

Гістерорезектоскопія як стратегія підвищення шансів на імплантацію ембріона у жінок із синдромом полікістозних яєчників і метаболічним синдромом

Мета роботи: комплексно оцінити вплив метаболічної оптимізації та проведення гістерорезектоскопії перед ембріотрансфером на стан ендометрія і результати програм екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) у пацієнток із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) і метаболічним синдромом (МС), зокрема визначити їх роль у підвищенні частоти імплантації та настання клінічної вагітності.

Матеріали і методи. У дослідження включено 128 жінок репродуктивного віку із СПКЯ, яких поділили на 3 групи: перша – СПКЯ+МС, рутинна передпротокольна підготовка; друга – СПКЯ+МС, метаболічна оптимізація 8–12 тижнів до програми ЕКЗ; третя – контрольна, СПКЯ без МС. Показаннями до гістероскопії були ультразвукові та клінічні ознаки внутрішньоматкової патології, тонкий чи неоднорідний ендометрій, повторні невдалі імплантації, підозра на хронічний ендометрит. Операційні втручання проводили в ранню проліферативну фазу з видаленням виявлених утворень, прицільною біопсією та подальшим морфологічним / імуногістохімічним дослідженням.

Результати. Операційне втручання, а саме гістерорезектоскопію, було показано 42,2 % пацієнткам переважно у групі СПКЯ+МС без метаболічної оптимізації. Найчастіше при гістероскопії виявляли поліпи ендометрія (до 37,5 % у першій групі) та просту гіперплазію без атипії (до 25 %), рідше порушення проліферації, ознаки ендометриту, мікрополіпоз. У групі з прегравідарною оптимізацією частота клінічних вагітностей була на 8,0 % вища, ніж у групі рутинної підготовки, і на 5,7 %, ніж в контрольній; рівень живонароджень перевищував ці показники на 10,5 та 6,2 % відповідно. Однак статистично достовірних відмінностей не зафіксовано, простежується клінічно значуща тенденція до покращення результатів ЕКЗ.

Висновки. У жінок із СПКЯ, особливо при поєднанні з МС, нерідко спостерігаються зміни ендометрія, що знижують ефективність програм ЕКЗ. Поєднання прегравідарної метаболічної оптимізації із гістерорезектоскопією перед проведенням ембріотрансферу дозволяє покращити стан ендометрія та продемонструвало тенденцію до підвищення частоти клінічних вагітностей і живонароджень.

Ключові слова: безпліддя; гістерорезектоскопія; синдром полікістозних яєчників; метаболічний синдром; ендометрій; екстракорпоральне запліднення; допоміжні репродуктивні технології; гіперплазія ендометрія; імплантація.

Постановка проблеми й аналіз останніх досліджень та публікацій. Попри значний прогрес у галузі допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), результати циклів екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) та ембріотрансферу в пацієнток із безпліддям при синдромі полікістозних яєчників (СПКЯ) залишаються нижчими порівняно із загальною популяцією [1, 2]. СПКЯ є складним багатофакторним розладом, що поєднує репродуктивні, ендокринні, метаболічні та імунні порушення [3]. Однак ановуляція як ключовий механізм зниження фертильності не може повністю пояснити високий відсоток невдалих спроб зачаття й частоту ранніх репродуктивних втрат у цієї категорії пацієнток [4]. Навіть при використанні ДРТ із застосуванням донорських ембріонів, коли фактор якості ооцитів усувається, результати імплантації та клінічної вагітності у жінок із СПКЯ

залишаються нижчими порівняно з пацієнтками без цього діагнозу [5]. Це переконливо свідчить про те, що важливою ланкою проблеми є патологія ендометрія, його структурно-функціональні зміни та порушення рецептивності.

Ендометрій у жінок із СПКЯ нерідко є морфологічно та функціонально неоднорідним [6]. У частини пацієнток переважають гіперпластичні процеси, зумовлені тривалим впливом естрогенів без адекватної прогестеронової трансформації, в інших відзначається тонкий та гіпопроліферативний ендометрій, який не досягає оптимальної товщини для забезпечення імплантації [7]. Порушення секреторної трансформації, десинхронізація між розвитком ембріона та станом слизової оболонки матки, недостатня децидуалізація та зниження експресії ключових маркерів рецептивності (НОХА10, LIF, інтегрини $\alpha\upsilon\beta 3$) призводять до

формування нерецептивного ендометрія [8, 9]. У таких умовах «вікно імплантації» може бути зміщеним або вкороченим, що суттєво знижує ймовірність прикріплення ембріона та сприяє раннім втратам вагітності [10].

Наявність метаболічного синдрому (МС), який часто супроводжує СПКЯ, поглиблює ці зміни та створює додаткові негативні умови для імплантації [11]. Інсулінорезистентність і гіперінсулінемія призводять до ендотеліальної дисфункції, порушення ангиогенезу, гіпоперфузії тканин і хронічного оксидативного стресу [12]. Це, у свою чергу, знижує рівні VEGF та PlGF, модифікує експресію генів рецептивності й посилює прозапальний стан ендометрія [9]. Поєднання гіперандрогенії, метаболічних порушень і хронічного запалення формує складний патофізіологічний фон, у якому ймовірність імплантаційної недостатності та невиношування суттєво зростає [13].

