоду лікування, $p < 0,001$ (критерій Крускала-Воліса). Проведення оперативного видалення ендометріюми у жінок із ЖСД та ендометріозом призвело до покращення доменів ЖСД: встановлено статистично значиме підвищення балів за всіма категоріями анкети після оперативного втручання ($p < 0,05$, критерій Вілкоксона), що є свідченням прямого зв'язку ендометріозу та ЖСД.
2. Наявність ендометріозу зумовлює різницю в оваріальному стероїдогенезі у жінок із поєднанням едометріозу з ЖСД та моноформою ЖСД.

Свідченням цього виступає різниця показників ФСГ, естрадіолу, Т вільного та ДГЕА-С у вказаних групах. У жінок із поєднанням ЖСД та ЗГЕ в порівнянні з моноформою ендометріозу вказані показники були статистично значимо вищими: $p=0,001$, $p=0,039$, $p=0,035$ та $p=0,035$ відповідно.

3. Менеджмент прегравідарного обстеження та лікування жінок репродуктивного віку з сексуальною дисфункцією на тлі зовнішнього генітального ендометріозу повинен базуватися на визначенні поліморфізма фермента MTHFR у всіх пацієток із ГГЦ, рівня вітаміну Д, та наявності антитіл до гормонів щитовидної залози.

I етап 6-ти місячна консервативна терапія направлена на корекцію

- роботи щитовидної залози, відновлення стану еутиреозу (після консультування із ендокринологом);
- оптимізацію роботи центральних гормонів гіпофіза;
- зниження рівня гомоцистеїна;
- нормалізація рівня вітаміну Д.

II етап. У разі незадовільних результатів корекції рівня естрадіола, прогестерона, гомоцистеїна – оперативне лапароскопічне видалення ендометріоми яєчника з наступним 3-х місячним продовженням вище означеної терапії.

III етап: при настанні вагітності – контроль та корекція показників прогестерона, вітаміна Д, ДГЕА-С, ГЦ, ТТГ в критичні терміни вагітності.

4. Порівняльний аналіз стану жіночої сексуальної функції та репродуктивної функції в контрольні терміни лікування дозволив визначити наступне: час відновлення показників репродуктивного здоров'я та сексуальної функції для обох груп порівняння складав від 6 до 9 місяців від початку лікування. У термін 6 місяців готові до запліднення в I-A групі були 47,1 % ($n=33$)

жінок, а в I-B - 33,3% (n=10); у термін 9 міс. - у I-A групі 90,0% (n=63), у I-B групі 46,7% (n=14). У жінок із гомозиготним поліморфізмом фермента MTHFR в поєднанні з ендометріозом лінійний регресійний аналіз показав, що ГЦ до лікування достовірно була пов'язана з підвищенням рівнів ТТГ та зниженням ФСГ – $R^2_{adj} = 0,148$, $p=0,002$. На зниження Т вільного достовірно впливало зниження ЛГ ($R^2_{adj} = 0,067$, $p=0,017$), а підвищення 17-ОП - зниження естрадіолу ($R^2_{adj} = 0,386$, $p<0,001$). Мультиномінальний регресійний аналіз показав, що нормалізація ГЦ достовірно залежала від типу мутації ГЦ (pseudo $R^2_{Nagelkerke}=0,833$, $p<0,001$). Після оперативного втручання у поєднанні з консервативною терапією на 9-ому місяці загального спостереження, значення вітаміну Д, ФСГ, ЛГ, естрадіолу, прогестерону, Т вільного, ДГЕА-С та 17-ОП були статистично значимо вищими порівняно з пацієнтками, яким оперативне втручання не виконували ($p<0,05$), а рівні ГЦ, ТТГ, пролактину – нижчими ($p<0,05$).

Відновлення овуляторності менструального циклу у жінок із ЖСД в поєднанні з ендометріозом продемонстрував наступне: у терміні 6 міс. повноцінні овуляторні менструальні цикли відзначалися у 33(47,1%) жінок, а у терміні 9 міс – у 63(90%). НЛФ у контрольний термін 6 міс. відзначалася у 24(34,3%), ановуляція – у 13(18,6%) У терміні 9 міс НЛФ – 6(8,6%), ановуляція – у 1 (1,4%). При цьому, у жінок із оперативним видаленням ендометріюми у 12 жінок (100%) у терміні 9 міс загальної терапії (3 міс після операції), цикли були овуляторними, у 1(14,5%) відзначалася ановуляція. Тобто в терміні 6 міс 37 (52,8%) жінок не були готові до безпечного материнства, а у терміні 9 міс. - 7 (10,0%).

У контрольний термін 6 місяців повноцінні овуляторні цикли у жінок з моноформною ендометріозу фіксувалися у 10 (33,3%), а на 9-му в 14 (46,7%). В контрольний 6-ти місячний термін ановуляторні цикли

відзначалися у 3 (10%) жінок, НЛФ – 17 (56,7%). В терміні 6 міс 20 (66,3%) жінок не були готові до безпечного материнства, а у контрольний термін 9 міс -16 (53,3%) .

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Оцінка доменів ЖСД дає можливість швидкої діагностики майбутніх гестаційних ризиків у жінок репродуктивного віку.
2. З метою персоніфікованого менеджменту у жінок репродуктивного віку із ЖСД необхідно визначати рівні гомоцистеїну, вітаміну Д, ТТГ, АТПО. При гіпергомоцистеїнемії у жінок із поєднанням ЖСД та ендометріозу - наявність мутацій фермента MTHFR.
3. Жінкам з ознаками жіночої сексуальної дисфункції, ендометріомою яєчника та гомозиготною мутацією фермента MTHFR при незадовільній корекції рівня гомоцистеїна протягом 6-ти місяців терапії – провести оперативне видалення ендометріоми з продовженням консервативної терапії терміном на 3 міс.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Tsamantioti ES, Mahdy H. Endometriosis; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2021. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567777/>.
2. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. N Engl J Med. 2020;382(13):1244-1256. doi: 10.1056/NEJMra1810764.
3. Щербина МО, Потапова ЛВ. Генітальний ендометріоз : навч. посібник. Харків : ХНМУ; 2020. 40 с
4. Parasar P, Ozcan P, Terry KL. Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management. Curr Obstet Gynecol Rep. 2017;6(1):34-41. doi: 10.1007/s13669-017-0187-1
5. La Rosa VL, Barra F, Chiofalo B, Platania A, Di Guardo F, Conway F, Di Angelo Antonio S, Lin LT. An overview on the relationship between endometriosis and infertility: the impact on sexuality and psychological well-being. J Psychosom Obstet Gynaecol. 2020;41(2):93-97. doi: 10.1080/0167482X.2019.1659775.
6. Anglesio MS, Papadopoulos N, Ayhan A, Nazeran TM, Noë M, et al. Cancer-Associated Mutations in Endometriosis without Cancer. N Engl J Med. 2017 May 11;376(19):1835-1848. doi: 10.1056/NEJMoa1614814
7. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Тактика ведення пацієнток з генітальним ендометріозом»* Наказ МОЗ України від 6 квітня 2016 р. № 319 https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_319_ykpm_d_ge.pdf
8. Cousins FL, O DF, Gargett CE. Endometrial stem/progenitor cells and their role in the pathogenesis of endometriosis. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018;50:27-38. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.011.

