

Оптимізація преконцепційної підготовки у програмі профілактики невиношування у пацієнток зі зниженим репродуктивним потенціалом на тлі гіперплазії ендометрія та ожиріння

*О. М. Макарчук, О. М. Островська, М. І. Римарчук, І. К. Оріщак, Н. І. Геник,
П. М. Прудніков, С. О. Остафійчук*

**КНП «Івано-Франківський обласний перинатальний центр
Івано-Франківської обласної ради»**

Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України

Одним із найтяжчих наслідків при гіперплазії ендометрія у репродуктивному віці є безпліддя, а факт невиношування та збільшення частки мимовільного переривання вагітності при ожирінні на сьогодні є доведеним.

Мета дослідження: оцінювання ефективності оптимізованої програми пре-концепційної підготовки та моніторингу вагітності у пацієнток з порушеною репродуктивною функцією на тлі гіперплазії ендометрія та ожиріння.

Матеріали та методи. Усі 100 жінок з порушеною репродуктивною функцією на тлі гіперплазії ендометрія та $IMT > 30 \text{ кг/м}^2$ пройшли комплексне клініко-лабораторне дослідження та методом сліпої вибірки були розподілені на дві групи: основну групу, до якої включено 50 пацієнток, яким була запропонована оптимізована програма преконцепційної підготовки, та групу порівняння – 50 жінок, які отримували традиційно фолатотерапію.

Ефективність терапевтичних опцій та реабілітаційних заходів оцінювали через 3 міс після завершення програми лікування патології ендометрія та моніторували протягом року за результатами природних фертильних циклів, циклів програми IVF, з урахуванням частки ускладнень вагітності, її наслідків та відсотку живонародження.

Результати. Вагітність у жінок з надмірною масою тіла супроводжується більшим відсотком ранніх репродуктивних втрат (20,0%), передчасних пологів (16,0%), преєклампсії, перш за все тяжкого ступеня (45,0%), плацентарної дисфункції та народження маловагових дітей (15,0%), а також невдалих спроб програми IVF.

Із 100 обстежених пацієнток із ГПЕ на тлі порушення жирового обміну вирішили відтермінувати репродуктивний план 15 (15,0%) пацієнток, 32 (32,0%)

жінкам після двох безуспішних індукцій овуляції у природному фертильному циклі була запропонована програма IVF. У 43 (43,0%) жінок була спонтанна вагітність, у 10 (10,0%) жінок вагітність не настала. На момент проведення аналізу прикінцевих висновків слід вказати на вищу в 1,9 раза частку спонтанної вагітності, у 2,1 раза вищу частку успішних спроб IVF, в 1,5 раза вищу частку живонародження, у 4,2 раза рідшими є репродуктивні невдачі.

Ризик виникнення ретрохоріальної гематоми у групі порівняння зростає у 4,1 раза (OR=4,14, 95% CI: 1,30–13,21; $p<0,05$), так само як і ризик ранніх репродуктивних втрат (OR=3,12, 95% CI: 1,21–8,02; $p<0,05$), а можливість успішного завершення вагітності в основній групі перевищує у 6,0 раза такі дані у групі порівняння (OR=6,0, 95% CI: 1,75–20,62; $p<0,05$).

Висновки. Ретельний моніторинг та діагностичний алгоритм у пацієнток із гіперплазією ендометрія, як вагомого чинника субфертильності, дозволяє обрати раціональний персоналізований підхід до використання міні-інвазивних візуальних технік та реабілітаційних терапевтичних опцій відновлення морфофункціонального стану ендометрія та метаболічних параметрів, а також розробити адекватну прекоцепційну підготовку, знизити імовірні репродуктивні втрати у 4,2 раза та створити передумови для зростання частки живонародження в 1,5 раза у цієї категорії пацієнток.

Ключові слова: безпліддя, гіперплазія ендометрія, ожиріння, вагітність, плацентарна дисфункція, мимовільний викидень, репродуктивні втрати, прегравідарна підготовка.

Патологія ендометрія у структурі репродуктивних порушень посідає одне з провідних місць разом із запальними захворюваннями органів малого таза [1–3], сприяючи інфертильності у 80% спостережень та порушенню менструального циклу (МЦ) у 40–43% [4, 5].

Одним із найтяжчих наслідків при гіперпластичних процесів ендометрія ГПЕ у репродуктивному віці є безпліддя, пов'язане як з тим, що змінена слизова оболонка не дозволяє імплантуватися плідному яйцю, так і з домінуванням гормонального характеру патологічних змін [4, 5]. Факт невиношування та збільшення частки мимовільного переривання вагітності, як спонтанного, так і в циклах екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), у пацієнток з матковим фактором субфертильності на сьогодні є доведеним [4, 17–19].