Важливим є й імунологічний компонент проблеми. У жінок із СПКЯ описано порушення у балансі клітинного імунітету, зокрема зміни у популяції CD56⁺-природних кілерів, що відповідають за регуляцію інвазії трофобласта, та наявність CD138⁺-плазматичних клітин, які розглядаються як маркери хронічного ендометриту [14]. Такі зміни часто залишаються нерозпізнаними, але вони суттєво впливають на результативність програм ДРТ і можуть бути причиною повторних невдач імплантації [15]. У зв'язку з цим зростає інтерес до додаткових методів модифікації ендометрія, таких, як ендометріальний скретч, який стимулює локальну продукцію цитокінів і факторів росту, створюючи більш сприятливі умови для прикріплення ембріона [16].

Особливу роль у діагностиці та корекції патологічних змін слизової оболонки матки відіграє гістероскопія [17]. Оглядова гістероскопія дозволяє виявити приховану внутрішньоматкову патологію – дрібні поліпи, локальні гіперплазії, синехії чи ознаки хронічного ендометриту, які можуть залишатися непоміченими при ультразвуковому дослідженні (УЗД) [18]. У пацієнток із СПКЯ, особливо після невдалих спроб імплантації, цей метод стає ключовим етапом у діагностичному пошуку [19].

На цьому фоні все більшої уваги набуває гістерорезектоскопія як сучасний малоінвазивний метод, що поєднує діагностичні та терапевтичні можливості. Вона дозволяє не лише ідентифікувати внутрішньоматкову патологію, але й одночасно усунути структурні зміни ендометрія, які можуть обмежувати його рецептивність [20].

Гістерорезектоскопія створює передумови для відновлення адекватної морфофункціональної відповіді ендометрія, що є важливим кроком у підви-

щенні ефективності імплантації та зниженні частоти репродуктивних втрат у пацієнток із СПКЯ [19, 20].

Мета роботи: комплексно оцінити вплив метаболічної оптимізації та проведення гістерорезектоскопії перед ембріотрансфером на стан ендометрія і результати програм екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) у пацієнток із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) і метаболічним синдромом (МС), зокрема визначити їх роль у підвищенні частоти імплантації та настання клінічної вагітності.

Матеріали і методи. У клінічному дослідженні взяли участь 128 безплідних жінок репродуктивного віку із СПКЯ, яким було проведено цикл ЕКЗ. Пацієнток поділили на 3 групи: перша група (n=43) – жінки з СПКЯ та МС, яким провели рутинну передпротокольну підготовку (фолієва кислота); друга (n=44) – пацієнтки із СПКЯ+МС і додатковою прегравідарною метаболічною оптимізацією протягом 8–12 тижнів (інозитол, метформін, α -ліпоева кислота, вітамін D₃, корекція дієти й фізичної активності); третя група (n=41) – СПКЯ без МС (контрольна), що отримувала стандартну підготовку до ЕКЗ. Відбір пацієнток із показаннями до проведення гістероскопії здійснювали в наступному менструальному циклі після завершення контрольованої оваріальної стимуляції. Показаннями до проведення гістероскопії були клінічні або ультразвукові підозри на внутрішньоматкову патологію (поліпи ендометрія, гіперплазія ендометрія, локуси вогнищевої гіперплазії при УЗД), товщина ендометрія <7 мм при динамічному УЗ-моніторингу протягом кількох циклів; неоднорідна структура ендометрія за даними УЗД, повторні невдалі спроби імплантації ембріона в анамнезі, підозра на хронічний ендометрит (анамнез, клініка, наявність CD138⁺-клітин у біоптатах). Гістероскопію проводили у ранню проліферативну фазу циклу під внутрішньовенною седацією з використанням гістерорезектоскопа з петльовим електродом. При виявленні патології виконували її резекцію: видалення поліпів, висічення локальних гіперплазій, розсічення внутрішньоматкових синехій. У пацієнток із повторними невдачами імплантації або підозрою на знижену рецептивність ендометрія додатково проводили ендометріальний скретч в ході виконання гістерорезектоскопії. В отриманому матеріалі проводили морфологічне та імуногістохімічне дослідження (позитивна реакція у плазматичних клітинах на CD138). Дане операційне втручання проводили як етап підготовки до ембріотрансферу. В усіх пацієнток після втручань застосовували стандартну відновну терапію для профілактики інфекційних

ускладнень і контролю за відновленням ендометрія. Для оцінки клінічної ефективності різних типів прегравідарної підготовки застосовували описову статистику з обчисленням відсоткових частот основних показників (імплантаційний рівень, частота біохімічних та клінічних вагітностей, рівень живонароджень, ранні втрати). Порівняння частотних показників між групами проводили за допомогою χ^2 -критерію. Для визначення сили асоціації між типом підготовки та результатами програм ЕКЗ розраховували відношення шансів (ВШ) з 95 % довірчими інтервалами (ДІ). Достовірними вважали результати, у яких рівень значущості був $p < 0,05$.