9. Laganà AS, Garzon S, Götte M, Viganò P, Franchi M, Ghezzi F, Martin DC. The Pathogenesis of Endometriosis: Molecular and Cell Biology Insights. *Int J Mol Sci.* 2019;20(22):5615. doi: 10.3390/ijms20225615.
10. Benagiano G, Brosens I, Lippi D. The history of endometriosis. *Gynecol Obstet Invest.* 2014;78(1):1-9. doi: 10.1159/000358919
11. Soliman AM, Fuldeore M, Snabes MC. Factors Associated with Time to Endometriosis Diagnosis in the United States. *J Womens Health (Larchmt).* 2017;26(7):788-797. doi: 10.1089/jwh.2016.6003.
12. Arakawa I, Momoeda M, Osuga Y, et al. Cost-effectiveness of the recommended medical intervention for the treatment of dysmenorrhea and endometriosis in Japan. *Cost Eff Resour Alloc.* 2018;16:12. <https://doi.org/10.1186/s12962-018-0097-8>
13. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d'Hooghe T, de Cicco Nardone F, et al. World Endometriosis Research Foundation Global Study of Women's Health consortium. Reprint of: Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril.* 2019 ;112(4 Suppl1):e137-e152. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.08.082
14. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d'Hooghe T, de Cicco Nardone F, et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril.* 2011;96(2):366-373.e8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.090
15. Staal AH, van der Zanden M, Nap AW. Diagnostic Delay of Endometriosis in the Netherlands. *Gynecol Obstet Invest.* 2016;81(4):321-4. doi: 10.1159/000441911.
16. Agarwal SK, Chapron C, Giudice LC, Laufer MR, Leyland N, Missmer SA, Singh SS, Taylor HS. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(4):354.e1-354.e12. doi: 10.1016/j.ajog.2018.12.039

17. Arcoverde FVL, Andres MP, Borrelli GM, Barbosa PA, Abrão MS, Kho RM. Surgery for Endometriosis Improves Major Domains of Quality of Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019 ;26(2):266-278. doi: 10.1016/j.jmig.2018.09.774.
18. de Fáveri C, Fermino PMP, Piovezan AP, Volpato LK. The Inflammatory Role of Pro-Resolving Mediators in Endometriosis: An Integrative Review. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4370. doi: 10.3390/ijms22094370
19. Abramiuk M, Grywalska E, Małkowska P, Sierawska O, Hryniewicz R, Niedźwiedzka-Rystwej P. The Role of the Immune System in the Development of Endometriosis. *Cells.* 2022;11(13):2028. doi: 10.3390/cells11132028.
20. Чернуха ЛС. Гіпоандрогенізм та репродуктивна функція – проблемно-орієнтований підхід до планування вагітності. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.* 2023;3(83):51–62. DOI: 10.30978/CEES-2023-3-51
21. Vannuccini S, Clemenza S, Rossi M, Petraglia F. Hormonal treatments for endometriosis: The endocrine background. *Rev Endocr Metab Disord.* 2022 ;23(3):333-355. doi: 10.1007/s11154-021-09666-w
22. Hsu LT. Eutopic and Ectopic Endometrial Interleukin-17 and Interleukin-17 Receptor Expression at the Endometrial-Myometrial Interface in Women with Adenomyosis: Possible Pathophysiology Implications. *Int J Mol Sci.* 2024 Oct 17;25(20):11155. doi: 10.3390/ijms252011155
23. Symons LK, Miller JE, Kay VR, Marks RM, Liblik K, Koti M, Tayade C. The Immunopathophysiology of Endometriosis. *Trends Mol Med.* 2018 Sep;24(9):748-762. doi: 10.1016/j.molmed.2018.07.004
24. Smarr MM, Kannan K, Buck Louis GM. Endocrine disrupting chemicals and endometriosis. *Fertil Steril.* 2016;106(4):959-66. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.06.034. Epub 2016 Jul 15. PMID: 27424048

25. Han SJ, Jung SY, Wu SP, Hawkins SM, Park MJ, Kyo S, Qin J, Lydon JP, Tsai SY, Tsai MJ, DeMayo FJ, O'Malley BW. Estrogen Receptor β Modulates Apoptosis Complexes and the Inflammasome to Drive the Pathogenesis of Endometriosis. *Cell*. 2015;163(4):960-74. doi: 10.1016/j.cell.2015.10.034. PMID: 26544941; PMCID: PMC4640214
26. Liang Y, Yao S. Potential role of estrogen in maintaining the imbalanced sympathetic and sensory innervation in endometriosis. *Mol Cell Endocrinol*. 2016;424:42-9. doi: 10.1016/j.mce.2016.01.012.
27. Patel BG, Rudnicki M, Yu J, Shu Y, Taylor RN. Progesterone resistance in endometriosis: origins, consequences and interventions. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017; 96:623–632 DOI: 10.1111/aogs.13156
28. Rossi M, Seidita I, Vannuccini S, Prisinzano M, Donati C, Petraglia F. Epigenetics, endometriosis and sex steroid receptors: An update on the epigenetic regulatory mechanisms of estrogen and progesterone receptors in patients with endometriosis. *Vitam Horm*. 2023;122:171-191. doi: 10.1016/bs.vh.2023.01.007.
29. Marquardt RM, Kim TH, Shin JH, Jeong JW. Progesterone and Estrogen Signaling in the Endometrium: What Goes Wrong in Endometriosis? *Int J Mol Sci*. 2019 ;20(15):3822. doi: 10.3390/ijms20153822.
30. Joshi NR, Miyadahira EH, Afshar Y, Jeong JW, Young SL, Lessey BA, Serafini PC, Fazleabas AT. Progesterone Resistance in Endometriosis Is Modulated by the Altered Expression of MicroRNA-29c and FKBP4. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(1):141-149. doi: 10.1210/jc.2016-2076
31. Li M, Peng J, Shi Y, Sun P. miR-92a promotes progesterone resistance in endometriosis through PTEN/AKT pathway. *Life Sci*. 2020;242:117190. doi: 10.1016/j.lfs.2019.117190. Epub 2019 Dec 18. PMID: 31863773.

- 32.Семенюк ЛМ, Козачук ЄС, Крижановська ОІ. Персоніфікований підхід до менеджменту жінок із жіночою сексуальною дисфункцією, зовнішнім генітальним ендометріозом та гіпергомоцистеїнемією. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2024;4(88):51-57 doi <http://doi.org/10.30978/CEES-2024-4-51>
- 33.Aints A, Mölder S, Salumets A. EXTL3-interacting endometriosis-specific serum factors induce colony formation of endometrial stromal cells. *Sci Rep*. 2019;9(1):12562. doi: 10.1038/s41598-019-48840-8.
- 34.Shenker N, Flanagan JM. Intragenic DNA methylation: implications of this epigenetic mechanism for cancer research. *Br J Cancer*. 2012;106(2):248-53. doi: 10.1038/bjc.2011.550
- 35.Bruner-Tran KL, Resuehr D, Ding T, Lucas JA, Osteen KG. The Role of Endocrine Disruptors in the Epigenetics of Reproductive Disease and Dysfunction: Potential Relevance to Humans. *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2012;1(3):116-123. doi: 10.1007/s13669-012-0014-7.
- 36.Чернуха ЛС. Оптимізація прегравідарної підготовки жінок із порушенням менструального циклу на тлі гіпоандрогенізму. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»(наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»). 2024.Київ.
- 37.Danchin É, Charmantier A, Champagne FA, Mesoudi A, Pujol B and Blanchet S: Beyond DNA: Integrating inclusive inheritance into an extended theory of evolution. *Nat Rev Genet* *Nat Rev Genet*. 2011;12(7):475-86. doi: 10.1038/nrg3028. PMID: 21681209.
- 38.Chiaffarino F, Bravi F, Cipriani S, Parazzini F, Ricci E, Viganò P, La Vecchia C. Coffee and caffeine intake and risk of endometriosis: a meta-analysis. *Eur J Nutr*. 2014;53(7):1573-9. doi: 10.1007/s00394-014-0662-7.

