

Прогностичні предиктори ризику гіперпластичних процесів ендометрія у жінок зі зниженим репродуктивним потенціалом

І.К. Оріщак

Івано-Франківський національний медичний університет

У структурі жіночого безпліддя матковий чинник посідає одне з провідних місць, його частка формується у межах від 25,20% до 42,30%, а у жінок із повторними невдалими спробами екстракорпорального запліднення внутрішньоматкову патологію виявляють у 45% випадків. Гіперпластичні процеси ендометрія (ГПЕ) у структурі гінекологічних захворювань становлять 15–40%, а у жінок репродуктивного віку – 24,0–62,0%.

Мета дослідження: вивчення предикторів ризику розвитку доброякісної гіперпроліферативної патології ендометрія у жінок репродуктивного віку для удосконалення превентивних підходів до тактики ведення даного контингенту пацієнток.

Матеріали та методи. Представлено результати аналітичного опрацювання медичної документації 860 пацієнток з матковим чинником субфертильності (карта вагітної – форма 111/у, амбулаторна карта – форма 025/у-04), які були підібрані методом суцільної вибірки. Це дозволило встановити структуру та частоту ГПЕ у жінок репродуктивного віку, оцінити особливості параметрів репродуктивного здоров'я у даної категорії пацієнток та визначити прогностичні предиктори їх розвитку. Для порівняння провели аналіз 100 форм медичної документації пацієнток, які рутинно профілактично оглядалися у даних лікувальних закладах.

Результати. Домінуючими є наступні клінічні нозології: поліпоз ендометрія та гіперпластичні процеси (44,19%), аденоміоз (22,33%), множинна міома матки (10,47%), у тому числі із субмукозним розміщенням міоматозних вузлів (7,79%), внутрішньоматкові синехії (14,19%), маткові перетинки та аномалії розвитку матки встановлено вкрай рідко (2,09% та 1,28% відповідно).

Матковий чинник був провідним щодо репродуктивних втрат та субфертильності (38,68%), частка первинної форми безпліддя становила 17,63%, вторинної форми – 43,68%, участь у програмах IVF відзначили 119 (31,32%) осіб, у тому числі у кожному п'ятому випадку були невдалі спроби IVF (21,85%). Вік пацієнток коливався від 20 до 45 років, а гіперплазія ендометрія та поліпоз більш вагомо представлені у пізньому репродуктивному віці (60,00%) порівняно з раннім репродуктивним віком (40,00%) відповідно ($p < 0,05$).

Проведені статистичні розрахунки дозволили представити ризики розвитку ГПЕ щодо таких чинників, як хронічні запальні процеси органів малого таза (OR=6,16; 95% CI: 3,52–10,78), аденоміоз і зовнішній генітальний ендометріоз (OR=10,59; 95%: 4,21–26,67), міома матки (OR=3,07; 95%: 1,19–7,92), доброякісні пухлини та ретенційні утворення яєчників (OR=4,98; 95%: 1,96–1,67).

Частка соматичних нозологій та їхня коморбідність зростали з віком в 1,7 раза щодо випадків артеріальної гіпертензії, метаболічних порушень, патології щитоподібної залози та захворювань сечовидільної системи ($p < 0,05$). Оцінюючи репродуктивну функцію жінок з ГПЕ, слід відзначити низький потенціал відтворення у даної категорії пацієнток.

Заключення. Отримані результати демонструють зростання ризику гіперплазії ендометрія та поліпів з віком у 2,3 раза. Відзначено високу частку тривалого застосування внутрішньоматкових систем, а також незначне використання гормональних та бар'єрних методів контрацепції, що, без сумніву, може зумовлювати хронізацію запальних захворювань органів репродуктивної системи.

Під час аналізу структури соматичної захворюваності високою є частка серцево-судинних захворювань, тиреопатії та порушення жирового обміну. У групі пацієнток з ГПЕ зафіксовано низьку долю вагітностей одночасно з високим відсотком мимовільних викиднів, замирання вагітності та звиклого невиношування. Отримані результати дозволяють доповнити патогенетичну концепцію розвитку ГПЕ.

Ключові слова: безпліддя, гіперплазія ендометрія, хронічний запальний процес органів малого таза, метаболічний дисбаланс, фактори ризику.

У структурі жіночого безпліддя матковий чинник посідає одне з провідних місць і частка його формується у межах від 25,20% до 42,30%, а у жінок із повторними невдалими спробами екстракорпорального запліднення внутрішньоматкову патологію виявляють у 45% випадків [1, 5, 7, 13].

Гіперпластичні процеси ендометрія (ГПЕ) у структурі гінекологічних захворювань становлять 15–40%, а у жінок репродуктивного віку – 24,0–62,0%, у пацієнток пізнього репродуктивного і пременопаузального періодів – у 50% [13, 14, 20, 25]. Саме в цьому віці різко збільшується кількість ановуляторних циклів, у результаті чого в нейроендокринній системі жінки формується стан хронічної «гіперестрогенії» [2, 12, 23]. Серед патологічних процесів у структурі внутрішньоматкової патології жінок цього віку переважає хронічний ендометрит (ХЕ), більше ніж у 2 рази перевищуючи поширеність інших захворювань [12]. Після гістероскопічного лікування даної патології за наявності попереднього безпліддя вагітність настає у 32–87% випадків [17].

Слід відзначити, що різноманітність маткової патології, зокрема гіперплазія ендометрія, поліпоз ендометрію (ПЕ), субмукозне розміщення лейоміоми, внутрішньоматкові синехії, аденоміоз, вроджена патологія матки та ХЕ, дозволяють формувати різні підходи та превентивні програми корекції репродуктивної функції.