Результати. Після завершення циклу контрольованої оваріальної стимуляції усім пацієнткам було проведено трансвагінальне УЗД з метою оцінки морфофункціонального стану ендометрія та виявлення можливих показань до гістероскопії. Дослідження виконували в ранню проліферативну фазу з метою найкращої візуалізації можливих змін. Особливу увагу приділяли однорідності ехоструктури ендометрія та його відповідності фазі циклу, наявності поліпоподібних утворень, вогнищевої гіперплазії та інших гіперпластичних змін. Додатковими показаннями були випадки неоднорідного ендометрія, а також анамнестичні дані про повторні невдалі імплантації.

Згідно з отриманими результатами, 54 із 128 пацієнток (42,20 %) потребували проведення гістерорезектоскопії перед підготовкою до ембріотрансферу (табл. 1). Тенденцію до більшої частоти

показань для проведення гістероскопії було виявлено в першій групі ($\chi^2(2)=4,97$) ($p=0,083$).

УЗ-ознаки та клініко-анамнестичні дані щодо патології ендометрія демонстрували відсутність статистично достовірних відмінностей між трьома групами ($p > 0,05$) (табл. 2).

Необхідно відмітити, що у частини пацієнток поєднувалися кілька патологічних станів. У другій групі, яка протягом 8–12 тижнів до початку стимуляції отримувала комплексну метаболічну оптимізацію, кількість показань була нижчою переважно за рахунок меншої частоти гіперпластичних змін та неоднорідного ендометрія.

Це можна пояснити потенційним зменшенням прозапального фону, нормалізацією гормональних параметрів та покращенням метаболічного профілю, що позитивно впливало на морфофункціональний стан ендометрія ще до етапу гістероскопічного втручання.

Операційне втручання виконували на 6–10 день менструального циклу, в ранню проліферативну фазу, коли товщина ендометрія мінімальна і порожнина матки є оптимальною для візуалізації. Процедура проводили під внутрішньовенною анестезією у дорсальному літмічному положенні пацієнтки. Після антисептичної обробки зовнішніх статевих органів та піхви шийку матки оголювали в дзеркала і фіксували за допомогою кульових щипців за передню губу. Далі матковим зондом визначали довжину та напрямок осі матки.

Цервікальний канал поступово розширювали розширювачами Гегара до № 8, після чого в порож-

Таблиця 1. Частота направлень на гістероскопію

Група	Кількість (n)	Гістероскопія (n)	Частка (%)	95 % ДІ
Перша група (СПКЯ+МС, рутинна передпротокольна підготовка)	43	24	55,8	41,0–70,7
Друга група (СПКЯ+МС, прегравідарна метаболічна оптимізація)	44	16	36,4	22,1–50,6
Третя група (СПКЯ, контрольна)	41	14	34,1	19,6–48,7

Таблиця 2. Показання до гістероскопії після контрольного ультразвукового дослідження та збору анамнезу

УЗ-ознаки, клінічні та анамнестичні дані щодо патології ендометрія	Перша група (СПКЯ+МС, рутинна передпротокольна підготовка, n=43)	Друга група (СПКЯ+МС, прегравідарна метаболічна оптимізація, n=44)	Третя група (СПКЯ, контрольна, n=41)	$\chi^2(p)$
Гіперплазія ендометрія, n (%)	8 (18,6)	3 (6,8)	4 (9,8)	3,145 (0,208)
Поліп / поліпоз ендометрія, n (%)	7 (16,3)	5 (11,4)	4 (9,8)	0,896 (0,639)
Неоднорідний ендометрій, n (%)	5 (11,6)	4 (9,1)	2 (4,9)	1,238 (0,538)

З ДОСВІДУ РОБОТИ

нину матки вводили гістерорезектоскоп (Karl Storz, Німеччина), обладнаний відеокамерою для візуалізації та системою для постійної подачі й аспірації дистензійного середовища (5 % розчин манітолу, Турусол). Під візуальним контролем проводили огляд стінок матки, дна, кутів та вічок маткових труб, оцінювали структуру ендометрія, виявляли локалізацію патологічних утворень. Лише після повної ревізії порожнини матки розпочинали основне втручання. Гістерорезектоскоп складався з тубуса з двома каналами для подачі та відтоку рідини, стандартного обтуратора та робочих елементів (ріжуча та коагулююча петлі, кульковий електрод). Залежно від характеру патології використовували різні техніки: при наявності ендометріальних поліпів видалення виконували механічним шляхом ріжучою петлею; при внутрішньоматкових синехіях проводили їх поетапне розсічення кульковим електродом до повного відновлення порожнини матки; у випадках локальних гіперпластичних змін проводили резекцію вогнищ ендометрія. Додатково виконували прицільну біопсію підозрілих ділянок ендометрія та скретч (мікроушкодження) з метою підвищення рецептивності перед підготовкою до ембріотрансферу. Особливу увагу звертали на ймовірні ознаки хронічного ендометриту (мікрополіпи, набряк та зернистість ендометрія, нерівномірність судинного малюнка). Такі ділянки підлягали прицільному видаленню чи біопсії для подальшої морфологічної та імуногістохімічної оцінки, що дозволяло підтвердити запальні зміни ендометрія і визначити необхідність подальшої терапії. Постійний контроль за балансом інфузії та аспірації дистензійного середовища дозволяв запобігти розвитку гіпергідратації та електролітних порушень. Усі резектовані тканини видаляли невеликими фрагментами та направляли на гістологічне дослідження, а за показаннями – і на імуногістохімічний аналіз (з оцінкою позитивної реакції у плазматичних кліти-