39. Nugent BM, Bale TL. The omniscient placenta: Metabolic and epigenetic regulation of fetal programming. *Front Neuroendocrinol.* 2015;39:28-37. doi: 10.1016/j.yfrne.2015.09.001.
40. Smith CJ, Ryckman KK. Epigenetic and developmental influences on the risk of obesity, diabetes, and metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2015 Jun 29;8:295-302. doi: 10.2147/DMSO.S61296.
41. Крижановська ОІ. Порушення обміну гомоцистеїну у жінок з ендометріозом. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.* 2024;2(86):72
42. Mandaviya PR, Stolk L, Heil SG. Homocysteine and DNA methylation: a review of animal and human literature. *Mol Genet Metab.* 2014;113(4):243-52. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.10.006
43. Lazzerini PE, Capecchi PL, Selvi E, Lorenzini S, Bisogno S, Galeazzi M, Laghi Pasini F. Hyperhomocysteinemia, inflammation and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2007;6(7):503-9. doi: 10.1016/j.autrev.2007.03.008.
44. Lai WK, Kan MY. Homocysteine-Induced Endothelial Dysfunction. *Ann Nutr Metab.* 2015;67(1):1-12. doi: 10.1159/000437098
45. Sundar V, Ramasamy T, Doke M, Samikkannu T. Psychostimulants influence oxidative stress and redox signatures: the role of DNA methylation. *Redox Rep.* 2022 Dec;27(1):53-59. doi: 10.1080/13510002.2022.2043224.
46. Hiraoka M, Kagawa Y. Genetic polymorphisms and folate status. *Congenit Anom (Kyoto).* 2017;57(5):142-149. doi: 10.1111/cga.12232.
47. Ni J, Zhang L, Zhou T, Xu WJ, Xue JL, Cao N, Wang X. Association between the MTHFR C677T polymorphism, blood folate and vitamin B12 deficiency, and elevated serum total homocysteine in healthy individuals in Yunnan Province, China. *J Chin Med Assoc.* 2017;80(3):147-153. doi: 10.1016/j.jcma.2016.07.005.

- 48.Liew SC, Gupta ED. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases. *Eur J Med Genet.* 2015;58(1):1-10. doi: 10.1016/j.ejmg.2014.10.004.
- 49.Forges T, Monnier-Barbarino P, Alberto JM, Guéant-Rodriguez RM, Daval JL, Guéant JL. Impact of folate and homocysteine metabolism on human reproductive health. *Hum Reprod Update.* 2007;13(3):225-38. doi: 10.1093/humupd/dml063.
- 50.Семенюк ЛМ, Юзвенко ТЮ, Козачук ЄС, Чернуха ЛС, Крижановська ОІ. Вдосконалення методів діагностики розладів репродуктивного здоров'я у жінок раннього репродуктивного віку із сексуальною дисфункцією та гіпоандрогенізмом. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.* 2023;1(81):13–9. DOI: 10.30978/CEES-2023-1-13
- 51.Lu YJ, Li Q, Chen LX, Tian T, Kang J, Hao YX, Zhou JS, Wang YY, Yan LY, Li R, Chang L, Qiao J. Association between maternal MTHFR C677T/A1298C combination polymorphisms and IVF/ICSI outcomes: a retrospective cohort study. *Hum Reprod Open.* 2022;2023(1):hoac055. doi: 10.1093/hropen/hoac055.
- 52.Liu L, Lin Z, Lin P, Jiang Z. Association between serum homocysteine level and unexplained infertility in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI): A retrospective, hospital-based, case-control study. *J Clin Lab Anal.* 2020;34(5):e23167. doi: 10.1002/jcla.23167.
- 53.ClementA, Cornet DN, Alvarez S, Bami C, Clement P, Menezo Y. Endometriosis pathogenesis: role played by the oxidative stress due to MTHFR mutations. *Fertility and sterility, poster session.* 2018;110:4. doi 10.1016/j.fertnstert.2018.07.1102

54. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017 Jun;18(2):153-165. doi: 10.1007/s11154-017-9424-1
55. Farhangnia P, Noormohammadi M, Delbandi AA. Vitamin D and reproductive disorders: a comprehensive review with a focus on endometriosis. *Reprod Health*. 2024 May 2;21(1):61. doi: 10.1186/s12978-024-01797-y
56. Vienonen A, Miettinen S, Bläuer M, Martikainen PM, Tomás E, Heinonen PK, Ylikomi T. Expression of nuclear receptors and cofactors in human endometrium and myometrium. *J Soc Gynecol Investig*. 2004 ;11(2):104-12. doi: 10.1016/j.jsgi.2003.09.003
57. Becker S, Cordes T, Diesing D, Diedrich K, Friedrich M. Expression of 25 hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in human endometrial tissue. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007 Mar;103(3-5):771-5. doi: 10.1016/j.jsbmb.2006.12.075
58. Bergadà L, Pallares J, Maria Vittoria A, Cardus A, Santacana M, Valls J, Cao G, Fernández E, Dolcet X, Dusso AS, Matias-Guiu X. Role of local bioactivation of vitamin D by CYP27A1 and CYP2R1 in the control of cell growth in normal endometrium and endometrial carcinoma. *Lab Invest*. 2014 Jun;94(6):608-22. doi: 10.1038/labinvest.2014.57
59. Giampaolino P, Della Corte L, Foreste V, Bifulco G. Is there a Relationship Between Vitamin D and Endometriosis? An Overview of the Literature. *Curr Pharm Des*. 2019;25(22):2421-2427. doi: 10.2174/1381612825666190722095401
60. Shukla S, Shrivastava D. Nutritional Deficiencies and Subfertility: A Comprehensive Review of Current Evidence. *Cureus*. 2024 Aug 8;16(8):e66477. doi: 10.7759/cureus.66477

61. Vieira IH, Rodrigues D, Paiva I. Vitamin D and Autoimmune Thyroid Disease—Cause, Consequence, or a Vicious Cycle? *Nutrients*. 2020; 12(9):2791. <https://doi.org/10.3390/nu12092791>
62. Zhang Ni J,L, Zhou T, et al. Association between the MTHFR C677T polymorphism, blood folate and vitamin B12 deficiency, and elevated serum total homocysteine in healthy individuals in Yunnan Province, China. *J Chin Med Assoc*. 2017;80(3):147-53. doi: 10.1016/j.jcma.2016.07.005.
63. Puri M, Kaur L, Walia GK, et al. MTHFR C677T polymorphism, folate, vitamin B12 and homocysteine in recurrent pregnancy losses: a case control study among North Indian women. *J Perinat Med*. 2013 Sep 1;41(5):549-54. doi: 10.1515/jpm-2012-0252.
64. Zhang N, Tan J, Yang H, Khalil RA. Comparative risks and predictors of preeclamptic pregnancy in the Eastern, Western and developing world. *Biochem Pharmacol*. 2020;182:114247. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114247.
65. Muscogiuri G, Altieri B, de Angelis C, et al. Shedding new light on female fertility: The role of vitamin D. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(3):273-83. doi: 10.1007/s11154-017-9407-2. PMID: 28102491
66. Kvaskoff M, Mu F, Kathryn L. Terry, Holly R. Harris, Elizabeth M. Poole, Leslie Farland, Stacey A. Missmer, Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases?, *Human Reproduction Update*, Volume 21, Issue 4, July/August 2015, Pages 500–516, <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv013>
67. Czarnywojtek A, Florek E, Pietrończyk K, Sawicka-Gutaj N, Ruchała M, Ronen O, Nixon IJ, Shaha AR, Rodrigo JP, Tufano RP, et al. The Role of Vitamin D in Autoimmune Thyroid Diseases: A Narrative Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2023; 12(4):1452. <https://doi.org/10.3390/jcm12041452>