Складність супроводу та моніторингу пацієнток з ожирінням та ГПЕ полягає у тому, що традиційна гормональна терапія, без сумніву, підсилює метаболічний дисбаланс та прояви дисліпідемії і порушень вуглеводного обміну, що зумовлює не тільки рецидивуючий перебіг ГПЕ, а й створює передумови для імплантаційної недостатності [14, 16, 20, 22].

Деякі автори у своїй публікаціях констатують, що безпліддя на тлі високого індексу маси тіла (ІМТ) у 40,6% є первинним, у 59,3% – вторинним, а для репродуктивного анамнезу характерна висока частота медичних абортів (45,8%), мимовільних викиднів (13,5%), позаматкової вагітності (11,4%), збільшення частки патологічних пологів у 2,7 раза [6, 8, 9, 34, 35].

У низці наукових досліджень також відзначено актуальність оцінки ролі ГПЕ за наявності надмірної маси тіла на репродуктивний потенціал у молодих пацієнток [2, 11–13, 21], вказуючи на той факт, що зміна концентрації статевих гормонів не є обов'язковою для виникнення ГПЕ, більш вагомим є тісний взаємозв'язок ендокринної та імунної системи у реалізації процесу імплантації та розвитку вагітності [2, 15].

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

Керуючись проведеним науковим пошуком опублікованих літературних джерел, слід вказати, що супровід пацієнток із ГПЕ на тлі ожиріння вимагає розроблення диференційованих підходів до прекоцепційної підготовки та оптимізації алгоритму моніторингу та супроводу даної категорії вагітних. Це викликає необхідність пошуку нових підходів до дослідження даної проблеми і є чітким обґрунтуванням актуальності вибраного напрямку.

Мета дослідження: оцінювання ефективності оптимізованої програми прекоцепційної підготовки та моніторингу вагітності у пацієнток з порушеною репродуктивною функцією на тлі гіперплазії ендометрія та ожиріння.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до мети та завдань дослідження усі 100 жінок з порушеною репродуктивною функцією на тлі ГПЕ та ІМТ > 30 кг/м² пройшли комплексне клініко-лабораторне дослідження та методом сліпої вибірки були розподілені на дві групи:

- основна група – 50 пацієнток, яким була запропонована оптимізована програма прекоцепційної підготовки,
 - група порівняння – 50 жінок, які отримували традиційно фолатотерапію.
- Критерії включення* пацієнток у проспективну основну досліджувану групу:
- ранній репродуктивний вік (від 18 до 35 років),
 - порушена репродуктивна функція (безпліддя, звикле невиношування, репродуктивні втрати в анамнезі),
 - індекс маси тіла (ІМТ) – 30–39,8 кг/м²,
 - діагностована гіперплазія ендометрія, лікування якої було проведено на етапі підготовки до вагітності,
 - наявність інформованої добровільної згоди пацієнта на проведення необхідних лікувально-діагностичних заходів.

Критерії виключення:

- тяжке ожиріння III–IV ступеня,
- метаболічний синдром,
- вади розвитку статевих органів;
- множинна міома матки з ускладненим перебігом,
- тяжкий генітальний ендометріоз III–IV ступеня,
- пухлини придатків матки, які вимагають оперативного лікування,
- тяжка ендокринна патологія, що може справляти вагомий вплив на порушення репродуктивного потенціалу,
- тяжкі екстрагенітальні захворювання,
- зл�акісні новоутворення будь-якої локалізації,
- відмова від участі у дослідженні.

Програма лікувальних підходів ГПЕ та реабілітаційної терапії включала видалення патологічних утворень ендометрія з порожнини матки з використанням міні-інвазивних хірургічних технік у комплексі з протизапальною терапією (бактеріофаготерапія, ферментотерапія (дистрептаза, серата), ангіопротекторні та венотонізуючі середники (диосмін), а також корекція метаболічних порушень (дієтотерапія, дозоване фізичне навантаження, метформін).

Прекоцепційна підготовка передбачала використання індивідуалізованої гормональної терапії, донатору оксиду азоту у комплексі з інозитолом та вітаміном D3, планування фертильного циклу та підтримка лютеїнової фази гестагенами, при використанні програми IVF – ембріотрансфер з підбором протоколу індукції овуляції та посттранс-

ферна підтримка, а також профілактика репродуктивних ускладнень з використанням лікувальних доз фолатотерапії та малих доз аспіріну з 12-го тижня вагітності.

Ефективність терапевтичних опцій та реабілітаційних заходів оцінювали через 3 міс після завершення програми лікування ГПЕ та моніторували протягом року за результатами природних фертильних циклів, за результатами фертильних циклів програми IVF, з врахуванням частки ускладнень вагітності та її наслідків, відсотку живонародження та зміни параметрів репродуктивного здоров'я.

