МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

КОВАЛИШИН ОРИСЯ АНАТОЛІЇВНА

УДК 618.17/.5-06:618.17-008.8-053.6

ДИСЕРТАЦІЯ

РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я ЖІНОК, ЩО МАЛИ ПОРУШЕННЯ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ В ПУБЕРТАТНОМУ ПЕРІОДІ

в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина
(наукова спеціальність 14.01.01 «Акушерство та гінекологія»)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук.
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідні джерела О. А. Ковалишин

Науковий консультант – чл.-кор. НАМН України доктор медичних наук, професор Вдовиченко Ю. П.

Київ – 2023

АНОТАЦІЯ

Ковалишин О. А. Репродуктивне здоров’я жінок, що мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук в галузі знань 22 Охорона здоров’я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність 14.01.01 «Акушерство та гінекологія»). Київ: Національний університет охорони здоров’я України імені П. Л. Шупика; 2023.

Дисертаційна робота присвячена відновленню репродуктивного здоров’я та зменшенню частоти перинатальних ускладнень у жінок з порушеннями менструальної функції в пубертатному періоді на основі удосконалення і впровадження алгоритму прогностичних і лікувально-профілактичних заходів. Для реалізації мети дослідження були поставлені наступні завдання: визначити частоту і чинники ризику первинної олігоменореї, пізнього віку менархе і пубертатних кровотеч у сучасних дівчат-підлітків; представити особливості медико-соціальної характеристики жінок, що мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді; з'ясувати особливості гормонального статусу і взаємозв'язок гормонів яєчника з рівнем інтерлейкінів у жінок, що мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді; оцінити стан оваріального резерву у жінок, що мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді; встановити особливості гемодинаміки яєчників і матки, стан ангіогенних факторів зростання у жінок, що мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді; визначити причини і механізм розвитку недостатності лютеїнової фази у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі і розробити спосіб прогнозування повноцінної лютеїнової фази у цих пацієнток; показати здібність ендометрія до імплантації

у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі, пізнім віком менархе і пубертатними кровотечами; представити особливості перебігу вагітності, пологів і перинатальні результати у жінок, що мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді; з'ясувати частоту і механізм розвитку та прогностичну модель плацентарної дисфункції у жінок, що мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді; удосконалити, впровадити та оцінити ефективність алгоритмів лікування порушень менструальної функції в пубертатному періоді та профілактики плацентарної дисфункції і перинатальної патології у цих жінок на підставі нових прогностичних моделей, медикаментозної корекції та прегравідарної підготовки.

Об’єкт дослідження: репродуктивне здоров’я та перинатальна патологія. Предмет дослідження: клінічний перебіг пубертатного періодів, акушерські та перинатальні результати розродження в жінок із порушеннями менструальної функції. Методи дослідження: клінічні інструментальні, ендокринологічні, біохімічні, функціональні, морфологічні та статистичні.

Вперше на підставі клініко-анамнестичних, лабораторних і інструментальних досліджень вивчений стан репродуктивного здоров'я, особливості перебігу вагітності, пологів і перинатальних результатів у жінок, що мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді. Встановлено, що при своєчасній діагностиці, лікуванні і диспансерному спостереженні дівчат-підлітків з порушеннями менструальної функції в 80,0% формується регулярний менструальний цикл, в 76,7% в репродуктивному віці настає планована вагітність. Особливостями перебігу вагітності є загроза переривання вагітності, загрозливі передчасні пологи, плацентарна дисфункція. Особливостями перебігу пологів є порушення пологової діяльності; частота перинатальної патології достовірно вище, ніж в новонароджених від

матерів, що мали правильний ритм менструацій. У жінок, що мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді, встановлена нормогонадотропна функція гіпофіза; у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі зниження прогестерону, з пізнім віком менархе зниження естрадіолу у фолікулінову фазу менструального циклу. Вперше встановлено, що в патогенезі недостатності лютеїнової фази у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі має значення порушення в системі ангіогенезу по зниженню експресії рецепторів судинно-ендотеліального фактора зростання і ангіогенного коефіцієнта, зниження кровотоку в яєчниковій артерії і в артерії строми яєчника на стороні преовуляторного фолікула. Кореляційна залежність між показниками інтерлейкінів 4 та 8 і прогестерону, естрадіолу свідчить про вплив інтерлейкінів на процеси фолікулогенезу в яєчнику і формування жовтого тіла. Оваріальний резерв у жінок з порушеннями менструальної функції в пубертатному періоді збережений. Вперше встановлено, що в патогенезі зниження здатності ендометрія до імплантації у жінок з первинною олігоменореєю в пубертатному періоді є зниження концентрації прогестерону в стадію визрівання жовтого тіла і недостатня товщина ендометрія в середню стадію фази секреції; у жінок з пізнім віком менархе – зниження естрадіолу в преовуляторний період і зменшення товщини ендометрія в середню стадію фази секреції; у жінок з пубертатними кровотечами – посилення ангіогенезу в ендометрії за рахунок збільшення експресії судинно-ендотеліального фактора зростанню і зниження кровотоку в базальних артеріях матки. Встановлено, що в патогенезі плацентарної дисфункції у жінок, що мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді, має значення зниження здатності ендометрія до імплантації, порушення імплантації бластоцисти в ендометрій і плацентації, обумовленої зниженням експресії плацентарного фактора

зростання і порушенням ангіогенезу в судинах ворсин плаценти, що призводить до передчасного дозрівання плаценти і порушення гемодинаміки у функціональній системі мати-плацента-плід. На підставі результатів дослідження розроблені алгоритми надання медичної допомоги жінкам, що мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді, при плануванні і під час вагітності, що дозволяють зменшити ризик розвитку плацентарної дисфункції в 1,5 рази, гіпоксії плода – в 1,9 рази.

Отримані нові дані про стан репродуктивного здоров'я у жінок, що мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді, визначені шляхи його поліпшення, що має значення в рішенні проблеми збільшення народжуваності. На достатньому клінічному матеріалі із застосуванням клініко-лабораторних і інструментальних методів досліджень розширені уявлення про механізми розвитку недостатності лютеїнової фази у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі і формування ендометрія в період передбачуваного «вікна імплантації» у жінок з пубертатними кровотечами, що доповнює знання про патогенез плацентарної дисфункції у жінок, що мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді. Розроблені алгоритми надання медичної допомоги жінкам, що мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді, при прегравідарній підготовці і під час вагітності. Побудовані алгоритми прогностичних моделей, які дозволяють виділити групи ризику жінок щодо порушень репродуктивної функції і розвитку акушерських ускладнень, своєчасно провести комплекс лікувально-профілактичних заходів, що має значення в поліпшенні перинатальних результатів. Отримані дані є результатом самостійної роботи дисертанта. Автором самостійно проаналізовано наукову літературу та патентну інформацію з проблеми репродуктивного здоров’я на перинатальної патології в жінок

із порушеннями менструальної функції в пубертатному періоді. Розроблено спеціальні програми спостережень, до яких відноситься карта з детальним визначенням основних клінічних особливостей перебігу пубертатного періоду, вагітності, пологів і стану новонароджених. На І етапі досліджень проведене клініко-лабораторне дослідження 180 жінок із порушеннями менструальної функції в пубертатному періоді, яких було розподілено на три підгрупи з урахуванням варіанту порушень менструальної функції. На ІІ етапі проведене комплексне клінічно-лабораторне і функціональне обстеження 90 вагітних жінок із порушеннями менструальної функції в анамнезі, яких було розподілено на аналогічні три підгрупи. Дві контрольні групи по 30 жінок поза вагітності та під час вагітності без патології менструальної функції. Дослідження включали інструментальні, функціональні, лабораторні та статистичні методи. Особисто дисертантом проведене статистичний аналіз результатів дослідження, написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки та практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження в медичну практику та відображено в опублікованих роботах.

Результати проведених досліджень свідчать, що частота порушень менструальної функції у сучасних дівчат-підлітків збільшується і складає до 5 000 на 100 000 жіночого населення відповідного віку. У дівчат-підлітків з первинною олігоменореєю, пізнім віком менархе і пубертатними кровотечами достовірно частіше, ніж у дівчат-підлітків з правильним ритмом менструацій, виявлені ускладнення вагітності в матері (63,3%), асфіксія (23,3%), інфекційні хвороби (33,3%), дифузний (ендемічний) зоб, пов'язаний з йодною недостатністю (6,7%) і невротичні розлади, пов'язані зі стресом (13,3%). Серед жінок, що мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді, соматичні хвороби зустрічаються в 2,3 рази частіше порівняно з жінками,

що мали правильний ритм менструацій в пубертатному періоді. Захворювання жіночих статевих органів зустрічаються в 73,3%, в структурі переважають ектопія шийки матки (26,7%), порушення менструальної функції (20,0%), жіноче безпліддя (13,3%). Вагітність настає в 76,7% з числа плануючих. У жінок, що мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді, встановлена нормогонадотропна функція гіпофіза. Концентрація естрадіолу у жінок з пізнім віком менархе в ранню фолікулінову фазу в 1,5 рази нижче ($p<0,05$), прогестерону у жінок з первинною олігоменореєю в стадію визрівання жовтого тіла в 1,7 рази нижче ($p<0,001$), ніж у жінок з правильним ритмом менструацій в пубертатному періоді. Концентрація інтерлейкінів не має достовірних відмінностей у жінок з порушеннями менструальної функції в пубертатному періоді і правильним ритмом менструацій, кореляційна залежність між показниками інтерлейкіну 4, інтерлейкіну 8 і прогестерону, естрадіолу свідчить про вплив інтерлейкінів на процеси фолікулогенезу і формування жовтого тіла. Параметри оваріального резерву за показниками концентрації антимюлерова гормону в сироватці крові, об'єму яєчників і числа фолікулів у жінок, що мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді, достовірно вище, ніж у жінок з правильним ритмом менструацій, але знаходяться в межах референсних значень. У жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі швидкості кровотоку в артеріях строми яєчника з преовуляторним фолікулом низькі ($p<0,05$), індекси судинного опору в базальних артеріях матки високі ($p<0,05$). У жінок з пізнім віком менархе в пізній стадії фази проліферації ендометрія кровотік в артеріях матки посилений, в середню стадію фази секреції знижується ($p<0,05$). У жінок з пубертатними кровотечами значення індексу резистентності в базальних артеріях матки в середній стадії фази секреції високе ($p<0,05$). У жінок з первинною олігоменореєю в

анамнезі висока експресія рецепторів судинно-ендотеліального фактора зростанню ($p<0,05$), з пубертатними кровотечами – висока експресія судинно-ендотеліального фактора зростанню ($p<0,05$). У патогенезі недостатності лютеїнової фази у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі має значення зниження кровотоку в яєчниковій артерії і в артеріях строми яєчника з преовуляторним фолікулом, достовірно низька концентрація ангіогенних факторів зростання судинно-ендотеліального фактора зростанню, рецепторів до судинно-ендотеліальному фактора зростання та їх відношення. По ангіогенному коефіцієнту прогнозується повноцінна лютеїнова фаза менструального циклу (чутливість 100%, специфічність 56,2%). Зниження здатності ендометрія до імплантації у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі зумовлено достовірно низькою концентрацією прогестерону і недостатньою товщиною ендометрія в середню стадію фази секреції, у жінок з пізнім віком менархе низькою концентрацією естрадіолу в преовуляторний період і недостатньою товщиною ендометрія в середню стадію фази секреції, у жінок з пубертатними кровотечами успішна імплантація бластоцисти зумовлена посиленням ангіогенезу за рахунок збільшення експресії судинно-ендотеліального фактора зростання в 1,5 рази і ангіогенного коефіцієнта. Особливостями перебігу вагітності у жінок, що мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді, є загроза переривання вагітності, загрозливі передчасні пологи, плацентарна дисфункція. Особливостями перебігу пологів є порушення пологової діяльності. Патологічні стани перинатального періоду достовірно частіше виникають в новонароджених від матерів з первинною олігоменореєю в анамнезі. Встановлена закономірність достовірно високої оцінки за шкалою Apgar у новонароджених від матерів, що отримали прегравідарну підготовку. Плацентарна дисфункція розвивається у 60,0% жінок, що мали

порушення менструальної функції в пубертатному періоді. Механізми розвитку полягають в порушенні імплантації бластоцисти в ендометрій і плацентації, зниженні експресії плацентарного фактора зростанню, порушенні ангіогенезу в судинах ворсин, їх передчасне дозрівання і порушення гемодинаміки у функціональній системі мати-плацента-плід. Спосіб прогнозування плацентарної дисфункції за показниками плацентарного фактора зростання і рецепторів до судинно-ендотеліального фактора зростання в сироватці крові має значення в ранній діагностиці цього ускладнення. Для профілактики ускладнень вагітності у жінок з порушеннями менструальної функції в пубертатному періоді при плануванні вагітності рекомендується трьох-етапний алгоритм надання медичної допомоги: перший етап – прогнозування овуляторного менструального циклу, повноцінної лютеїнової фази і товщини ендометрія (рівняння дискримінанта); другий етап – діагностика стану ендометрія в середню стадію фази секреції за наступними показниками: концентрація прогестерону в сироватці крові, товщина ендометрія при ехографічному дослідженні, значення індексів судинного опору в артеріях строми яєчників, по периферії жовтого тіла, в радіальних і в базальних артеріях матки при доплерометричному дослідженні; при незадовільних результатах першого і другого етапів рекомендується лікування (третій етап) у жінок з пізнім віком менархе естрадіол/дідрогестерон в циклічному режимі, у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі і пубертатними кровотечами гестагени (прегнадієн) в другу фазу менструального циклу протягом трьох місяців, при настанні вагітності продовжити до 12 тижнів. Для поліпшення перинатальних результатів у жінок, що мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді, рекомендується прогнозування плацентарної дисфункції в I триместрі по концентрації плацентарного фактора зростання і рецепторів до судинно-ендотелі-

ального фактора зростання, по концентрації плацентарного протеїну, асоційованого з вагітністю в сироватці крові і товщині плаценти при ехографічному дослідженні (рівняння дискримінанта), в II триместрі прогнозування маловагових для гестаційного віку дітей по ехографічних параметрах: біпаріетальний розмір голівки, цефалічний індекс індексу амніотичної рідини, що дозволить своєчасно діагностувати плацентарну дисфункцію і поліпшити перинатальні результати. Своєчасна діагностика, лікування і диспансерне спостереження дозволяють сформувати регулярний менструальний цикл і знизити ризик репродуктивних розладів у 80,0% дівчат-підлітків. Алгоритми надання медичної допомоги жінкам з порушеннями менструальної функції в пубертатному періоді при планеруванні до вагітності і під час вагітності дозволяють зменшити ризик розвитку плацентарної дисфункції в 1,5 рази, хронічній гіпоксії плода – в 1,9 рази.

Ключові слова: порушення менструальної функції, пубертатний період, репродуктивне здоров’я, перинатальна патологія, плацентарна дисфункція, прогнозування, профілактика.

ANNOTATION

Kovalyshyn O. Reproductive health of women which had violation of menstrual function in a pubertal period. Qualified scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for degree of doctor of medical sciences the field of study 22 Healthcare by Program Subject Area 222 Medicine (14.01.01 «Obstetrics and Gynecology»). Kyiv: Shupyk National Healthcare University of Ukraine; 2023.

The dissertation is devoted to restoring reproductive health and reducing the frequency of perinatal complications in women with disorders

of menstrual function in the pubertal period based on the improvement and implementation of the algorithm of prognostic and therapeutic and preventive measures. For realization of purpose researches were put the followings tasks: to define frequency and factors of risk of primary oligomenorrhea, late age of menarche and pubertal bleeding for modern girls-teenagers; to present the features of medical and social description of women which had violation of menstrual function in a pubertal period; to find out the features of hormonal status and intercommunication of hormones of ovary with the level of interleukins for women which had violation of menstrual function in a pubertal period; to estimate the state of ovarian reserve for women which had violation of menstrual function in a pubertal period; to set the features of hemodynamics of ovaries and uterus, state of angiogenic factors of growth for women which had violation of menstrual function in a pubertal period; to define reasons and mechanism of development of insufficiency of luteal phase for women with a primary oligomenorrhea in anamnesis and to develop the method of prognostication of valuable luteal phase for these patients; to rotin the capacity of endometrium for implantation for women with a primary oligomenorrhea in anamnesis, by late age of menarche and pubertal bleeding; to present the features of motion of pregnancy, births and perinatal results for women which had violation of menstrual function in a pubertal period; to find out frequency and mechanism of development and predictive model of placenta disfunction for women which had violation of menstrual function in a pubertal period; to perfect, to inculcate and estimate efficiency of algorithms of treatment of violations of menstrual function in a pubertal period and prophylaxis of placenta disfunction and perinatal pathology for these women on the basis of new predictive models, medicinal correction and prigravid preparation.

Research object: reproductive health and perinatal pathology. Article of research: clinical motion pubertal periods, obstetric and pperinatal results of delivery for women with violations of menstrual function. Research methods: clinical instrumental, endocrinology, biochemical, functional, morphological and statistical.

First on the basis of clinical-and-anamnestic, laboratory and instrumental researches the studied state of reproductive health, feature of motion of pregnancy, births and perinatal results for women which had violation of menstrual function in a pubertal period. It is set that at timely diagnostics, treatment and clinical supervision of girls-teenagers with violations of menstrual function a regular menstrual cycle is formed in 80,0%, in 76,7% the planned pregnancy comes in genesial age. The features of motion of pregnancy is a threat of terminating pregnancy, threatenings premature births, placenta disfunction. The features of motion of births is violation of childbirth; frequency of perinatal pathology for certain higher than in new-born from mothers which had a correct rhythm of menstruations. For women which had violation of menstrual function in a pubertal period, the normogonadotropic function of hypophysis is set; for women with a primary oligomenorrhea in anamnesis of decline of progesterone, with late age of menarche decline of estradiol in the follicular phase of menstrual cycle. It is first set that in pathogeny of insufficiency of luteal phase for women with a primary oligomenorrhea in anamnesis matters violation in the system of angiogenesis on the decline of expression of receptors vascular-endothelial to the factor of growth and angiogenic coefficient, decline of blood stream in a ovarian artery and in the artery of stroma of ovary on the side of preovulatory follicle. Cross-correlation dependence between the indexes of interleukins 4 and 8 and progesterone, testifies an estradiol to influence of interleukins on the processes of folliculogenesis in an ovary and formings of yellow body.

Ovarian reserve for women with violations of menstrual function in a pubertal period is stored. It is first set that in pathogeny of decline of ability of endometrium to implantation women with a primary oligomenorrhea in a pubertal period have a decline of concentration of progesterone in the stage of bloom of yellow body and insufficient thickness of endometrium in the middle stage of phase of secretion; for women with late age of menarche is a decline of estradiol in a preo-vulatory period and diminishing of thickness of endometrium in the middle stage of phase of secretion; for women with the pubertal bleeding is strengthening of angiogenesis in endometrium due to the increase of expression vascular-endothelial to the factor to growth and decline of blood stream in the basale arteries of uterus. It is set that in pathogeny of placenta disfunction for women which had violation of menstrual function in a pubertal period, matters decline of ability of endometrium to implantation, violation of implantation of blastocyst in endometrium and placentations, expression of placenta factor to growth and violations of angiogenesis conditioned by a decline in the vessels of villi of placenta which brings to the premature ripening of placenta violation over of hemodynamics in the functional system mother-placenta-fetus. On the basis of results of research the developed algorithms of grant of medicare to the women which had violation of menstrual function in a pubertal period, at planning and during pregnancy, that allow to decrease the risk of development of placenta disfunction at 1.5 time, hypoxias of fetus at 1.9 time.

New information is got about the state of reproductive health in women which had violation of menstrual function in a pubertal period, certain ways of his improvement which matters in the decision of problem of increase of birth-rate. On sufficient clinical material with application clinical-and-laboratory and instrumental methods of researches the

extended pictures of mechanisms of development of insufficiency of luteal phase for women with a primary oligomenorrhea in anamnesis and forming of endometrium in the period of predictable «window of implantation» for women with the pubertal bleeding, that complements knowledge about pathogeny of placenta disfunction for women which had violation of menstrual function in a pubertal period. Developed algorithms of grant of medicare to the women which had violation of menstrual function in a pubertal period, at pregravid preparation and during pregnancy. Built algorithms of predictive models, which allow to select the groups of risk of women in relation to violations of genesial function to development of obstetric complications, in good time to conduct the complex of treatment-and-prophylactic measures, which matters in the improvement of perinatal results. Findings are an independent job of candidate for a degree performance. An author is independently analyse scientific literature and patent information on issue of reproductive health on perinatal pathology for women with violations of menstrual function in a pubertal period. The special programs of supervisions, to which a map behaves with the detailed determination of basic clinical features of motion of pubertal period, pregnancy, births and state of new-born, are developed. On And the stage of researches it is conducted clinical-and-laboratory research 180 women with violations of menstrual function in a pubertal period, which were up-diffused on three sub-groups taking into account the variant of violations of menstrual function. On the II stage the complex is conducted clinically laboratory and functional inspection 90 expectant mothers with violations of menstrual function in anamnesis, which were up-diffused on analogical three sub-groups. 2 control groups for 30 women for pregnancies and during pregnancy without pathology of menstrual function. Research was included by instrumental, functional, laboratory and statistical methods. It is personally conducted a candidate

for a degree statistical analysis of research results, all sections of dissertation are written, conclusions and practical recommendations are formulated, well-to-do their introduction in medical practice and it is represented in the published works.