На сьогодні зберігає свою актуальність концепція Я.В. Бохмана щодо двох патогенетичних варіантів ГПЕ, згідно з якою першим варіантом є традиційний гормонозалежний процес, який зустрічається у 60–70% випадків та характеризується розвитком хронічної гіперестрогенемії у поєднанні з ендокринно-обмінними порушеннями [3, 6]. Другий варіант є гормононезалежним та автономним, його частка становить 30–40%, розвивається він на тлі атрофічних змін в ендометрії та яєчниках за відсутності обмінно-ендокринних порушень [3].

Серед дисгормональних станів, що ініціюють ГПЕ, слід відзначити тиреопатії та метаболічні розлади, які є модулюючими факторами у загальному контексті механізмів патологічної проліферації ендометрія [14, 16, 17, 21, 25]. Так, G. Plataniotis et al., N. Burbos et al., вивчаючи епідеміологію ГПЕ, зазначили в анамнестичних даних наявність таких факторів ризику, як цукровий діабет, ожиріння та гіпертонічна хвороба [4, 15]. Н.Н. Скачков та співавтори акцентували увагу на взаємозв'язку ГПЕ із гіперінсулінемією та інсулінорезистентністю [19].

Патогенетичні моменти, які вносять ясність у формування таких наукових положень, базуються на тих наукових фактах, що вказують на можливість стимуляції інсуліном продукції андрогенів під дією інсуліноподібного фактора росту-1 (IGF-1), що викликає гіперплазію тека-клітин яєчників, і, як наслідок, гіперестрогенію [19]. Це зумовило включення у терапевтичні схеми антидіабетичних бігуанідів.

Автори довели, що комплекс ендокринно-обмінних порушень, властивих для ожиріння чи тиреопатії, не компенсований після лікування ГПЕ, створює передумови для рецидивів захворювання [8, 14, 17, 19, 21, 24, 25]. У ході багатьох досліджень сформовано концепцію метаболічного синдрому, згідно з яким ожиріння (насамперед андройдного типу), артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, порушення толерантності до глюкози та інсулінорезистентність, а також активація системи гемостазу замикають ланки одного ланцюга обмінних порушень [7, 19, 21, 22, 26].

За даними різних авторів, значну роль відіграють запальні процеси органів малого таза, що зумовлює зростання долі ХЕ до 70,0% [8]. Хронізація процесу, неадекватні терапевтичні опції та резистентність до лікувальних заходів зумовлюють зміну архітекtonіки тканини ендометрія, ішемію та порушення його рецептивності, що, без сумніву, впливає на процеси імплантації [6, 8, 17, 21].

Опубліковані в літературних джерелах дані щодо розвитку ГПЕ на фоні відсутності гормонального дисбалансу є підтвердженням існування інших, недостатньо вивчених механізмів формування патології ендометрія та локального порушення регуляції клітинної проліферації і місцевих змін тканинного обміну [6, 3, 17, 21]. Існуючі на сьогодні наукові дані «запальної теорії» ГПЕ базуються на можливості неспецифічних подразників ініціювати формування як вогнищевої, так і дифузної проліферації клітин епітелію та строми [3, 7, 17]. Інфекційно-запальні фактори чинять руйнівний вплив на структуру та функції рецепторного апарату матки, зумовлюючи порушення продукції біологічно активних речовин, що беруть участь у процесах проліферації та апоптозу [3, 17].

Автори зазначають, що факторами активації проліферативної активності ендометрія є так звані маркери проліферативної активності [3, 17, 18]. Враховуючи, що запальні процеси, внутрішньоматковий інструментальний втручання, які без сумніву сприяють депресії місцевих захисних механізмів та дисфункції імунної системи, порушенню тканинного метаболізму в ендометрії, розвитку гіпоксії, активують прозапальні реакції, також формують характеристику анамнестичного портрету пацієнток з ГПЕ, а тому не варто відкидати їхню роль у генезі внутрішньоматкової патології [7, 17, 18].

Спільні риси порушення рецептивності ендометрія у випадку інфертильності, верифіковані при ХЕ та ГПЕ. Зниження кількості розвинутих піноподій, ділянок відсутності піноподій, мозаїцизм їхніх розмірів, форми та стадії розвитку дозволили припустити єдність патогенетичних механізмів формування даних патологічних станів [5, 7, 17, 18].

ГПЕ як локальна форма проліферативних порушень нерідко пов'язаний з механічними травматичними впливами і запальним процесом порожнини матки [7, 10]. Його частка, за даними різних авторів, коливається від 16,0% до 25,0% у інфертильних пацієнток [7, 10]. Так, результати досліджень, опубліковані у літературних дже-

релах, вказують на безпліддя у 47,0% пацієнток репродуктивного віку з наявністю ендометріальних поліпів. При цьому домінуючою була частка атрофічних ендометріальних (46,50%) та функціональних поліпів (31,10%), відсоток гіперпластичних поліпів становив 19,70%, аденоматозних та змішаних – від 2,10% до 0,60% відповідно [2, 5, 10, 21]. Доведено, що у репродуктивному віці основними чинниками ризику розвитку поліпів є екстрагенітальна патологія та супутні гінекологічні захворювання (лейоміома, синдром полікістозних яєчників, аденоміоз тощо) [5–7, 9, 18, 21].

Розглядаючи причини інфертильності, зумовленої матковим фактором, слід вказати на поєднання чинників, зокрема ХЕ з іншими формами маткового безпліддя (лейоміома, синехії, ГПЕ). Водночас слід відзначити найбільш вагомому частку ХЕ (83,0%), тоді як ГПЕ та міома матки становили 29,0% та 25,0% відповідно, аденоміоз – 16,0%, інші форми верифіковано зі значно нижчою частотою (не більше 4%) [5, 7, 11, 17, 18].

В опрацьованій літературі недостатньо розкрита роль запальних механізмів у патогенезі доброякісних гіперпластичних процесів матки, що створює труднощі оптимізації системного підходу до лікування та профілактики.