нах на маркер CD138 для діагностики хронічного ендометриту). Після завершення резекції проводили контрольний огляд порожнини матки. Усім пацієнткам у післяопераційному періоді призначали профілактичний курс антибактеріальної терапії, гемостатичну терапію за показаннями, а також курс гестагенної терапії для стимуляції відновлення функціонального шару ендометрія.

При порівнянні результатів між трьома групами статистично достовірних відмінностей за частотою окремих патологічних станів ендометрія не виявлено (усі $p > 0,05$) (табл. 3).

Разом з тим, у групі рутинної підготовки відзначалася більша частота гіперпластичних поліпів та гіперплазії без атипії, тоді як у групі метаболічної оптимізації ці показники були нижчими, що може свідчити про позитивний вплив попередньої терапії на морфофункціональний стан ендометрія.

Після проведення гістерорезектоскопії та видалення виявленої патології ендометрія саме втручання розглядалося як основний лікувальний етап, що усував фактори, які могли перешкоджати імплантації. Поліпи та вогнищеві гіперпластичні утворення після повного видалення не потребували додаткової пролонгованої терапії, і пацієнтки могли розпочинати підготовку до ембріотрансферу вже в найближчому менструальному циклі. У випадках, коли морфологія відповідала простій гіперплазії без атипії, достатнім вважалося повне висічення патологічної ділянки, після чого також планували програму ЕКЗ у короткостроковій перспективі. При виявленні маркера хронічного ендометриту CD138+ після резекції та прицільної біопсії призначали короткий курс антибактеріальної та протизапальної терапії, і вже після контрольного відновлення менструального циклу пацієнтки могли переходити до етапу підготовки ендометрія для ембріотрансферу.

Таблиця 3. Фактичні гістероскопічні та гістологічні / імуногістохімічні знахідки

Патологічний стан ендометрія	Перша група (СПКЯ+МС, рутинна передпротокольна підготовка, n=43)	Друга група (СПКЯ+МС, прегравідарна метаболічна оптимізація, n=44)	Третя група (СПКЯ, контрольна, n=41)	$\chi^2(p)$
Поліп ендометрія гіперпластичного типу, n (%)	16 (37,2)	8 (18,2)	11 (26,83)	1,629 (0,443)
Гіперплазія ендометрія, без атипії, n (%)	11 (25,6)	5 (11,36)	9 (21,95)	0,938 (0,626)
Порушена фаза проліферації, n (%)	9 (20,93)	7 (15,9)	6 (14,63)	0,557 (0,757)
Позитивна реакція в плазматичних клітинах на маркер CD138, n (%)	13 (30,23)	6 (13,64)	8 (19,5)	1,219 (0,544)
Мікрополіпоз із ділянками невідторгненого ендометрія з попереднього циклу, n (%)	9 (20,93)	7 (15,9)	7 (17,07)	0,953 (0,621)

З ДОСВІДУ РОБОТИ

Таким чином, усунення патологічних змін у порожнині матки в більшості випадків дозволяло максимально швидко, у найближчі цикли, розпочати підготовку до перенесення ембріонів, що оптимізувало час лікування безпліддя та підвищувало ймовірність успішної імплантації.

Після завершення діагностично-лікувальних втручань та відновлення функціонального шару ендометрія пацієнтки продовжували підготовку до програм ДРТ. Ефективність проведених заходів оцінювали за результатами циклів ембріотрансферу (табл. 4, 5).

У групі метаболічної оптимізації зафіксовано вищу частоту клінічних вагітностей та живонароджень, порівняно як із групою рутинної підготовки, так і з контрольною. Відношення шансів для клінічної вагітності становило 1,39 відносно першої групи та 1,26 стосовно третьої, для живонароджень відповідно 1,54 та 1,29. Хоча отримані відмінності не досягли статистичної значущості ($p>0,05$), простежується клінічно важлива тенденція до покращення результатів після проведення метаболічної оптимізації.

Найвищі показники ефективності програм ЕКЗ отримано у другій групі, де проводилася преграві-

дарна метаболічна оптимізація. Частота клінічних вагітностей у цій групі становила 54,5 %, що на 8,0 % вище, ніж у першій групі (46,5 %), та на 5,7 % більше, ніж у контрольній групі (48,8 %). Рівень живонароджень у другій групі досягав 47,7 %, перевищуючи показники першої групи на 10,5 % (37,2 %) та третьої групи на 6,2 % (41,5 %). Проведене статистичне порівняння за χ^2 -критерієм не виявило достовірних відмінностей між групами ($p>0,05$). Проте в групі з метаболічною оптимізацією спостерігалася тенденція до більш високих результатів як за частотою клінічних вагітностей, так і за рівнем живонароджень порівняно з іншими групами.