The results of the conducted researches testify that frequency of violations of menstrual function for modern girls-teenagers is increased and is to 5 000 on 100 000 womanish population of the proper age. For girls-teenagers with a primary oligomenorrhea, late age of menarche and pubertal bleeding for certain more frequent than for girls-teenagers with the correct rhythm of menstruations, found out complications of pregnancy in mothers (63.3%), asphyxia (23.3%), infectious diseases (33.3%), diffuse (endemic) goitre, related to iodic insufficiency (6.7%) and neurotic disorders, related to stress (13.3%). Among women which had violation of menstrual function in a pubertal period, somatic illnesses meet at 2.3 time more frequent by comparison to women which had a correct rhythm of menstruations in a pubertal period. The diseases of muliebrias meet in 73.3%, the ectopia of neck of uterus (26.7%), violation of menstrual function (20.0%), womanish fetuslessness, prevail in a structure (13.3%). Pregnancy comes in 76.7% from a number designings. For women which had violation of menstrual function in a pubertal period, the normogonadotropic function of hypophysis is set. Concentration of estradiol for women with late age of menarche in early follicular phase at 1.5 time below ($p<0.05$), progesterone for women with a primary oligomenorrhea in the stage of bloom of yellow body at 1.7 time below ($p<0.001$) than for women with the correct rhythm of menstruations in a pubertal period. The concentration of interleukins does not have reliable differences for women with violations of menstrual function in a pubertal period and correct rhythm of menstruations, cross-correlation dependence between the indexes of interleukins 4, 8 and progesterone, testifies an estradiol to

influence of interleukins on the processes of folliculogenesis and forming of yellow body. Parameters of ovarian reserve on the indexes of concentration of anti-mullerian hormone in the whey of blood, volume of ovaries and number of follicles for women which had violation of menstrual function in a pubertal period, for certain higher than for women with the correct rhythm of menstruations, but are within the limits of reference values. For women with a primary oligomenorrhea in anamnesis of speed of blood stream in the arteries of stroma of ovary from preovulatory folliculomas low ($p<0.05$), the indexes of vascular resistance in the basale arteries of uterus are high ($p<0.05$). For women with late age of menarche in the late stage of phase of proliferation of endometrium a blood stream in the arteries of uterus is increased, in the middle stage of phase of secretion goes down ($p<0.05$). For women with the pubertal bleeding of value of index of resistance in the basale arteries of uterus in the middle stage of phase of secretion high ($p<0.05$). For women with a primary oligomenorrhea in anamnesis high expression of receptors vascular-endothelial to the factor to growth ($p<0,05$), with the pubertal bleeding is high expression vascular-endothelial to the factor to growth ($p<0.05$). In pathogeny of insufficiency of luteal phase for women with a primary oligomenorrhea in anamnesis matters decline of blood stream in a ovarian artery and in the arteries of stroma of ovary from preovulatory folliculomas, for certain low concentration of angiogenic factors of growth vascular-endothelial to the factor to growth, receptors to vascular-endothelial to the factor of growth and their relation. On an angiogenic coefficient the valuable luteal phase of menstrual cycle is forecast (sensitiveness 100%, specificity 56.2%). Decline of ability of endometrium to implantation for women with a primary oligomenorrhea in anamnesis conditioned for certain by the low concentration of progesterone and insufficient thickness of endometrium in the middle stage of phase

of secretion, for women with late age of menarche by the low concentration of estradiol in a preovulatory period and insufficient thickness of endometrium in the middle stage of phase of secretion, for women with the pubertal bleeding successful implantation of blastocyst is conditioned by strengthening of angiogenesis due to the increase of expression vascular-endothelial to the factor of growth at 1.5 time and angiogenic coefficient. Women which had violation of menstrual function in a pubertal period have a threat of terminating pregnancy, threatenings premature births, placenta disfunction the features of motion of pregnancy. The features of motion of births is violation of childbirth. The pathosiss of perinatal period for certain more frequent arise up in new-born from mothers with a primary oligomenorrhea in anamnesis. Set conformity to law for certain high estimation after a scale Apgar in new-born from mothers which got pregravid preparation. Placenta disfunction develops in 60,0% women which had violation of menstrual function in a pubertal period. The mechanisms of development consist in violation of implantation of blastocyst in endometrium and placentations, decline of expression of placenta factor to growth, violation of angiogenesis in the vessels of growth, them premature ripening and violation of hemodynamics in the functional system mother-placenta-fetus. Method of prognostication of placenta disfunction on the indexes of placenta factor of growth and receptors to vascular-endothelial matters the factor of growth in the whey of blood in early diagnostics of this complication. For the prophylaxis of complications of pregnancy for women with violations of menstrual function in a pubertal period at planning of pregnancy a three-stage algorithm of grant of medicare is recommended: 1 stage – prognostication of ovulatory of menstrual cycle, valuable luteal phase and thickness of erdometrium (equalization of discriminant); 2 stages are diagnostics of the state of endometrium in the middle stage of phase of secretion on the followings

indexes: a concentration of progesterone is in the whey of blood, thickness endometrium in echographic research, value of indexes of vascular resistance in the arteries of stroma of ovaries, for peripheries of yellow body, in radial and in the basale arteries of uterus at doppler research; at unsatisfactory results 1 and 2 stages treatment (3 stages) is recommended for women with late age of menarche estradiole/didrogesterome in the cyclic mode, for women with a primary oligomenorrhea in anamnesis and pubertal bleeding of gestagens (pregnadiene) in 2 phases of menstrual cycle during 3 months, at the offensive of pregnancy to continue to 12 weeks. For the improvement of perinatal results for women which had violation of menstrual function in a pubertal period, prognostication of placenta disfunction is recommended in I trimester for the concentrations of placenta factor of growth and receptors to vascular-endothelial to the factor of growth, for the concentrations of placenta protein, associated with pregnancy in the whey of blood and thickness of placenta at echographic research (equalization of discriminant), in the II trimester of prognostication of «lighweight» for gestational age children on echographic parameters: the biparietal size of head, cephalic index of index of amniotic fluid, that will allow in good time to diagnose placenta disfunction and to improve perinatal results. Timely diagnostics, treatment and clinical supervision, allow to form a regular menstrual cycle and reduce the risk of genesial disorders in 80,0% girls-teenagers. Algorithms of grant of medicare to the women with violations of menstrual function in a pubertal period at planning to pregnancy and during pregnancy allow to decrease the risk of development of placenta disfunction at 1.5 time, to the chronic hypoxia of fetus at 1.9 time.

Keywords: violation of menstrual function, pubertal period, reproductive health, perinatal pathology, placenta disfunction, prognostication, prophylaxis.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Ковалишин ОА. Репродуктивне здоров'я жінок, які мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді. Здоров'я жінки. 2020;4:73–80.

2. Ковалишин ОА. Клінічні аспекти у жінок із порушеннями менструальної функції в пубертатному періоді. Здоров'я жінки. 2020;5-6:84–9.

3. Ковалишин ОА. Профілактика порушень менструальної функції у дівчат-підлітків після артифіційних абортів. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2020;38:58–63.

4. Ковалишин ОА. Актуальні аспекти ендокринологічного та імунного статусу в жінок, які мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2020;39:50–8.

5. Ковалишин ОА. Стан оваріального резерву в жінок, які мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді. Сімейна медицина. 2020;4:92–6.

6. Ковалишин ОА. Ангіогенні фактори росту і гемодинаміка в яєчниках у жінок, які мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді. Репродуктивне здоров'я жінки. 2020;2:11–9.

7. Ковалишин ОА. Особливості гормонального і цитокінового статусу в жінок, які мали порушення менструальної функції у пубертатний період. Здоров'я жінки. 2020;7:56–62.

8. Ковалишин ОА. Ультразвукові параметри і стан гемодинаміки матки у жінок, які мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді. Здоров'я жінки. 2020;8:30–7.

9. Ковалишин ОА. Особливості перебігу вагітності у жінок, які мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді. Репродуктивне здоров'я жінки. 2020;4:18–25.

10. Ковалишин ОА. Особливості пологів і стан новонароджених у жінок, які мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;5:16–21.

11. Ковалишин ОА. Перинатальні наслідки розродження жінок, які мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. Київ: НУОЗ України імені П. Л. Шупика. 2021;1:33–44.

12. Ковалишин ОА. Вплив дисгормональних порушень у пубертатному періоді на клінічні прояви порушень менструальної функції. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. Київ: НУОЗ України імені П. Л. Шупика. 2021:2:29–38.

13. Ковалишин ОА. Медико-соціальні особливості у жінок із порушеннями менструальної функції в пубертатному періоді. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. Київ: НУОЗ України імені П. Л. Шупика. 2021;3:95–102.

14. Ковалишин ОА. Особливості патогенезу анемії вагітних із порушеннями у пубертатному періоді. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. Київ: НУОЗ України імені П. Л. Шупика. 2021;4:17–23.

15. Salmanov AG, Kovalyshyn OA, Manzhula LV, Voloshyn OA. Impact of infectious diseases on pubertal timing in Ukrainian girls: results a multicenter study. Wiad Lek. 2021;74(10, p. 1):2392–9. *(Здобувачці належить ідея, збір матеріалу, обробка даних)*

16. Salmanov AG, Vitiuk AD, Kovalyshyn OA, Kutytska TV, Voloshynovych NS. Surgical site infection after laparoscopic hysterectomy for benign gynecological disease in Ukraine. Wiad Lek. 2022;75(1, p. 2):251–8. *(Здобувачці належить ідея, збір матеріалу, обробка даних)*

17. Salmanov AG, Vitiuk AD, Kovalyshyn OA, Kutytska TV, Korniyenko SM, Rud VO. Prevalence and risk factors of infertility in Ukraine: results a multicenter study (2019-2021). Wiad Lek. 2022;75(5, p. 2):1058–65. *(Здобувачці належить ідея, збір матеріалу, обробка даних)*

18. Ковалишин ОА. Аномальні маткові кровотечі пубертатного періоду: до питань патогенезу і діагностики. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;2:39–46.

19. Ковалишин ОА. Сучасні аспекти патології пубертатного періоду. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. Київ: НУОЗ України імені П. Л. Шупика. 2022;1:36–49.

20. Ковалишин ОА. Особливості патогенезу передменструального синдрому у жінок із патологічним пубертатним періодом. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. Київ: НУОЗ України імені П. Л. Шупика. 2022;2:24–9.

21. Ковалишин ОА. Особливості сексуальної поведінки дівчат з різним перебігом пубертатного періоду. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. Київ: НУОЗ України імені П. Л. Шупика. 2022;3:32–7.

Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

22. Ковалишин ОА. Порушення менструальної функції у дівчат-підлітків після артифіційних абортів. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: діагностика та профілактика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (12 березня 2020 року, Київ-Тернопіль-Хмельницький). 2020;38:109.

23. Ковалишин ОА. Вплив порушень менструальної функції у пубертатному періоді на розвиток ендокринологічних та імуноло-

гічних змін. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичної школи-семінару в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (17 вересня 2020 року, Івано-Франківськ-Чернівці-Ужгород). 2020;38:105.

24. Ковалишин ОА. Особливості реалізації репродуктивної функції у жінок, які мали порушення менструальної функції у пубертатному періоді. В: Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]: тези науково-практичної фахової школи-семінару з онлайн трансляцією «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (24 лютого 2021 року, Дніпро-Запоріжжя). Київ: НУОЗ України імені П. Л. Шупика. 2021;1: 85–6.

25. Ковалишин ОА. Особливості порушень менструальної функції у жінок із патологічним пубертатним періодом. В: Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]: тези науково-практичної фахової школи-семінару з онлайн трансляцією «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (22 квітня 2021 року, Київ-Вінниця-Житомир). Київ: НУОЗ України імені П. Л. Шупика. 2021;2(1):74.

ЗМІСТ

Стор.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ 26

ВСТУП 28

РОЗДІЛ 1

АНАЛІЗ СУЧАСНОГО СТАНУ ПРОБЛЕМИ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я ЖІНОК, ЩО МАЛИ ПОРУШЕННЯ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ В ПУБЕРТАТНОМУ ПЕРІОДІ 36

1.1 Репродуктивний потенціал дівчат-підлітків 36

1.2 Значення оваріального резерву в репродуктивному здоров'ї жінок 43

1.3 Вплив інтерлейкінів, ангіогенних чинників і гемодинаміки на функцію яєчників 50

1.4 Чинники, що впливають на стан ендометрія в період передбачуваного «вікна імплантації» 55

1.5 Механізми формування плацентарної дисфункції 63

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ 73

2.1 Об'єкт дослідження 73

2.2 Методи дослідження 75

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ ТА ЖІНОК З ПОРУШЕННЯМИ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ В ПУБЕРТАТНОМУ ПЕРІОДІ 80

3.1 Чинники ризику порушень менструальної функції в дівчат-підлітків 80

3.2 Клінічна характеристика жінок, що мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді 91

РОЗДІЛ 4
ФУНКЦІОНАЛЬНІЙ СТАН РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ
В ЖІНОК ІЗ ПОРУШЕННЯМИ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ
В ПУБЕРТАТНОМУ ПЕРІОДІ 101
4.1 Особливості ендокринного та імунного статусу 101
4.2 Особливості оваріального резерву 109
4.3 Ангіогенні фактори зростання і гемодинаміка в яєчниках 114
4.4 Ехографічні особливості та стан гемодинаміки матки..... 126
РОЗДІЛ 5
АКУШЕРСЬКІ ТА ПЕРИНАТАЛЬНІ НАСЛІДКИ РОЗРОДЖЕННЯ
ЖІНОК ІЗ ПОРУШЕННЯМИ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ
В ПУБЕРТАТНОМУ ПЕРІОДІ 142
5.1 Особливості перебігу вагітності..... 142
5.2 Особливості розродження..... 166
5.3 Перинатальні наслідки розродження 171
РОЗДІЛ 6
ТАКТИКА ПРОГНОСТИЧНИХ ТА ЛІКУВАЛЬНО-
ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ В ЖІНОК ІЗ ПОРУШЕННЯМИ
МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ В ПУБЕРТАТНОМУ ПЕРІОДІ 179
6.1 Алгоритм ведення жінок із первинною олігоменореєю
в анамнезі та етапі планування вагітності 179
6.2 Алгоритм ведення жінок із пізнім віком менархе
при плануванні вагітності..... 183
6.3 Алгоритм ведення жінок із пубертатними кровотечами
при плануванні вагітності..... 184
6.4 Тактика ведення вагітності в жінок із порушеннями
менструальної функції в анамнезі 185
РОЗДІЛ 7
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ..... 192

ВИСНОВКИ..... 225
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 229
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 231
ДОДАТКИ 270

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АОА – антиоваріальні антитіла

АМГ – антимюллеровий гормон

БПР – біпарієтальний розмір

БПР/ЛПР – цефалічний індекс

ДЕА – дегідроепіанандростерон

ДС – довжина стегна

Е2 – естрадіол

нЕ – некон'югований естрадіол

ІЛ – інтерлейкін

ІАР – індекс амніотичної рідини

ІФА – імуноферментний аналіз

ІР – індекс резистентності (ІР)

К – кортизол

КОК – комбіновані оральні контрацептиви

КТР – куприково-тім'яний розмір

КШК – крива швидкостей кровотоку

ЛПР – лобово-потиличний розмір

ЛГ – лютеїнізуючий гормон

МЦ – менструальний цикл

НЛФ – недостатність лютеїнової фази

ОГ – окружність грудини

ОЧ – окружність черева

П – прогестерон

ПД – плацентарна дисфункція

ПІ – пульсаційний індекс

ПЛФ – повноцінна лютеїнова фаза

ПМФ – порушення менструальної функції

Прл – пролактин

ПФЗ – плацентарний фактор зростання

СЕФЗ – судинно-ендотеліальний фактор зростання

СЕФЗ-Р1 – рецептор судинно-ендотеліального фактора зростання

СДВ – систоло-діастолічне відношення

Т – тестостерон

ТТГ – тиреотропний гормон

Ф – фолікулостимулюючий гормон

AUC – площа під кривою

M – середня арифметична величина

m – стандартна помилка середнього арифметичного

Vmax – максимальна швидкість систоли

Vmin – кінцева швидкість діастоли

r – коефіцієнт кореляції

PAPP-a – плацентарний протеїн, асоційований з вагітністю

ВСТУП

Актуальність проблеми

В умовах сьогодення встановлено, що гінекологічні захворювання у жінок формуються в пубертатному періоді, який характеризується становленням репродуктивної системи і найбільш схильний до дії різних медико-соціальних чинників [1, 34]. Стан здоров'я матері безпосередньо впливає на становлення менструальної функції її майбутньої доньки. В 30% матерів в анамнезі спостерігалися порушення менструальної функції (ПМФ), в 18% вагітність настала після тривалого лікування безпліддя із застосуванням гормонів в ранні терміни вагітності [25, 169]. Формування основних ланок репродуктивної системи дівчинки починається з раннього ембріонального періоду і безперервно пов'язано з ендокринною системою матері [137, 172]. Захворювання перинатального періоду є чинниками ризику ПМФ в період її становлення [15, 176].

Останніми роками в сучасній літературі велика увага приділяється медико-соціальним чинникам формування репродуктивного здоров'я у дівчат як майбутніх матерів [10, 181]. Одним з важливих критеріїв збереження репродуктивної функції дівчат-підлітків є зниження гінекологічної захворюваності за рахунок впровадження сучасних технологій в ранній діагностиці, лікуванні і профілактиці [29, 185].

За даними літератури [55, 191], у жінок репродуктивного віку, що мали ПМФ в пубертатному періоді, виявлено зниження оваріального резерву, синдром полікістозних яєчників та безпліддя.

Частота ускладнень вагітності у жінок з ПМФ в пубертатному періоді вище, ніж у жінок з правильним ритмом менструацій. Переважають загрозливий викидень з раннього гестаційного терміну,

прееклампсія, плацентарна дисфункція (ПД), що збільшує ризик перинатальних втрат [101, 197].

Не дивлячись на медико-соціальну значущість, стан репродуктивного здоров'я у жінок з порушенням менструальної функції в пубертатному періоді вивчений недостатньо, поодинокі публікації мають фрагментарний характер.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Виконана науково-дослідна робота є фрагментом наукової роботи кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика «Актуальні аспекти охорони репродуктивного здоров'я жінок, прегравідарної підготовки та пренатальної діагностики в сучасних умовах», номер державної реєстрації 0117U006095, термін виконання 2017–2025 рр.

Мета і завдання дослідження

Мета наукової роботи – відновлення репродуктивного здоров'я та зменшення частоти перинатальних ускладнень у жінок з порушеннями менструальної функції в пубертатному періоді на основі удосконалення та впровадження алгоритму прогностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Для реалізації мети дослідження булі поставлені наступні **завдання**.

1. Визначити частоту і чинники риски первинної олігоменореї, пізнього віку менархе і пубертатних кровотеч у сучасних дівчат-підлітків.

2. Представити особливості медико-соціальної характеристики жінок, що мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді.

3. З'ясувати особливості гормонального статусу і взаємозв'язок гормонів яєчника з рівнем інтерлейкінів у жінок, що мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді та оцінити стан оварі-

ального резерву у жінок, що мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді.

4. Встановити особливості гемодинаміки яєчників і матки, стан ангіогенних чинників зростання у жінок, що мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді.

5. Визначити причини і механізм розвитку недостатності лютеїнової фази у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі і розробити спосіб прогнозування повноцінної лютеїнової фази у цих пацієнток.

6. Показати здібність ендометрія до імплантації у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі, пізнім віком менархе і пубертатними кровотечами.

7. Представити особливості перебігу вагітності, пологів і перинатальні результати у жінок, що мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді.

8. З'ясувати частоту і механізм розвитку та прогностичну модель плацентарної дисфункції у жінок, що мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді.

9. Удосконалити, впровадити та оцінити ефективність алгоритмів лікування порушень менструальної функції в пубертатному періоді та профілактики плацентарної дисфункції і перинатальної патології у цих жінок на підставі нових прогностичних моделей, медикаментозної корекції та прегравідарної підготовки.

Об'єкт дослідження: репродуктивне здоров'я та перинатальна патологія.

Предмет дослідження: перебіг вагітності, акушерські та перинатальні результати розродження у жінок з порушенням менструальної функції в пубертатному періоді.