- 68.Чернуха ЛС, Крижановська ОІ. Сексуальна дисфункція як вияв автоімунного розладу щитоподібної залози у жінок репродуктивного віку. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2023;2(82):70.(тези)
- 69.Semeniuk LM, Yuzvenko TY, Borodkin HO, Kryzhanovskaya OI. Determination of the risks of infertility in women with thyroid pathology and hypoandrogenic ovarian dysfunction. World of Medicine and Biology. 2020;3(73):111-115. DOI 10.26724/2079-8334-2020-3-73-111-115
70. Семенюк ЛМ, Юзвенко ТЮ, Венцківська ІБ, Чернуха ЛС. Гіпоандрогенізм як прояв коморбідної патології в порушенні природної фертильності жінок репродуктивного віку. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2022;3(79):27–32. DOI: 10.30978/CEES-2022-3-27
71. Семенюк ЛМ, Юзвенко ТЮ, Чернуха ЛС Гормональні аспекти порушення репродуктивного здоров'я жінок із сексуальною дисфункцією та ранніми втратами вагітності в анамнезі. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2022;1(77):17–25. DOI: 10.30978/CEES-2022-1-17
- 72.Семенюк ЛМ, Паньків ВІ, Юзвенко ТЮ, Чернуха ЛС. Підліткова менструальна дисфункція як маркер майбутніх розладів сексуального та репродуктивного здоров'я жінок. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2023;19(2):131–6. DOI: 10.22141/2224-0721.19.2.2023.1258
- 73.Wang, R., Lv, Y., Dou, T. et al. Autoimmune thyroid disease and ovarian hypofunction: a review of literature. J Ovarian Res.2024;17:125. <https://doi.org/10.1186/s13048-024-01451-y>
- 74.Bortun AC, Ivan V, Navolan DB, Dehelean L, Borlea A, Stoian D. Thyroid Autoimmune Disease-Impact on Sexual Function in Young Women. J Clin Med. 2021 Jan 19;10(2):369. doi: 10.3390/jcm10020369
- 75.Musicki B, Liu T, Lagoda GA, Bivalacqua TJ, Strong TD, Burnett AL. Endothelial nitric oxide synthase regulation in female genital tract structures. J

- Sex Med. 2009;6 Suppl 3(S3PROCEEDINGS):247-53. doi: 10.1111/j.1743-6109.2008.01122.x
76. Крижановська ОІ. Жіноча сексуальна дисфункція – мультидисциплінарна проблема розладів репродуктивного здоров'я жінок фертильного віку. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2023;4 (84): 32-38 DOI <http://doi.org/10.30978/CEES-2023-4-32>
77. World Health Organization. Sexual Health. WHO; Geneva, Switzerland:2022. [(accessed on 16 November 2021)]. Available online: https://www.who.int/health-topics/sexual-health#tab=tab_.
78. Vicente-Neira A, Prieto-Gómez V, Navarro-Brazález B, et al. Online information on painful sexual dysfunction in women: quality analysis of websites in SPANISH about dyspareunia, vaginismus and vulvodynia. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(3):1506 doi: 10.3390/ijerph19031506
79. Clayton AH, Goldstein I, Kim NN, et al. The International Society for the Study of Women's Sexual Health Process of Care for Management of Hypoactive Sexual Desire Disorder in Women. Mayo Clin Proc. 2018;93(4):467-487. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.11.002.
80. Garovic VD, Williams A, Nath KA. Managing the hypoactive sexual desire disorder in women. Mayo Clin Proc. 2018 Apr;93(4):406-8. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.02.015
81. Chen CH, Lin YC, Chiu LH, Chu YH, Ruan FF, Liu WM, Wang PH. Female sexual dysfunction: definition, classification, and debates. Taiwan J Obstet Gynecol. 2013;52(1):3-7. doi: 10.1016/j.tjog.2013.01.002.
82. Basson R, Berman J, Burnett A, Derogatis L, Ferguson D, Fourcroy J, et al. Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: definitions and classifications. J Urol. 2000;163(3):888-93. PMID: 10688001.

83. Morgan CD, Wiederman MW, Pryor TL. Sexual functioning and attitudes of eating-disordered women: a follow-up study. *J Sex Marital Ther.* 1995;21:67-77. doi: 10.1080/00926239508404386
84. Goldstein I, Kim NN, Clayton AH, DeRogatis LR, Giraldi A, et al. Hypoactive Sexual Desire Disorder: International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) Expert Consensus Panel Review. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(1):114-128. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.09.018
85. Maclaran K, Panay N. Managing low sexual desire in women. *Women's Health (Lond).* 2011;7(5):571-81. doi: 10.2217/whe.11.54
86. Mota RL. Female urinary incontinence and sexuality. *Int Braz J Urol.* 2017;43(1):20-8. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.0102.
87. Neijenhuijs KI, Hooghiemstra N, Holtmaat K, Aaronson NK, Groenvold M, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI)-A Systematic Review of Measurement Properties. *J Sex Med.* 2019 May;16(5):640-660. doi: 10.1016/j.jsxm.2019.03.001.
88. Rahmanian E, Salari N, Mohammadi M, Jalali R. Evaluation of sexual dysfunction and female sexual dysfunction indicators in women with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 2019;11:73. doi: 10.1186/s13098-019-0469-z.
89. Nappi RE, Terreno E, Tassorelli C, Sances G, Allena M, et al. Sexual function and distress in women treated for primary headaches in a tertiary university center. *J Sex Med.* 2012;9(3):761-9. doi: 10.1111/j.1743-6109.2011.02601.x.
90. Palacios S. Hypoactive sexual desire disorder and current pharmacotherapeutic options in women. *Women's Health (Lond. Engl.).* 2011;7(1):95-107. doi:10.2217/whe.10.81.
91. Zheng J, Islam RM, Bell RJ, Skiba MA, Davis SR. Prevalence of low sexual desire with associated distress across the adult life span: An Australian cross-

- sectional study. J Sex Med.2020;17(10):1885-95. doi: 10.1016/j.jsxm.2020.07.007
- 92.Romashchenko O, Hryhorenko V, Melnykov S, Biloholovska V, Myronenko N,Dzhuraieva L. Sexual dysfunctions in women of different ages. Ukrainian Journal Men's Health, Gender and Psychosomatic Medicine. 2022;1-2:14-5 (in Ukrainian). doi: 10.37321/UJMH.2022.1-2-07
- 93.Quinn-Nilas C, Milhausen RR, McKay A, Holzapfel S. Prevalence and predictors of sexual problems among midlife canadian adults: results from a National Survey. J Sex Med. 2018;15(6):873-79. doi: 10.1016/j.jsxm.2018.03.086.
94. Worsley R, Bell RJ, Gartoulla P, Davis SR. Prevalence and predictors of low sexual desire, sexually related personal distress, and hypoactive sexual desire dysfunction in a community-based sample of midlife women. J Sex Med. 2017;14(5):675-86. doi: 10.1016/j.jsxm.2017.03.254
- 95.Pankiv V, Yuzvenko T. The relationships between variables of glycated hemoglobin and diabetes distress in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. International Journal of Endocrinology (Ukraine). 2023;19(6):424-7. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.6.2023.1310>
- 96.Tian X, Ruan X, Du J, Wang J, Yin D, Cheng J, Ju R, Mueck AO. Sexual Function in Chinese Women with Polycystic Ovary Syndrome and Correlation with Clinical and Biochemical Characteristics. Reprod Sci. 2021;28(11):3181-3192. doi: 10.1007/s43032-021-00612-4.
- 97.Deniz A, Kehribar DY. Evaluation of sexual functions in infertile women with polycystic ovary syndrome. Niger J Clin Pract. 2020;23(11):1548-54. doi: 10.4103/njcp.njcp_15_20.