Мета дослідження: вивчення предикторів ризику розвитку доброякісної гіперпроліферативної патології ендометрія у жінок репродуктивного віку для удосконалення превентивних підходів у веденні даного контингенту пацієнток.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Представлено результати аналітичного опрацювання медичної документації 860 пацієнток з матковим чинником субфертильності (карта вагітної – форма 111/у, амбулаторна карта – форма 025/у-04), підібрані методом суцільної вибірки, які проходили лікування у клінічних базах кафедри акушерства та гінекології післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету у 2019–2021 рр., а саме: КНП «Обласний перинатальний центр Івано-Франківської обласної ради», ДЗ «Прикарпатський центр репродукції людини», клініці репродуктивної медицини «Екстремед». Це дозволило встановити структуру та частоту ГПЕ у жінок репродуктивного віку, оцінити особливості параметрів репродуктивного здоров'я у даній категорії пацієнток та визначити прогностичні предиктори їхнього розвитку.

Для порівняння провели аналіз 100 форм медичної документації пацієнток, які рутинно профілактично оглядалися у даних лікувальних закладах. Оцінювання анамнестичних даних проведена за спеціально-розробленою картою-опитувальником, що складався зі 126 пунктів.

Дослідження проведене відповідно до основних стандартів GCP (1996), Європейської конвенції з прав людини та біомедицини, Декларації Гельсінської Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи медичних досліджень за участю суб'єктів людини (1964–2008).

Дизайн проведеної роботи схвалений комісією з питань етики Івано-Франківського національного медичного університету (протокол № 105/18 від 11.12.2018 року). Робота є фрагментом комплексної НДР «Клінічне і медико-соціальне обґрунтування ефективних методів збереження та відновлення репродуктивного здоров'я жінки при акушерській та гінекологічній патології» (Інв. № 02010758 № держреєстрації 0114U005593). Систематизація та корекція вихідної цифрової інформації та графічна візуалізація отриманих даних виконані в електронних таблицях Office Excel 2010.

Статистичне оброблення матеріалу здійснювали за допомогою прикладної програми Microsoft Excel та пакета «STATISTICA – 6,0».

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналітичне опрацювання медичної документації дозволило встановити домінуючі клінічні нозології:

- ПЕ та гіперпластичні процеси – 380 (44,19%) спостережень,
- аденоміоз як ізольований фактор, так і в поєднанні з міомою матки та ГПЕ – 192 (22,33%),
- множинна міома матки – 90 (10,47%),
- субмукозне розташування міоматозних вузлів – 67 (7,79%),
- внутрішньоматкові синехії – 122 (14,19%),
- маткові перетинки – 18 (2,09%),
- аномалії розвитку матки – 11 (1,28%).

У даної категорії пацієнток матковий чинник був провідним щодо репродуктивних втрат та субфертильності: репродуктивні втрати в анамнезі (звикле невиношування, завмирання вагітності) встановлено у 147 (38,68%) спостереженнях, частка первинної форми безпліддя – 67 (17,63%), вторинної форми – 166 (43,68%), участь у програмах IVF відзначили 119 (31,32%) осіб, у тому числі в кожному п'ятому випадку були невдалі спроби IVF – 26 (21,85%). Водночас маткова форма безпліддя поєднувалася із трубно-перитонеальним та трубним безпліддям у половині спостережень (274 – 51,89%), з ановуляторним станом – у кожному третьому випадку (183 – 34,66%), із чоловічим фактором – у 89 (16,86%) випадках.

Оцінювання вікового аспекту дозволило зазначити зростання з віком частоти ГПЕ та ПЕ, що пов'язано з гормональною перебудовою у перименопаузальному віці, а також зі збільшенням частки соматичних та метаболічних захворювань та їхньою коморбідністю.

Вік пацієнток коливався від 20 до 45 років, а ГПЕ та ПЕ більш вагомо представлені у пізньому репродуктивному віці – 228 (60,00%) осіб проти 152 (40,00%) у ранньому репродуктивному віці відповідно ($p < 0,05$) (рис. 1).

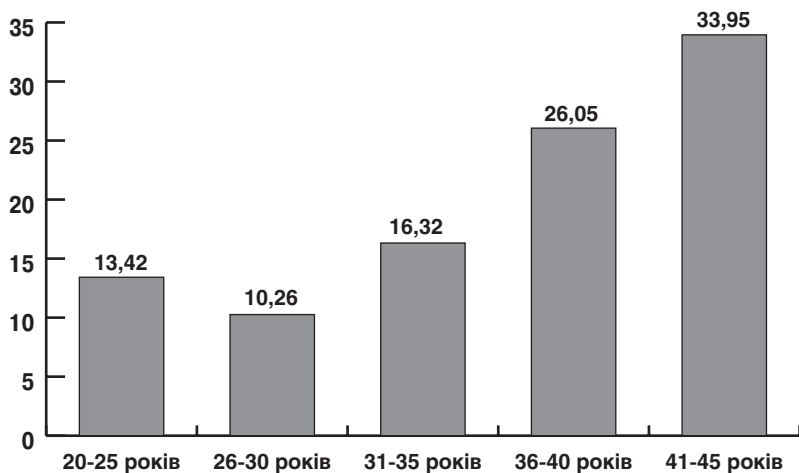


Рис. 1. Розподіл пацієнток з гіперплазією ендометрія та поліпозом за віком, n=380