Методи дослідження: клінічні інструментальні, ендокринологічні, біохімічні, функціональні, морфологічні та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів

Вперше на підставі клініко-анамнестичних, лабораторних та інструментальних досліджень вивчений стан репродуктивного здоров'я, особливості перебігу вагітності, пологів і перинатальних результатів у жінок, що мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді. Встановлено, що при своєчасній діагностиці, лікуванні і диспансерному спостереженні дівчат-підлітків з порушеннями менструальної функції в 80,0% формується регулярний менструальний цикл, в 76,7% в репродуктивному віці настає планована вагітність. Особливостями перебігу вагітності є загроза переривання вагітності, загрозливі передчасні пологи, плацентарна дисфункція; пологів – порушення пологової діяльності; частота перинатальної патології достовірно вище, ніж в новонароджених від матерів, що мали правильний ритм менструацій.

У жінок, що мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді, встановлена нормогонадотропна функція гіпофіза; у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі зниження прогестерону, з пізнім віком менархе зниження естрадіолу у фолікулінову фазу менструального циклу. Вперше встановлено, що в патогенезі недостатності лютеїнової фази у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі має значення порушення в системі ангіогенезу по зниженню експресії рецепторів судинно-ендотеліального фактора зростання і ангіогенного коефіцієнта, зниження кровотоку в яєчниковій артерії і в артерії строми яєчника на стороні преовуляторного фолікула. Кореляційна залежність між показниками інтерлейкінів 4 та 8 і прогестерону, естрадіолу свідчить про вплив інтерлейкінів на процеси фоліикулогенезу в яєчнику і формування жовтого тіла. Оваріальний резерв у жінок з порушенням менструальної функції в пубертатному періоді збережений.

Вперше встановлено, що в патогенезі зниження здатності ендометрія до імплантації у жінок з первинною олігоменореєю в пубертатному періоді є зниження концентрації прогестерону в стадію визрівання жовтого тіла і недостатня товщина ендометрія в середню стадію фази секреції; у жінок з пізнім віком менархе – зниження естрадіолу в преовуляторний період і зменшення товщини ендометрія в середню стадію фази секреції; у жінок з пубертатними кровотечами – посилення ангіогенезу в ендометрії за рахунок збільшення експресії СЕФЗ і зниження кровотоку в базальних артеріях матки.

Встановлено, що в патогенезі плацентарної дисфункції у жінок, що мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді, має значення зниження здатності ендометрія до імплантації, порушення імплантації бластоцисти в ендометрій і плацентації, зумовленої зниженням експресії плацентарного фактора зростання і порушенням ангіогенезу в судинах ворсин плаценти, що призводить до передчасного дозрівання плаценти і порушення гемодинаміки у функціональній системі мати-плацента-плід.

На підставі результатів дослідження розроблені алгоритми надання медичної допомоги жінкам, що мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді, при плануванні і під час вагітності, що дозволяють зменшити ризик розвитку ПД в 1,5 рази, гіпоксії плода – в 1,9 рази.

Практична значущість роботи

Отримані нові дані про стан репродуктивного здоров'я у жінок, які мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді, визначені шляхи його поліпшення, що має значення у вирішенні проблеми збільшення народжуваності.

На достатньому клінічному матеріалі із застосуванням клініко-лабораторних та інструментальних методів досліджень розширені

уявлення про механізми розвитку недостатності лютеїнової фази у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі і формування ендометрія в період передбачуваного «вікна імплантації» у жінок з пубертатними кровотечами, що доповнює знання про патогенез плацентарної дисфункції у жінок, що мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді.

Розроблені алгоритми надання медичної допомоги жінкам, що мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді, при прегравідарній підготовці і під час вагітності. Побудовані алгоритми прогностичних моделей, які дозволяють виділити групи ризику жінок щодо порушень репродуктивної функції і розвитку акушерських ускладнень, своєчасно провести комплекс лікувально-профілактичних заходів, що має значення в поліпшенні перинатальних результатів.

Особистий внесок здобувача

Отримані дані є результатом самостійної роботи дисертанта. Автором самостійно проаналізовано наукову літературу та патентну інформацію з проблеми репродуктивного здоров’я на перинатальної патології в жінок із ПМФ в пубертатному періоді.

Розроблено спеціальні програми спостережень, до яких відноситься карта з детальним визначенням основних клінічних особливостей перебігу пубертатного періоду, вагітності, пологів і стану новонароджених. На І етапі досліджень проведене клініко-лабораторне дослідження 180 жінок із ПМФ в пубертатному періоді, яких було розподілено на три підгрупи з урахуванням варіанту порушень менструальної функції. На ІІ етапі проведене комплексне клінічно-лабораторне і функціональне обстеження 90 вагітних жінок із ПМФ в анамнезі, яких теж було розподілено на три аналогічні підгрупи. Дві контрольні групи включали по 30 жінок поза та під час вагітності без патології менструальної функції.

Дослідження включали інструментальні, функціональні, лабораторні та статистичні методи.

Особисто дисертантом проведено статистичний аналіз результатів дослідження, написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки та практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження в медичну практику та відображено в опублікованих роботах.

Апробація результатів дисертації

Основні положення роботи доповідалися та обговорювалися на науково-практичних семінарах у форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (12 березня 2020 року, Київ-Тернопіль-Хмельницький; 17 вересня 2020 року, Івано-Франківськ-Чернівці-Ужгород; 24 лютого 2021 року, Дніпро-Запоріжжя; 22 квітня 2021 року Київ-Вінниця-Житомир).

Дисертаційну роботу апробовано на спільному засіданні кафедр акушерсва, гінекології та периналогії, акушерства і гінекології № 1, акушерства, гінекології і репродуктології, акушерства, гінекології та медицини плода Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ Україні (2022 р.). Результати дослідження використовуються в практичній роботі медичної клініки «Альтернатива» (м. Львів), у навчальному процесі на кафедрах акушерства та гінекології Національного університету охорони здоров'я Україні імені П. Л. Шупика МОЗ України.

Публікації

За темою дисертації опубліковано 25 робіт, з яких – 21 стаття в наукових провідних фахових журналах та збірниках, рекомендованих МОН України, з них 18 – одноосібні, 3 – у наукових виданнях, проіндексованих у базах даних Scopus, 4 тези доповідей на науково-практичних фахових семінарах.

Обсяг та структура дисертації

Дисертація викладена на 274 сторінках друкованого тексту (список використаних джерел займає 39 сторінок), складається з анотації, вступу, аналізу сучасного стану проблеми репродуктивного здоров'я жінок, що мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді, матеріалу і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів; висновків і практичних рекомендацій. Список використаних джерел включає 327 джерел, з яких 168 джерел кирилицею і 159 – латиною. Робота ілюстрована 49 таблицями та 15 рисунками.

РОЗДІЛ 1
АНАЛІЗ СУЧАСНОГО СТАНУ ПРОБЛЕМИ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я ЖІНОК, ЩО МАЛИ ПОРУШЕННЯ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ В ПУБЕРТАТНОМУ ПЕРІОДІ

1.1 Репродуктивний потенціал дівчат-підлітків

На становлення менструальної функції дівчини-підлітка, на думку більшості фахівців, чинить безпосередній вплив стан здоров'я її матері. За даними досліджень, при цьому порушення становлення менструального циклу з підліткового віку спостерігається в 30% випадків, у 18% матерів вагітність настала після тривалого лікування безпліддя і в 60% мала ускладнений перебіг, для її збереження на тлі психоемоційних перевантажень застосовувалася гормонотерапія [21, 34, 43, 98, 113, 122, 123, 140, 170, 227, 229, 274].

Пренатальний стрес зазвичай спочатку створює патологічний гіпоестрогенний фон, який з віком може посилюватися, викликаючи важкі нейроендокринні дисфункції, що підтверджується багатьма клінічними спостереженнями [21, 24, 55, 189, 229]. У дівчат-підлітків, що народилися з уповільненим ростом і низькою масою тіла, виявлено формування ознак гіпогонадизму. Порівняно з дівчатами-підлітками, що народилися з нормальною масою тіла, у них відмічений пізніший вік менархе, більш тривалий період становлення регулярного ритму менструації, частіше виникали пубертатні кровотечі, олігоменорея і дисменорея [29, 38, 116, 241, 273]. У дослідженні М. Л. Дунайкина та співавторів (2019), навпаки, дівчатка народилися з високим індексом маси тіла і тенденцією до переношеності, формування нервово-психічного дизонтогенезу при цьому можна пояснити високою частотою інтранатальної травми при пологах великим плодом [43].

Порушення пубертатного періоду, що виникли, автори також пов'язують з перинатальною патологією гіпоксичного характеру в центральній нервовій системі у новонароджених з уповільненим ростом і недостатністю живлення. Для цієї патології в умовах гіпоксемії характерним є зменшення маси внутрішніх органів, репродуктивна система, клінічна реалізація порушень якої настане в пубертатному періоді, розвивається за залишковим принципом [26, 35, 39, 48, 89, 274, 299, 310].

У дівчат-підлітків з порушеннями менструальної функції виявлені порушення регуляції нервово-психічних і гормонально-вегетативних процесів. Разом з конституціонально-спадковими чинниками в ґенезі порушень відіграють роль перинатальні ушкодження нервової системи, дисфункція підкірково-стовбурових структур і неадекватні можливостям дитини психофізичні навантаження у дитячому віці [11, 43, 90, 92, 149, 189, 259, 268].

Деякі автори вказують на мезенхімальну дисплазію, як можливу причину нейроендокринних розладів, які супроводжуються патологією системи гемостазу [48, 86, 157, 225, 229]. Е. Г. Кудінова (2017) відмічає, що у дівчат з недиференційованими формами мезенхімальної дисплазії частіше відзначаються ознаки відставання в статевому розвитку і порушення менструальної функції з менархе, проте залишається сумнівним вплив мезенхімальної дисплазії на розвиток гіпоталамо-гіпофізарної недостатності, оскільки вміст гонадотропінів у них був нормальним [86].

Середній вік менархе у дівчат з олігоменореєю або аменореєю становить 13,2±1,3 року, що практично на один рік пізніше, ніж у дівчат з правильним ритмом менструації (12,5±1,2; p=0,002) [142, 146, 219]. У перші роки після менархе ановуляцію можна виявити у 40-50% дівчат. Кількість овуляторних циклів поступово зростає від

20-25% в перший рік після менархе до 60-65% до п'ятого року. Ця ситуація відбиває особливості формування репродуктивної системи дівчини і не є патологією. Відсутність тенденції до формування сталого регулярного менструального циклу впродовж 1,5-2,0 років після менархе повинна стати приводом для лікарської настороженості [26, 48, 82, 219].

У структурі усіх менструальних порушень у дівчат-підлітків частота аменореї коливається від 3,3 до 11,0% [37, 114, 149, 278]. У літературі широко висвітлені стани репродуктивної системи, що проявляються вторинною аменореєю внаслідок гіпо- і гіпергонадотропного гіпогонадизму [20, 146, 245]. Дані про гіпофункцію яєчників при нормогонадтропній функції гіпофіза суперечні, тому слід вивчити чинники ризику, особливості клініко-лабораторних і функціональних показників у хворих з вторинною аменореєю при нормальному вмісті гонадотропних гормонів. Залишається до кінця нез’ясованим патогенез нормогонадтропної аменореї, у зв'язку з чим немає й чітко розроблених методів лікування [40, 48, 114, 142, 238, 245].

У формуванні і деградації з'єднувальнотканинних компонентів різних органів провідну роль відводять естрогену [9, 99, 112, 141, 170]. Гіпоестрогенія, що виникає у дівчат з порушеннями менструального циклу, є однією з ланок патогенезу захворювань серцево-судинної системи [50, 238]. Відмічено, що для дівчат з вторинною аменореєю характерні порушення внутрішньосерцевої гемодинаміки [17]. Своєчасна корекція гормонального фону і дозоване фізичне навантаження дозволяють уникнути прогресу дегенеративних змін клапанного апарату серця і його порожнин, запобігти можливим майбутнім гестаційним ускладненням [17, 99, 112, 225, 308].

У когортному дослідженні дівчат-підлітків Північної Фінляндії у віці 15-16 років 29% вказали на порушення менструального циклу за

типом олігоменореї, лабораторні показники у них характеризувалися підвищенням концентрації тестостерона і тригліцеридів при зниженні ліпопротеїдів високої щільності, порівняно з дівчатами з регулярним менструальним циклом, несприятливий ліпідний профіль асоціювався з більш високим рівнем андрогенів [279]. Таким чином, порушення менструальної функції в підлітковому віці є маркером гіперандрогенії і може бути раннім чинником ризику розвитку синдрому полікістозу яєчників (СПКЯ) в дорослому віці, що узгоджується з даними більшості сучасних авторів [2, 148, 161, 207].

Пізній початок менархе є чинником ризику для багатьох захворювань геніталій, але вдалося знайти тільки одну публікацію, в якій авторами встановлений зв'язок між пізнім віком початку менархе і репродуктивною функцією. За результатами великого когортного дослідження данські учені визначили підвищений ризик зниження фертильності (1,17) і безпліддя (1,18) у жінок з початком менархе після 15 років, порівняно з групою жінок, у яких менструації розпочалися до 13 років (1,09) [219].

За даними різних авторів, частота дисменореї у дівчат коливається від 43 до 90% і у кожної другої стає причиною втрати працездатності, пропусків занять, уроків фізкультури, вона є найбільш поширеною формою порушення менструального циклу у дівчат юного віку [25, 39, 239, 251]. У структурі передменструального синдрому у них переважають тривожно-дисфоричні розлади, які автори пояснюють станом хронічного психосоціального стресу, розумовою й емоційною напругою, зростаючим рівнем соціальної відповідальності [11, 149, 239]. Дослідження цитокінового профілю у дівчат-підлітків підтверджує прямий зв'язок тяжкості дисменореї і хронічного запалення. Встановлено, що сироваткові інтерлейкіни ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-8 і ІЛ-10 підвищені у жінок із симптомами передменструального синдрому

[108, 111, 180, 266, 275, 303]. У лікуванні дисменореї встановлений позитивний ефект від використання комбінованих оральних контрацептивів (КОК) [22, 96, 129, 191, 204, 251].

У дослідженнях інших авторів найбільш частими порушеннями менструальної функції у підлітків відмічено маткові кровотечі, укорочення циклу і тривалі менструальні виділення. Дисменорея, первинна і вторинна аменорея зустрічаються рідше. У підлітків з порушеннями менструальної функції часто діагностується СПКЯ [57, 84, 156, 173, 190, 232, 270, 299]. У дослідженні S. Nasir та співавторів (2021) підкреслено, що порушення менструального циклу в підлітковому віці пов'язано, в більшості випадків, з дисфункіцєю щитовидної залози, її аномальній профіль може бути причиною порушень репродуктивного здоров'я, спричинити безпліддя у майбутньому [268]. Автори наводять дані обстеження 168 безплідних жінок з порушеннями функції щитовидної залози, з яких 134 (79,76%) мали еутиреоїдний, 31 (18,45%) гіпертиреоїдний і лише 3 (1,78%) пацієнтів мали гіпотиреоїдний профіль, з них нерегулярні менструальні цикли були виявлені у 10 із 31 (32,25%) гіпертиреоїдної залози, у 2 із 3 (66,66%) гіпотиреоїдної та у 21 із 134 (15,67%) еутироїдних пацієнток. Ряд авторів вважають найпоширенішою причиною порушення менструального циклу у дівчат-підлітків незрілість гіпоталамічної осі яєчників гіпофіза, хоча в деяких випадках можуть виникати ендокринні порушення, а саме дисфункція щитовидної залози та гіперандрогенія, що вимагає подальшої оцінки [283, 319]. Маткові кровотечі рідко виникають з початком менархе, частіше – через 6-18 місяців після першої менструації, і складають 50% звернень дівчат-підлітків до гінеколога. У роботах ряду авторів при дослідженні гормонального фону у дівчат-підлітків при зверненні до гінеколога з приводу маткових кровотеч відзначаються різні варіанти гіпофізарної активності, що

є проявом недосконалості регуляторних механізмів гіпофіз-яєчник і зниження чутливості яєчникових рецепторів. Маткові кровотечі пубертатного періоду можуть бути першими клінічними проявами гінекологічної патології, що формується, та істотно впливати на майбутню репродуктивну функцію [14, 23, 29, 34, 39, 83, 145].

Виявлений взаємозв'язок між виникненням маткових кровотеч в пубертатному періоді у дівчат, народжених від матерів з ускладненим перебігом вагітності у вигляді прееклампсії, плацентарної дисфункції і затримки росту плода, вказує на синдром ендотеліальної дисфункції в патогенезі маткових кровотеч [8, 51, 124, 212].

Існує припущення, що одним з компонентів патогенезу гіперпластичних процесів ендометрія і маткових кровотеч в пубертатному періоді є високий рівень інсуліноподібного чинника росту у поєднанні із зниженою продукцією судинно-ендотеліального чинника росту (СЕФР) й активацією гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи. У пацієнток з олігоменореєю і гіперандрогенною дисфункцією яєчників при підвищенні вмісту інсуліноподібного чинника росту збережена адекватна продукція СЕФР, що свідчить про збережений ангіогенний потенціал [16, 30, 32, 32, 102, 107, 117, 138, 203].

Виявлення високошвидкісного кровотоку на тлі пониження судинного опору і присутності в зонах підвищеної ехощільності ендометрія колірних локусів може бути прогностичним критерієм рецидиву маткової кровотечі пубертатного періоду [3, 81, 208].

З метою попередження маткових кровотеч пубертатного періоду виділяють групу дівчат-підлітків, які мають ризик тривалого збереження ановуляторних менструальних циклів. До них відносяться дівчата з настанням менархе після 13 років, що мають запальні захворювання органів малого тазу, порушення харчування, які пережили сильний психологічний стрес або знаходяться в ньому,

професійно займаються спортом впродовж перших років з менархе [145, 164, 324].

Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження встановило, що у жінок репродуктивного віку КОК, який містить естрадіолу валеріат/дієногест, є ефективним і безпечним в лікуванні аномальної маткової кровотечі [96, 204].

Одним з проявів дисфункції яєчників є формування кіст, що є показанням до проведення консервативної терапії [18, 97, 111]. Зустрічаються кісти яєчників і в період новонародженості. Ця рідкісна патологія зустрічається у 1:2500 новонароджених і впродовж першого півроку життя вони піддаються зворотному розвитку, але за наявності показань необхідно проводити хірургічне лікування [33, 242]. Як правило, хірургічне лікування ускладнених кіст яєчників в дитячому і підлітковому віці носить органозберігаючий характер малоінвазивним доступом [12, 26, 33, 48]. Після органозберігаючих методів оперативного лікування з приводу доброякісних утворень яєчників, окрім зниження фолікулярного пулу, відбувається зменшення максимальної систолічної і кінцевої діастолічної швидкості кровотоку зі збільшенням судинного опору [33, 147, 179, 197, 316].

Короткострокове дослідження гормонального профілю після проведення лазерного дрилінгу яєчників у пацієнток із СПКЯ встановило стійке зниження рівня антимюллерова гормону (АМГ), тестостерону і андростендінону [20, 97, 227, 232, 239,]. Отримані дані про використання естрадіолу валеріата/дієногеста як протирецидивної терапії у жінок, що перенесли хірургічне лікування кіст яєчників [33, 96].

Таким чином, у дівчат-підлітків з порушеннями менструальної функції спадковий анамнез обтяжений порушенням репродуктивної функції у матері, частими стресами і нервово-психічними розладами.

У структурі порушень менструальної функції переважають первинна олігоменорея і пубертатні кровотечі, які є предикторами формування гінекологічної патології.

1.2 Значення оваріального резерву в репродуктивному здоров'ї жінок

Під терміном «оваріальний резерв» мається на увазі функціональний резерв яєчників, який визначає здатність до розвитку здорового фолікула з повноцінною яйцеклітиною. Цей показник відбиває величину фолікулярного пулу яєчників і якість вміщених них ооцитів, визначає стан репродуктивної функції жінки і залежить від фізіологічних і патофізіологічних чинників [27, 247, 22].

При порівнянні дівчат з вторинною аменореєю і нормальним менструальним циклом важливими діагностичними критеріями оваріального резерву визнані концентрація АМГ у сироватці крові, число антральних фолікулів та об'єм яєчників при УЗД [4, 81, 91, 151, 227, 239]. Менш інформативними маркерами визнані рівень фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) та інгібин В, найнижча інформативність у лютеїнізуючого гормону (ЛГ) і естрадіолу (Е2) [27, 37, 40, 295]. Існує рівняння мультимодальної оцінки оваріального резерву, здатне визначити яєчниковий вік, яке включає визначення АМГ, ФСГ і естрадіолу, а також ультразвукові параметри антрального фолікула, об'єму яєчника й індексів васкуляризації [314].

У систематичному огляді S. Iliodromiti та співавторів (2018) вказано на кореляційну залежність між числом антральних фолікулів і концентрацією АМГ, який синтезується гранульозними клітинами на початку росту фолікулів до досягнення ними розмірів 8мм в діаметрі [232]. На підставі щоденного моніторингу АМГ впродовж менструального циклу L. Lafontaune та співавторами (2019) встановлено макси-

мальне підвищення концентрації на 2–7-й день менструального циклу, зменшення в середині циклу і подальше зростання в середині лютеїнової фази, при цьому мінімальні значення АМГ впродовж циклу не змінювалися [284].