Важливим є те, що частота біохімічних вагітностей у дослідженні залишалася на рівні 11–14 % в усіх групах. Це може бути зумовлено, насамперед, генетикою ембріонів, адже рутинне проведення PGT-A у пацієнток не застосовувалося. Водночас необхідно зазначити, що завдяки виконанню гістерорезектоскопії було усунено низку факторів, пов'язаних з ендометрієм, що потенційно могли знижувати шанси на успішну імплантацію.

Частота ранніх репродуктивних втрат була найнижчою також у другій групі (6,8 %), тоді як у

Таблиця 4. Клінічна ефективність циклів ембріотрансферу залежно від типу проведеної прегравідарної підготовки

Показник	Перша група (СПКЯ+МС, рутинна передпротокольна підготовка, n=43)	Друга група (СПКЯ+МС, прегравідарна метаболічна оптимізація, n=44)	Третя група (СПКЯ, контрольна, n=41)	$\chi^2(p)$
Імплантаційний рівень, n (%)	26 (60,5)	29 (65,9)	25 (61,0)	–
Біохімічна вагітність, n (%)	6 (13,95)	5 (11,36)	5 (12,2)	–
Клінічна вагітність, n (%)	20 (46,5)	24 (54,5)	20 (48,8)	$\chi^2(p)_{1-2}=0,286 (0,593)$ $\chi^2(p)_{1-3}=0,000 (1,000)$ $\chi^2(p)_{2-3}=0,099 (0,753)$
Ранні втрати до 12 тижнів, n (%)	4 (9,3)	3 (6,82)	3 (7,32)	–
Живонародження, n (%)	16 (37,2)	21 (47,7)	17 (41,5)	$\chi^2(p)_{1-2}=0,601 (0,438)$ $\chi^2(p)_{1-3}=0,031 (0,861)$ $\chi^2(p)_{2-3}=0,131 (0,717)$

Таблиця 5. Порівняння основних показників клінічної ефективності циклів ембріотрансферу залежно від типу проведеної прегравідарної підготовки

Показник	Перша група	Друга група	Третя група	ВШ ₂₋₁ (95 % ДІ)	p	ВШ ₂₋₃ (95 % ДІ)	p
Клінічна вагітність, n (%)	20 (46,5)	24 (54,5)	20 (48,8)	1,39 (0,59–3,23)	0,593	1,26 (0,54–2,96)	0,753
Живонародження, n (%)	16 (37,2)	21 (47,7)	17 (41,5)	1,54 (0,65–3,55)	0,438	1,29 (0,55–3,04)	0,717

першій цей показник складав 9,3 %, а у третій групі – 7,3 %. Ці дані підтверджують, що прегравідарна метаболічна оптимізація позитивно впливає як на морфофункціональний стан ендометрія, так і на подальші результати циклів ЕКЗ, забезпечуючи вищі показники імплантації, клінічних вагітностей та живонароджень.

Обговорення. Отримані результати підтверджують, що патологія ендометрія у жінок із синдромом полікістозних яєчників є вагомим чинником, який обмежує ефективність програм допоміжних репродуктивних технологій [2, 4]. Навіть при застосуванні стандартних протоколів стимуляції та сучасних лабораторних технологій частота клінічних вагітностей та живонароджень у цієї категорії пацієнток залишається нижчою порівняно із загальною популяцією [13]. Це узгоджується з даними інших авторів, які підкреслюють, що у жінок із СПКЯ, навіть за умови використання донорських ембріонів, спостерігається підвищена частота імплантаційної недостатності та ранніх репродуктивних втрат [5].

Наше дослідження продемонструвало тенденцію до покращення результатів ЕКЗ у групі жінок, які проходили 8–12-тижневу метаболічну оптимізацію. Зокрема, частота клінічних вагітностей і живонароджень у цій групі перевищувала показники як у жінок із СПКЯ і метаболічним синдромом без додаткової терапії, так і в контрольній групі. Аналогічні результати були показані у дослідженнях [21], де застосування інозитолів сприяло відновленню овуляції та покращенню якості ендометрія, а також у роботах [22], які відзначали зменшення прозапального фону і нормалізацію метаболічних параметрів при комбінованій терапії інозитолом, α -ліпоевою кислотою та метформіном [21, 22].

Важливим є проведення гістерорезектоскопії, що дозволило усунути поліпи, вогнищеві гіперплазії та ознаки хронічного ендометриту, які могли перешкоджати імплантації. Це відповідає сучасним рекомендаціям ESHRE та ASRM, де підкреслюється значення діагностичної та лікувальної гістероскопії у пацієнток із повторними невдачами імплантації та тонким або морфологічно зміненим ендометрієм [23, 24]. Наші результати співзвучні з дослідженнями, які довели, що гістероскопія перед програмою ЕКЗ підвищує частоту клінічних вагітностей у пацієнток із невдалими спробами у минулому [25].