Для об'єктивного судження про ступінь достовірності результатів дослідження застосовували варіаційно-статистичний метод аналізу отриманих результатів за допомогою персонального комп'ютера та прикладної програми для роботи з електронними таблицями Microsoft Excel методами парної статистики за допомогою пакета «STATISTICA for Windows® - 6,0», а також метод розрахунку відношення шансів (OR). Графіки оформлені за допомогою програм «Microsoft Excel 7.0».

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Основними клінічними формами патології ендометрія в обох досліджуваних групах були поліпоз – 33 (33,0%) та ГПЕ – 31 (31,0%), у 36 (34,0%) осіб відзначили поєднання поліпозу та гіперплазії ендометрія.

Клініко-статистична характеристика та ефективність традиційних отриманих терапевтичних опцій у пацієнток досліджуваних груп представлена у табл. 1.

Отримані результати дозволили відзначити у більшій половині спостережень поєднання проліферативних процесів репродуктивних органів та ГПЕ (лейоміома, аденоміоз, дисгормональні мастопатії, поєднання ГПЕ та поліпозу ендометрія), а також коморбідність соматичної патології, насамперед метаболічних порушень і ендокринопатій (тиреоїдопатія, інсулінорезистентність та цукровий діабет), у третині випадків діагностували запальні процеси органів малого таза та порушення мікробіоти слизової оболонки (32,0%), високу кратність інструментальних та діагностичних маніпуляцій (32,0%), невиношування (19,0%) та невдалі спроби допоміжних репродуктивних технологій (22,0%).

Вагітність у жінок з надмірною масою тіла супроводжується більшим відсотком ранніх репродуктивних втрат (20,0%), передчасних пологів (16,0%), прееклампсії, насамперед тяжкого ступеня (45,0%), плацентарної дисфункції та народження маловагових дітей (15,0%). Застосування програми IVF у 22 (22,0%) пацієнток не дало бажаного результату, у 20 (20,0%) жінок вагітність завершилася з репродуктивними втратами.

Слід зазначити, що 88,0% пацієнток основної групи та 84,0% групи порівняння отримували консервативну терапію та інструментальні лікувальні маніпуляції в анамнезі. Проте це не привело до покращення репродуктивного потенціалу і вимагало оптимізації реабілітаційної терапії.

Ефективність реабілітаційної терапії контролювали протягом 6 міс. Оцінювали первинні наслідки – наявність гіперплазії ендометрія після завершення лікування через 6 міс та віддалені наслідки – наявність рецидивів ГПЕ через 12 міс після лікування.

Моніторинг на преконцепційному етапі дозволив оцінити динаміку ехографічних показників та зафіксувати зниження у 3,5 раза вираженості та частоти патологічних змін ендометрія, насамперед за рахунок невідповідності структури ендометрія фазі МЦ, неоднорідності його структури та випадків розширення порожнини матки. Також слід зазначити покращення доплерометричних показників у більшості

Таблиця 1

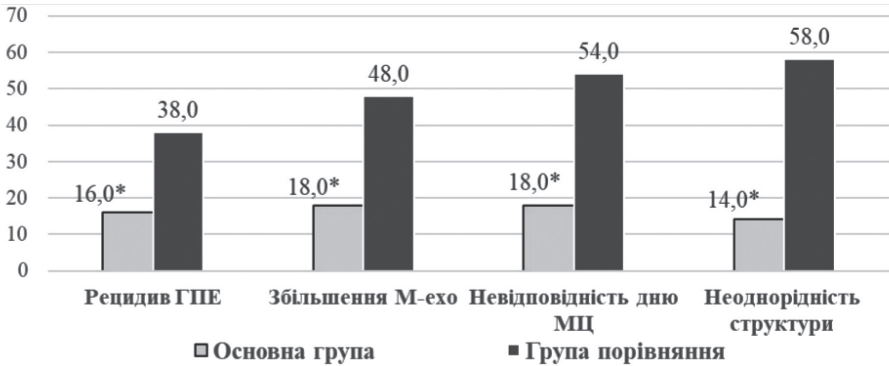
Клінічна характеристика обстежених пацієнток досліджуваних груп та ефективність використаних терапевтичних опцій (абс. число, %)

Показник	Основна група, n=50	Група порівняння, n=50	χ^2	p
Безпліддя первинне	35(70,0)	32 (64,0)	0,18	0,670
Звикле невиношування	8 (16,0)	11 (22,0)	0,26	0,610
Ранні репродуктивні втрати	11 (22,0)	9 (18,0)	0,06	0,802
Невдалі спроби IVF	10 (22,0)	12 (26,0)	0,05	0,814
Передчасні пологи	7 (14,0)	9 (18,0)	0,07	0,785
Прееклампсія	21(42,0)	24(48,0)	0,16	0,687
ЗВУР плоду	8 (16,0)	10(20,0)	0,07	0,794
Коморбідність соматичної та гінекологічної патології	31 (62,0)	27 (54,0)	0,37	0,543
Ендокринопатії	20 (40,0)	22 (44,0)	0,04	0,839
Запальні процеси органів малого таза	17 (34,0)	15 (30,0)	0,05	0,830
Висока кратність інструментальних втручань	18 (36,0)	14 (28,0)	0,41	0,521
Діагностично-лікувальна гістероскопія	19	22 (44,0)	0,17	0,684
Антибактеріальна терапія	32 (64,0)	38 (76,0)	1,19	0,275
Корекція гормонального дисбалансу	26 (52,0)	29 (58,0)	0,16	0,687
Лікування не проводили	6 (12,0)	8 (16,0)	0,08	0,773