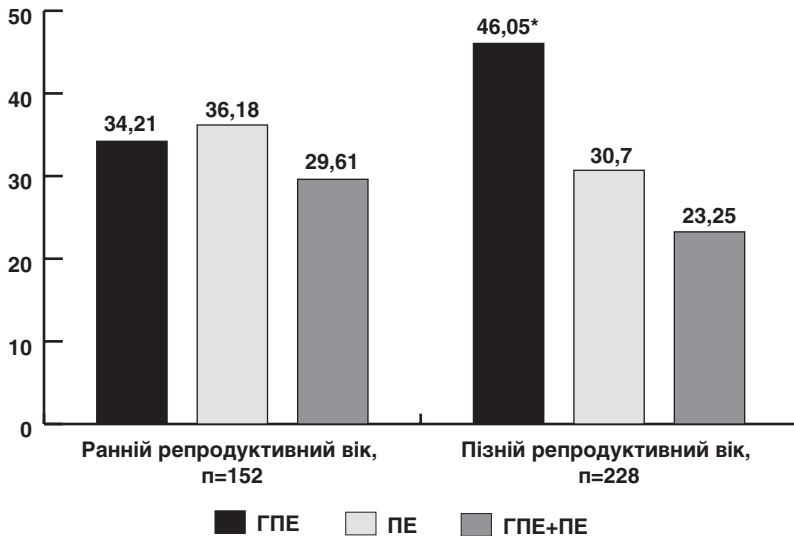


Рис. 2. Структура гіперплазії ендометрія з урахуванням раннього та пізнього репродуктивного віку, n=380

Примітка. * – Різниця достовірна щодо даних у ранньому репродуктивному віці, $p < 0,05$.

Отримані результати демонструють зростання ризику розвитку ГПЕ та ПЕ з віком у 2,3 раза ($OR=2,25$; 95% ДІ: 1,68–3,01; $p < 0,05$). Аналізуючи частку ГПЕ та ПЕ із врахуванням раннього та пізнього репродуктивного вікового фактора, слід зазначити, що частка ГПЕ більш вагомо представлена у пізньому репродуктивному віці (в 1,4 раза; $p < 0,05$), тоді як частка ПЕ є співставною в обох вікових категоріях з переважанням у пацієнток раннього репродуктивного віку як ПЕ, так і поєднання з ГПЕ (в 1,3 раза; $p < 0,05$) (рис. 2).

Оцінювання особливостей менструального циклу (МЦ) дозволило зазначити наступне. Розлади МЦ фіксували у 274 пацієнток з ГПЕ (72,1%), у структурі переважали анормальні маткові кровотечі за типом дисменореї (міжменструальні кровомазання та кровомазання до і після менструальних днів) – 76 (27,7%) випадків, гіперполіменореї – 82 (29,9%), пройоменореї – 38 (13,9%), гіпоменструального синдрому та аменореї – 19 (6,9%) та альгодисменореї – 46 (16,8%), передменструальний синдром – у 79 (28,8%) осіб. Синдром хронічного тазового болю зареєстровано у кожній третій пацієнтки – 117 (30,8%), пізній вік менархе та патологічний перебіг пубертату – у 97 (25,5%) спостереженнях. У групі порівняння розлади МЦ виявлено у 16,0% спостереженнях.

Аналіз особливостей анамнезу продемонстрував вагому коморбідність гінекологічної патології у пацієнток із ГПЕ. Переважали хронічні запальні процеси органів малого таза: порушення мікробіоти слизової оболонки у 182 (47,9%) осіб, цервіцити – у 164 (43,2%), сальпінгоофорити – у 212 (55,8%), гіперпластичні процеси репродуктивних органів: міома матки – у 53 (13,9%), аденоміоз – у 136 (35,8%), кісти яєчників – у 79 (20,8%), СПКЯ – у 87 (22,9%), дисгормональна мастопатія – у 141 (37,1%), генітальний ендометріоз – у 64 (16,8%) жінок тощо.

З особливостей аналізу медичної документації групи порівняння слід вказати на домінування проявів доброякісної патології шийки матки (21,0%), незначний відсоток запальних процесів зовнішніх та внутрішніх статевих органів (17,0%), поодинокі дані щодо кіст ячників, міоми та аденоміозу (5,0%). Серед контрацептивних засобів, які використовували пацієнтки досліджуваного контингенту, високою була частка тривалого застосування внутрішньоматкових систем – у 102 (26,8%) випадках, іноді застосовували гормональні та бар'єрні методи – 61 (16,1%) випадок, що може зумовити розвиток хронізації запальних захворювань органів репродуктивної системи.

Проведені статистичні розрахунки дозволили представити ризики розвитку ГПЕ щодо таких чинників, як хронічні запальні процеси органів малого таза (OR=6,16; 95% CI: 3,52–10,78), аденоміоз і зовнішній генітальний ендометріоз (OR=10,59; 95%: 4,21–26,67), міома матки (OR=3,07; 95%: 1,19–7,92), доброякісні пухлини та ретенційні утворення ячників (OR=4,98; 95%: 1,96–1,67).

Практично у половини проаналізованих амбулаторних карт зареєстровано високий індекс штучного переривання вагітності (81 – 21,3%), внутрішньоматкових втручань та діагностичних маніпуляцій (гістероскопія, роздільне діагностичне вишкрібання, гістеросальпінгографія тощо) (102 – 26,8%). Трубно-перитонеальний чинник субфертильності зумовив зростання частки лапароскопічних втручань та роз'єднання спайок у 87 (22,9%) спостереженнях, практично у кожній десятій пацієнтки встановлено перенесені оперативні втручання на яєчниках та маткових трубах (12,6% та 10,3% відповідно), у кожній п'ятій жінки проведено лапаротомічні операції з приводу гострої хірургічної патології.

Слід підкреслити, що у кожному четвертому випадку (96 – 25,3%) спостерігали післяпологові або післяабортні ускладнення (затримка частин плацентарної тканини, субінволюція матки, ендометрит), у третині спостережень було використано деструктивні методи лікування доброякісної патології шийки матки (діатермокоагуляція, криодеструкція або радіохвильова деструкція) (129 – 33,9%). У групі порівняння відсоток гінекологічних операцій та діагностичних внутрішньоматкових втручань був утричі меншим (11,0%).