Незважаючи на відсутність статистично значущих відмінностей у нашому дослідженні, виявлена тенденція до кращих результатів у групі з метаболічною оптимізацією має клінічне значення.

Можна припустити, що збільшення вибірки або триваліший курс оптимізації дозволили б отримати більш виражені ефекти. Таким чином, поєднання прегравідарної метаболічної підготовки з корекцією внутрішньоматкової патології за допомогою гістерорезектоскопії є перспективним напрямом у підвищенні результативності програм ЕКЗ в жінок із СПКЯ та метаболічним синдромом.

Висновки. 1. У жінок із синдромом полікістозних яєчників часто виявляються морфологічні та функціональні зміни ендометрія (нерецептивний ендометрій, гіперплазія, поліпи, ознаки хронічного ендометриту), які можуть обмежувати його рецептивність та знижувати ефективність програм ЕКЗ. При супутньому метаболічному синдромі негативний вплив на ендометрій посилюється. Це вимагає більш ретельної підготовки таких пацієнток до проведення ДРТ, а саме, циклів ектракорпорального запліднення й ембріотрансферу.

2. Проведення гістерорезектоскопії (за наявності клінічних показань) з видаленням патологічних утворень, прицільною біопсією ендометрія дозволяє усунути фактори, що перешкоджають імплантації, впливає на його рецептивність та забезпечує можливість планування ембріотрансферу вже в найближчому циклі.

3. Прегравідарна метаболічна оптимізація (інозитол, метформін, α -ліпоева кислота, вітамін D₃, дієта та фізична активність) сприяє зменшенню прозапального фону, покращенню метаболічного стану та морфофункціональних характеристик ендометрія ще на етапі підготовки до ембріотрансферу та перед проведенням гістероскопії.

4. У групі пацієнток, які отримували комплексну метаболічну оптимізацію, частота клінічних вагітностей та живонароджень була вищою порівняно з рутинною підготовкою та контрольною групою, що свідчить про клінічно значущу тенденцію до покращення результатів ЕКЗ після проведених заходів.

5. Отримані дані дозволяють розглядати комбінацію метаболічної оптимізації та гістерорезектоскопії як перспективний напрямок підвищення ефективності лікування безпліддя у жінок із СПКЯ, особливо в умовах супутнього метаболічного синдрому.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Власні кошти авторів.

Внесок авторів. Хміль С. В. – ідея та дизайн дослідження, узагальнення отриманих результатів, остаточне затвердження статті. Правак Ю. Б. – огляд літератури, написання тексту статті, узагальнення отриманих результатів.