спостережень за рахунок підсилення васкуляризації ендометрія, венозного відтоку, зниження показників судинного спротиву на рівні базальних та спіральних артерій.

Слід зауважити, що у групі порівняння традиційні заходи не дозволили досягти повного відновлення ехоструктури ендометрія, де збільшення М-ехо зберігається у 24 (48,0%) спостереженнях, невідповідність дню МЦ – у 27 (54,0%), неоднорідність структури – у 29 (58,0%), а рецидиви ГПЕ – більше як у третині протягом терміну моніторингу (рисунок).

Із 100 обстежених пацієнток із ГПЕ на тлі порушення жирового обміну рішення про відтермінування репродуктивних планів ухвалили 15 (15,0%) пацієнток, у 32 (32,0%) жінок після двох безуспішних індукцій овуляції у природному фертильному циклі була запропонована програма IVF, у 43 (43,0%) пацієнток була спонтанна вагітність, у 10 (10,0%) жінок вагітність не настала протягом терміну спостереження (табл. 2). Отримані результати на момент проведення аналізу прикінцевих висновків демонструють в 1,9 раза вищу частку спонтанної вагітності із пролонгуванням до моменту пологів без вагової долі гестаційних ускладнень, частка успішних спроб IVF була у 2,1 раза вищою проти показників групи порівняння ($p=0,018$), живонародженням завершилася вагітність в 1,5 раза частіше, репродуктивні невдачі – у 4,2 раза рідше проти показників групи порівняння ($p<0,05$).



Результати моніторингу ультразвукових параметрів структури ендометрія у пацієнток досліджуваних груп на преконцепційному етапі, n=100

Примітка. * – Різниця достовірна відносно даних групи порівняння, $p < 0,05$.

На нашу думку, вагомим чинником, який обумовив високий відсоток живонародження в основній групі, став певний фармакологічний ефект запропонованого комплексу терапевтичних опцій, спрямований на відновлення та реабілітацію морфофункціональних особливостей ендометрія та його імплантаційної спроможності.

Моніторинг перебігу вагітності дозволив відзначити найбільш виражені розходження з боку таких ускладнень, як загроза мимовільного викидня, ретрохоріальні гематоми та відшарування хоріону (табл. 3).

Показники завмерлої вагітності (чи анембріонії), а також мимовільного викидня до 7 тиж гестації не продемонстрували статистично достовірних відмінностей у досліджуваних групах, тоді як мимовільний викидень у терміні до 16 тиж у 8,0 раза частіше фіксували у випадку традиційного супроводу вагітності у даної категорії жінок.

Таблиця 2

Результативність лікувальних програм у досліджуваних групах жінок, n=100 (абс. число, %)

Показник	Основна група, n=50	Група порівняння, n=50	χ^2	p
Відтермінування вагітності	6 (12,0)	9 (18,0)	0,31	0,575
Спонтанна вагітність	28 (56,0)	15 (30,0)	5,88	0,016
Відсутність вагітності	4 (8,0)	6 (12,0)	0,11	0,738
Використання програми IVF	12 (24,0)	20 (40,0)	2,25	0,133
Невдалі спроби IVF	1 (2,5)	4 (11,4)	0,17	0,279
Живонародження	36 (90,0)	21 (60,0)	7,64	0,005
Вагітність, що завершилася пологами	36 (72,0)	21 (42,0)	8,0	0,004
Репродуктивні невдачі	3 (7,7)	10 (32,3)	5,36	0,021

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | Perinatology and reproductology: from research to practice

Таблиця 3

**Ефективність лікувально-профілактичної програми щодо гестаційних ускладнень
першої половини вагітності (абс. число, %)**

Показник	Основна група, n=40	Група порівняння, n=35	χ^2	p
Вагітність, що не розвивається	1(2,5)	4 (11,4)	1,17	0,279
Мимовільний викидень до 7 тиж	2(5,0)	3 (8,6)	0,02	0,877
Мимовільний викидень до 16 тиж	1 (2,5)	7 (20,0)	4,30	0,038
Ретрохоріальна гематома	5(12,5)	13(37,1)	4,94	0,026
Загроза раннього мимовільного викидня	13 (32,5)	21(60,0)	4,64	0,031

Ризик виникнення ретрохоріальної гематоми у групі порівняння зростає у 4,1 раза ($OR=4,14$, 95% CI: 1,30–13,21; $p<0,05$), так само як і ризик ранніх репродуктивних втрат ($OR=3,12$, 95% CI: 1,21–8,02; $p<0,05$), а можливість успішного завершення вагітності у жінок основній групі перевищує у 6,0 раза такі дані у групі порівняння ($OR=6,0$, 95% CI: 1,75–20,62; $p<0,05$).