При використанні 3D-УЗД з напівавтоматичним підрахунком фолікулів не встановлено значних відмінностей кількості малих антральних фолікулів (2-6 мм) в різні фази менструального циклу, при цьому відмічено незначне, але значиме (p=0,041) збільшення концентрації АМГ в сироватці крові в лютеїнову фазу, яке, можливо, пов'язане з новим набором преантральних фолікулів, не ідентифікованих по УЗД [81, 192]. Таким чином, автори дійшли висновку, що оцінювати оваріальний резерв можна незалежно від фази менструального циклу.

Концентрація АМГ в сироватці крові в дитячому і підлітковому віці практично не має виражених коливань. Негативна кореляція АМГ-ФСГ в пубертатному періоді дівчини підтверджує, що АМГ є кількісним маркером фолікулів в яєчнику [15, 97, 221]. При вивченні циркадного ритму секреції АМГ у жінок репродуктивного віку не виявлено статистично значимих коливань протягом доби. Також не виявлено будь-яких кореляцій з ФСГ, прогестероном та естрадіолом, але виявлена значна пряма кореляція з ЛГ [185].

Концентрація АМГ з віком поступово знижується, що дозволяє прогнозувати час настання менопаузи, визначення концентрації АМГ на скринінговому обстеженні пацієнток репродуктивного віку дозволяє запланувати свою дітородну функцію, а при низьких показниках не відкладати її [15, 193, 307]. Сироваткова концентрація АМГ є інформативним показником ушкодження яєчника, але залишається неясним, чи є збільшення АМГ наслідком або причиною порушеного фолікулогенезу [307].

В першу чергу до фізіологічних чинників, що визначають оваріальний резерв, відноситься кількість примордіальних фолікулів в яєчниках дівчини до менархе. Інший фізіологічний чинник – це вік жінки. З кожним менструальним циклом загальна кількість фолікулів зменшується і при їх зникненні настає менопауза [15, 193, 247].

У літературі широко обговорюється і доведена роль різних чинників, що знижують фолікулярний резерв яєчників: генетична схильність, ускладнений антенатальний період, оперативні втручання на яєчнику, інфекції, соматична патологія і шкідливі звички [33, 168, 200, 253, 299]. Проте, ці ж самі чинники зустрічаються у здорових дівчат, а у 22% дівчат з пониженим оваріальним резервом причин не встановлено. Вивчення сприяючих чинників зниження оваріального резерву дозволяє розрахувати прогностичні коефіцієнти, сформувати групи ризику і запланувати репродуктивну поведінку конкретної дівчини, у тому числі й з порушенням менструальної функції [37, 273].

До зниження оваріального резерву можуть приводити різні структурні і чисельні хромосомні аберації. Класичним прикладом первинної яєчникової недостатності є природжена дисгенезія гонад, яка зазвичай пов'язана з синдромом Шерешевського-Тернера, а також мутації або мінливість в конкретних генах, наприклад, кількість повторів CGG в гені FMR1 [52, 217].

Дослідження АМГ в препубертатному віці не виявило відмінностей між недоношеними дівчатками і тими, які народилися з нормальною масою тіла, що вказує на відсутність впливу низької маси тіла при народженні дівчинки на її фолікулярний пул, також не виявлено впливи на рівень АМГ при лікуванні гормоном росту [113, 249].

Данські учені встановили зворотний зв'язок між віком менархе і внутрішньоутробним впливом компонентів сигаретного диму. За

даними A. Ernst та співавторів (2018), у дівчат від матерів, які впродовж першого триместру вагітності викурювали більше десяти цигарок, менархе було на 6,5 місяців раніше, ніж у дівчат некурящих матерів [200]. У роботах норвезьких учених відмічено, що у жінок, які палять і проходили лікування безпліддя за допомогою екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), відзначається зниження оваріального резерву і зменшення кількості вагітностей, що настали, в порівнянні з некурящими [182, 206], що узгоджується з дослідженнями вітчизняних фахівців [33, 98, 134].

Аналіз існуючих даних у світовій літературі доводить, що пухлини і пухлиноподібні утворення яєчників, особливо ендометріоїдні кісти, та їх подальше хірургічне лікування значною мірою знижують показники оваріального резерву [12, 187, 281]. Існує й інша думка відносно безпеки хірургічного лікування ендометріоїдних кіст яєчника. Проведений мета-аналіз вказує на те, що оперативне лікування ендометріозу яєчників не впливає на оваріальний резерв, якщо оцінювати за число антральних фолікулів, а не за концентрацією АМГ [48, 267]. Для можливості подальшої реалізації фертильної функції у жінок репродуктивного віку, на думку деяких авторів, більше щадними у виконанні органозберігаючих операцій є лапаротомічний доступ і монополярна хірургія, ушивання тканини яєчника при апоплексії є прийнятнішим методом гемостазу у збереженні оваріального резерву в порівнянні з біполярною коагуляцією [12, 118, 158, 316]. Також є дані щодо використання гемостатичних герметиків при операціях на яєчниках, які забезпечують додаткову перевагу у збереженні оваріального резерву в порівнянні з біполярною коагуляцією [33, 302].

Оваріальний резерв також залежить від об'єму перенесеної раніше операції, навіть якщо вона виконана не на яєчниках. Перед-

бачається, що зниження функції яєчника після операції тубектомії зумовлене зниженням оваріального кровотоку [12, 27, 211].

Опубліковані дані про зниження концентрації АМГ у дівчат з діагностованим раком (лейкоз, лімфома тощо) до початку лікування. Концентрація АМГ корелювала із загальним станом дівчат, у зв'язку з чим припустимо, що крім кількості антральних фолікулів на секрецію АМГ можуть впливати інші чинники [26, 33, 194]. Також встановлено зменшення об'ємів матки й яєчників і збільшення пульсаційного індексу в маткових артеріях у пацієнток, що отримали протипухлинну терапію в дитячому віці [12, 179].

Є дані, що вказують на відсутність впливу КОК на оваріальний резерв. Проведені дослідження через рік після початку використання КОК встановили пригнічення гонадотропної функції гіпофіза і розвиток фолікула діаметром більше 6 мм, при цьому вплив на число малих антральних фолікулів і рівень сироваткового АМГ не виявлено.

Дівчата 15-17 років з порушеним ритмом менструацій і нормативними значеннями концентрації АМГ в сироватці крові мають сприятливий клінічний прогноз після проведеного лікування. У дівчат з концентрацією АМГ, що перевищує нормативні показники, при подальшому поглибленому обстеженні виявлені клініко-гормональні й біохімічні ознаки формування СПКЯ без інсулінорезистентності [84, 94, 135, 232, 325]. Виявлено значне збільшення концентрації АМГ у дівчат із СПКЯ, який позитивно корелював з об'ємом яєчників і периферичним розташуванням фолікулів. На думку авторів, концентрація АМГ при СПКЯ не залежить від індексу маси тіла і його збільшення може свідчити про ранній прояв захворювання [57, 196, 273], проте, якщо перерахувати концентрацію АМГ на кількість фолікулів діаметром 3-10 мм, то з розрахунку на один фолікул вона буде меншою за норму [183, 209].

Визначені порогові значення для нормального об'єму яєчника (менше 10 $см^3$), числа антральних фолікулів (менше 10) і пульсаційний індекс в артеріях строми яєчника (більше 1,2). Мультифолікулярна будова яєчників характерна для пубертатного періоду і відрізняється від СПКЯ невеликим числом фолікулів діаметром 4-10 мм, розташованих по усьому яєчнику. Пульсаційний індекс в артеріях строми яєчника запропонований як додатковий допплерографічний критерій в диференційній діагностиці СПКЯ і мультифолікулярних яєчників. Вивчення об'ємного кровотоку за допомогою енергетичної допплерографії дозволило встановити зниження опору потоку в судинах строми яєчника у пацієнток із СПКЯ в порівнянні із здоровими [3, 101, 179, 197].

В результаті проведеного аналізу встановлено, що використання показника АМГ як альтернативи УЗД в діагностиці СПКЯ має високу чутливість і специфічність, а також може використовуватися в контролі лікування безпліддя. На думку інших авторів, при високій концентрації АМГ в сироватці крові чутливість методу діагностики СПКЯ знижується. Враховуючи наявність прямої кореляційної залежності між показниками АМГ і ЛГ, обидва ці показники запропоновані в якості диференційної діагностики СПКЯ і мультифолікулярної трансформації яєчників по УЗД без клінічних симптомів СПКЯ [30, 84, 134, 232, 243].

У своїй роботі японські дослідники S. Konishi та співавтори (2020) виявили значне зниження концентрації АМГ у молодих жінок з вираженими менструальними болями, але не змогли встановити патофізіологічний взаємозв'язок між АМГ і тяжкістю дисменореї [239].

При дослідженні оваріального резерву у жінок з функціональним безпліддям учені виявили нормальні показники у пацієнток з без-

пліддям неясного ґенезу, підвищені у жінок із СПКЯ, а за наявності малих форм зовнішнього генітального ендометріозу – тенденцію до зниження параметрів оваріального резерву. Рівень естрадіолу в периферичній крові корелює з числом преовуляторних фолікулів і отриманих ооцитів в програмі ЕКЗ, але значення естрадіолу і прогестерону у фолікулярній рідині не мають кореляції з показниками в периферичній крові і не можуть об'єктивно відбивати число і якість отриманих ооцитів. Дослідження АМГ показало його зниження в преовуляторний період індукованого циклу в порівнянні з початковим в понад 1,5 разів. Базальний рівень АМГ прямо пропорційно корелює з числом отриманих ооцитів, концентрація АМГ у фолікулярній рідині значно нижче при отриманні малого числа ооцитов (менше 5), але немає достовірних відмінностей в рівнях АМГ при отриманні 5-15 і більше 15 ооцитів [5, 15, 33, 320].

Нездатність адекватно реагувати на стимуляцію суперовуляції з утворенням достатньої кількості фолікулів викликає «бідну» оваріальну відповідь, яка може розвиватися на тлі зниженого або нормального оваріального резерву. Передбачуваним патогенетичним чинником можуть бути різні аутоімунні порушення [7, 175, 177]. У жінок з «бідною» оваріальною відповіддю відзначається більш коротка довжина менструального циклу і тривалість менструальних виділень, порушення менструальної функції в пубертатному періоді, у більшості з них визначається високий рівень ФСГ і низький АМГ, що свідчить про зниження оваріального резерву, у 20% жінок з передчасною недостатністю яєчників виявлені антиоваріальні антитіла (АОА) [42, 100, 280]. Також у жінок з безпліддям частіше визначаються антитіла до хоріонічного гонадотропіну (ХГ) і прогестерону, що, можливо, є одним з чинників порушення імплантації та раннього ембріогенезу в матці [39, 105, 146, 321]. На підставі аналізу більш ніж

120 тисяч вагітностей, що настали в результаті ЕКЗ, S. Sunkara та співавтори (2021) встановили, що «бідна» оваріальна відповідь і ризик викидня знаходяться в тісній залежності [306].

Таким чином, фертильна функція жінки багато в чому залежить від її оваріального резерву. На стан оваріального резерву впливають різні фізіологічні і патологічні чинники: вік жінки, інфекційні захворювання і оперативні втручання на яєчниках. Оцінка оваріального резерву заснована на ультразвукових параметрах яєчників і дослідженні концентрації АМГ, що може використовуватися в плануванні репродуктивної поведінки. У вітчизняній і зарубіжній літературі є достатньо публікацій щодо оваріального резерву в жінок із СПКЯ. Публікації про стан оваріального резерву у жінок, що мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді, нечисленні.

1.3 Вплив інтерлейкінів, ангіогенних чинників і гемодинаміки на функцію яєчників

За визначенням K. Spanel-Borowski (2019), процес овуляції характеризується пораненням тканини і порівнюється з асептичним запаленням [304]. У контролі яєчникових функцій важливу роль відіграють цитокіни – чинник некрозу пухлини, інтерлейкіни, активін, інгібін, чинники росту і диференціювання [58, 136, 202, 282]. Існує припущення, що з їх допомогою можна прогнозувати, діагностувати і лікувати різні яєчникові розлади [87, 222, 300]. Експериментальні дані вказують на участь інтерлейкінів в регуляції функції яєчників [153, 301].

Концентрація різних інтерлейкінів у фолікулярній рідині впродовж менструального циклу має виражені коливання [153, 175, 282]. Встановлено, що ІЛ-8 разом з СЕФР може брати участь в індукції ангіогенезу під час формування жовтого тіла [30, 266]. Експериментен-

тальний аналіз показав, що дія ІЛ-6 на культуру лютеїнових клітин призвела до пригнічення секреції прогестерону й естрадіолу, а ІЛ-4 істотно не пригнічує секрецію прогестерону, але інгібує естрадіол [111, 173, 286]. У вивченій літературі немає чітких даних про взаємовідношення ІЛ-10 та ендокринного стану, але існує думка про значну роль цього цитокіну у перебігу вагітності, його концентрація в сироватці крові у пацієнток з репродуктивною недостатністю перевищувала контрольні значення, при цьому рівень ІЛ-6 не мав значимих відмінностей [153, 173, 254, 275, 291, 326].

Як зазначено в дослідженні І. В. Бачинської (2018), аутоімунні антитіла при дисфункції щитовидної залози наявні майже у половини пацієнток із порушеннями менструального циклу [6], а у 44,3% дівчат-підлітків з первиною олігоменореєю, за даними Н. О. Удовікової (2019), виявлено підвищений рівень АОА [146]. У літературі зустрічаються дані щодо пацієнток з нормальним рівнем АОА, в яких аутоімунний оофорит поєднувався з високою частотою захворюваності щитовидної залози, хронічним тонзилітом й іншою аутоімунною патологією [54, 175, 241].

У ряді досліджень є підтвердження ознак активації гіпофізарно-адреналової вісі при ожирінні і порушенні тиреоїдного статусу у вигляді явищ гіпотиреозу, а також участі адипокінів у ґенезі нормогонадотропної гіпофункції яєчників у підлітків з олігоменореєю [150, 155, 233, 236, 310, 311]. Асоціація між ожирінням, гіперандрогенізмом та метаболічними ризиками виявляється вже в підлітковому віці, що посилює важливість відзначати порушення менструального циклу на ранній стадії [46, 150, 166, 184, 210, 216, 225, 278]. Дисфункція щитовидної залози є важливою причинною етіологією порушень маткових кровотеч та порушень менструального циклу [137, 143, 216]. M. M. Laddad та співавтори (2019) підкреслюють, що оцінку функції

щитовидної залози слід проводити у всіх пацієнтів з порушеннями менструального циклу та кровотечами з матки [241]. У своєму дослідженні вони вказують, що у пацієнток з порушеннями менструального циклу у 40% були захворювання щитовидної залози, при яких субклінічний гіпотиреоз переважав у 22%, явний гіпотиреоз у 14% та явний гіпертиреоз у 5% жінок, при цьому аутоімунні антитіла щитовидної залози були присутні у 40% пацієнтів.

Багато авторів указують на роль поєднаної аутоімунної патології у формуванні оваріальної недостатності – низькі показники АМГ і високий рівень сироваткових АОА: у дівчат з вторинною аменореєю виявлено підвищення титру АОА, інгібіну В і зниження концентрації АМГ; при аутоіммунній гіпофункції яєчників відбувається вибіркове ураження theca interna, а гранульозні клітини, які синтезують інгібін В, залишаються інтактними [27, 28, 152, 154, 163, 241]. За іншими даними, аутоімунний оофорит характеризується наявністю мононуклеарного інфільтрату без лімфоцитарної інфільтрації в тека-клітинах з ранньої стадії фолікулогенезу [60, 296]. Імовірно, інгібітори полімерази-1 мають терапевтичну дію при аутоімунній патології яєчників і запаленнях, коли потрібна ефективна апоптична елімінація аутоагресивних клітин імунної системи [30, 56, 127].

Значне зниження оваріального резерву відбувається в результаті перенесеного запального процесу в придатках матки. Більш низькі показники оваріального резерву відмічені у жінок раннього репродуктивного віку після перенесеного епізоду загострення хронічного запального захворювання, порівняно з пацієнтками після першого епізоду гострого сальпінгіту і оофориту. Після загострення хронічного запального процесу в яєчниках зафіксовано підвищення рівня АОА [164]. Оперативне втручання на органах малого тазу також супроводжується незначним підвищенням АОА [175, 316]. У жінок

з безпліддям значно частіше виявляються антитіла до гонадотропних і стероїдних гормонів в сироватці крові і фолікулярній рідині, ніж у фертильних жінок [105].

Цікавим і до кінця невивченим є питання про роль природних аутоантитіл. Природними аутоантитілами називають імуноглобуліни, які секретуються в крові за відсутності зовнішньої антигенної стимуляції. Найцікавішим і таким, що часто виявляється в організмі, є вид природних аутоантитіл до цитокінів, які визнані важливими біологічно активними речовинами, що регулюють імунну відповідь. Методика їх визначення у біологічних рідинах трудомістка і доки не обрано загальний метод, який дозволить порівнювати результати [136].

Існує думка, що у дівчат-підлітків, що народилися із затримкою росту, відзначається функціональна фолікулярна недостатність. При УЗД у таких дівчат виявлено достовірне зниження кількості і діаметру фолікулів, збільшення довжини шийки матки по відношенню до тіла матки і зниження М-еха, при динамічному УЗД частіше реєструються ановуляторні менструальні цикли з атрезією фолікулів. При допплерографічному дослідженні реєструється монотонний характер оваріального кровотоку впродовж менструального циклу. У дівчат, що народилися з нормальною масою тіла, відзначається тенденція до зниження судинного опору і поліпшення кровотоку в яєчнику в другу фазу менструального циклу, що пояснюється збільшенням не лише новоутворених, але й функціонуючих капілярів [3, 35, 38, 91].

При вивченні особливостей кровотоку у дівчат-підлітків з первинною олігоменореєю індекси судинного опору в яєчниковій артерії не мали відмінностей від аналогічних у дівчат-підлітків з правильним ритмом менструацій, що свідчить про адекватне кровопостачання яєчників у фолікулінову фазу. У дівчат-підлітків з правильним ритмом

менструацій відбувається зниження показників судинного опору в лютеїнову фазу. У дівчат з олігоменореєю достовірної циклічної зміни індексів судинного опору не виявлено [147].

Динаміка змін допплерографічних параметрів в судинах по периферії преовуляторного фолікула може слугувати критерієм для оцінки росту, дозрівання фолікула і його овуляції. Індекси судинного опору перифолікулярних артерій овулюючого яєчника поступово знижуються до преовуляторного періоду. Максимальна систолічна швидкість кровотоку перед овуляцією може зростати, це зумовлено підвищенням рівня ЛГ. Для СПКЯ характерні гіперваскуляризація строми, висока максимальна артеріальна швидкість і монотонність показників резистентності впродовж усього циклу [3, 59, 270].

Аналіз сучасної літератури, проведений М. Н. Пироговою із співавторами (2014), свідчить про те, що СЕФР і його рецептори відіграють важливу роль в циклічних змінах яєчників, експресія цього чинника в яєчнику більшою мірою залежить від ЛГ [126]. Стимулюючи ангіогенез, васкулогенез і збільшуючи проникність судинної стінки, СЕФР і його рецептори забезпечують нормальний фолікулогенез, утворення і розвиток жовтого тіла [126, 203]. Концентрація СЕФР в сироватці крові є індикатором патологічного фолікулогенеза у жінок з різними формами безпліддя [30, 203].

У фолікулах яєчника і в жовтому тілі утворюється декілька ангіогенних чинників. Першочерговее значення ангіогенезу в яєчнику надається СЕФР. Експресія СЕФР у фолікулі залежить від його розміру, інгібування цього чинника призводить до уповільнення ангіогенезу і супроводжується відсутністю зрілих антральних фолікулів. Висока експресія СЕФР на початку лютеїнової фази має важливе значення для розвитку капілярної мережі з високою щільністю в жовтому тілі і підвищення судинної проникності в середині фази. Як

вважають, з настанням вагітності СЕФР дуже важливий для збереження функції жовтого тіла. Достеменно вивчивши роль СЕФР, можна буде зрозуміти феномен лютеїнової недостатності, а маніпулюючи ангіогенезом – лікувати безпліддя або контролювати народжуваність [234].

Кореляційна залежність між показниками яєчникової гемодинаміки і ангіогенними чинниками росту свідчать про участь СЕФР у формуванні преовуляторного фолікула [208]. Посилення експресії СЕФР призводить до збільшення індексів васкуляризації при СПКЯ. Після хірургічного лікування концентрація СЕФР в сироватці крові та індекси васкуляризації знижуються [197]. В експерименті, описаному T. M. Hazzard та співавторами (2022), встановлено, що введення СЕФР-Р1 у фолікул призводило до ановуляції або до формування жовтого тіла з пониженою секрецією прогестерону [226].

Таким чином, дані літератури вказують, що окрім гонадотропних гормонів гіпофіза в нормальному функціонуванні яєчників важливе значення мають цитокіни, у тому числі інтерлейкіни й ангіогенні чинники росту. На формування повноцінного преовуляторного фолікула і жовтого тіла в яєчнику впливає мікроциркуляція в яєчниковій тканині, стан якої залежить від активності ангіогенної системи, представленої СЕФР і його рецепторами.