REFERENCES

- Palomba S, Costanzi F, Caserta D, Vitagliano A. Pharmacological and non-pharmacological interventions for improving endometrial receptivity in infertile patients with polycystic ovary syndrome: a comprehensive review of the available evidence. *Reprod Biomed Online*. 2024 Dec.; 49(6):104381. DOI: 10.1016/j.rbmo.2024.104381. Epub. 2024 Jul. 20. PMID: 39454320.
- Guo Y, Yang J, Chen H, Zhou Y, Yang Y, Wang B, Zha L, Bai D, Li W, Tang X, Fang Z, Li F, Jin L. Enhancing understanding of endometrial function in patients with PCOS: clinical and immunological insights. *J Ovarian Res*. 2025 Mar. 12; 18(1):52. DOI: 10.1186/s13048-025-01638-x. PMID: 40075432; PMCID: PMC11900192.
- Mahabamunuge J, Sekula NM, Lepore C, Kudrimoti M, Upadhyay A, Alshowaikh K, Li HJ, Seifer DB, AlAshqar A. The Molecular Basis of Polycystic Ovary Syndrome and Its Cardiometabolic Correlates: Exploring the Intersection and Its Clinical Implications-A Narrative Review. *Biomedicines*. 2025 Mar. 13; 13(3):709. DOI: 10.3390/biomedicines13030709. PMID: 40149685; PMCID: PMC11940587.
- Opuchlik K, Pankiewicz K, Pierzyński P, Sierdziński J, Aleksejeva E, Salumets A, Issat T, Laudański P. Factors influencing endometrial receptivity in women with recurrent implantation failure. *BMC Womens Health*. 2025 Jan. 9; 25(1):15. DOI: 10.1186/s12905-024-03531-z. PMID: 39789542; PMCID: PMC11715555.
- Vaz GQ, Evangelista AV, Sartorio CA, Cardoso MC, Erthal MC, Gallo P, Oliveira MA. Are Patients with Polycystic Ovarian Syndrome Ideal Candidates for Oocyte Donation? *Biomed Res Int*. 2016; 2016:5701609. DOI: 10.1155/2016/5701609. Epub. 2016 Apr. 12. PMID: 27190994; PMCID: PMC4844867.
- Albu A, Albu D. Endometrial Receptivity in Patients with Polycystic Ovary Syndrome [Internet]. Infertility and Assisted Reproduction. IntechOpen; 2021. DOI: 10.5772/intechopen.98624
- Lessey BA, Young SL. What exactly is endometrial receptivity? *Fertility and Sterility*. 2019; 111(4):611-17. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.02.009.
- Harper Claire. Increased levels of testosterone associated with polycystic ovary syndrome (PCOS) negatively affect HOXA10 and integrin b3 expression in endometrial cells and embryo attachment using a trophoblast cell spheroid model. 2022. Abstract from Maternal Health Research Conference. DOI: 10.1530/endoabs.77.p236.
- Ozen F, Kaya-Sezginer E, Kirlangic O, Tekeli Taskomur A, Aktan F, Kaplan G, Ozgurtas T. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-C and its receptors, soluble VEGFR-2 and VEGFR-3, in polycystic ovary syndrome. *Turkish Journal of Biochemistry*. 2024; 49(2):266-73. DOI: 10.1515/tjb-2023-0202.
- Enciso M, Aizpurua J, Rodríguez-Estrada B, Jurado I, Ferrández-Rives M, Rodríguez E, Pérez-Larrea E, Climent AB, Marron K, Sarasa J. The precise determination of the window of implantation significantly improves ART outcomes. *Sci Rep*. 2021 Jun. 28; 11(1):13420. DOI: 10.1038/s41598-021-92955-w. PMID: 34183760; PMCID: PMC8238935.
- Li F, Qi JJ, Li LX, Yan TF. Impact of insulin resistance on IVF/ICSI outcomes in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2024 Aug.; 299:54-61. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2024.05.042. Epub. 2024 Jun. 3. PMID: 38838387.
- Zhang D, Yang X, Li J, Yu J, Wu X. Effect of hyperinsulinaemia and insulin resistance on endocrine, metabolic and fertility outcomes in women with polycystic ovary syndrome undergoing ovulation induction. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019 Sep.; 91(3):440-48. DOI: 10.1111/cen.14050. Epub. 2019 Jun. 28. PMID: 31222771.
- Sun YF, Zhang J, Xu YM, Cao ZY, Wang YZ, Hao GM, Gao BL. High BMI and Insulin Resistance Are Risk Factors for Spontaneous Abortion in Patients With Polycystic Ovary Syndrome Undergoing Assisted Reproductive Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Dec. 3; 11:592495. DOI: 10.3389/fendo.2020.592495. PMID: 33343510; PMCID: PMC7744738.
- Ticconi C, Inversetti A, Marraffa S, Campagnolo L, Arthur J, Zambella E, Di Simone N. Chronic endometritis and recurrent reproductive failure: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2024 Aug. 16; 15:1427454. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1427454. PMID: 39286255; PMCID: PMC11403846.
- Amrani M, Renné C, Blaschke V, Schlautmann E, Schaffrath M, Linek B, Skala C, Scheepers M, Brenner W. Chronic endometritis identified by plasma cells can often be diagnosed in patients with recurrent implantation failure. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2025 Aug; 312:114092. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2025.114092. Epub. 2025 Jun 3. PMID: 40482406.
- Van Hoogenhuijze NE, Lahoz Casarramona G, Lensen S, Farquhar C, Kamath MS, Kunjummen AT, Raine-Fenning N, Berntsen S, Pinborg A, Mackens S, Inal ZO, Ng EHY, Mak JSM, Narvekar SA, Martins WP, Steengaard Olesen M, Torrance HL, Mol BW, Eijkemans MJC, Wang R, Broekmans FJM. Endometrial scratching in women undergoing IVF/ICSI: an individual participant data meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2023 Nov. 2; 29(6):721-40. DOI: 10.1093/humupd/dmad014. PMID: 37336552; PMCID: PMC10628489.
- Wang Y, Tang Z, Wang C, Teng X, He J. Whether hysteroscopy improves fertility outcomes in infertile women: a meta-analysis and systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Dec. 16; 15:1489783. DOI: 10.3389/fendo.2024.1489783. PMID: 39736864; PMCID: PMC11683682.
- Navali N, Kazemi ES, Azizi H, Hakimi P, Eghbali E. Comparison and correlations between findings of hysteroscopy and vaginal color Doppler ultrasonography for detection of uterine abnormalities in patients with recurrent implantation failure. *Open Med (Wars)*. 2025 Jun. 13; 20(1):20251226. DOI: 10.1515/med-2025-1226. PMID: 40534632; PMCID: PMC12176008.
- Rani K, Durga Mounika K, Singhal S. Correlation of Hysteroscopy With Histopathological Findings of the Endometrium in Women With Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)-Related Infertility. *Cureus*. 2024 Apr. 5; 16(4):e57666. DOI: 10.7759/cureus.57666. PMID: 38707142; PMCID: PMC11070178.
- Saponara S, Angioni S, Parry JP, Pacheco LA, Carugno J, Moawad N, Haimovich S, Lasmar RB, Dealberti D, Aksakal E, Urman B, Nappi L, Vitale SG. The Pivotal role of hysteroscopy in diagnosing subtle uterine lesions in infertile patients: Seeing the unseen can make the difference. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2025 Feb.; 305:132-41. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2024.12.013. Epub. 2024 Dec. 9. PMID: 39701007.
- Unfer V, Nestler JE, Kamenov ZA, Prapas N, Facchinetti F. Effects of Inositol(s) in Women with PCOS: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Int J Endocrinol*. 2016; 2016:1849162. DOI: 10.1155/2016/1849162. Epub. 2016 Oct. 23. PMID: 27843451; PMCID: PMC5097808.
- Genazzani AD. Inositol as putative integrative treatment for PCOS. *Reprod Biomed Online*. 2016 Dec.; 33(6):770-80. DOI: 10.1016/j.rbmo.2016.08.024. Epub 2016 Sep 16. PMID: 27717596.
- ESHRE Working Group on Recurrent Implantation Failure;