Результати статистичного аналізу продемонстрували збільшення у 2,2 раза ризик розвитку ГПЕ у випадку високої частки штучного переривання вагітності (OR=2,19; 95%: 1,11–4,29), у 3,3 раза – у випадку внутрішньоматкових діагностичних та лікувальних втручань (OR=3,3; 95%: 1,59–6,81), у випадку лапаротомних чи лапароскопічних втручань – у 4,4 раза (OR=4,4; 95%: 2,28–8,53), післяпологові та післяабортні запальні процеси та деструкція тканини на шийці матки збільшували ризик насамперед локальної гіперплазії ендометрія та поліпів каналу шийки матки і порожнини матки в 11,7 раза (OR=11,74; 95%: 6,07–22,70).

Аналітичне опрацювання медичної документації дозволило відзначити високий індекс соматичних захворювань та їхню коморбідність. Значну частку складали артеріальна гіпертензія – 91 (23,9%), метаболічні порушення (надмірна маса тіла, ожиріння) – 162 (42,6%), різні форми ендокринопатії, в тому числі патології щитоподібної залози (автоімунний тиреоїдит, первинний гіпотиреоз, субклінічний гіпотиреоз, дифузний нетоксичний зоб I-II ступеня) – практично у половині спостережень (186 – 48,9%), запальні процеси органів дихання (ангіни, ГРЗ) – 98 (25,8%, захворювання сечовидільної системи (пієлонефрит, цистит) – 103 (27,1%), у кожній четвертій пацієнтки відзначено захворювання травного тракту та гепатобіліарної системи – 99 (26,1%).

Слід зазначити, що частка соматичних нозологій та їхня коморбідність зростали з віком в 1,7 раза щодо випадків артеріальної гіпертензії, метаболічних порушень,

патології щитоподібної залози та захворювань сечовидільної системи ($p < 0,05$). У контрольній групі артеріальна гіпертензія діагностована у 9,0% спостережень, метаболічні порушення – в 11,0%, тиреопатії – у 6,0%, захворювання травного тракту – у 13,0%, патології сечовидільної системи – у 16,0% випадків.

Також слід підкреслити, що за результатами даного ретроспективного дослідження вагомою була частка метаболічних порушень (ожиріння різного ступеня вираженості – $IMT = 30,0\text{--}34,9 \text{ кг/м}^2$ – 162 (42,6%). Результати оцінювання величини індексу маси тіла констатували нормальний масо-ростовий коефіцієнт у кожній п'ятій пацієнтки (84 – 22,1%), недостатню масу тіла ($IMT < 18,5 \text{ кг/м}^2$) встановлено у 62 (16,3%) спостереженнях, надмірну масу тіла ($IMT = 25,0\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$) – у 72 (18,9%) випадках. У групі порівняння результати оцінки масо-ростового коефіцієнту відповідали нормальним показникам у 92,0% випадків.

Статистичні розрахунки відношення шансів ризику дозволили виділити найбільш вагомі чинники розвитку гіперплазії ендометрія, серед яких артеріальна гіпертензія ($OR = 3,18$; 95%: 1,54–6,57), метаболічні порушення (надмірна маса тіла та ожиріння) ($OR = 6,01$; 95%: 3,11–11,61), тиреопатії ($OR = 15,02$; 95%: 6,42–35,12), дещо в меншій мірі – захворювання ШКТ та гепатобіліарної системи ($OR = 2,36$; 95%: 1,26–4,41), а також запальні процеси сечовидільної системи ($OR = 1,95$; 95%: 1,09–3,48).

Оцінюючи репродуктивну функцію жінок з ГПЕ, слід зазначити низький потенціал відтворення у даній категорії пацієнток. Безпліддя було основною скаргою та причиною звернення до лікаря (як первинне, так і вторинне) – у 112 (29,5%) випадках, причому частка вторинної форми була найбільш вагомою і охоплювала дві третини досліджуваних (78 – 69,6%); згадки про вагітність, що не розвивається, фіксували у 64 (16,8%) пацієнток, ранні та пізні мимовільні викидні – у 69 (18,2%), звикле невиношування – у 36 (9,5%), антенатальна загибель плода – у 14 (3,7%), дострокове розродження – у 72 (18,9%) осіб, інструментальні внутрішньоматкові втручання з приводу штучного переривання вагітності – у 81 (21,3%) жінки.

Опрацювання даних медичної документації 1402 пацієнток з матковим фактором інфертильності та невиношуванням дозволило відзначити серед гестаційних ускладнень ті, які чітко пов'язані з розвитком плацентарної дисфункції та її наслідками – ретрохоріальні гематоми (220 – 15,7%), синдром втрати плода (268 – 19,1%), синдром затримки розвитку плода (СЗРП) (307 – 21,9%) та дистрес плода (369 – 26,3%), у більшій третині випадків – преєклампсія різного ступеня тяжкості (523 – 37,3%), у меншому відсотковому відношенні констатовано післяпологові ускладнення, які супроводжувалися інструментальним втручанням, ручною ревізією порожнини матки та хірургічним гемостазом (170 – 12,1%).

Отримані результати та наступні кроки наукового дослідження дозволили класифікувати фактори ризику зниженого репродуктивного потенціалу у випадку внутрішньоматкового фактора інфертильності, що дозволяє оптимізувати формування групи ризику, виділити основні порушення параметрів репродуктивного здоров'я, створює передумови для розроблення критеріїв прогнозування можливих репродуктивних невдач та удосконалення лікувально-профілактичних програм.

ВИСНОВКИ

Порівняльний аналіз клініко-анамнестичних даних пацієнток з порушеною репродуктивною функцією та гіперпластичними процесами ендометрія (ГПЕ) дозволив встановити певні особливості: отримані результати демонструють зростання ризику гіперплазії ендометрія та ПЕ з віком у 2,3 раза. Відзначено високу частку

тривалого застосування внутрішньоматкових систем, а також незначне використання гормональних та бар'єрних методів контрацепції, що, без сумніву, може сприяти хронізації запальних захворювань органів репродуктивної системи.