Отже, отримані результати оцінювання ефективності лікувальних та профілактичних заходів дозволили відзначити позитивну тенденцію щодо збільшення частки спонтанної вагітності, успішних протоколів програми IVF та зниження частки репродуктивних втрат.

Отримані результати ефективності запропонованої програми супроводу та реабілітаційних заходів у пацієнток із субфертильністю на тлі гіперплазії ендометрія дозволили комплексно підійти до оцінювання основних механізмів формування імплантаційної неспроможності у пацієнток з високим індексом маси тіла, оптимізувати та запропонувати практичній охороні здоров'я програму корекції виявлених порушень, починаючи з преконцепційного етапу та завершуючи гестацією.

Екстрагенітальні захворювання (тиреїдна дисфункція, ожиріння, патологія травного тракту, захворювання серцево-судинної системи) та поєднання проліферативних процесів органів репродуктивної сфери в останні роки визнані вітчизняними та зарубіжними науковцями як основні фактори формування групи ризику щодо порушення репродуктивного здоров'я [1, 5, 7, 10, 23].

На сьогодні активно обговорюється проблема підвищення частоти коморбідності як соматичної, так і гінекологічної патології, що, без сумніву, здійснює додатковий негативний вплив на репродуктивне здоров'я жіночого населення [8, 15]. Так, дослідження В. І. Пирогової та співавторів демонструють високу частку у пацієнток з гіперпроліферативними процесами репродуктивної сфери та безпліддям захворювань травного тракту та гепатобіліарної системи (26,7%), хронічних обструктивних захворювання легень (8,9%), хронічного тонзиліту (15,6%), дифузної гіперплазії щитоподібної залози (ЩЗ) (17,8%) [13].

Як демонструють літературні джерела, порушення жирового обміну пов'язують не тільки з несприятливими акушерськими та перинатальними наслідками, але і з випадками порушення жіночої фертильності [23, 24, 27, 28, 32], в основі якого лежить овуляторна дисфункція [32]. Результати великого огляду 1067 досліджень,

проведеного групою вчених на чолі з U. Idraccolo у 2013 р., дозволили виділити 58 факторів, що викликають розвиток ГПЕ [26], а саме:

- абсолютний або відносний гіперестрогенізм;
- дисбаланс естрогенових/прогестеронових рецепторів;
- запалення/ендометрит;
- ендометріоз;
- ожиріння/надмірна маса тіла;
- гіпертензія;
- вік;
- тамоксифен;
- замісна гормональна терапія (ЗГТ);
- цукровий діабет/інсулінорезистентність;
- ХЕ [15, 29].

Навіть за відсутності овуляторної дисфункції ожиріння як предиктор демонструє основні зниженої плідності лінійно з кожною точкою ІМТ >29 кг/м² [29]. Автори зазначають, що надлишок вільних жирних кислот може мати токсичну дію на репродуктивні тканини, пошкоджуючи клітини і сприяючи розвитку хронічного запального стану, демонструючи ознаки зміненої децидуалізації стріми ендометрія, що може призвести до аномалій плацентації, більшої частоти викиднів, мертвонароджень і прееклампсії [23–25, 33].

Окремі повідомлення демонструють вплив ожиріння на стероїдогенез, безпосередньо на розвиток ембріона, на ооцит і передімплантаційний ембріон [26, 32]. Desolle та інші опублікував ретроспективний огляд 450 циклів перенесення заморожених ембріонів донорських ооцитів і виявив, що ІМТ є незалежним предиктором клінічної вагітності у жінок, включених у програми IVF [25, 32].

Носенко Е. Н. та співавтори у своїх роботах зазначають, що порушення репродуктивної функції при ГПЕ проявляються безпліддям (88,6% – при простій формі ГПЕ та 94,4% – при комплексній ГПЕ, невиношуванням [12], де до цієї когорти входять пацієнтки віком 31–35 років (42,7%), з підвищеним ІМТ, з тривалими, нерегулярними, болісними менструаціями, з високою частотою хронічного аднекситу (73,9%), лейоміомі матки (45,8%), генітального ендометріозу (17,7%), ерозії шийки матки (26,0%).