98. Krysiak R, Drosdzol-Cop A, Skrzypulec-Plinta V, Okopien B. Sexual function and depressive symptoms in young women with nonclassic congenital adrenal hyperplasia. *J Sex Med.* 2016;13(1):34-9. doi: 10.1007/s43032-021-00546-x
99. Naumova I, Castelo-Branco C, Casals G. Psychological issues and sexual function in women with different infertility causes: focus on polycystic ovary syndrome. *Reprod Sci.* 2021;28(10):2830-8. doi: 10.1007/s43032-021-00546-x.
100. Sinha U, Sinharay K, Saha S, Longkumer TA, Baul SN, Pal SK. Thyroid disorders in polycystic ovarian syndrome subjects: A tertiary hospital based cross-sectional study from Eastern India. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17:304-9. doi: 10.4103/2230-8210.109714.
101. Benetti-Pinto CL, Berini Piccolo VR, Garmes HM, Teatin Juliato CR. Subclinical hypothyroidism in young women with polycystic ovary syndrome: An analysis of clinical, hormonal, and metabolic parameters. *Fertil Steril.* 2013;99:588-92. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.10.006.
102. Janssen OE, Mehlmauer N, Hahn S, Offner AH, Gärtner R. High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2004;150:363-9. doi: 10.1530/eje.0.1500363.
103. Ganie MA, Marwaha RK, Aggarwal R, Singh S. High prevalence of polycystic ovary syndrome characteristics in girls with euthyroid chronic lymphocytic thyroiditis: A case-control study. *Eur J Endocrinol.* 2010;162:1117-22. doi:10.1530/EJE-09-1012.
104. Romero-Gómez B, Guerrero-Alonso P, Carmona-Torres JM, Laredo-Aguilera JA, Pozuelo-Carrascosa DP, Cobo-Cuenca AI. Sexual Function in Levothyroxine-Treated Hypothyroid Women and Women without Hypothyroidism: A Case-Control. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Jun 17;17(12):4325. doi: 10.3390/ijerph17124325.

105. Atis G, Dalkilinc A, Altuntas Y, Atis A, Caskurlu T, Ergenekon E. Sexual dysfunction in women with clinical hypothyroidism and subclinical hypothyroidism. *J Sex Med.* 2010;7:2583-90. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.01815.x.
106. Bates JN, Kohn TP, Pastuszak AW. Effect of thyroid hormone derangements on sexual function in men and women. *Sex Med Rev.* 2020;8:217-30. doi: 10.1016/j.sxmr.2018.09.005.
107. Oppo A, Franceschi E, Atzeni F, Taberlet A, Mariotti S. Effects of hyperthyroidism, hypothyroidism, and thyroid autoimmunity on female sexual function. *J Endocrinol Investig.* 2011;34:449-53. doi: 10.1007/BF03346712
108. Pasquali D, Maiorino MI, Renzullo A, Bellastella G, et al. Female sexual dysfunction in women with thyroid disorders. *J Endocrinol Invest.* 2013 Oct;36(9):729-33. doi: 10.3275/8933. Epub 2013 Apr 12. PMID: 23580027
109. Gabrielson AT, Sartor RA, Hellstrom WJG. The impact of thyroid disease on sexual dysfunction in men and women. *Sex Med Rev.* 2019;7:57-70. doi: 10.1016/j.sxmr.2018.05.002
110. Barut MU, Çoksüer H, Sak S, Bozkurt M, Ağaçayak E, Hamurcu U, Kurban D, Eserdağ S. Evaluation of Sexual Function in Women with Hypogonadotropic Hypogonadism Using the Female Sexual Function Index (FSFI) and the Beck Depression Inventory (BDI). *Med Sci Monit.* 2018;24:5610-5618. doi: 10.12659/MSM.910304.
111. Ulug U, Ben-Shlomo I, Tosun S, Erden HF, Akman MA, Bahceci M. The reproductive performance of women with hypogonadotropic hypogonadism in an in vitro fertilization and embryo transfer program. *J Assist Reprod Genet.* 2005;22(4):167-71. doi: 10.1007/s10815-005-4914-6

112. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, Kaplan JR, et al. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(5):1413-1439. doi: 10.1210/jc.2017-00131.
113. Sipahi M. Distinguish functional hypothalamic amenorrhea and isolated GnRH deficiency: A case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Rep.* 2017;1(2):1-3. doi: 10.15761/OGR.1000109.
114. Yding Andersen C. Inhibin-B secretion and FSH isoform distribution may play an integral part of follicular selection in the natural menstrual cycle. *Mol Hum Reprod.* 2017 ;23(1):16-24. doi: 10.1093/molehr/gaw070. Epub 2016 Oct 18. PMID: 27756855.
115. Semeniuk LM, Demyanenko LV, Chernukha LS, Kryzhanovska OI. Composition of cervical mucus as an indicator of fertility in women with reduced lubrication and androgen deficiency. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery.* 2020;1(69):14-8. doi: <https://doi.org/10.30978/CEES-2020-1-14> (Ukrainian).
116. Semeniuk LM, Demyanenko LV, Chernukha LS, Kryzhanovska OI. Sexual dysfunction as an early marker of endometriosis. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery.* 2020;2(70):86-91. doi: 10.30978/cees-2020-2-86
117. Shum LK, Bedaiwy MA, Allaire C, Williams C, Noga H, Albert A, Lisonkova S, Yong PJ. Deep Dyspareunia and Sexual Quality of Life in Women With Endometriosis. *Sex Med.* 2018 Sep;6(3):224-233. doi: 10.1016/j.esxm.2018.04.006.
118. Zarbo C, Brugnera A, Compare A, Secomandi R, Candeloro I, Malandrino C, Betto E, Trezzi G, Rabboni M, Bondi E, Frigerio L. Negative metacognitive beliefs predict sexual distress over and above pain in women with endometriosis. *Arch Womens Ment Health.* 2019;22(5):575-582. doi: 10.1007/s00737-018-0928-9.

119. Gallagher JS, DiVasta AD, Vitonis AF, Sarda V, Laufer MR, Missmer SA. The Impact of Endometriosis on Quality of Life in Adolescents. *J Adolesc Health*. 2018;63(6):766-772. doi: 10.1016/j.jadohealth.2018.06.027.
120. Youseflu S, Jahanian Sadatmahalleh S, Bahri Khomami M, Nasiri M. Influential factors on sexual function in infertile women with endometriosis: a path analysis. *BMC Womens Health*. 2020;20(1):92. doi: 10.1186/s12905-020-00941-7
121. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2012 Dec;39(4):535-49. doi: 10.1016/j.ogc.2012.10.002.
122. Lukic A, Di Properzio M, De Carlo S, Nobili F, Schimberni M, Bianchi P, Prestigiacomio C, Moscarini M, Caserta D. Quality of sex life in endometriosis patients with deep dyspareunia before and after laparoscopic treatment. *Arch Gynecol Obstet*. 2016 Mar;293(3):583-90. doi: 10.1007/s00404-015-3832-9.
123. Unlü C, Yıldırım G. Ovarian cystectomy in endometriomas: Combined approach. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2014;15(3):177-89. doi: 10.5152/jtgga.2014.1111
124. Daniilidis A, Grigoriadis G, Kalaitzopoulos DR, Angioni S, Kalkan Ü, Crestani A, Merlot B, Roman H. Surgical Management of Ovarian Endometrioma: Impact on Ovarian Reserve Parameters and Reproductive Outcomes. *Journal of Clinical Medicine*. 2023; 12(16):5324. <https://doi.org/10.3390/jcm12165324>
125. Li H, Han Y, Cai Y, Su X, Tan L. Clinical effects of laparoscopic surgery for the treatment of endometriosis and endometriosis-fertility: A retrospective study of 226 cases. *Front Surg*. 2023;9:1049119. doi: 10.3389/fsurg.2022.1049119.