Cimadomo D, de Los Santos MJ, Griesinger G, Lainas G, Le Clef N, McLernon DJ, Montjean D, Toth B, Vermeulen N, Macklon N. ESHRE good practice recommendations on recurrent implantation failure. *Hum Reprod Open*. 2023 Jun. 15; 2023(3):hoad023. DOI: 10.1093/hropen/hoad023. PMID: 37332387; PMCID: PMC10270320.

24. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine.

Fertility evaluation of infertile women: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2021 Nov.; 116(5):1255-65. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.08.038. Epub. 2021 Oct. 2. PMID: 34607703.

25. Mao X, Wu L, Chen Q, Kuang Y, Zhang S. Effect of hysteroscopy before starting in-vitro fertilization for women with recurrent implantation failure: A meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Feb.; 98(7):e14075. DOI: 10.1097/MD.00000000000014075. PMID: 30762725; PMCID: PMC6408091.

Отримано 20.08.2025

Електронна адреса для листування: hml@tdmu.edu.ua

S. V. KHMIL^{1,2}, YU. B. PRAVAK^{1,2}

¹I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

²Medical Center "Clinic of Professor Stefan Khmil", Ternopil, Ukraine

HYSTERORESECTOSCOPY AS A STRATEGY FOR INCREASING THE CHANCES OF EMBRYO IMPLANTATION IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME AND METABOLIC SYNDROME

The aim of the work: the aim of the study was to evaluate the effect of pre-pregnancy metabolic optimization and operative hysteroscopy before embryo transfer on the condition of the endometrium and in vitro fertilization (IVF) results in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) and metabolic syndrome (MS), in particular on the frequency of implantation and clinical pregnancies.

Materials and Methods. The study included 128 women of reproductive age with PCOS, divided into three groups: 1st – PCOS+MS, routine pre-protocol preparation; 2nd – PCOS+MS, metabolic optimization 8–12 weeks before the IVF program; 3rd – control, PCOS without MS. The indications for hysteroscopy were ultrasound and clinical signs of intrauterine pathology, thin or heterogeneous endometrium, repeated failed implantations, suspicion of chronic endometritis. The procedure was performed in the early proliferative phase with removal of detected formations, targeted biopsy, and subsequent morphological/immunohistochemical examination.

Results. Hysteroscopy was indicated in 42.2 % of patients, mainly in the PCOS+MS group without metabolic optimization. Hysteroscopy most often revealed endometrial polyps (up to 37.5 % in group 1) and simple hyperplasia without atypia (up to 25 %), less often proliferation disorders, signs of endometritis, and micropolypoid. In the group with pre-pregnancy optimization, the frequency of clinical pregnancies was 8.0% higher than in the routine preparation group and 5.7 % higher than in the control group; the live birth rate exceeded these figures by 10.5 % and 6.2 %, respectively. Although no statistically significant differences were found, there is a clinically significant trend toward improved IVF outcomes.

Conclusions. Women with PCOS, especially when combined with metabolic syndrome, often experience endometrial changes that reduce the effectiveness of IVF programs. The combination of pre-pregnancy metabolic optimization with operative hysteroscopy before embryo transfer improves the condition of the endometrium and has shown a tendency to increase the frequency of clinical pregnancies and live births.

Key words: infertility; hysteroscopy; polycystic ovary syndrome; metabolic syndrome; endometrium; in vitro fertilization; assisted reproductive technologies; endometrial hyperplasia; implantation.

Відомості про авторів

Хміль С. В. – доктор медичних наук, професор кафедри акушерства та гінекології № 1 закладу вищої освіти, заслужений діяч науки і техніки України, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, генеральний директор мережі медичних центрів «Клініка професора Стефана Хміля», e-mail: hml@tdmu.edu.ua.

Правак Ю. Б. – аспірантка кафедри акушерства та гінекології № 1 закладу вищої освіти, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, лікар акушер-гінеколог медичного центру «Клініка професора Стефана Хміля», e-mail: pravak_yulbo@tdmu.edu.ua.

Information about the authors

Khmil S. V. – MD, PhD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Doctor of Medicine, Professor, CEO of the network of medical centers "Clinic of Professor Stefan Khmil", e-mail: hml@tdmu.edu.ua.

Pravak Yu. B. – PhD student of the Department of Obstetrics and Gynecology No 1, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, obstetrician-gynecologist at medical center "Clinic of Professor Stefan Khmil", e-mail: pravak_yulbo@tdmu.edu.ua.