Також обговорюється роль ожиріння у підвищенні частки викиднів у І триместрі вагітності: 38,1% порівняно із 13,3% у жінок контрольної групи з нормальною масою тіла [12, 33]. Ще один опублікований мета-аналіз як спонтанного, так і допоміжного репродуктивного зачаття продемонстрував, що у жінок з ІМТ ≥25 кг/м² фіксували значно вищий ризик викидня на терміні вагітності <20 тиж із співвідношенням шансів 1,67 [27, 30, 31, 34, 35].

ВИСНОВКИ

Пацієнтки з гіперплазією ендометрія та поліпозом – досить складна категорія як у плані пролонгування вагітності, так і живонародження, де стан імплантаційної здатності ендометрія є одним із визначальних факторів репродуктивних невдач. Ретельний моніторинг та діагностичний алгоритм у пацієнток із гіперплазією ендометрія, як вагомий чинник субфертильності, дозволяє обрати раціональний персоналізований підхід до використання міні-інвазивних візуальних технік та реабілітаційних терапевтичних опцій відновлення морфофункціонального стану ендометрія та метаболічних параметрів, а також розробити адекватну прекоцепційну підготовку, що дозволило знизити імовірні репродуктивні втрати у 4,2 раза та створити передумови для підвищення частки живонародження в 1,5 раза у цієї категорії пацієнток.

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

Перспективним є подальший пошук терапевтичних опцій покращення імплантацийного потенціалу при внутрішньоматковій патології та розроблення системи діагностичного алгоритму і моніторингу таких пацієнток.

Конфлікт інтересів: автори заявляли відсутність будь-якого конфлікту інтересів.
Джерела фінансування: самофінансування.

Optimization of preconception care in the program of miscarriage prevention in patients with reduced reproductive potential due to endometrial hyperplasia and obesity

O. M. Makarchuk, O. M. Ostrovska, M. I. Rymarchuk, I. K. Orishchak, N. I. Henyk, P. M. Prudnikov, S. O. Ostafiyshuk

One of the most severe consequences of endometrial hyperplasia in the reproductive age is infertility, and the fact of miscarriage and an increase in the rate of spontaneous abortions in obesity is currently proven.

The objective: is to evaluate the effectiveness of an optimized program of preconception care and pregnancy monitoring in patients with impaired reproductive function against the background of endometrial hyperplasia and obesity.

Materials and methods. All 100 women with impaired reproductive function against the background of endometrial hyperplasia and BMI>30 kg/m² underwent a comprehensive clinical and laboratory examination and were divided into two groups by the method of blind sampling: the main group included 50 patients, who were offered an optimized program of preconception care, and the comparison group consisted of 50 women who received traditional folate therapy. The effectiveness of therapeutic options and rehabilitation measures was evaluated 3 months after the completion of the endometrial pathology treatment program and monitored during the year based on the results of natural fertility cycles, cycles of the IVF program, taking into account the proportion of pregnancy complications, its consequences and the percentage of live births.

Results. Pregnancy in overweight women is accompanied by a higher percentage of early reproductive loss (20.0%), preterm birth (16.0%), preeclampsia, especially severe form (45.0%), placental dysfunction, and low birth weight babies (15.0%), as well as failed IVF program attempts. Out of 100 examined patients with endometrial hyperplasia against the background of a violation of fat metabolism, 15 patients (15.0%) decided to postpone reproductive plans, 32 women (32.0%) were offered an IVF program after two unsuccessful ovulation inductions in a natural fertility cycle, 43 patients (43.0%) had a spontaneous pregnancy, 10 women (10.0%) did not get pregnant. At the time of the analysis of the final conclusions, it should be noted a 1.9 times higher share of spontaneous pregnancy, a 2.1 times higher share of successful IVF attempts, a 1.5 times higher share of live births, and 4.2 times less reproductive failures.

The risk of retrochorial hematoma in the comparison group increases 4.1 times (OR=4.14, 95% CI: 1.30–13.21; p<0.05), as well as the risk of early reproductive losses (OR= 3.12, 95% CI: 1.21–8.02; p<0.05), and the possibility of successful termination of pregnancy in the main group exceeds such data in the comparison group by 6.0 times (OR=6.0, 95% CI: 1.75–20.62; p<0.05).

Conclusions. Careful monitoring and diagnostic algorithm in patients with endometrial hyperplasia, as a significant factor in subfertility, allows choosing a rational personalized approach to the use of minimally invasive visual techniques and rehabilitative therapeutic options for restoring the morphofunctional state of the endometrium and metabolic parameters, as well as developing adequate preconception care, reducing probable reproductive losses in 4.2 times and creating prerequisites for a 1.5-fold increase in the proportion of live births in this category of patients.

Keywords: infertility, endometrial hyperplasia, obesity, pregnancy, placental dysfunction, spontaneous abortion, reproductive losses, preconception care.

Відомості про авторів

Макарчук Оксана Михайлівна – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства і гінекології ім.