Проведені статистичні розрахунки дозволили представити ризики розвитку ГПЕ щодо таких чинників як хронічні запальні процеси органів малого таза (OR=6,16; 95% CI: 3,52–10,78), аденоміоз і зовнішній генітальний ендометріоз (OR=10,59; 95%: 4,21–26,67), міома матки (OR=3,07; 95%: 1,19–7,92), доброякісні пухлини та ретенційні утворення яєчників – (OR=4,98; 95%: 1,96–1,67). Під час аналізу структури соматичної захворюваності визначено, що високою є частка серцево-судинних захворювань, тиреопатії та метаболічні порушення.

У пацієнток з ГПЕ зафіксовано низьку частку вагітностей одночасно зі значним відсотком мимовільних викиднів, завмирання вагітності та звиклого невиношування.

Отримані результати дозволяють доповнити патогенетичну концепцію розвитку ГПЕ. Одним із провідних чинників ГПЕ є порушення гормонального фону, що пов'язано з відносною або абсолютною гіперестрогенемією. Власне порушення збалансованого гормонального впливу статевих гормонів зумовлює зміну росту та диференціації клітин ендометрія і розвитку гіперплазії.

Розвиток ГПЕ тісно пов'язаний з наслідками обмінно-ендокринних змін в організмі жінки і цей хиткий баланс поєднаний з діяльністю всіх залоз внутрішньої секреції та такими патологічними станами, як ожиріння, артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет. При коморбідності проліферативної патології ендометрія одночасно відбувається ініціація запальних механізмів, що зумовлює розвиток цитокінового стресу, порушення апоптозу та ростових факторів на тлі гормонального та метаболічного дисбалансу.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Прогностические предикторы риска гиперпластических процессов эндометрия у женщин со сниженным репродуктивным потенциалом **И.К. Орищак**

В структуре женского бесплодия маточный фактор занимает одно из ведущих мест, его часть формируется в пределах от 25,20% до 42,30%, а у женщин с повторными неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения внутриматочную патологию выявляют в 45% случаев. Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) в структуре гинекологических заболеваний составляют 15–40%, а у женщин репродуктивного возраста – 24,0–62,0%.

Цель исследования: изучение предикторов риска развития доброкачественной гиперпролиферативной патологии эндометрия у женщин репродуктивного возраста для усовершенствования превентивных подходов к тактике ведения данного контингента пациенток.

Материалы и методы. Представлены результаты аналитической обработки медицинской документации 860 пациенток с маточным фактором субфертильности (карта беременной – форма 111/у, амбулаторная карта – форма 025/у-04), которые были подобраны методом сплошной выборки. Это позволило установить структуру и частоту ГПЭ у женщин репродуктивного возраста, оценить особенности параметров репродуктивного здоровья данной категории пациенток и определить прогностические предикторы их развития. Для сравнения провели анализ 100 форм медицинской документации пациенток, рутинно профилактически проходивших осмотр в данных лечебных учреждениях.

Результаты. Доминируют следующие клинические нозологии: полипоз эндометрия и ги-

перпластические процессы (44,19%), аденомиоз (22,33%), множественная миома матки (10,47%), в том числе с субмукозным размещением миоматозных узлов (7,79%), внутриматочные синехии (14,19%), перепонки в области матки и аномалии развития матки установлены крайне редко (2,09% и 1,28% соответственно).

Маточный фактор был ведущим по репродуктивным потерям и субфертильности (38,68%), часть первичной формы бесплодия составила 17,63%, вторичной формы – 43,68%, участие в программах IVF отметили 119 (31,32%) женщин, в том числе в каждом пятом случае были неудачные попытки IVF (21,85%). Возраст пациенток колебался от 20 до 45 лет, а гиперплазия эндометрия и полипоз более весомо представлены в позднем репродуктивном возрасте (60,00%) по сравнению с ранним репродуктивным возрастом (40,00%) соответственно ($p < 0,05$).

Проведенные статистические расчеты позволили представить риски развития ГПЭ в отношении таких факторов, как хронические воспалительные процессы органов малого таза (OR=6,16; 95% CI: 3,52–10,78), аденомиоз и внешний генитальный эндометриоз (OR=10,59 95%: 4,21–26,67), миома матки (OR=3,07; 95%: 1,19–7,92), доброкачественные опухоли и ретенционные образования яичников (OR=4,98; 95%: 1,96–1,67).

Часть соматических нозологий и их коморбидность возрастали с возрастом в 1,7 раза в случае артериальной гипертензии, метаболических нарушений, патологии щитовидной железы и заболеваний мочевыделительной системы ($p < 0,05$). При оценке репродуктивной функции женщин с ГПЭ следует отметить низкий потенциал воспроизведения у данной категории пациенток.

Заключение. Полученные результаты демонстрируют рост риска гиперплазии эндометрия и полипов с возрастом в 2,3 раза. Отмечена высокая часть длительного применения внутриматочных систем, а также незначительное использование гормональных и барьерных методов контрацепции, что, без сомнения, может обуславливать развитие хронизации воспалительных заболеваний органов репродуктивной системы.

При анализе структуры соматической заболеваемости отмечено значительное количество сердечно-сосудистых заболеваний, тиреопатии и нарушения жирового обмена. В группе пациенток с ГПЭ зафиксирована низкая доля беременностей одновременно с высоким процентом самопроизвольных выкидышей, замирания беременности и привычного невынашивания. Полученные результаты позволяют дополнить патогенетическую концепцию развития ГПЭ.

Ключевые слова: бесплодие, гиперплазия эндометрия, хронический воспалительный процесс органов малого таза, метаболический дисбаланс, факторы риска.

Prognostic risk predictors of hyperplastic endometrial processes in women with reduced reproductive potential

I.K. Orishchak

In the structure of female infertility, the uterine factor occupies one of the leading places and ranges from 25.20% to 42.30%, and in women with repeated unsuccessful attempts at in vitro fertilization, intrauterine pathology is detected in 45% of cases. In the structure of gynecological diseases, hyperplastic processes of the endometrium are 15–40%, and in women of reproductive age – 24.0–62.0%.