1.4 Чинники, що впливають на стан ендометрія в період передбачуваного «вікна імплантації»

Певний інтерес представляють дані, опубліковані J. Verguts та співавторами (2018): за їхнім припущенням пропорції матки (відношення довжини до ширини) відповідають класичній «золотій пропорції» (1,618). «Золота пропорція», відома також як «золотий

переріз» або «золота середина», історично використовувалася в архітектурі і мистецтві: об'єкти, засновані на цьому співвідношенні, сприймалися красивішими; виявлено, що деякі структури в анатомії людини відповідають класичному «золотому перерізу», наприклад, в рисах обличчя й анатомічній будові серця. Ученими встановлено, що з віком матка стає круглішою і відношення довжина/ширина матки убуває від 1,857 до 1,452. «Золота пропорція» (1,618) частіше відмічена у віці 21 року, оптимального для реалізації репродуктивної функції [315].

Успішна імплантація бластоцисти в порожнині матки можлива при узгодженості за часом її розвитку з готовністю ендометрія. Ендометрій готовий прийняти бластоцисту впродовж короткого періоду часу – «вікна імплантації», яке настає через 8-10 днів після овуляції, що відповідає 21-24 дню менструального циклу [128, 134, 321]. У дослідженні M. M. Laddad та співавторів (2019) відмічено, що під час відбору проб ендометрія у пацієнток з гіпотиреозом та порушенням менструальної функції в пубертатному періоді зареєстровано, в основному, проліферативний ендометрій (42,85%), тоді як у жінок з гіпертиреозом – атрофічний (60%) ендометрій [241].

Прогестерон є ключовим гормоном, який індукує експресію численних генів строми й епітелію залоз в ендометрії впродовж секреторної фази циклу і вагітності. Прогестерон потрібний для адекватної прегравідарної трансформації ендометрія, успішної імплантації ембріона та його подальшого розвитку. Зниження кількості і тривалості секреції прогестерону жовтим тілом призводить до недостатності лютеїнової фази і невдач імплантації [98, 141, 231, 295].

Рецептивність ендометрія – здатність слизової оболонки матки до підвищення ефективності процесу імплантації ембріона. Нині виділяють два типи естрогенових рецепторів (ER) – ER-α і ER-β, і дві

ізоформ прогестеронових рецепторів (ПР) – ПР-А і ПР-В. ЕР і ПР виявляються як в епітеліальних, так і в стромальних клітинах ендометрія. Впродовж нормального менструального циклу їх вміст зазнає закономірних коливань: рівень ЕР значно підвищується в пізню стадію фази проліферації, досягає піку в середині циклу і поступово знижується впродовж секреторної фази, рівень ПР стає максимальним в ранню стадію фази секреції [85, 128, 139]. Дві ізоформи ЕР по-різному беруть участь в регуляції клітинної проліферації: ЕР-α проявляється проліферативною дією, Ер-β – антипроліферативною, при гіперплазії ендометрія з атипією експресія ЕР і ПР значно нижча, ніж при безладній проліферації і простій гіперплазії без атипії [85, 128, 117, 132].

На ультрамікроскопічному рівні зміни в клітинах ендометрія в період «вікна імплантації» супроводжуються формуванням піноподій – мікроскопічних виростів на поверхні епітеліальних клітин. Встановлено, що піноподії з'являються з середини фази секреції і в місці їх утворення відбуваються сигнальні взаємодії між ендометрієм і ембріоном. Припускають, що основні рецептори для прикріплення бластоцисти знаходяться на поверхні піноподій [165, 321, 327].

Доведено, що при зовнішньому генітальному ендометріозі відбувається зниження кількості піноподій і дисбаланс гормональних рецепторів в період «вікна імплантації». У поверхневому епітелії ендометрія, в залозах і в стромі відбувається більш висока експресія ЕР-α і знижується рівень маркерів рецептивності ендометрія: лейкемія-інгібуючого чинника (LIF), гликоделину А й інтегринів, що може бути однією з причин безпліддя при зовнішньому генітальному ендометріозі [10, 49, 156, 262, 321]. Проте, в дослідженнях M. Mikołajczyk та співавторів (2017) не виявлено кореляційної залежності між утворенням піноподій та експресією LIF в періоді імплантації у

пацієнток з безпліддям [264], а в дослідженні B. Xu та співавторів (2019) не виявлено достовірних відмінностей в морфології і поширенні піноподій, експресії LIF й інтегрина-β у периімплантаційний період у пацієнток з нез'ясовним невиношуванням вагітності та у здорових жінок [322].

У ряді досліджень відмічена більш висока експресія ЕР у пацієнток з трубно-перитонеальним безпліддям, експресія ПР у цих пацієнток нижча, ніж у жінок з носійством генів спадкових тромбофілій і невдалими спробами ЕКЗ в анамнезі [134]. Дисбаланс в експресії рецепторів у пацієнток з трубно-перитонеальним безпліддям і невдачами ЕКЗ обумовлений, мабуть, наявністю запальних елементів в ендометрії, підтверджених морфологічно [10, 45]. Вплив інфекційного чинника на рецептивність ендометрія підтверджується й іншими авторами [33, 108, 287, 289]. Крім того, низька експресія ПР виявлена Н. Н. Штелем та співавторами (2017) у 92% пацієнток з гострою плацентарною дисфункцією в анамнезі, вік менархе у цих жінок склав 13,3 року із затяжним періодом становлення регулярного ритму менструації більше двох років у 20%, у 48% пацієнток в анамнезі проводилося оперативне лікування функціональних кіст яєчників [162].

Зустрічаються дані, що у жінок в стимульованому циклі ЕКЗ відбувається випередження розвитку ендометрія. В день аспірації ооцитів у більшості пацієнток спостерігається секреторна трансформація ендометрія із зрілими піноподіями, помірною експресією ПР в залозах і стромі та ранньою експресією LIF в стромі ендометрія, що співставно з ендометрієм в періоді передбачуваного «вікна імплантації» [132, 321]. Подібне випередження розвитку ендометрія пояснюється підвищеною концентрацією сироваткового прогестерону й описане C. Venetis та співавторами (2017) як феномен «передчасної

лютеїнізації» [313]. Тривале підвищення концентрації прогестерону сприяє передчасному дозріванню ендометрія і закриттю «вікна імплантації» [141, 231], що можливо, згідно даних E. Labarta та співавторів (2021), за рахунок зміни експресії деяких генів в ендометрії, що регулюють процеси імунної системи і клітинної адгезії [240].

Окрім загальновідомої ендокринної регуляції процесів імплантації гормонами яєчників, існують додаткові паракринні механізми, що виконують важливу роль в процесах взаємодії ембріона і матки [128, 134]. Важлива роль належить ферментам, що регулюють процеси міграції трофобласта [230, 235].

Чинники росту і цитокіни представлені різними білками і пептидами, які залучені в пара- і аутокринну регуляцію клітинних взаємодій, більшість з них виробляються епітеліальними клітинами, макрофагами і лімфоцитами [128]. Ендометрій є постійно оновлюваною тканиною і ключову роль в цьому відіграють процеси ангіогенезу [120, 246].

При огляді бази даних A. R. Lemons і R. K. Naz (2017) визначили 76 різних чинників (цитокіни, хемокіни, чинники росту й інші), які згруповані в п'ять категорій залежно від участі в етапі формування вагітності: початок ембріогенезу, розвиток бластоцисти, імплантація, сприйнятливість матки і децидуалізація, імунна регуляція. Найбільш значимими виділені три чинники: ХГ, LIF і чинник преімплантаційний [250].

Під дією прогестерону в ендометрії відбувається активація синтезу імунокомпетентними клітинами ряду цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-10, ІЛ-17, LIF) з переважанням протизапальних цитокінів і Т-регуляторних клітин, що сприятливо впливає на процес імплантації і подальший розвиток вагітності [58, 153, 199, 244, 275, 276, 292]. Прогестерон регулює в ендометрії секрецію глікоделіна, який у висо-

ких концентраціях викликає домінування Т-хелперів 2 типу й інгібує материнську імунну систему проти антигенів плода. Глікоделін-А знижує експресію рецепторів до ІЛ-2 на поверхні Т-лімфоцитів, що гальмує їх проліферацію і дозрівання в цитотоксичні Т-клітини [302, 303].

Опубліковані дані про низький вміст Т-регуляторних клітин в периферичній крові й ендометрії у жінок з безпліддям неясного ґенезу і порушенням менструальної функції в пубертатному періоді, що дозволяє розглядати дефіцит $CD4^{+}CD25^{+}CD127$-клітин як діагностичний біомаркер імунологічної форми безпліддя [224]. У жінок з безпліддям кількість Т-клітин менше і в динаміці циклу не міняється, що, на думку авторів, знижує рецептивність ендометрія в період «вікна імплантації» [132, 224]. На думку S. Schwede та співавторів (2018), збільшення числа Т-регуляторних клітин та їх адекватна взаємодія з іншими популяціями лімфоцитів може бути одним з механізмів нормальної інвазії трофобласту [292]. Проведення аллоімунізації лімфоцитами партнера для профілактики і лікування невиношування вагітності супроводжується підвищенням змісту $CD4^{+}CD25^{+}$-клітин периферичної крові [323].

Низька експресія СЕФР-Р1 залізистим епітелієм ендометрія в період «вікна імплантації» у жінок з ідіопатичним безпліддям і групою жінок, у яких вагітність не настала в циклі, який передував ЕКЗ, свідчить про його істотну роль в процесі імплантації і є маркером імплантаційної здатності ендометрія [223, 226]. У схожому за дизайном дослідженні вітчизняні учені А. В. Чайка та співавтори (2011) також виявили збільшення експресії LIF в поверхневому епітелії і СЕФР-Р1 в стромі ендометрія під час «вікна імплантації» [156].

Рівень СЕФР в сироватці крові, отриманий під час пункції фолікулів, у жінок з різними формами безпліддя є індикатором

патологічного фолікулогенезу і запропонований в якості критерія прогнозування успішної імплантації. Більш високий рівень сироваткового СЕФР спостерігається у жінок з трубно-перитонеальним і чоловічим чинником безпліддя при несприятливому результаті імплантації. У жінок з ендокринною формою безпліддя рівень СЕФР перевищує референсні значення, що забезпечує імплантацію ембріона, але супроводжується ендотеліальною дисфункцією в ранні терміни [51, 134, 293]. У дослідженні Y. I. Orief (2019) негативний вплив надмірного рівня фолікулярного СЕФР на результати імплантації підтверджується кореляційними зв'язками [271].

Увагу багатьох вчених привертає дослідження функції LIF в ендометрії, де він продукується впродовж усього менструального циклу, і його ролі в процесах імплантації ембріона 156, 262, 298]. Встановлено, що концентрація цього цитокіну в цервікальному слизі корелює з експресією в ендометрії, його підвищення часто відображає запальний процес [33, 156, 287]. Є дані, що в процесі імплантації важливу роль відіграють природні Т-кілери, на функцію і проліферацію яких впливає ІЛ-15. За даними N. Mariee та співавторів (2020), концентрація ІЛ-15 в стромі ендометрія у пацієнток з невдалими спробами ЕКЗ була вищою, ніж в контрольній групі, і значимо корелювала з числом природних кілерів. При цьому концентрація LIF в ендометрії була нижчою, ніж в контролі, і не корелювала з Т-кілерами [258].

Додаткову інформацію про стан репродуктивної системи жінки дозволяє отримати допплерометричне дослідження кровотоку в артеріях матки. Багато авторів вважають, що допплерографія є досить об'єктивним методом для прогнозування настання вагітності при проведенні ЕКЗ, а також сприяє ефективнішому лікуванню різних патологічних станів [3, 101, 134, 179]. Встановлена достовірна нега-

тивна кореляційна залежність між індексом резистентності базальних артерій, пульсаційним індексом спіральних артерій і настанням вагітності в день введення тригера овуляції і за дві години до перенесення ембріона. Оцінка допплерографічних параметрів в спіральних артеріях має хорошу прогностичну цінність в настанні вагітності, але не завжди можлива, зважаючи на слабку і нестійку силу їх допплерівських сигналів [3, 208].

Найбільш інтенсивне кровопостачання матки відзначається при максимальній функціональній активності жовтого тіла, тобто у момент найбільш вірогідної імплантації. У ряду пацієнток з порушеним менструальним циклом в період «вікна імплантації» визначається стоншування ендометрія менше 7 мм, при якому виявлений високорезистентний кровотік в судинах матки і значне зниження візуалізації базальних і спіральних артерій. Високі індекси опору кровотоку в артеріях середнього калібру призводять до погіршення росту залізистого епітелію і зниження рівня СЕФР в ендометрії, що сприяє подальшому зниженню швидкості кровотоку і порушенню рецептивності ендометрія [10, 147, 165].

У світовій літературі існують суперечливі думки про системну продукцію СЕФР при аномальних маткових кровотечах у жінок репродуктивного віку. У дівчат з пубертатними кровотечами відмічено зниження концентрації СЕФР в сироватці крові, що проявляється порушенням фолікулогенеза, ановуляцією, відносною гіперестрогенією і призводить до неповноцінної проліферації і секреторної трансформації ендометрія [102, 141, 298, 322]. E. Elsheikh та співавтори (2014) у своїй роботі стверджують, що відмінності в системній продукції СЕФР у пацієнток з рясними менструаціями і жінками з нормальним менструальним циклом статистично незначимі [198]. Експериментальні дослідження вказують на підвищення експресії

СЕФР в ендометрії в результаті стану гіпоксії в перименструальний період, що є стимулом для місцевого ангіогенезу [30, 309].

Трьохвимірна ехографія і трьохвимірна допплерографія дозволяють оцінити стан субендометріальної зони і кровотоку в ній, що може прогнозувати ускладнення на стадії імплантації бластоцисти [81, 101, 169, 208].

Таким чином, здатність ендометрія до імплантації в період передбачуваного «вікна імплантації» залежить від багатьох чинників. Визначальними є гормони яєчників і рецепторний апарат ендометрія до них. Важливе значення має стан гемодинаміки в ендометрії і субендометріальній зоні, процеси ангіогенезу і стан імунної системи. Стан ендометрія в період передбачуваного «вікна імплантації» у жінок, що мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді, досконало не вивчено, що є обґрунтуванням до проведення наших досліджень.

1.5 Механізми формування плацентарної дисфункції

Ускладнення вагітності у жінок, що мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді, складають більше 70%, при цьому звертають на себе увагу високі показники загрозливого викидня і плацентарної дисфункції, порушення пологової діяльності [51, 263]. Однією з причин ускладнень під час вагітності і пологів є порушення плацентації з раннього гестаційного терміну [44, 103, 162, 260].

Для нормальної плацентації і розвитку плаценти в процесі гестації потрібна готовність ендометрія, яка визначається станом ендокринної регуляції гормонами яєчників, рецептивністю і апоптозом клітин ендометрія, кровотоком на рівні базальних і спіральних артерій матки. Неповноцінність передімплантації ендометрія є причиною порушення васкуло- й ангіогенезу у формуванні судинної мережі

плаценти. У регуляції ангіогенезу мають значення декілька механізмів, але ключовими є проангіогенні (судинно-ендотеліальний (СЕФР) і плацентарний (ПФР) чинники росту) і антиангіогенні (рецептори судинно-ендотеліального чинника росту СЕФР-Р1 і СЕФР-Р2) чинники, порушення рівноваги між якими призводить до розвитку патологічної плацентації і плацентарної дисфункції [104, 120, 174]. Імуногістоімічні дослідження ендометрія в різні фази менструального циклу показали збільшення експресії СЕФР-Р1, СЕФР-Р2 і трансформуючого чинника росту-β (ТФР-β), а також зниження СЕФР у жінок із звичним викиднем в анамнезі [30, 47, 246].

ТФР-β відіграє ключову роль в процесах проліферації, диференціювання клітин і адгезії в період імплантації. Діючи на епітеліальні клітини ендометрія, він здатний стимулювати синтез СЕФР, металопротеїнази, лейкемія інгібірувального чинника, а також знижує вироблення прозапального цитокіна ІЛ-6. Вважається, що ТФР-β здатний активувати або інгібірувати різні сигнальні шляхи і апоптоз, тим самим стимулюючи або пригнічуючи інвазію трофобласта [22, 173, 243, 326].

Морфогенез плацентації не є ізольованим процесом. У ворсинах, що розвиваються, відзначаються тісні епітеліально-стромально-судинні взаємодії, які залежать від мікрооточення ембріона. На початкових етапах розвитку плаценти спостерігається переважання нерозгалуженого ангіогенезу, який потім змінюється процесами розгалуженого ангіогенезу. На пізніх стадіях ангіогенезу макрофаги, фібробласти і гладком'язові клітини секретують антиангіогенні чинники, які гальмують міграцію і проліферацію ендотеліальних клітин, не знижуючи їх життєздатність. Зміна балансу цитокінів і ростових чинників в мікрооточенні ендотеліальних клітин лежить в основі патологічних порушень плацентації, у тому числі приростання плаценти [44, 58, 106, 120, 153, 222, 282].

Виявлено, що здатністю секретувати СЕФР володіють плацентарні макрофаги, на поверхні яких також виявлені рецептори СЕФР-Р1. Передбачається, що володіючи пара- і аутокринними властивостями, плацентарні макрофаги регулюють клітинну функцію ендотелію ворсин і трофобласту, спричинюючи як про-, так і антиангіогенний ефекти [30, 121, 226].

Вивчені особливості секреції про- і антиангіогенних чинників у першому триместрі вагітності в жінок із звичним викиднем в анамнезі. За результатами дослідження встановлений більш високий рівень СЕФР впродовж трьох хвиль інвазії хоріону у жінок з невиношуванням вагітності, що отримали прегравідарну підготовку гестагенами. Виявлена сильна пряма кореляційна залежність між концентрацією СЕФР і товщиною хоріону, концентрацією СЕФР-Р1 й утворенням ретрохоріальних гематом. При цьому концентрації ПФР і СЕФР-Р2 в сироватці крові не відрізнялися. Таким чином, стимулююча ангіогенез дія гестагенів зумовлює супрафізіологічну секрецію проангіогенного СЕФР, стримує високу секрецію антиангіогенного СЕФР-Р1 у формуванні повноцінної судинної мережі хоріону [104, 174, 226].

Існує припущення, що прееклампсія розвивається в результаті дефіциту прогестерону, який пригнічує індуковану гіпоксією продукцію чинника некрозу пухлини-α (ФНО-α), ІЛ-6, ІЛ-17 і СЕФР-Р1 [58, 237, 244, 326].

Під час вагітності відбувається активація системної запальної відповіді і пригнічення імунної реакції, які можуть призвести до спонтанних викиднів та ідіопатичного невиношування вагітності [160, 186, 248]. У дослідженні І Ю. Кузьминої (2016) відмічено, що для пацієнток із звичним невиношуванням вагітності в анамнезі характерним є зниження рівня протизапальних цитокінів на ранніх термінах

вагітності з подальшою протизапальною спрямованістю цитокінового спектру до кінця першого триместру [87].

У роботах S. Pereira (2021) і L. Kiprono (2019), навпаки, збільшення кількості прозапальних цитокінів (ФНО-α і ІЛ-17) виявлене на тлі високого рівня протизапальних цитокінів (ІЛ-4 та ІЛ-10) у вагітних жінок з синдромом втрати плода в анамнезі, що свідчить про порушення процесу перебудови імунної системи в бік імуносупресорних механізмів, що створює несприятливий фон для пролонгації вагітності [237, 275]. Отже, провівши оцінку цитокінового балансу в сироватці крові, особливо на етапі прегравідарної підготовки, можна своєчасно провести профілактику ускладнень вагітності та втрати плода [58, 160, 212].

Робота, проведена іншими вченими, показала, що у вагітних жінок, яким проводилася персоніфікована реабілітація після несприятливого результату попередньої вагітності і прегравідарної підготовка, відзначалися нижчі концентрації прозапальних цитокінів (ФНО-α, ІЛ-1, ІЛ-6) і високі концентрації ПФР, чим у жінок, що не пройшли прегравидарную підготовку. Персоніфіковане відновне лікування після несприятливого результату попередньої вагітності на етапі підготовки планованої вагітності дозволяє понизити частоту втрати плода в 1,8 рази, кількість ускладнень вагітності на 29% і збільшити частоту пролонгації вагітності вдвічі [58, 160, 173, 212, 326].

У експериментальних дослідженнях встановлено, що під впливом чинників, продукованих тканиною плаценти, при прееклампсії відбувається зниження секреції прозапального цитокіна ІЛ-8. Передбачається, що якщо аутокринні механізми цитокінової регуляції сприятимуть стабілізації судинного русла, то прееклампсія регресуватиме. Якщо відбуватиметься стимуляція вироблення прозапальних

цитокінів, зокрема ІЛ-8, який притягає лейкоцити і стимулює запальну реакцію в плаценті, то прееклампсія прогресуватиме, призводячи до декомпенсації плацентарної й органної недостатності [58, 244, 266].