І. Д. Ланового, Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України. *E-mail: o_makarchuk@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-5423-4377

Островська Оксана Миколаївна – Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України. *E-mail: oksana.m.ostrovska@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-3467-3476

Римарчук Маріяна Іванівна – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства і гінекології ім. І. Д. Ланового, Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України. *E-mail: mariyana@meta.ua*

ORCID: 0000-0002-4678-8193

Оріщак Ірина Костянтинівна – канд. мед. наук, асистент, кафедра акушерства і гінекології ім. І. Д. Ланового, Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України. *E-mail: Irynahenyk@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-0528-7613

Геник Наталія Іванівна – д-р мед. наук, професор, кафедра акушерства і гінекології ім. І. Д. Ланового, Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України. *E-mail: n.i.henyk@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-5755-7537

Прудніков Павло Михайлович – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства і гінекології ім. І. Д. Ланового, Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України. *E-mail: pablopрудnikov@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1923-7505

Остафійчук Світлана Олександрівна – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства і гінекології ім. І. Д. Ланового, Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України; тел.: (050) 950-07-70. *E-mail: svitlana.ostafijchuk@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-8301-814X

Information about the authors

Makarchuk Oksana M. – Doctor of Medicine, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology named after I.D. Lanovyi, Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine. *E-mail: o_makarchuk@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-5423-4377

Ostrovskaya Oksana M. – Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine. *E-mail: oksana.m.ostrovska@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-3467-3476

Rymarchuk Mariana I. – docent, Department of Obstetrics and Gynecology named after I.D. Lanovyi, Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine. *E-mail: mariyana@meta.ua*

ORCID: 0000-0002-4678-8193

Orishchak Iryna K. – assistant, Department of Obstetrics and Gynecology named after I. D. Lanovyi, Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine. *E-mail: Irynahenyk@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-0528-7613

Henyk Natalia I. – Doctor of Medicine, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology named after I. D. Lanovyi, Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine. *E-mail: n.i.henyk@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-5755-7537

Prudnikov Pavlo M. – docent, Department of Obstetrics and Gynecology named after I. D. Lanovyi, Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine. *E-mail: pablopрудnikov@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1923-7505

Ostafijchuk Svitlana O. – Doctor of Medicine, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology named after I. D. Lanovyi, Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; tel.: (050) 950-07-70. *E-mail: svitlana.ostafijchuk@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-8301-814X

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology: from research to practice**