The objective: to examine the risk predictors of the developing benign hyperproliferative pathology of the endometrium in women of reproductive age to improve preventive approaches of management of this group of patients.

Materials and methods. The results of analytical processing of medical documentation of 860 patients with uterine factor of subfertility (pregnant woman's card (form 111 / y), ambulatory card (form 025 / y-04)), which were selected by the method of continuous sampling, were presented. This allowed to establish the structure and frequency of endometrial hyperplastic processes in women of reproductive age, to assess the features of reproductive health parameters in this category of patients and to determine prognostic predictors of endometrial hyperplastic

processes. For comparison, we analyzed 100 forms of medical records of patients who were routinely preventively examined in these medical institutions.

Results. Dominating influences are such clinical nosologies: endometrial polyposis and hyperplastic processes (44.19%), adenomyosis (22.33%), multiple uterine fibroids (10.47%), including submucous myomas (7.79%), uterine synechia (14.19%), uterine retinas and anomalies in the development of the uterus were rarely inserted (2.09% and 1.28% respectively).

The uterine factor was the main factor in terms of reproductive losses and subfertility (38.68%), the incidence of the primary form of infertility was 17.63%, the secondary form (43.68%), the incidence in IVF programs was 119 cases (31.32%), including one in five failed IVF attempts (21.85%). Patients ranged in age from 20 to 45 years, and endometrial hyperplasia and polyposis were more pronounced in late reproductive age (60.00%) versus (40.00%) in early reproductive age, respectively ($p < 0.05$).

The performed statistical calculations allowed to present the risks of developing hyperplastic processes of the endometrium in relation to such factors as chronic pelvic inflammatory disease (OR = 6.16; 95% CI: 3.52–10.78), adenomyosis and external genital endometriosis (OR=10.59; 95%: 4.21–26.67), uterine fibroids (OR=3.07; 95%: 1.19–7.92), benign tumors and retention of ovaries (OR=4.98; 95%: 1.96–1.67).

It should be noted that the share of somatic disorders and their comorbidity increased with age by 1.7 times in cases of hypertension, metabolic disorders, thyroid pathology and diseases of the urinary system ($p < 0.05$). Assessing the reproductive function in women with endometrial hyperplastic processes, it should be noted the low reproductive potential in this category of patients.

Conclusions. The results show an increase in the risk of endometrial hyperplasia and polyps with age by 2.3 times. There is a high proportion of long-term use of intrauterine systems, as well as a low use of hormonal and barrier methods of contraception, which, no doubt, can contribute to the chronicity of inflammatory diseases of the reproductive system.

The statistical calculations allowed to present the risks of developing hyperplastic endometrial processes for such factors as chronic pelvic inflammatory disease, adenomyosis and external genital endometriosis, uterine fibroids, benign tumors and retention of ovaries. In the analysis of the structure of somatic morbidity, the share of cardiovascular diseases, thyroid disease and disorders of fat metabolism is high. In the group of patients with endometrial hyperplastic processes, a low proportion of pregnancies was noted, along with a high percentage of miscarriages, missed abortions and recurrent miscarriages. The obtained results allow to supplement the pathogenetic concept of the development of endometrial hyperplastic processes.

Keywords: *infertility, endometrial hyperplasia, chronic pelvic inflammatory disease, metabolic imbalance, risk factors.*

Відомості про автора

Оріщак Ірина Костянинівна – Кафедра акушерства та гінекології післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ; тел.: (097) 643-30-00. *E-mail:* Irynahenyk@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-0528-7613>

Сведения об авторе

Орищак Ирина Константиновна – Кафедра акушерства и гинекологии последипломного образования Ивано-Франковского национального медицинского университета, г. Ивано-Франковск; тел.: (097) 643-30-00. *E-mail:* Irynahenyk@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-0528-7613>

Information about author

Orishchak Irina K. – Department of Obstetrics and Gynecology of Postgraduate Education Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk; tel.: (097) 643-30-00. *E-mail:* Irynahenyk@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-0528-7613>