126. Vicente-Neira A, Prieto-Gómez V, Navarro-Brazález B, et al. Online information on painful sexual dysfunction in women: quality analysis of websites in SPANISH about dyspareunia, vaginismus and vulvodynia. *Int J Environ Res Public Health*.2022;19(3):1506 doi: 10.3390/ijerph19031506
127. Clayton AH, Goldstein I, Kim NN, et al. The International Society for the Study of Women's Sexual Health Process of Care for Management of Hypoactive Sexual Desire Disorder in Women. *Mayo Clin Proc*. 2018 ;93(4):467-487. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.11.002
128. Garovic VD, Williams A, Nath KA. Managing the hypoactive sexual desire disorder in women. *Mayo Clin Proc*. 2018;93(4):406-8. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.02.015
129. Chen CH, Lin YC, Chiu LH, Chu YH, Ruan FF, Liu WM, Wang PH. Female sexual dysfunction: definition, classification, and debates. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2013 Mar;52(1):3-7. doi: 10.1016/j.tjog.2013.01.002.
130. De Graaff AA, Van Lankveld J, Smits LJ, Van Beek JJ, Dunselman GA. Dyspareunia and depressive symptoms are associated with impaired sexual functioning in women with endometriosis, whereas sexual functioning in their male partners is not affected. *Hum Reprod*. 2016;31(11):2577-2586. doi: 10.1093/humrep/dew215. Epub 2016 Sep 12. PMID: 27619771.
131. Morgan CD, Wiederman MW, Pryor TL. Sexual functioning and attitudes of eating-disordered women: a follow-up study. *J Sex Marital Ther*.1995;21:67-77. doi: 10.1080/00926239508404386
132. Goldstein I, Kim NN, Clayton AH, DeRogatis LR, Giraldi A, et al. Hypoactive Sexual Desire Disorder: International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) Expert Consensus Panel Review. *Mayo ClinProc*.2017;92(1):114-128. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.09.018.

133. Maclaran K, Panay N. Managing low sexual desire in women. *Women's Health (Lond)*. 2011 Sep;7(5):571-81. doi: 10.2217/whe.11.54
134. Mota RL. Female urinary incontinence and sexuality. *Int Braz J Urol*. 2017;43(1):20-8. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.0102.
135. Neijenhuijs KI, Hooghiemstra N, Holtmaat K, Aaronson NK, Groenvold M, Holzner B, Terwee CB, Cuijpers P, Verdonck-de Leeuw IM. The Female Sexual Function Index (FSFI)-A Systematic Review of Measurement Properties. *J Sex Med*. 2019;16(5):640-660. doi: 10.1016/j.jsxm.2019.03.001.
136. Rahmanian E, Salari N, Mohammadi M, Jalali R. Evaluation of sexual dysfunction and female sexual dysfunction indicators in women with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2019;11:73.doi:10.1186/s13098-019-0469-z.
137. Nappi RE, Cucinella L, Martella S, Rossi M, Tiranini L, Martini E. Female sexual dysfunction (FSD): prevalence and impact on quality of life (QL). *Maturitas*. 2016;94:87-91. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.09.013>.
138. Palacios S. Hypoactive sexual desire disorder and current pharmacotherapeutic options in women. *Women's Health (Lond. Engl.)*. 2011;7(1):95-107.doi10.2217/whe.10.81.
139. Zheng J, Islam RM, Bell RJ, Skiba MA, Davis SR. Prevalence of low sexual desire with associated distress across the adult life span: An Australian cross-sectional study. *J Sex Med*. 2020;17(10):1885-95. doi: 10.1016/j.jsxm.2020.07.007
140. Quinn-Nilas C, Milhausen RR, McKay A, Holzapfel S. Prevalence and predictors of sexual problems among midlife canadian adults: results from a National Survey. *J Sex Med*. 2018;15(6):873-79. doi: 10.1016/j.jsxm.2018.03.086.

141. Worsley R, Bell RJ, Gartoulla P, Davis SR. Prevalence and predictors of low sexual desire, sexually related personal distress, and hypoactive sexual desire dysfunction in a community-based sample of midlife women. *J Sex Med.* 2017;14(5):675-86. doi: 10.1016/j.jsxm.2017.03.254
142. Semeniuk LM, Kozachuk Ye.S. Kryzhanovska OI. The role of dehydroepiandrosterone in the formation of functional hypoandrogenism and women`s sexual health disorders. *Odes`kij medicnij žurnal.*2024; 4(189):51-54. DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-4-9>
143. Prall SP, Muehlenbein MP. DHEA Modulates Immune Function: A Review of Evidence. *Vitamins and hormones.* 2018; 108: 125–144. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2018.01.023>.
144. Семенюк ЛМ, Дем'яненко ЛВ, Чернуха ЛС. Сексуальна дисфункція у жінок різного репродуктивного віку. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.* 2019;3(67):21–6 DOI: <https://doi.org/10.30978/CEES-2019-3-21>
145. Parish SJ, Hahn SR. Hypoactive Sexual Desire Disorder: A Review of Epidemiology, Biopsychology, Diagnosis, and Treatment. *Sex Med Rev.* 2016;4(2):103-120. doi: 10.1016/j.sxmr.2015.11.009
146. Kunicki M, Łukaszuk K, Liss J. DHEA in women with hypoandrogenism – debate remains open. *Nature reviews Endocrinology.* 2015; 11(9): 521. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.107>
147. Wierman ME, Kiseljak-Vassiliades K. Should Dehydroepiandrosterone Be Administered to Women? *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 May 17;107(6):1679-1685. doi: 10.1210/clinem/dgac130.
148. Ozcil MD. Dehydroepiandrosterone supplementation improves ovarian reserve and pregnancy rates in poor responders. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020 Sep;24(17):9104-9111. doi: 10.26355/eurrev_202009_22856.

149. Vegunta S, Kling JM, Kapoor E. Androgen Therapy in Women. *J Womens Health (Larchmt)*. 2020;29(1):57-64. doi: 10.1089/jwh.2018.7494. Epub 2019 Nov 5. Erratum in: *J Womens Health (Larchmt)*. 2020 Nov;29(11):1487. doi: 10.1089/jwh.2018.7494.correx. PMID: 31687883.
150. Davis SR, Worsley R, Miller KK, Parish SJ, Santoro N. Androgens and Female Sexual Function and Dysfunction--Findings From the Fourth International Consultation of Sexual Medicine. *J Sex Med*. 2016 Feb;13(2):168-78. doi: 10.1016/j.jsxm.2015.12.033.
151. Pluchino N, Carmignani A, Cubeddu A, Santoro A, Cela V, Errasti T. Androgen therapy in women: for whom and when. *Arch Gynecol Obstet*. 2013 Oct;288(4):731-7. doi: 10.1007/s00404-013-2969-7. Epub 2013 Aug 3. Erratum in: *Arch Gynecol Obstet*. 2013 Dec;288(6):1427. Alcalà, Tania Errasti [corrected to Errasti, Tania]. PMID: 23912530.
152. Smith T. Prescribing testosterone and DHEA: The role of androgens in women *Cleveland Clinic Journal of Medicine* January 2021, 88 (1) 35-43; DOI: <https://doi.org/10.3949/ccjm.88a.20030>
153. Sha'ari N, Sy-Cherng Woon L, Sidi H et al. Beneficial effects of natural products on female sexual dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine*. 2021; 93. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153760>
154. Li Z, Wang Y, Xu Q, Ma J, Li X, Tian Y, Wen Y and Chen T. Ginseng and health outcomes: an umbrella review. *Front. Pharmacol*. 2023;14:1069268. doi: 10.3389/fphar.2023.1069268
155. Dording CM, Sangermano L. Female Sexual Dysfunction: Natural and Complementary Treatments. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. 2018 Jan;16(1):19-23. doi: 10.1176/appi.focus.20170049
156. Myers SP, Vigar V. Effects of a standardised extract of *Trifolium pratense* (Promensil) at a dosage of 80mg in the treatment of menopausal hot flushes: A

- systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine*. 2017;24:141-147. doi: 10.1016/j.phymed.2016.12.003.
157. The Global Health Observatory <https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/6>
158. Крижановська ОІ. Клінічна характеристика жінок із жіночою сексуальною дисфункцією та ендометріозом. *Український журнал Здоров'я жінки*. 2024; 1(170): 32-37. doi: 10.15574/HW.2024.170.32.
159. Female sexual function index (FSFI) questionnaire calculator. [https://www.thecalculator.co/health/Female-Sexual-Function-Index-\(FSFI\)-Questionnaire-Calculator-949.html](https://www.thecalculator.co/health/Female-Sexual-Function-Index-(FSFI)-Questionnaire-Calculator-949.html)
160. Barbara G, Facchin F, Meschia M, Berlanda N, Frattaruolo MP, Vercellin I P. When love hurts. A systematic review on the effects of surgical and pharmacological treatments for endometriosis on female sexual functioning. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017; 96(6):668-687. doi: 10.1111/aogs.13031.
161. Wiegel M, Meston C, Rosen R. The female sexual function index (FSFI): cross-validation and development of clinical cutoff scores. *J Sex Marital Ther*. 2005;31(1):1-20 doi: 10.1080/00926230590475206.
162. Meston CM, Freihart BK, Handy AB, Kilimnik CD, Rosen RC. Scoring and Interpretation of the FSFI: What can be Learned From 20 Years of use? *J Sex Med*. 2020;17(1):17-25. doi: 10.1016/j.jsxm.2019.10.007.
163. Both S, Lew-Starowicz M, Luria M, Sartorius G, Maseroli E, et al. Hormonal Contraception and Female Sexuality: Position Statements from the European Society of Sexual Medicine (ESSM). *J Sex Med*. 2019;16(11):1681-1695. doi: 10.1016/j.jsxm.2019.08.005.
164. Goldstein AT, Belkin ZR, Krapf JM, Song W, Khera M, Jutrzonka SL, Kim NN, Burrows LJ, Goldstein I. Polymorphisms of the androgen receptor gene and

- hormonal contraceptive induced provoked vestibulodynia. *J Sex Med.* 2014;11(11):2764-71. doi: 10.1111/jsm.12668.
165. Rosen R, Brown C, Heiman J, Leiblum S, Meston C, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther.* 2000; 26(2):191-208. doi: 10.1080/009262300278597. PMID: 10782451.
166. Meston CM. Validation of the Female Sexual Function Index (FSFI) in women with female orgasmic disorder and in women with hypoactive sexual desire disorder. *J Sex Marital Ther.* 2003;29(1):39-46. doi: 10.1080/713847100.
167. Наказ МОЗ України від 21.01.2014 № 59 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Планування сім'ї». <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0059282-14#Text>
168. Старченко П, Филенко БМ, Ройко НВ та ін. Атлас мікропрепаратів з патоморфології .ВДНЗУ “УМСА”. Полтава, 2018.190с
169. Боднар ЯЯ. Патоморфологія. Спеціальна патоморфологія: навч. посіб. Для ВМНЗ 4 рівня акредитації.Тернопіль, 2021. 452с.
170. Крижановська ОІ, Семенюк ЛМ. Фізіологічна характеристика пацієнток репродуктивного віку з жіночою сексуальною дисфункцією та ендометріозом (порівняння клініко-лабораторних показників різних груп дослідження). *Запорізький медичний журнал.* 2024;26, 3(144):210-216. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2024.3.302358>
171. Prasad A, Mumford SL, Buck Louis GM, Ahrens KA, Sjaarda LA, Schliep KC, Perkins NJ, Kissell KA, Wactawski-Wende J, Schisterman EF. Sexual activity, endogenous reproductive hormones and ovulation in premenopausal women. *Horm Behav.* 2014;66(2):330-8. doi: 10.1016/j.yhbeh.2014.06.012

172. Шевченко ТМ, Лацинська СА, Вальчук СІ. Посібник до вивчення курсу «Клінічна лабораторна діагностика». Дніпро: РВВ ДНУ; 2015. 73 с.
173. Тронько МД, Антипкін ЮГ, Камінський ВВ, Татарчук ТФ, та інші. Національний консенсус щодо ведення пацієнтів з гіперпролактинемією. Репродуктивна ендокринологія. 2016;4 (30): 8-18. ISSN 2309-4117
174. Козуб ММ, Гирман ЛІ, Сокол МП. Можливості ультразвукової діагностики в акушерстві та гінекології: навчальний посібник. Харків: ХМАПО; 2017. 52 с.
175. Abrao MS, Andres MP, Miller CE, Gingold JA, Rius M, Neto JS, Carmona F. AAGL 2021 Endometriosis Classification: An Anatomy-based Surgical Complexity Score. J Minim Invasive Gynecol. 2021;28(11):1941-1950.e1. doi: 10.1016/j.jmig.2021.09.709.
176. Bafort C, Beebejaun Y, Tomassetti C, Bosteels J, Duffy JM. Laparoscopic surgery for endometriosis. Cochrane Database Syst Rev. 2020;10(10):CD011031. doi: 10.1002/14651858.CD011031.pub3. PMID: 33095458; PMCID: PMC8428328.
177. Michels KA, Wactawski-Wende J, Mills JL, Schliep KC, et al. Folate, homocysteine and the ovarian cycle among healthy regularly menstruating women. Hum Reprod. 2017;32(8):1743-1750. doi: 10.1093/humrep/dex233
178. Hou N, Chen S, Chen F, Jiang M, Zhang J, Yang Y, Zhu B, Bai X, et al. Association between premature ovarian failure, polymorphisms in MTHFR and MTRR genes and serum homocysteine concentration. Reprod Biomed Online. 2016;32(4):407-13. doi: 10.1016/j.rbmo.2016.01.009
179. Семенюк ЛМ, Юзвенко ТЮ, Козачук ЄС, Крижановська ОІ. Менеджмент дефіциту вітаміну Д та гіпотиреозу в прегравідній підготовці жінок із сексуальною дисфункцією в поєднанні з

ендометріозом. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2025;1(81): 13–9. DOI: 10.30978/CEES-2023-1-13

180. Семенюк ЛМ, Паньків ВІ, Козачук ЄС, Крижановська О.І. Визначення зв'язку між особливостями гормонального тла та ознаками жіночої сексуальної дисфункції у жінок із ендометріозом та без нього у прогнозі успішності гестації. Міжнародний ендокринологічний журнал. Vol. 21 No. 3, 2025. <https://iej.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/1543/2177> (Дисертантка провела збір, обробку та аналіз матеріалу, підготувала статтю до публікації).
181. Abadjieva D, Kistanova E. Tribulus terrestris Alters the Expression of Growth Differentiation Factor 9 and Bone Morphogenetic Protein 15 in Rabbit Ovaries of Mothers and F1 Female Offspring. PLoS One. 2016 Feb 29;11(2):e0150400. doi: 10.1371/journal.pone.0150400.
182. Sanfins A, Rodrigues P, Albertini DF. GDF-9 and BMP-15 direct the follicle symphony. J Assist Reprod Genet. 2018 Oct;35(10):1741-1750. doi: 10.1007/s10815-018-1268-4. Epub 2018 Jul 23.
183. Sirotkin AV. Potential effects of ginkgo (Ginkgo biloba, L.) on female reproduction. Reprod Biol. 2021 Dec;21(4):100568. doi: 10.1016/j.repbio.2021.100568.
184. Lerchbaum E, Obermayer-Pietsch B. Vitamin D and fertility: a systematic review. Eur J Endocrinol. 2012 May;166(5):765-78. doi: 10.1530/EJE-11-0984.
185. Tinelli C, Di Pino A, Ficulle E, Marcelli S, Feligioni M. Hyperhomocysteinemia as a Risk Factor and Potential Nutraceutical Target for Certain Pathologies. Front Nutr. 2019 Apr 24;6:49. doi: 10.3389/fnut.2019.00049.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті Scopus:

1. Крижановська ОІ, Говсєєв ДО. Особливості змін гормонального профілю жінок з жіночою сексуальною дисфункцією та генітальним ендометріозом в процесі лікування. Одеський медичний журнал. 2024;2(187):40-44. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-2-7> (Дисертантка провела аналіз літератури, клініко-лабораторне обстеження хворих, порівняння отриманих даних, підготувала статтю до публікації).