Гістологічне дослідження показує, що при відносній незрілості плаценти в першому триместрі вагітності гестаційна перебудова спіральних артерій неповна (часткова) і супроводжується зниженням внутрішньосудинної інвазії цитотрофобласту. При патологічній незрілості плаценти гестаційна перебудова спіральних артерій виражена слабо або відсутня, що супроводжується зниженням як внутрішньосудинної, так і інтерстиціальної інвазії цитотрофобласту [44, 174]. Порушення інвазії трофобласту, зниження матково-плацентарного кровотоку та ішемія плаценти відіграють провідну роль в розвитку плацентарної дисфункції та прееклампсії [160, 244, 282].

Більше виражена експресія антиангіогенного чинника СЕФР-Р1 відзначається в структурах плаценти, що контактують з материнською кров'ю, в ендотеліальних клітинах судин ворсин ці зміни незначні. Передбачається, що подібні зміни лежать в основі переважання процесів розгалуженого ангіогенезу ворсин і порушення функціонування плаценти, будучи причиною порушень внутрішньоутробного розвитку плода [226].

Виявлена висока експресія СЕФР в усіх структурах ворсин плаценти жінок, які народили глибоконедоношених дітей і мали розлади менструальної функції в пубертатному періоді, у зв'язку з чим зроблений висновок, що посилення експресії СЕФР в ендотеліоцитах ворсин вказує на підвищений його транспорт в кровоносну систему плода, що призводить до підвищення проникності судин і розвитку крововиливів в органах недоношених новонароджених [100, 104, 174]. У матерів, що народили дітей зі значимими вадами серця, частіше з клапанними дефектами, встановлено статистично значиме зниження

сироваткового ПФР на 11-13 тижні вагітності, що вказує на порушення плацентарного ангіогенезу, але не пов'язане з порушенням плацентарного кровотоку і функцією плаценти [7, 30, 100, 140, 252].

У ранні терміни вагітності спіралевидні судини ремоделюються з судин невеликого діаметру з низьким кровотоком і високою резистентністю в судини більшого діаметру з посиленням кровотоку і низьким опором. Цей процес має вирішальне значення у формуванні плаценти і забезпеченні необхідного кровопостачання для плода, що розвивається. У цей процес залучені децидуальні натуральні кілери, які присутні в децидуальній тканині при інвазії трофобласту й експресують ПФР. Нормальна експресія ПФР сприяє апоптозу гладком'язових клітин судин, що супроводжується зниженням індексу резистентності в маткових артеріях. Зміна експресії ПФР й інших чинників призводить до порушення ремоделювання спіральних судин, що проявляється високим судинним опором і сприяє розвитку ускладнень вагітності [104, 162, 205, 317]. Дослідження індексів васкуляризації плацентарного ложа може бути використане для швидкої і надійної оцінки ризику ускладнень в першому триместрі вагітності [220].

M. J. Stout та співавторами (2018) запропонована модель прогнозування передчасних пологів при дослідженні PAPP-A в сироватці крові і допплерографічних параметрів маткової артерії в 11-14 тижнів вагітності [305].

Незважаючи на достовірні відмінності концентрації PAPP-A, β-ХГ і параметрів кровотоку в маткових артеріях в I триместрі вагітності, ці критерії мають низьку значущість в прогнозуванні затримки росту плода [253, 294]. Концентрація PAPP-A асоціюється з порушенням морфометрії плаценти у жінок з прееклампсією і затримкою росту плода [269].

При вивченні плацентарної дисфункції (ПД) зазвичай велика увага приділяється чинникам, що визначають поступлення до плаценти материнської крові. Адекватне постачання необхідних субстанцій до плода також залежить від ворсинчастого дерева самої плаценти. При порівнянні результатів УЗД, допплерографії матково-плацентарно-плодового кровотоку і кардіотокографії плода в оцінці міри зрілості і товщини плаценти достовірних відмінностей зазвичай не виявляється, тільки у жінок з переважанням недиференційованих проміжних ворсин виявляється достовірне зниження кровотоку в артерії пуповини [3, 101, 147, 179, 208].

Терміни реалізації ступеня тяжкості ПД зумовлені порушеннями ендотеліальної системи, основи формування якої були закладені в пубертатний період, активацією імунопатологічних реакцій в плаценті, лімфоцитів, що проявляються індукованим трофобластом апоптозом, змінами регуляції клітинної трансформації, децидуалізації і енергообміну в плаценті [25, 39, 51, 99, 255, 256].

Про однотипний механізм розвитку прееклампсії, ПД і затримки росту плода свідчать кореляційні взаємозв'язки імуногістохімічних показників клітинної проліферації, про- і антиапоптозу плаценти. При прееклампсії відмічена активація клітинної проліферації і антиапоптозу в ендотелії капілярів і макрофагах строми, в симпластотрофобласті ступінь активності антиапоптозу різко понижений [99, 100, 137, 141, 175, 238, 255, 283].

У пацієнток з функціональними ознаками ПД виявлено зниження концентрації ПФР в сироватці крові, при цьому індекс резистентності в маткових, пупковій і середній мозковій артеріях не відрізняється від індексу резистентності в цих судинах у пацієнток без функціональних ознак ПД. Можливо, це пов'язано з низькою чутливістю допплерографії в оцінці матково-плацентарної гемодинаміки [87, 308].

Встановлено, що рівень СЕФР зростає упродовж усієї фізіологічної вагітності з максимальними темпами після 30 тижнів. Рівень ПФР досягає максимуму до кінця другого триместру, потім поступово знижується. Вивчивши динаміку концентрації судинних чинників росту впродовж вагітності, автори дійшли висновку, що порушення продукції ПФР і СЕФР призводить до розвитку ПД на тлі прееклампсії [87]. Аналогічна динаміка рівня ПФР впродовж вагітності виявлена в роботі іноземних авторів. Концентрація сироваткового ПФР, дослідженого в 26 тижнів вагітності, запропонована в якості скринінгового тіста з високою чутливістю для виявлення жінок з ризиком розвитку прееклампсії [214, 261, 282].

Виявлений обернено пропорційний взаємозв'язок між концентрацією ПФР і ступенем тяжкості гіпертензивних порушень. Концентрація ПФР в сироватці крові в 4 рази нижче у жінок з гіпертензивними розладами, викликаними вагітністю, при поєднанні з плацентарною дисфункцією і затримкою росту плода його концентрація мінімальна. Прогностична значущість ПФР в розвитку ПД при гіпертензивних розладах, викликаних вагітністю, є високою і складає понад 80%. Автори стверджують, що ПФР характеризує початкові ознаки порушень в плацентарному комплексі ще до клінічної маніфестації [104, 261]. Такий висновок викликає сумнів, оскільки дослідження проводилося в терміні гестації 20-24 тижні, коли зниження рівня ПФР може бути наслідком первинної ПД.

Найбільш інформативним в ранній діагностиці прееклампсії є визначення концентрації і співвідношення ПФР і СЕФР-Р1, що з високою мірою чутливості і специфічності дозволяє виявити загрозу розвитку цього ускладнення в першому і на початку другого триместру вагітності. Особливо це стосується жінок з багатоплідною вагітністю, у яких, на відміну від жінок з одноплідною вагітністю,

визначається підвищення змісту антиангіогенного СЕФР-Р1 і зниження ПФР [213, 290], що дещо не узгоджується з результатами систематичного огляду і мета-аналізу C. E. Kleinrouweler (2019), в якому показаний досить великий розкид концентрації ПФР, СЕФР і СЕФР-Р1 у вагітних жінок і заявлено, що вони не можуть бути використані в точному прогнозуванні розвитку прееклампсії [238]. P. Gómez-Arriaga та співавтори (2019) підкреслюють, що відношення СЕФР-Р1 і ПФР має високу специфічність, але низьку чутливість у прогнозуванні прееклампсії [215].

Експериментальні дані вказують на наявність експресії рецепторів до гормонів щитовидної залози в децидуальних клітинах: трийодтиронін призводить до зниження секреції СЕФР і підвищення ангіопоетина-2 в децидуальних клітинах в першому триместрі вагітності; також трийодтиронін знижує секрецію ІЛ-1β, ІЛ-8 і ІЛ-10 макрофагами децидуальної оболонки, але збільшує секрецію ФНО-α стромальними клітинами, у зв'язку з чим оптимальний вміст гормонів щитовидної залози в материнському організмі стримує імунну реакцію відторгнення плода і сприяє нормальному розвитку плаценти [1, 54, 60, 297, 312, 31].

Отже, у жінок з порушеннями менструальної функції в пубертатному періоді найбільш частими ускладненнями вагітності є загроза викидня і розвитку плацентарної дисфункції. У вітчизняній і зарубіжній літературі є публікації щодо неповноцінності ендометрія в період предімплантації внаслідок порушення васкулогенезу й ангіогенезу при невиношуванні вагітності, виявлено зниження експресії плацентарного чинника росту як етіологічного чинника неадекватного ремоделювання спіральних артерій і збільшення в них судинного опору – порушення цих показників репродуктивного здоров'я жінок були закладені в пубертатний період.

* * *

У сучасній вітчизняній і зарубіжній літературі широко висвітлена проблема становлення менструальної функції у дівчат-підлітків: причини порушень, клінічні прояви, методи діагностики і лікування. Проте зустрічаються роботи, присвячені вивченню репродуктивного здоров'я жінок, що мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді. Дослідження ролі ангіогенних чинників росту, прозапальних і протизапальних цитокінів в регуляції функції яєчників, стану ендометрія і формування плацентарного русла суперечливі та проводяться, в основному, у пацієнток з безпліддям, що отримали лікування методами допоміжних репродуктивних технологій. Є поодинокі повідомлення про перебіг вагітності, пологів і перинатальних результатах у жінок з порушеннями менструальної функції в пубертатному періоді. Незважаючи на успіхи, досягнуті у вивченні плацентарної дисфункції, залишаються нез'ясованими питання її формування у жінок з порушеннями менструальної функції в пубертатному періоді, відсутні прогностичні і діагностичні маркери, що дозволяють оцінити вірогідність настання вагітності та її результати.

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Об'єкт дослідження

Робота ґрунтується на результатах проспективного когортного дослідження з ретроспективним клініко-анамнестичним аналізом, із застосуванням загальноклінічних, лабораторних, інструментальних, гістологічних і статистичних методів дослідження.

Проведені ретроспективний клініко-анамнестичний аналіз і проспективне обстеження 210 жінок репродуктивного віку, у тому числі: 180 з порушеннями менструальної функції (ПМФ) в пубертатному періоді (1 основна група) і 30 з правильним ритмом менструацій в пубертатному періоді (1 контрольна група). У 1 основній групі жінок виділено три підгрупи: 1.1 – з первинною олігоменореєю і своєчасним віком загальної популяції менархе (n=60); 1.2 – з пізнім віком менархе (n=60) і 1.3 – з пубертатними кровотечами (n=60).

Проспективне обстеження проведене у 120 вагітних жінок, у тому числі: 90 вагітних жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді (2 основна група) і 30 вагітних жінок з правильним ритмом менструацій в пубертатному періоді (2 контрольна група). У основній групі виділено три підгрупи по 30 жінок: 2.1 – з первинною олігоменореєю і своєчасним віком загальнопопуляції менархе (n=30); 2.2 – з пізнім віком менархе (n=30) і 2.3 – з пубертатними кровотечами (n=30).

Ретроспективний клініко-анамнестичний аналіз в 1 основній групі обстежуваних нами жінок проведений для вивчення чинників ризику ПМФ в пубертатному періоді, наявність соматичних і гінеко-

логічних захворювань у віці до 18 років, об'єму лікувальних заходів в амбулаторних і стаціонарних умовах і їх ефективності до закінчення пубертатного періоду. Аналізувалися дані амбулаторних карт, історій хвороби. Ретроспективний аналіз контрольної групи проводився за допомогою анкетування.

Критерії включення в 1 основну групу:

1. Жінки репродуктивного віку, що мали ПМФ в пубертатному періоді:

- первинна олігоменорея – відсутність самостійних менструацій з менархе впродовж від 45 днів до 6 місяців при своєчасному віці загальнопопуляції менархе;
- пізній вік менархе з 15 років;
- рясні менструації в пубертатному періоді у формі пубертатних кровотеч.

2. Підписання інформованого згоди на обстеження і лікування.

Критеріями виключення з 1 основної групи з'явилися:

- ожиріння;
- ранній вік менархе (до 11 років);
- адреногенітальний синдром, підтверджений клінічними і гормональними дослідженнями;
- наявність суб- або некомпенсованої екстрагенітальної патології, природжені аномалії і хромосомні порушення;
- запальні хвороби жіночих стетевих органів;
- незапальні хвороби жіночих статевих органів (ендометріоз);
- доброякісні новоутворення (лейоміома матки, новоутворення яєчника);
- злоякісні новоутворення;
- прийом комбінованих оральних контрацептивів (КОК) протягом останніх трьох місяців до дослідження, що проводиться.

Критерії включення вагітних жінок в 2 основну групу:

- згода на проведення обстеження;
- ПМФ в пубертатному періоді;
- одноплідна вагітність;
- обстеження в першому триместрі.

Критерії виключення з 2 основної групи:

- екстрагенітальні захворювання у стадії суб- і декомпенсацій, у тому числі: хвороби ендокринної системи, розлади харчування і порушення обміну речовин;
- хронічні інфекційні хвороби і загострення під час вагітності;
- відмова від обстеження, що проводиться.

У подальшому викладі матеріалу всі дані аналізувалися з позиції розподілу вагітних жінок, породіль і новонароджених на вказані групи і підгрупи.

2.2 Методи дослідження

Базовий спектр обстеження проводився згідно відповідних наказів МОЗ України. Відомості про кожну жінку вносили до спеціально розробленої карти. Збір анамнезу проводили за загальноприйнятою схемою. До першої частини карти вносили ретроспективні дані про спадковий анамнез, стан здоров'я батьків, перебіг вагітності і пологів в матері, масу тіла при народженні, інфекційні хвороби, клініко-лабораторні дані, результати обстеження і лікування в пубертатному періоді. Особливу увагу приділяли періоду становлення менструальної функції: вік менархе, тривалість і регулярність менструального циклу, тривалість і кількість менструальних виділень, гінекологічні захворювання. Аналіз характеру порушень менструальної функції в пубертатному періоді, проведених методів діагностики, лікування, диспансерного спостереження та їх ефективності у жінок основної

групи проводили за виписками з історій хвороби стаціонарного хворої і амбулаторних карт пацієнток.

До другої частини карти вносили дані соціального статусу, анамнезу, репродуктивної функції, соматичних хвороб жінки і результати проспективно проведеного обстеження. При аналізі репродуктивної функції уточнювали кількість вагітностей та їхні результати.

Третя частина карти представлена даними про перебіг вагітності, пологів і стані новонароджених в ранньому неонатальному періоді в обстежуваних нами вагітних жінок. Особливу увагу приділяли проведенню прегравідарної підготовки.

Імуноферментний аналіз (ІФА) використовували для визначення в сироватці крові:

- людського судинно-ендотеліального чинника зростання і плацентарного чинника зростання [61];
- людського розчинного рецептора 1 і 2 судинно-ендотеліального чинника зростання [61];
- антимюллерова гормону [61];
- імунного статусу за допомогою стандартних наборів «Інтерлейкін-4»; «Інтерлейкін-6»; Інтерлейкин-8» та «Інтерлейкин-10» згідно протоколам для постановки ІФА [61];
- гормонів «СтероїдІФА-прогестерон» та «Estradiol EIA» [5];
- антиоваріальних антитіл «OVARY-ANTIBODY-ELISA» [61].

Ультразвукове дослідження органів малого тазу проводили в пізню стадію фази проліферації ендометрія (11-14-й день менструального циклу(МЦ)) і середню стадію фази секреції (20-22-й день МЦ) на ультразвуковому апараті «General electric Volusion E8» (Австрія) з доплерометричною приставкою. Виміри проводили в режимі реального часу внутрішньопорожнинним датчиком з частотою 5-9 Мгц. Досліджували розміри матки, товщину ендометрія, об'єм яєчників, число і діаметр фолікулів [3, 4].

Ехографічне дослідження вагітних жінок проводили в термінах 11-14, 18-21, 30-34 і 36-40 тижнів. У терміні 11-14 тижнів проводили оцінку зростання плода за величиною куприково-тім'яного розміру (КТР), життєдіяльності плода за частотою серцевих скорочень (ЧСС). У термінах 18-21 і 30-34 тижнів визначали фетометричні параметри: лобово-потиличний розмір (ЛПР) (мм), біпарієтальний розмір (БПР) (мм), довжина стегна (ДС) (мм), розмір мозочка (мм), об'єм грудини (ОГ) і об'єм черева (ОЧ) (мм), цефалічний індекс БПР/ЛПР (%) і відношення ДС/ОЧ (%), оцінювали розташування і товщину плаценти, об'єм амніотичної рідини за загальноприйнятими методиками [3, 4].

Доплерометричне дослідження у жінок репродуктивного віку проводили на 11-14 і 20-22 день МЦ в яєчникових артеріях, артеріях строми яєчника, по периферії преовуляторного фолікула і жовтого тіла. Досліджували кровотік в маткових, аркуатних, радіальних, базальних і в спіральних артеріях. Для оцінки стану кровотоку використовували наступні показники: максимальна швидкість (Vmax, см/с) систоли, кінцева швидкість (Vmin, см/с) діастоли, індекси судинного опору – індекс резистентності (ІР), пульсаційний індекс (ПІ) розраховували за загальноприйнятими методиками [3, 4], систоло-діастолічне відношення (СДВ) – по відношенню Vmax/Vmin.

Доплерометричне дослідження у вагітних жінок проводили в терміни 30-34 і 36-40 тижнів. Досліджували кровотік в маткових артеріях, в артеріях пуповини і в середній мозковій артерії. Стан кровотоку оцінювали за величиною ІР. Для визначення ступеня гемодинамічних порушень в артеріях функціональної системи мати-плацента-плід використовували загальноприйняту класифікацію [3, 4].

Кардіотокографічне дослідження плода проводили після 33 тижнів вагітності фетальним монітором «Biomed BF500 E» (КНР) з комп'ютерною обробкою кардіотахограм [101].

Морфологічне дослідження плацент проводили зазагальноприйнятими методиками [5, 44]. Шматочки плацент поміщалися у фіксатор (10% розчин нейтрального формаліну). Виготовлення блоків проводили по загальноприйнятій методиці заливки матеріалу в парафін, коли після обезводнення в батареї висхідної концентрації етилового спирту і просочення маслом матеріал поміщався у воскову для парафіну суміш (20:1) при температурі +56°С, після чого охолоджувався до застигання. З отриманих блоків на мікротомі виготовлялися подовжні зрізи 5-6 мкм, які після депарафінізації забарвлювалися по загальногістологічній методиці гематоксиліном і еозином. Морфологічне дослідження здійснювалося в світловому мікроскопі при збільшенні від х70 до х100.

Математичну і статистичну обробка отриманих в ході досліджень даних проводили за допомогою пакету статистичних програм Microsoft Excel 2017, «Statistica 8.0», «MedCalc 13.0». Для оцінки нормальності розподілу даних застосовувався тест Колмогорова-Смирнова в модіфікації О.П. Мінцера [110].

При параметричному розподілі змінних обчислювали середню арифметичну величину (M), стандартна помилка середнього арифметичного (m). Оцінку статистичної значущості відмінностей при дослідженні кількісних показників виконували з використанням параметричного t-критерія Стьюдента для незалежних вибірок. Значущість відмінностей відносних показників оцінювали за допомогою точного двонаправленого критерію Фішера. При аналізі ступеня залежності між показниками використовувався коефіцієнт кореляції Пірсону.

При непараметричному розподілі даних обчислювали медіану і квартильний розмах [110]. Визначення значимих відмінностей між двома незалежними вибірками проводили по U-критерію Манна –

Уїтні. При аналізі ступеня залежності між показниками використовували ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена. Лінійний коефіцієнт кореляції (r) оцінювали: при r = 0,9-1 – дуже сильна залежність; 0,7-0,9 – сильний ступінь залежності; 0,3-0,7 – середній ступінь залежності; r < 0,3 – слабкий ступінь залежності. Відмінності у всіх випадках оцінювали, як статистично значимі при p<0,05.

При побудові ROC-кривої розраховувалися чутливість (%), специфічність (%) і площа під кривою (AUC). Якість прогностичної моделі оцінювали при інтервалі AUC 0,6-0,7 – середня; 0,7-0,8 – хороша; 0,8-0,9 – дуже хороша; 0,9-1 – відмінна.

Для створення індивідуального прогнозу використовувавали покроковий аналіз дискримінанта.

Автор висловлює подяку професору Мінцеру О.П. (зав. кафедри медичної інформатики та трансдисциплінароного навчання) за допомогу при проведенні статистичних методів досліджень.