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бикова НА. Оцінка факторів ризику розвитку простої та комплексної неатипової гіперплазії ендометрію. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2020; 24(4): 584 – 588.
2. Бойчук АВ, Шадрина ВС, Верещагіна ТВ. Гіперплазія ендометрія – сучасний системно-патогенетичний погляд на проблему. Огляд літератури. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019;(1):67-72.
3. Горбань НЄ, Вовк ІБ, Гойда НГ, Личак ОВ. Порушення менструальної функції: ситуація в світі і в Україні – у жінок репродуктивного віку та з неатиповою гіперпроліферативною патологією ендометрія. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2019; 3(81):77-83.
4. Гуменецький ІЄ. Стан порожнини матки та ендометрія у жінок з невдалими спробами застосування допоміжних репродуктивних технологій. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2016;1:57-59.
5. Гусейнова ЗС. Порушення репродуктивної функції при доброякісній патології матки. Вісник Українська медична стоматологічна академія. 2018; 18(3 (63): 307-313.
6. Дорошенко-Кравчук МВ. Newest approaches to the diagnosis of hyperplastic processes in gynecology. Світ медицини та біології. 2020. № 2 (72): 48-52
7. Зуб ВО, Сенчук АЯ, Чермак ІІ. Морфологічні показники матки та ендометрію у хворих з поліпозом ендометрію. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2014; 1: 142-145.
8. Корнієнко СМ. Фактори ризик рецидиву гіперплазії ендометрію у жінок пізнього репродуктивного та пременопаузального віку. Репродуктивна ендокринологія. 2017;(34):28-31
9. Кузик ЮІ, Чорненко ГМ. Гіперпластичні процеси ендометрію у жінок із безплідністю: зіставлення результатів ультрасонографічних та патоморфологічних досліджень ендометрія. Здоров'я жінки. 2018;(7):129-33
10. Макаруч ОМ, Островська ОМ, Околюх Онієка Гібсон, Орішак ІК, Чердарчук АР. Стан ендометрія в жінок з матковим фактором безпліддя на етапі прекоцепційної підготовки за даними сонографії та доплерометрії. Медичні перспективи. 2020;25(4):114-121.
11. Нікітіна ІМ, Микитин КВ, Калашник НВ, Бабар ТВ, Іконописцева НА, Колиця ТВ. Поліпи ендометрія у жінок репродуктивного віку – сучасний етіопатогенетичний погляд на проблему. Огляд літератури. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2020;2:111-118.
12. Носенко ОМ, Юрченко СВ. Особливості гормонального гомеостазу у безплідних жінок з неатиповою гіперплазією ендометрія в залежності від маси тіла. Збірник наукових праць. 2021;2:56-64.
13. Пирогова ВІ, Вереснюк НС, Томич МВ, Верніковський ІВ, Шурпак СО. Оцінка ефективності терапії гіперпластичних процесів репродуктивної системи у пізньому репродуктивному періоді. Репродуктивна ендокринологія. 2012;5:86-89.
14. Толстова ГО. Патологія ендометрія у жінок з нереалізованою репродуктивною функцією: діагностика і тактика лікування безплідності. Здоров'я жінки. 2018; 5 (131):108-110
15. Чайка ГВ, Яремчук ЛВ, Каретна АО. Оптимізація лікування та реабілітації репродуктивної функції у жінок з гіперплазією ендометрія на тлі запальних захворювань органів малого тазу. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2017; 21(1(2)):302-6.
16. Юзько ОМ. Порушення функції щитоподібної залози у жінок з безпліддям та аномальними матковими кровотечами. Клінічна та експериментальна патологія. 2018;3(65):109-112.
17. Auclair MH, Yong PJ, Salvador S, Thurston J, Colgan TJ, Sebastianelli A. Guideline N. 390. Classification and Management of Endometrial Hyperplasia. J Obstet Gynaecol Can. 2019;41(12):1789-1800.
18. Bashiri A, Halper KI, Orvieto R. Recurrent Implantation Failure update overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions. Reprod Biol Endocrinol. 2018;16:121.
19. Bellver J, Melo MA, Bosch E, Serra V, Remohi J, Pellicer A. Obesity and poor reproductive outcome: the potential role of the endometrium. Fertil Steril. 2007; 88: 446-451.
20. Bellver J, Rossal LP, Bosch E, Zuniga A, Corona JT, Melendez F. Obesity and the risk of spontaneous abortion after oocyte donation. Fertil Steril. 2003; 79: 1136-1140.
21. Bittencourt CA., Simoes R.S., Bernardo W.M., Fuchs L.P., Soares Junior J.M., Pastore A.R., Baracat E.C. Accuracy of saline contrast sonohysterography in detection of endometrial polyps and submucosal leiomyomas in women of reproductive age with abnormal uterine bleeding: systematic review and metaanalysis. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2017; 50 (1): 32–39.
22. Boots CE, Bernardi LA, Stephenson MD. Frequency of euploid miscarriage is increased in obese women with recurrent early pregnancy loss. Fertil Steril. 2014; 102: 455-459.

23. Broughton DE, Jungheim ES. A focused look at obesity and the preimplantation trophoblast. *Semin Reprod Med.* 2016; 34: 5-10.
24. Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril.* 2017;107(4):840-847.
25. Dessolle L, Darai E, Cornet D, Rouzier R, Coutant C, Mandelbaum J. Determinants of pregnancy rate in the donor oocyte model: a multivariate analysis of 450 frozen-thawed embryo transfers. *Hum Reprod.* 2009; 24: 3082-3089.
26. Indraccolo U, Di Iorio R, Matteo M, Corona G, Greco P. The pathogenesis of endometrial polyps: a systematic semi-quantitative review. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2013;34(1):5-22.
27. Leary C, Leese HJ, Sturmey RG. Human embryos from overweight and obese women display phenotypic and metabolic abnormalities. *Hum Reprod.* 2015; 30: 122-132.
28. Metwally M, O'Ng KJ, Ledger W, Li TC. Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. *Fertil Steril.* 2008; 90: 714-726
29. Metwally M, Saravelos SH, Ledger W, Li TC. Body mass index and risk of miscarriage in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril.* 2010; 94: 290-295.
30. Moran LJ, Norman RJ, Teede HJ. Metabolic risk in PCOS: phenotype and adiposity impact. *Trends Endocrinol Metab.* 2015; 26: 136-143
31. Nijme Peter Nijkangetal. Endometrial polyps: Pathogenesis, sequelae and treatment. *SAGE Open Medicine* Volume 2019; 7: 1–12.
32. Palomba S, de Wilde MA, Falbo A, Koster MP, La Sala GB, Fauser BC. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2015; 21: 575-592.
33. Rhee JS, Saben JL, Mayer AL, Schulte MB, Asghar Z, Stephens C. Diet-induced obesity impairs endometrial stromal cell decidualization: a potential role for impaired autophagy. *Hum Reprod.* 2016; 31: 1315-1326.
34. Styne-Gross A, Elkind-Hirsch K, Scott Jr RT. Obesity does not impact implantation rates or pregnancy outcome in women attempting conception through oocyte donation. *Fertil Steril.* 2005; 83: 1629-1634.
35. van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, Habbema JD, Hompes PG, Burggraaff JM. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum Reprod.* 2008; 23: 324-328.