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Armstrong AJ, Hurd WW, Elguero S, Barker NM, Zanotti KM. (2012). Diagnosis and management of endometrial hyperplasia. Review article. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 19(5): 562–71. DOI: 10.1016/j.jmig.2012.05.009
2. Baburin DV, Unanyan AL, Sidorova IS, Kudrina EA, Ischenko AI. (2017). Giperplasticheskiye protsessy endometriya u zhenshchin perimenopauzalnogo vozrasta: klinicheskiye aspekty problemy. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva.* 4 (4): 201–207. [Бабурин ДВ, Унанян АЛ, Сидорова ИС, Кудрина ЕА, Ищенко АИ. (2017). Гиперпластические процессы эндометрия у женщин перименопаузального возраста: клинические аспекты проблемы. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.* 4 (4): 201–207]
3. Bokhman YaV. (2007). Lektsii po onkoginekologii. M: Med. Inform. Agentstvo. 302. [Бохман Я.В. Лекции по онкогинекологии. М: Мед. информ. Агентство: 302.]
4. Burgos MS, Reuter CP, Burgos LT, Pohl HH, Pauli LT, Horta JA. (2010) Comparative analysis of blood pressure, obesity and heart-respiratory shape in schoolchildren. *Arq Bras Cardiol.* 94 (6): 788–93.
5. Chekhoeva AN, Gabarev GM, Baroeva MD. (2019). Clinico-diagnostic aspects and treatment tactics of hyperplastic endometry processes with modern positions. (literature review). *Journal of New Medical Technologies.* eEdition. 4: 41–49. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16483
6. Chernyshova LA, Kolomiets NV, Yunusova EV, Shanshashvili AL. (2015). Osobennosti gormonalno-energeticheskogo obmena u bolnykh s giperplasticheskimi protsessami i rakom endometriya na fone metabolicheskogo sindroma. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal.* 1: 5–12. [Чернышова ЛА, Коломиец НВ, Юнусова ЕВ, Шаншашвили АЛ. (2015). Особенности гормонально-энергетического обмена у больных с гиперпластическими процессами и раком эндометрия на фоне метаболического синдрома. *Сибирский онкологический журнал.* 1: 5–12].
7. Chistiakova GN, Grishkina AA, Remizova II. (2018). Endometrial hyperplasia: classification, pathogenesis, diagnosis (a review). *Russian Journal of Human Reproduction.* 24(5): 53–57. DOI 10.17116/repro20182405153
8. Gallos ID, Ganesan R, Gupta JK. (2013). Prediction of regression and relapse of endometrial hyperplasia with conservative therapy. *Obstet. Gynecol.*, 121 (6), 1165–1171. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31828cb563
9. Haoula Z, Salman M, Atiomo W. (2012). Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.* 27(5): 1327–1331. doi: 10.1093/humrep/des042.
10. Indraccolo U, Di Iorio R, Matteo M, Corona G, Greco P, Indraccolo SR. (2013). The pathogenesis of endometrial polyps: a systematic semi-quantitative review. *Eur. J. of Gynaecol. Oncology.* 34(1): 5–22.
11. Ismet Gün, Öznur Öner, Serkan Bodur, Özkan Özdamar, Vedat Atay. (2012). Is adenomyosis associated with the risk of endometrial cancer? *Med. Glas. (Zenica).* 9(2): 268–72.
12. Kornienko S.M. (2017). Hiperplastichni protsesy endometriu u zhink v piznomu reproduktyvnomu ta premenopauzalnomu periodi: shcho vplyvaie na retsydyvy. *Visnyk sotsialnoi hihieny ta orhanizatsii okhorony zdorovia Ukrainy.* 2 (72): 39–47. [Корнієнко СМ. (2017) Гіперпластичні процеси ендометрію у жінок в пізньому репродуктивному та перименопаузальному періоді: що впливає на рецидиви. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України.* 2 (72): 39–47] DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2786.2017.2.8106>
13. Ozolinyia LA, Patrushev B, Boldina YeB. (2013). Modern ideas about the pathogenesis of hyperplastic processes of the endometrium and the possibility of their treatment. *Lecheniye i profilaktika.* 2(6): 106–112.
14. Pavlovskaya MA. (2015). Giperplaziya endometriya u zhenshchin fertlinoogo vozrasta: klinika. diagnostika. patogenez i vozmozhnosti terapii. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2(50): 123–127. [Павловская МА. (2015). Гиперплазия эндометрия у женщин фертильного возраста: клиника, диагностика, патогенез и возможности терапии. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2(50): 123–127].
15. Plataniotis G, Castiglione M, ESMO Guidelines Working Group. (2010). Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 5: 41–5. DOI: 10.1093/annonc/mdq245
16. Reuter CP, Burgos MS, Bernhard JC. et al. (2016). Association between overweight and obesity in schoolchildren with rs9939609 polymorphism (FTO) and family history for obesity. *J. Pediatr.* 92: 493–498. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.11.005>
17. Shakirova EA, Artyuk NV. (2016). Risk factors of treatment failure and recurrent endometrial hyperplasia in women of reproductive age with obesity. *Fundamental and Clinical Medicine.* 1(1): 20–25.
18. Sharifulin EM, Sharifulin MA, Suturina LV. (2017). Endometrial markers of polycystic ovary syndrome (literature review). *Acta Biomedica Scientifica.* 2(5(2)): 21–27. https://doi.org/10.12737/article_5a3a0d6a897224.40594850

19. Skachkov N.N. (2010). Lecheniye giperplasticheskikh protsessov endometriya u bolnykh s metabolicheskim sindromom gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. Dissertatsiya na soiskaniye uchenoy stepeni kandidata meditsinskikh nauk. Rostov-na-Donu: 159. [Скачков НН. (2010). Лечение гиперпластических процессов эндометрия у больных с метаболическим синдромом. Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук. Ростов-на-Дону: 159].
20. Skinner AC, Perrin EM, Moss LA et al. (2015). Cardiometabolic risks and severity of obesity in children and young adults. *The New England Journal of Medicine*. 373(14): 1307-1317. DOI: 10.1056/NEJMoa1502821
21. Tkachenko LV, Sviridova NI. (2013). Prognostic factors for the development of hyper plastic processes in perimenopause. *Volograd journal of medical research*. 4(40): 42-47.
22. Twig G, Yaniv G, Levine H et al. (2016). Body-mass index in 2,3 million adolescents and cardiovascular death in adulthood. *The New England Journal of Medicine*. 374: 2430-2440. DOI: 10.1056/NEJMoa1503840
23. Wise MR, Jordan V, Lagas A, Showell M, Wong N. et al. (2016). Obesity and endometrial hyperplasia and cancer in premenopausal women: A systematic review. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 14(6): 689.e1-689.e17. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.01.175
24. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC)*. (2017) *Lancet*. 390: 2627-2642. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3
25. Zavalko AF, Kotelnikova NA. (2016). Giperplaziya endometriya – patogeneticheskiye aspekty, klassifikatsiya i rasprostranennost patologii sredi patsiyentok reproduktivnogo vozrasta (obzor literatury). *Vestnik medicinskogo instituta «REAVIZ»*. Reabilitaciâ, vrâch i zdorov'e. 1:22-27. [Завалко АФ, Котельникова НА. (2016) Гиперплазия эндометрия – патогенетические аспекты, классификация и распространенность патологии среди пациенток репродуктивного возраста (обзор литературы). *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, врач и здоровье*. 1: 22–27.
26. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol.*, 2014, 63(25_PA): 2985-3023. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.004