РОЗДІЛ 3
КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ ТА ЖІНОК З ПОРУШЕННЯМИ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ В ПУБЕРТАТНОМУ ПЕРІОДІ

3.1 Чинники ризику порушень менструальної функції в дівчат-підлітків

На підставі статистичних звітів департаменту охорони здоров'я Львівської обласної державної адміністрації (2018-2021 рр.) встановлено, що в структурі гінекологічної захворюваності підлітків 15-17 років включно перше місце займають ПМФ, частота яких за останні роки збільшилася в 1,3 рази (таблиця 3.1).

Таблиця 3.1

Гінекологічна захворюваність у підлітків (15-17 років) у Львіській області

Показник	Роки			
	2018	2019	2020	2021
Запальні хвороби жіночих статевих органів (N70-N77)	5650,0	4980,0	4070,0	6940,0
Сальпінгоофорит (N70-70.9)	1007,0	680,0	520,0	670,0
ПМФ (N91-94.9)	4000,0	5450,0	5660,0	7410,0
Ерозія та ектропіон шийки матки (N86)	1350,0	2370,0	3550,0	3400,0
Ендометріоз (N80)	500,0	400,0	1400,0	300,0

Примітка. Показник розрахований на100 000 жіночого населення відповідного віку

Збільшення олігоменореї спостерігалося з 14,2% в 2018 році, до 17,8% в 2021 році, яка в структурі ПМФ займає перше місце. Частота апоплексії яєчника знизилася до 25,2% проти 37,6%. Це свідчило про

адекватні діагностичні і лікувальні заходи при ПМФ у дівчат-підлітків в стаціонарних і амбулаторних умовах.

Показник загальної захворюваності запальними хворобами займає друге місце в структурі гінекологічної захворюваності, у динаміці не знижується. Своєчасна діагностика і проведення етіотропного лікування дозволили знизити частоту гнійних тубооваріальних запальних захворювань до 2,9% проти 4,7% від загального числа хворих із запальними захворюваннями жіночих тазових органів. Кількість підлітків з незапальними ушкодженнями яєчника зменшилася з 8,4% до 1,9%. Дослідження чинників ризику, клінічного перебігу, ефективності лікування і диспансерного спостереження у дівчат-підлітків з ПМФ проводилося як етап щодо вивчення закономірностей розвитку порушення репродуктивної функції.

У дівчат-підлітків з ПМФ аналіз проведений на підставі клініко-анамнестичних даних, вивчення лабораторних і інструментальних методів досліджень необхідних для уточнення діагнозу, вибору методу лікування і проведення корекції при диспансерному спостереженні.

У дослідження включено дві групи дівчат-підлітків у віці 13-17 років. 1 основну групу склали 180 дівчат-підлітків з ПМФ, 1 контрольну, 30 -– з правильним ритмом менструацій. Залежно від характеру порушень в основній групі виділено три підгрупи: підгрупа 1.1 – з первинною олігоменореєю і своєчасним середньо популяційним віком менархе (n=60), підгрупа 1.2 – з пізнім віком менархе (n=60), підгрупа 1.3 – з пубертатними кровотечами (n=60).

Спадковий анамнез обтяжений по цукровому діабету (I/II тип) виявився достовірно частіше у дівчат-підлітків 1.2 підгруп (таблиця 3.2) порівняно з дівчатами-підлітками 1.3 підгруп ($p<0,05$). По дифузному (ендемічному) зобу, пов'язаному з йодною недостатністю спадковий анамнез обтяжений лише у дівчат-підлітків 1 основної групи, між підгрупами відмінності не достовірні.

Таблиця 3.2

Частота і структура спадкового анамнезу у дівчат-підлітків

Показник	Контрольна (n=30)		1 основна (n=180)		Підгрупа 1.1 (n=60)		Підгрупа 1.2 (n=60)		Підгрупа 1.3 (n=60)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Хвороби системи кровообігу	3	10,0	18	10,0	5	8,3	5	8,3	10	16,7
Цукровий діабет I/II тип	1	3,3	15	8,3	6	10,0	8	13,3	1	1,7 p4<0,05
Дифузний (ендеміічний) зоб, пов’язаний з йодною недостатністю	-	-	6	3,3	2	3,3	2	3,3	3	5,0
Порушення менструальної функції у матері	1	3,3	12	6,7	4	6,7	3	5,0	4	6,7
ВСЬОГО	5	16,7	51	28,3	17	28,3	18	30,0	18	30,0

Примітка. p4 – ступінь достовірності відмінностей показників між 1.2 а 1.3 підгрупами 1 основної групи.

Вік батьків у дівчат-підлітків 1 основної групи був вищий (p<0,05) порівняно з 1 контрольною групою (таблиця 3.3). Вік матерів у дівчат-підлітків з пубертатними кровотечами був більший порівняно з 1 контрольною групою (p<0,05), але відповідав ранньому репродуктивному віку.

Таблиця 3.3

Вік батьків, маса тіла новонароджених дівчат і оцінка за шкалою Apgar при народженні дівчат-підлітків

Група	Вік батьків		Маса тіла новонародженої дівчинки (гр)	Оцінка Apgar на 1-й хв. (бали)
	Матері (роки)	Батька (роки)		
1 контрольна (n=30)	22,9±0,6	25,7±0,6	3349,0±53,6	7,8±0,1
1 основна (n=180)	24,8±0,5 p<0,05	27,4±0,6 p<0,05	3270,4±41,8	7,0±0,1 p<0,001
Підгрупа 1.1 (n=60)	24,9±0,9	27,3±1,1	3295,8±93,2	7,1±0,2 p1<0,001
Підгрупа 1.2 (n=60)	24,1±0,8	27,4±,9	3235,6±35,9	7,1±0,2 p1<0,001
Підгрупа 1.3 (n=60)	25,4±0,9 p1<0,05	27,6±0,9	3292,9±63,6	6,9±0,2 p1<0,001

Примітка. Ступінь достовірності відмінностей показників: p – між 1 контрольною групою та 1 основною групою; p1 – між 1 контрольною групою і підгрупами.

У 1 основній групі кількість недоношених дівчат становила 9 (5,2%), в підгрупах: 2 (3,3%), 4 (6,7%) і 3 (5,0%) відповідно. Дівчата-підлітки з правильним ритмом менструацій народилися в задовільному стані з оцінкою за шкалою Apgar 7-10 балів. У підгрупах

1 основної групи оцінка новонароджених дівчат за шкалою Apgar при народженні була з високим ступенем достовірності нижче порівняно з 1 контрольною групою (p<0,001), статистично значимих відмінностей між підгрупами не спостерігалося. У 1 основній групі в помірній асфіксії народилися 38 (21,1%) дівчат, в підгрупах 13 (21,7%), 11 (18,3%) і 14 (23,3%) відповідно, у важкій асфіксії 2 дівчинки 1.3 підгруп і одна 1.2 підгруп. Дівчата, що народилися в асфіксії важкого ступеня, були недоношені. Маса тіла новонароджених дівчат в 1 основній і 1 контрольній групах достовірно не відрізнялася. Звертало увагу, що 15 (8,3%) дівчат народилися маловагими для гестаційного віку, які в підгрупах склали 2 (3,3%), 6 (10,0%) і 6 (10,0%) відповідно. У 1 контрольній групі всі дівчата народилися з масою тіла відповідною гестаційному віку.

Ушкодження в антенатальному періоді у дівчат-підлітків з ПМФ обумовлені ускладненнями вагітності в матері (таблиця 3.4). Частота і структура ускладнень вагітності в матерів вивчена в 1 контрольній групі в 26 (86,7%), в 1 основній в 113 (62,8%), в підгрупах в 30 (50,0%), 47 (78,3%) і 36 (60,0%) відповідно. Частота ускладнень вагітності з високим ступенем достовірності була частішою в матерів, що народили дівчат-підлітків з ПМФ (p<0,001). На загрозливого викидня в 2 рази частіше вказували матері дівчат-підлітків 1 основної групи. Викликані вагітністю набряки, протеїнурія і гіпертензивні розлади були діагностовані лише в матерів дівчат-підлітків 1 основної групи. Плацентарна дисфунція (ПД) в матерів дівчат-підлітків 1 основної групи з високим ступенем достовірності зустрічалася частіше, ніж в 1 контрольній групі (p<0,001). Між підгрупами 1 основної групи частота ПД статистично значимих відмінностей не мала. В матерів, що народили дівчат маловагими для гестаційного віку, ПД була в субкомпенсованій формі.

Таблиця 3.4

Частота і структура ускладнень вагітності у матерів дівчат-підлітків

Показник	Контрольна (n=30)		1 основна (n=180)		Підгрупа 1.1 (n=60)		Підгрупа 1.2 (n=60)		Підгрупа 1.3 (n=42)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Блювання вагітних у терміні до 22 тиж.	2	6,7	14	7,8	5	8,3	4	6,7	3	6,7
Загрозливий викидень	2	6,7	20	11,1	8	13,3	5	8,3	7	11,7
Викликані вагітністю набряки, протеїнурія та гіпертензивні розлади	-	-	18	10,0	12	20,0	8,3	18	5,0	24
Плацентарна дисфункція	2	6,7	64	35,6 p<0,001	4	40,0 p1<0,001	18	30,0 p1<0,001	24	40,0 p1<0,001
ВСЬОГО	6	20,0	116	64,4 p<0,001	49	81,7 p1<0,001	32	53,3 p1<0,001 p2<0,01	27	61,7 p1<0,001

Примітка. Ступінь достовірності відмінностей показників: p1 – між 1 контрольною групою і підгрупами; p2 – між підгрупами 1.1 і 1.2.

Дитячі інфекційні хвороби (краснуха, вітряна віспа, кір без ускладнень) в 1,5 рази частіше спостерігалися у дівчат-підлітків з ПМФ порівняно з 1 контрольною групою (таблиця 3.5).

Таблиця 3.5

Частота інфекційних хвороб у дівчат-підлітків

Група	Вітряна віспа, краснуха, кір		Хронічні хвороби мигдалин та аденоїдів		Всього	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1 контрольна (n=30)	5	16,7	2	6,7	7	23,3
1 основна (n=180)	38	21,1	25	13,9	63	35,0
Підгрупа 1.1 (n=60)	19	31,7 p1<0,05	24	13,3	33	55,0 p1<0,05
Підгрупа 1.2 (n=60)	10	16,7	5	8,3	15	25,0 p2<0,05
Підгрупа 1.3 (n=60)	9	15,0 p3<0,05	12	20,0 p1<0,05	21	35,0

Примітка. Ступінь достовірності відмінностей показників: p – між 1 контрольною групою та 1 основною групою; p1 – між 1 контрольною групою і підгрупами; p2 – між підгрупами 1.1 і 1.2; p3 – між підгрупами 1.1 і 1.3.

У порівняльному аспекті між підгрупами дівчата-підлітки з первинною олігоменореєю частіше хворіли на інфекційні захворювання порівняно з дівчатами-підлітками з пубертатними кровотечами (p<0,05). У 1.3 підгрупі дівчат-підлітків в кожному п'ятому випадку були діагностовані хронічні хвороби мигдалин і аденоїдів, що в 3 рази частіше порівняно з 1 контрольною групою (p<0,05).

Дифузний (ендемічний) зоб, пов'язаний з йодною недостатністю, був виявлений у 10 (5,6%) дівчат-підлітків основної групи, в підгрупах в 4 (6,7%), в 3 (5,0%) і в 4 (6,7%) відповідно, в 1 контрольній групі ця патологія не виявлена. Невротичні розлади, пов'язані зі стресом, відмічені у 27 (15,0%) дівчат-підлітків 1 основної групи, в 1 контрольній в 2 (6,7%; p=0,0591).

Частота гінекологічних захворювань у дівчат-підлітків в 1 основній групі склала 17,2%, в контрольній – 6,7% (p>0,05). У структурі захворювань частіше зустрічався екзоцервіцит і гострий вульвовагініт у сексуально активних дівчат-підлітків (7,6%). Ендометрит спостерігався у двох (3,3%) дівчат-підлітків з пубертатними кровотечами.

Дівчата-підлітки з ПМФ отримували обстеження і лікування згідно стандартів надання медичної допомоги дівчаткам і підліткам в амбулаторних і стаціонарних умовах.

У дівчат-підлітків з первинною олігоменореєю середній вік менархе склав 12,8±0,1 року. Менструальна функція характеризувалася помірними кров'яними виділеннями протягом 4,9±0,1 днів, середній інтервал між менструаціями – 61,6±4,7 днів (45-120 днів). Тривалість періоду з нерегулярними менструаціями коливалась від 1 до 6 років, в середньому 4,1±0,3 року. Дисменорею відзначали у 38,6% дівчат-підлітків. У всіх проводилося диспансерне спостереження.

Лікування було направлене на нормалізацію маси тіла, невротичних розладів, пов'язаних зі стресом, супутніх соматичних захворювань. Гормональне лікування препаратами, що містять естроген-гестагени у складі комбінованих оральних контрацептивів, отримали 78,6% дівчат-підлітків з первинною олігоменореєю. З них в 43,6% після гормональної проби з гестагенами, що дозволило нівелювати випадкові викиди гонадотропних і стероїдних гормонів. У 56,4%

дівчат-підлітків вживання естроген-гестагенів в складі КОК починали в природному менструальному циклі. Негормональне лікування було проведене у 21,4% дівчат-підлітків у віці до 15 років. Методом вибору в лікуванні були циклічна вітамінотерапія, що надає метаболічний, антиоксидантний, гемопоетичний ефект і голкорефлексотерапія.

У 21,4% дівчат-підлітків з первинною олігоменореєю була діагностована кіста яєчника, в двох випадках спостерігалися рецидиви кісти. В 9 (60%) з 15 дівчат-підлітків лікування кісти яєчника проводилося медикаментзно і полягало в регуляції МЦ із застосуванням естроген-гестагенів. У 6 (40%) випадках при розриві кісти яєчника, що ускладнилася внутрішньочеревною кровотечею, проводилося хірургічне лікування лапароскопічним доступом в об'ємі цистектомії. У всіх випадках при гістологічному дослідженні верифікована геморагічна кіста жовтого тіла.

Дівчатам-підліткам з первинною олігоменореєю при диспансерному спостереженні застосовували естроген-гестагени в складі КОК (за показаннями), циклічну вітамінотерапію, фізіотерапевтичні методи лікування, голкорефлексотерапію. Підліткам, що живуть статевим життям, з метою контрацепції і регуляції МЦ рекомендували мікродозовані КОК.

З 60 дівчат-підлітків з пізнім віком менархе в 40 (66,7%) менструальний цикл встановився самостійно. Тривалість МЦ склала 28-35 днів, тривалість менструації 3-6 днів. Дисменорею відзначали 35,7% дівчат-підлітків. У 34,3% дівчат-підлітків самостійно правильний ритм менструації не встановився. В 33,3% з них спостерігався дисгармонійний розвиток у зв'язку з недостатністю харчування, в 20,8% був дифузний (ендемічний) зоб, пов'язаний з йодною недостатністю. Лікування було направлене на нормалізацію МЦ із застосуванням циклічної вітамінотерапії, голкорефлексотерапії, фізіо-

терапевтичних методів. По рекомендації лікаря-невролога застосовували ноотропні препарати, при захворюванні щитовидної залози препарати йоду. Гормональне лікування препаратами, що містять естрадіол і гестагени або естроген-гестагени в складі КОК, призначалося за показаннями.

У 6,7% дівчат-підлітків з пізнім віком менархе була виявлена кіста яєчника. В одному випадку стався розрив кісти яєчника з внутрішньочеревною кровотечею, що з'явилося показанням до лапароскопічної цистектомії. Гістологічне дослідження отриманого матеріалу – геморагічна фолікулярна кіста яєчника. З метою профілактики рецидиву кісти яєчника і регуляції МЦ застосовувалися естроген-гестагени в складі КОК, динамічне ультразвукове дослідження.

Середній вік менархе у дівчат-підлітків з пубертатною кровотечею склав 12,9±0,1 року, порівняно з 1 контрольною групою (12,9±0,1 років) достовірно не відрізнявся. Відмінності між середньою тривалістю менструації 7,8±0,1 дня порівняно з 1 контрольною групою (4,9±0,1 днів) статистично значимі ($p<0,001$).

З 60 дівчат-підлітків з пубертатними кровотечами в 22 (36,7%) з метою гемостазу застосовували транексамову кислоту поєднано з нестероїдними протизапальними препаратами. Механізм дії нестероїдних протизапальних препаратів полягає у гальмуванні активності циклооксигенази типу 1 і 2, регуляції метаболізму арахідонової кислоти, зниженні продукції простагландинів і тромбоксану в ендометрії, що зменшує об'єм крововтрати під час менструації на 30-38% [14]. У 52,9% дівчат-підлітків з пубертатною кровотечею застосовували естроген-гестагени в складі КОК.

У 10,0% дівчат-підлітків проведена гістероскопія і роздільне вишкрібання слизової оболонки тіла і шийки матки. Показання:

рецидивуюча кровотеча і відсутність ефекту від гормонального гемостазу, підозра на патологію ендометрія при ультразвуковій ехографії. Гістологічне дослідження отриманого матеріалу – залізиста гіперплазія ендометрія. У цих пацієнток проводилося комплексне лікування: похідні прегнандіолу, естроген-гестагени в складі КОК, препарати заліза для перорального прийому, седативні і ноотропні препарати.

Вибір методу профілактики пубертатної кровотечі при диспансерному спостереженні проводили з урахуванням змін на електроенцефалограмі під час кровотечі. За відсутності змін, відповідних віковій нормі, у 37,1% пацієнток рекомендували голкорефлексотерапію, механізм дії яких заснований на здатності рефлекторних методів відновлювати фізіологічний ритм гіпофізарної зони гіпоталамуса. При дисфункціональних в 52,9% і дифузних в 10,0% змінах електроенцефалограми рекомендували естроген-гестагени в складі КОК, седативні препарати, ноотропні препарати (за показаннями).

У 6 (10,0%) дівчат-підлітків з пубертатними кровотечами виявлена кіста яєчника, в 3 з них з крововиливом в порожнину кісти і больовим синдромом, проведено медикаментозне лікування. В трьох дівчат- підлітків з розривом кісти і внутрішньочеревною кровотечею проведена лапароскопічна цистектомія. Гістологічне дослідження отриманого матеріалу – геморагічна фолікулярна кіста яєчника. У післяопераційному періоді проводилося лікування анемії, рекомендовані седативні препарати і естроген-гестагени в складі КОК.

До закінчення пубертатного періоду у 10,0% дівчат-підлітків 1 основної групи при ультразвуковому дослідженні візуалізувалася мультифолікулярна трансформація яєчників, у тому числі: з первинною олігоменореєю в 15,7%, з пізнім віком менархе в 8,3% і з пубертатними кровотечами в 6,7%.

Критерієм оцінки ефективності лікування і диспансерного спостереження у дівчат-підлітків з ПМФ був правильний ритм менструацій. У 80,0% дівчат-підлітків реєструвався правильний ритм менструації, у тому числі: при первинній олігоменореї і своєчасному віці загальнопопуляції менархе в 78,3%, пізньому віці менархе в 80,0%, при пубертатних кровотечах в 83,3%.

Таким чином, достовірними чинниками ризику первинної олігоменореї, пізнього віку менархе і пубертатних кровотеч у сучасних дівчат-підлітків були ускладнення вагітності в матері (викликані вагітністю набряки, протеїнурія і гіпертензивні розлади, ПД), асфіксія при народженні, інфекційні хвороби, хронічні хвороби мигдалин і аденоїдів, дифузний (ендемічний) зоб, викликаний йодною недостатністю.

Ефективність комплексного лікування і диспансерного спостереження дівчат-підлітків з первинною олігоменореєю 78,3%, з пізнім віком менархе 80,0%, з пубертатними кровотечами 83,3%, що складало сприятливий репродуктивний прогноз.

3.2 Клінічна характеристика жінок, що мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді

Клінічне проспективне дослідження проведене у 120 жінок репродуктивного віку. 2 основну групу склали 90 жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді. По характеру порушень в 2 основній групі виділено три підгрупи: підгрупа 2.1 жінок з первинною олігоменореєю і своєчасним середньо популяційним менархе (n=30), підгрупа 2.2 з пізнім віком менархе (n=30), підгрупа 2.3 з пубертатними кровотечами (n=30). 2 контрольну групу склали 30 жінок з правильним ритмом менструацій в пубертатному періоді.

Середній вік жінок 2 основних групи склав 22,4±0,2 року, 2 контрольна – 22,3±0,3 року (від 19 до 32 років). У 2 основній групі у дівчат, що навчаються в учбових закладів зустрічалися рідше порівняно з контрольною групою (p<0,05). Це прослідкувалося в 2.1 і 2.2 підгрупах (p<0,05), в 2.3 підгрупі кількість дівчат, що навчаються в учбових закладів, статистично значимо від 2 контрольної групи не відрізнялося (таблиця 3.6). Службовці в групах і підгрупах розподілилися однаково часто. Кількість не працюючих жінок в 2 основній групі перевищувала 2 контрольну групу (p<0,05).