2. Семенюк ЛМ, Козачук ЄС, Крижановська ОІ. Роль дегідроепіандростерону у формуванні функціональної гіпоандрогенії, ендометріозу та порушення сексуального здоров'я жінок. Одеський медичний журнал. 2024;4(189):51-55. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-4-9> (Дисертант провела клініко-лабораторне обстеження хворих, виконала статистичну обробку отриманих результатів, сформулювала висновки, підготувала статтю до друку).

3. Семенюк ЛМ, Паньків ВІ, Козачук ЄС, Крижановська О.І. Визначення зв'язку між особливостями гормонального тла та ознаками жіночої сексуальної дисфункції у жінок із ендометріозом та без нього у прогнозі успішності гестації. Міжнародний ендокринологічний журнал. Vol. 21 No. 3, 2025. <https://iej.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/1543/2177> (Дисертантка провела збір, обробку та аналіз матеріалу, підготувала статтю до публікації).

Стаття Web of Science:

4. Крижановська ОІ, Семенюк ЛМ. Фізіологічна характеристика пацієнток репродуктивного віку з жіночою сексуальною дисфункцією та ендометріозом (порівняння клініко-лабораторних показників різних груп дослідження).

Запорізький медичний журнал. 2024;26, 3(144):210-216. DOI:

<https://doi.org/10.14739/2310-1210.2024.3.302358> (Дисертантка провела аналіз літератури, клініко-лабораторне обстеження хворих, порівняння отриманих даних, підготувала статтю до публікації).

5. Semeniuk LM, Yuzvenko TY, Borodkin HO, Kryzhanovska OI. Determination of the risks of infertility in women with thyroid pathology and hypoandrogenic ovarian dysfunction. World of Medicine and Biology. 2020;3(73):111-115. DOI [10.26724/2079-8334-2020-3-73-111-115](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2020-3-73-111-115) (Дисертантка провела аналіз літератури, клініко-лабораторне обстеження хворих, порівняння отриманих даних, підготувала статтю до публікації).

Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

6. Semeniuk LM, Demyanenko LV, Chernukha LS, Kryzhanovska OI. Composition of cervical mucus as an indicator of fertility in women with reduced lubrication and androgen deficiency. Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery (Ukrainian). 2020;1(69):14-8. DOI: <http://doi.org/10.30978/CEES-2020-1-14> (Дисертантка провела аналіз сучасної літератури, виконала клініко-лабораторне обстеження хворих, підготувала статтю до друку).

7. Semeniuk LM, Demyanenko LV, Chernukha LS, Kryzhanovska OI. Sexual dysfunction as an early marker of endometriosis. Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery. 2020;2(70):86-91. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.7-8.2021.250830> (Дисертантка провела аналіз сучасної літератури, виконала клініко-лабораторне обстеження хворих, підготувала статтю до друку).

8. Семенюк ЛМ, Юзванко ТЮ, Козачук ЄС, Чернуха ЛС, Крижановська ОІ. Вдосконалення методів діагностики розладів репродуктивного здоров'я у жінок раннього репродуктивного віку із сексуальною дисфункцією та гіпоандрогенізмом. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2023;1(81): 13–19. DOI <http://doi.org/10.30978/CEES-2023-1-13> (Дисертант провела клініко-

лабораторне обстеження хворих, обробку отриманих результатів, підготувала статтю до друку).

9. Крижановська ОІ. Жіноча сексуальна дисфункція – мультидисциплінарна проблема розладів репродуктивного здоров'я жінок фертильного віку. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2023;4 (84): 32-38 DOI <http://doi.org/10.30978/CEES-2023-4-32> (Дисертантка провела аналіз літератури, клініко-лабораторне обстеження хворих, порівняння отриманих даних, підготувала статтю до публікації).

10. Семенюк ЛМ, Козачук ЄС, Крижановська ОІ. Персоніфікований підхід до менеджменту жінок із жіночою сексуальною дисфункцією, зовнішнім генітальним ендометріозом та гіпергомоцистеїнемією. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2024;4(88):51-57 DOI: <https://doi.org/10.30978/CEES-2024-4-51> (Дисертантка провела збір, обробку та аналіз матеріалу, підготувала статтю до публікації).

11. Крижановська ОІ. Клінічна характеристика жінок із жіночою сексуальною дисфункцією та ендометріозом. Український журнал Здоров'я жінки. 2024; 1(170): 32-37. DOI: <https://doi.org/10.15574/HW.2024.170.32> (Дисертантка провела аналіз літератури, клініко-лабораторне обстеження хворих, порівняння отриманих даних, підготувала статтю до публікації).

12. Семенюк ЛМ, Юзвенко ТЮ, Козачук ЄС, Крижановська ОІ. Менеджмент дефіциту вітаміну Д та гіпотиреозу в прегравідній підготовці жінок із сексуальною дисфункцією в поєднанні з ендометріозом. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2025;1(81): 13–9. <https://doi.org/10.30978/CEES-2025-1-13> (Дисертантка провела клініко-лабораторне обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, підготувала статтю до друку).

Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

13. Семенюк ЛМ, Чернуха ЛС, Белебеєва АО, Крижановська ОІ. Оптимізація

прегравідарної підготовки жінок репродуктивного віку з гіпоандрогенізмом та ранніми втратами вагітності в анамнезі. В: Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія: тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії» (29-30.09.2022, Київ). 2022;4(80):93. DOI: <https://doi.org/10.30978/CEES-2022-4-79>

14. Чернуха ЛС, Крижановська ОІ. Сексуальна дисфункція як вияв автоімунного розладу щитоподібної залози у жінок репродуктивного віку. В: Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія: тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії» (25-26.05.2023, Київ). 2023;2(82):70. DOI: <https://doi.org/10.30978/CEES-2023-2-56>

15. Крижановська ОІ. Порушення обміну гомоцистеїну у жінок з ендометріозом. В: Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія: тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «Ендокринна патологія – мультидисциплінарний підхід» (30-31.05.2024, Татарів). 2024;2(86):74 DOI: <https://doi.org/10.30978/10.30978/CEES-2024-2>

ДОДАТОК Б

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на:

- науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії» (29-30.09.2022, Київ, Україна), тема «Гіпоандрогенізм як прояв коморбідної патології в порушенні природної фертильності жінок репродуктивного віку» (доповідь);
- науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ендокринна патологія – мультидисциплінарний підхід» (25-26.05.2023, Татарів, Україна) тема «Діагностично-терапевтичний алгоритм надання медичної допомоги при відновленні репродуктивного здоров'я у жінок раннього репродуктивного віку із сексуальною дисфункцією та гіпоандрогенізмом» (доповідь);
- науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії» (29-30.09.2023, Київ, Україна), тема «Порушення обміну гомоцистеїна у жінок із ендометріозом» (доповідь);
- науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ендокринна патологія – мультидисциплінарний підхід» (30-31.05.2024 Татарів, Україна), тема «Оцінка сексуальної дисфункції у жінок із зовнішнім генітальним ендометріозом» (доповідь);
- науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії» (19-21.09.2024 Київ, Україна), тема «Особливості гормонального гомеостазу у жінок із жіночою сексуальною дисфункцією та ендометріозом» (доповідь).
- 29-му європейському конгресі акушерства та гінекології (The 29th European Congress of Obstetrics and Gynaecology, EBCOG 2025, 5-7 June 2025, Frankfurt, Germany) тема «Preconception Management in Women of Reproductive Age with

External Genital Endometriosis and Coexisting Female Sexual Dysfunction» (доповідь у співавторстві).