Таблиця 3.6

Соціальний статус жінок

Група	Учні		Службовці		Непрацюючі	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
2 контрольна (n=30)	20	66,7	9	30,0	1	3,3
2 основна (n=90)	7	52,2 p<0,05	34	37,8	9	10,0 p<0,05
Підгрупа 2.1 (n=30)	14	46,7 p1<0,05	13	43,3	3	10,0
Підгрупа 2.2 (n=30)	14	46,7 p1<0,05	12	40,0	4	13,3 p1<0,05
Підгрупа 2.3 (n=30)	18	60,0	9	30,0	3	10,0

Примітка. Ступінь достовірності відмінностей показників: p – між 2 контрольною групою та 2 основною групою; p1 – між 2 контрольною групою і підгрупами 2 основної групи.

Як свідчать дані таблиці 3.7, частота соматичних захворювань у жінок 2 основної групи вище, ніж в 2 контрольній групі (p<0,001).

Таблиця 3.7

Частота і структура соматичних захворювань

Показник	2 контрольна (n=30)		2 основна (n=90)		Підгрупа 2.1 (n=30)		Підгрупа 2.2 (n=30)		Підгрупа 2.3 (n=30)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Хвороби сечовиділь-ної системи	2	6,7	10	11,1	4	13,3	4	13,3	2	6,7
Хвороби органів травлення	1	3,3	6	6,7	2	6,7	3	13,3	1	3,3 p4<0,05
Хвороби органів дихання	2	6,7	12	13,3	4	13,3	2	6,7	6	20,0
Хвороби системи кровообігу	1	3,3	8	8,9	4	13,3	1	3,3	4	13,3
Хвороби ендокринної системи	1	3,3	6	6,7	2	6,7	1	1,3	2	6,7
ВСЬОГО	7	23,3	40	44,4 p<0,001	16	53,3 p1<0,001	12	40,0 p1<0,05	15	50,0 p1<0,01

Примітка. Ступінь достовірності відмінностей показників: p – між 2 контрольною групою та 2 основною групою; p1 – між 2 контрольною групою і підгрупами 2 основної групи; p4 – між підгрупами 2.2 і 2.3.

Хвороби ендокринної системи представлені дифузним (ендемічним) зобом, пов'язаним з йодною недостатністю, у жінок 2 основної групи спостерігалися в 4 рази частіше порівняно з 2 контрольною групою. Хвороби органів травлення, представлені хронічним гастритом, у жінок 2 основної групи зустрічалися в 1,6 рази частіше, ніж в 2 контрольній групі, і статистично значимо у жінок з пізнім віком менархе порівняно з жінками з пубертатними кровотечами ($p<0,05$). У кожної п'ятої жінки 2.3 підгрупи виявлені хвороби органів дихання, представлені хронічним тонзилітом.Середній показник ІМТ у жінок 2 основної групи склав 20,3±0,2 кг/м^2, 2 контрольних групи – 21,1±0,4 кг/м^2 ($p>0,05$). У жінок з пізнім віком менархе ІМТ склав 19,9±0,3 кг/м^2 і був нижче порівняно з 2 контрольною групою ($p<0,05$). У жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі і пубертатними кровотечами ІМТ склав 20,4±0,4 кг/м^2 і 20,3±0,4 кг/м^2 відповідно і не мав достовірних відмінностей з 2 контрольною групою.

Тривалість МЦ у жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, була більше порівняно з 2 контрольною групою, але відповідала тривалості нормального МЦ (таблиця 3.8).

Таблиця 3.8

Характеристика менструального циклу

Група	Тривалість МЦ (дні)	Тривалість менструації (дні)	Рясність менструації
2 контрольна (n=30)	28,1±0,2	4,9±0,1	помірні
2 основна (n=90)	29,2±0,3 p<0,05	5,2±0,1 p<0,05	-
Підгрупа 2.1 (n=30)	29,5±0,4 p1<0,01	4,9±0,1	помірні
Підгрупа 2.2 (n=30)	29,9±0,7 p1<0,01	5,3±0,1 p1,p2<0,05	помірні

Продовження табл. 3.8

Група	Тривалість МЦ (дні)	Тривалість менструації (дні)	Рясність менструації
Підгрупа 2.3 (n=30)	28,0±0,3 p3<0,01 p4<0,05	5,6±0,1 p3<0,001	помірні, у 10% рясні

Примітка. Ступінь достовірності відмінностей показників: p – між 2 контрольною групою та 2 основною групою; p1 – між 2 контрольною групою і підгрупами 2 основної групи; p2 – – між підгрупами 2.1 і 2.2; p3 – – між підгрупами 2.1 і 2.3; p4 – між підгрупами 2.2 і 2.3.

Тривалість менструації у жінок з пубертатними кровотечами більше порівняно з жінками з первинною олігоменореєю в анамнезі і 2 контрольною групою (p<0,001). У 3 (10,0%) жінок з пубертатними кровотечами менструації були рясні, міжменструальних кровотеч не було.

Доброякісна дисплазія молочної залози була діагностована у 6 (6,7%) жінок 2 основної групи. У жінок з пубертатними кровотечами вона зустрічалася в 3,6 рази рідше, ніж з первинною олігоменореєю в анамнезі і в 2 рази, ніж з пізнім віком менархе (рисунок 3.1).

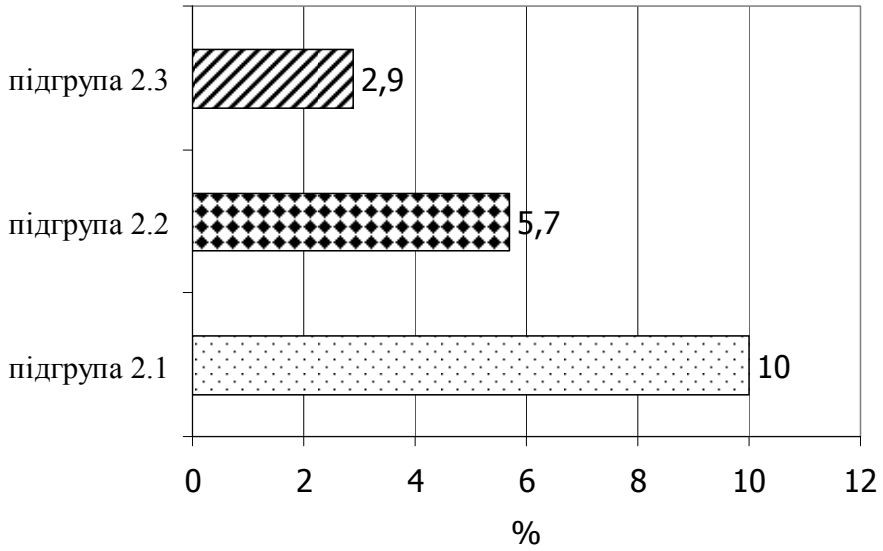


Рис. 3.1. Захворювання доброякісної дисплазії молочної залози в підгрупах 2 основної групи (n=13).

Як випливає з таблиці 3.9, хвороби жіночих статевих органів у жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, зустрічалися частіше порівняно з 2 контрольною групою ($p<0,001$). У структурі захворювань переважала ектопія шийки матки ($p<0,05$), між підгрупами статистично значимих відмінностей не виявлено.

Запальні хвороби жіночих тазових органів у жінок обстежуваних груп і між підгрупами не мали достовірних відмінностей.

У 18 (20,0%) жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, МЦ не нормалізувався, у тому числі: з первинною олігоменореєю в 7 (23,3%), з пізнім віком менархе в 6 (20,0%) і з пубертатними кровотечами в 5 (16,7%). В жінок 2.1 і 2.2 підгруп спостерігалася періодично олігоменорея 2.3 підгруп – рясні менструації.

Жіноче безпліддя виявлене у 10 (11,1%) жінок 2 основної групи, між підгрупами відмінності не достовірні. Відсутність овуляцій виявлена у 10,0% жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі, в 6,7% з пізнім віком менархе і в 6,7% з пубертатними кровотечами. СПКЯ (склерокістозний оваріальний синдром) сформувався у 6 (6,7%) жінок. Лікування проводилося комплексно з врахуванням соматичних захворювань. У 7 пацієнток із СПКЯ, які спостерігалися у зв'язку з безпліддям, проводилася індукція овуляції. В 6 настала вагітність, в одному випадку індукція овуляції була неефективна. У цієї пацієнтки проведена каутеризація яєчників, вагітність настала в природному МЦ.

Звертало увагу, що у 6 (6,7%) жінок 2 основних групи виявлена недостатність лютеїнової фази, в 2.1 підгрупі – в 4 (13,3%), в 2.2 і 2.3 підгрупах – по 1 (3,3%) випадку. Це, можливо, з'явилося причиною первинного безпліддя у зв'язку з недостатньо підготовленим ендометрієм до імплантації бластоцисти. Лікування із застосуванням гестагенів у другу фазу МЦ отримували жінки 2.1 (n=4) і 2.3 (n=2) підгруп.

Таблиця 3.9

Частота і структура хвороб жіночих статевих органів

Показник	2 контрольна (n=30)		2 основна (n=90)		Підгрупа 2.1 (n=30)		Підгрупа 2.2 (n=30)		Підгрупа 3.3 (n=30)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ектопія шийки матки	4	13,3	25	27,8	9	30,0	11	33,3	4	23,3
Запальні хвороби жіночих статевих органів	2	6,7	5	5,6	2	6,7	1	3,3	2	6,7
Жіноче безпліддя	-	-	10	11,1	4	13,3	3	10,0	3	10,0
ПМФ	-	-	18	20,0	6	20,0	6	20,0	5	16,7
Незапальні ураження яєчника	-	-	9	10,0	4	13,3	3	10,0	1	3,3
ВСЬОГО	6	20,0	67	74,4 p<0,001	25	83,3 p1<0,001	24	80,0 p1<0,001	15	50,0 p1<0,001

Примітка. Ступінь достовірності відмінностей показників: р – між 2 контрольною групою та 2 основною групою; р1 – між 2 контрольною групою і підгрупами 2 основної групи.

При гіпоестрогенному стані у жінок 2.1 і 2.2 підгруп рекомендована циклічна гормональна терапія препаратами, що містять 17 β- естрадіол і дідрогестерон (по 2 випадки).

У 2 (6,7%) жінок з пубертатними кровотечами, що мали рясні менструації в репродуктивному віці, виявлена персистенція фолікула. Проводилося медикаментозне лікування із застосуванням гемостатичних препаратів. У 2 випадках була проведена гістероскопія і роздільне вискоблювання слизистої оболонки тіла і шийки матки. Результати гістологічного дослідження отриманого матеріалу – поліпоїдна гіперплазія ендометрія. Рекомендовані естроген-гестагени у складі низькодозованих КОК протягом 6 місяців, контрольне ехографічне дослідження і динамічне спостереження.

Незапальні поразки яєчника представлені кістами яєчника, які були діагностовані у 9 (10,0%) жінок 2 основної групи, в 2 контрольнній не зустрічалися. У жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі кіста яєчника діагностована в 3 рази частіше порівняно з жінками з пубертатними кровотечами.

Гормональне лікування із застосуванням естроген-гестагенів у складі низькодозованих КОК проведено у 52,6% жінок з кістою яєчника. Рекомендовано динамічне спостереження і УЗД контроль. Лапароскопічна цистектомія проведена у 47,3% жінок. Показання: розрив кісти яєчника з вираженим больовим синдромом і внутрішньочеревною кровотечею. Гістологічне дослідження отриманого матеріалу – геморагічна кіста жовтого тіла. З метою регуляції МЦ і профілактики рецидиву кісти яєчника пацієнткам рекомендовані низькодозовані монофазні КОК до планованої вагітності.

З 90 жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, 47 (52,2%) планували вагітність, у тому числі: з первинною олігоменореєю в анамнезі 66,7%, з пізнім віком менархе (46,7%), з пубертатними

кровотечами (46,7%). До планування вагітності 47 (52,2%) жінок приймали низькодозовані монофазні КОК з метою контрацепції, в підгрупах 12 (40,0%), 19 (63,3%) і 18 (60,0%) відповідно.

За період спостереження вагітність настала у 75,9% жінок до плануючих вагітність, у тому числі: в 66,7%, в 83,3% і у 76,7% жінок по підгрупах відповідно. У 7,1% жінок стався мимовільний аборт в ранній гестаційний термін. У 24,1% жінок в період нашого спостереження вагітність не настала, в 15,2% спостерігалася відсутність овуляції, в 8,9% недостатність лютеїнової фази.

Отже, соматичні захворювання в 2,3 рази спостерігалися частіше в 2 основній групі порівняно з 2 контрольною. У структурі хвороб жіночих статевих органів в основній групі переважали ектопія шийки матки, порушення менструальної функції, жіноче безпліддя, незапальні ушкодження яєчника. Вагітність настала у 75,9% жінок з числа плануючих.

Результаті проведеної клінічної характеристики свідчать, що групи та підгрупи жінок булі підібрані відповідно до мети та завдань нашого дослідження.

Отримані результати данного розділу були використані у наступних наукових публікаціях.

1. Ковалишин ОА. Профілактика порушень менструальної функції у дівчат-підлітків після артифиційних абортів. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2020;38:58–63.

2. Ковалишин ОА. Медико-соціальні особливості у жінок із порушеннями менструальної функції в пубертатному періоді. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. Київ: НУОЗ України імені П. Л. Шупика. 2021;3:95–102.

3. Salmanov AG, Kovalyshyn OA, Manzhula LV, Voloshyn OA. Impact of infectious diseases on pubertal timing in Ukrainian girls: results a multicenter study. Wiad Lek. 2021;74(10, p. 1):2392–9.

4. Ковалишин ОА. Сучасні аспекти патології пубертатного періоду. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. Київ: НУОЗ України імені П. Л. Шупика. 2022;1:36–49.

5. Ковалишин ОА. Особливості сексуальної поведінки дівчат з різним перебігом пубертатного періоду. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. Київ: НУОЗ України імені П. Л. Шупика. 2022;3:32–7.

6. Ковалишин ОА. Особливості порушень менструальної функції у жінок із патологічним пубертатним періодом. В: Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]: тези науково-практичної фахової школи-семінару з онлайн-трансляцією «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (22 квітня 2021 року, Київ-Вінниця-Житомир). Київ: НУОЗ України імені П. Л. Шупика. 2021;2(1):74.

РОЗДІЛ 4
ФУНКЦІОНАЛЬНІЙ СТАН РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ В ЖІНОК ІЗ ПОРУШЕННЯМИ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ В ПУБЕРТАТНОМУ ПЕРІОДІ

4.1 Особливості ендокринного та імунного статусу

Функціонування репродуктивної системи, представленою сукупністю гіпоталамуса, гіпофіза, яєчників і органів-мішеней (матка, маткові труби) забезпечує реалізацію дітородної функції [25, 204]. Порушення функціонального взаємозв'язку між окремими структурами репродуктивної системи є причиною її патології, що клінічно виявляється порушенням менструальної функції і безпліддям. У функціонуванні репродуктивної системи мають значення міжсистемні взаємини з функцією надниркових і щитовидної залоз. З огляду на це, дослідження рівня гіпофізарних і стероїдних гормонів в периферичній крові у жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, як етіологічного чинника первинного безпліддя, має значення в збільшенні народжуваності.

При дослідженні концентрації гіпофізарних гормонів і естрадіолу (Е2) на 3-4-й день, прогестерону (П) і Е2 на 20-22-й день МЦ у жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді (1 основна група), в порівняльному аспекті з жінками з правильним ритмом менструацій в пубертатному періоді (1 контрольна група) отримані наступні дані (таблиця 4.1). Концентрація фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) у жінок 1 основної і 1 контрольної груп достовірно не відрізнялася і відповідала референсним значенням у жінок репродуктивного віку (3,5–6,0 МО/л). При оцінці концентрації ФСГ в підгрупах 1 основної групи спостерігалося збільшення у пацієнток з пубертатними кровотечами (підгрупа 1.3) порівняно з 1 контрольною групою ($p<0,05$), що зумовлене низьким рівнем антимюллерова гормону (АМГ) в сироватці крові.

Таблиця 4.1

Концентрація гіпофізарних гормонів в сироватці крові

Група	ЛГ (МО/л)	ФСГ (МО/л)	ЛГ/ФСГ	Прл (мМО/л)	ТТГ (мМО/л)
1 контрольна (n=30)	5,6±0,3	5,7±0,4	1,0±0,1	317,9± 29,5	1,1±0,2
1 основна (n=180)	7,3±0,3 p<0,001	6,1±0,3	1,4±0,1 p<0,001	367,5± 15,7	1,6±0,1 p<0,051
Підгрупа 1.1 (n=60)	7,8±0,5 p1<0,001	5,8±0,3	1,4±0,1 p1<0,001	326,6± 20,1	1,5±0,1
Підгрупа 1.2 (n=60)	7,2±0,5 p1<0,05	5,2±0,3	1,5±0,1 p1<0,01	396,1± 29,5	1,5±0,2
Підгрупа 1.3 (n=60)	8,1±0,7 p1<0,01	6,8±0,4 p1<0,05	1,2±0,1	399,2± 30,9	1,7±0,2 p1<0,05

Примітка. Ступінь достовірності відмінностей показників: p – між 1 контрольною групою та 1 основною групою; p1 – між 1 контрольною групою і підгрупами 1 основної групи.

Концентрація ЛГ у жінок 1 основної групи була вища порівняно з концентрацією ЛГ в 1 контрольній групі (p<0,001), але не перевищувала референсних значень (4,0–9,0 МО/л). У підгрупах 1 основної групи ця закономірність зберігалася. Отже, у жінок з ПМФ в пубертатному періоді спостерігалася нормогонадотропна функція гіпофіза.

Для зростання і розвитку фолікула в яєчнику має значення відношення лютеїнізуючого гормону ЛГ/ФСГ, що дозволяє нівелювати випадкові викиди гонадотропних гормонів [93]. У наших дослідженнях відношення ЛГ/ФСГ у жінок 1 основної групи було вище за рахунок рівня ЛГ порівняно з 1 контрольною групою (p<0,001) і не перевищувало 1,5.

Встановлена закономірність відносно ЛГ/ФСГ спостерігалася у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі (підгрупа 1.1; $p<0,001$) і з пізнім віком менархе (підгрупа 1.2; $p<0,01$). У жінок з пубертатними кровотечами відношення ЛГ/ФСГ достовірно не відрізнялося від 1 контрольної групи, що було предиктором нормального розвитку фолікула і настання овуляції.

Концентрація пролактину (Прл) в сироватці крові у жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, достовірно не відрізнялася від концентрації Прл у жінок з правильним ритмом менструації. Концентрація тиреотропного гормону (ТТГ) в сироватці крові жінок 1 основної групи була вищою порівняно з 1 контрольною групою ($p<0,05$). У порівняльному аспекті між підгрупами достовірні відмінності не виявлені, в підгрупі 1.3 рівень ТТГ був вищий порівняно з 1 контрольною групою ($p<0,05$), але не перевищував референсних значень (0,4– 4,0 мМО/л).

Концентрація дегідроепіананандростерону (ДЕА) в 1 основній групі та її підгрупах достовірно не відрізнялася від 1 контрольної групи, що виключало надниркoвозалозну гіперандрогенію, як причину порушень менструальної функції (таблиця 4.2). У концентрації кортизолу (К) у жінок обстежуваних груп і підгруп також не було статистично значимих відмінностей. Концентрація загального тестостерону (Т) в сироватці крові жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, була вищою порівняно з 1 контрольною групою ($p<0,05$), в підгрупах 1 основної групи статистично значимі відмінності з 1 контрольною групою зберігалися, але були в межах референсних значень (1,5–2,5 нмоль/л). Збільшення загального Т в сироватці крові у жінок 1 основної групи можна пояснити з двох позицій: збільшенням секреції ЛГ в гіпофізі, що сприяло стимуляції яєчників і супроводжувалося гіперплазією строми і тека-тканини яєчника [94, 214].

Таблиця 4.2

Концентрація периферичних гормонів в сироватці крові

Група	загальний Т (нмоль/л)	ДЕА (нмоль/л)	К (нмоль/л)	тироксин (нмоль/л)
1 контрольна (n=30)	1,9±0,2	2,7±0,2	310,8±26,9	15,3±0,9
1 основна (n=180)	2,4±0,1 p<0,05	2,4±0,1	357,3±1,9	3,3±07,
Підгрупа 1.1 (n=60)	2,3±0,1 p1<0,05	2,3±0,2	361,2±23,8	14,2±1,4
Підгрупа 1.2 (n=60)	2,5±0,2 p1<0,05	2,4±0,2	348,6±19,3	12,9±0,5
Підгрупа 1.3 (n=60)	2,5±0,1 p1<0,05	2,3±0,2	372,0±16,1	12,9±1,3

Примітка. Ступінь достовірності відмінностей показників: p – між 1 контрольною групою та 1 основною групою; p1 – між 1 контрольною групою і підгрупами 1 основної групи.

Процес імплантації бластоцисти в ендометрій регулюється багатьма чинниками, у тому числі: судинно-ендотеліальними чинниками зростання, інтерлейкінами, станом гемодинаміки в базальних і в спіральних артеріях матки, яєчниковими гормонами і їх взаємодією з рецепторами ендометрія [5, 224].

З огляду на несприятливий репродуктивний результат у 7,1% обстежуваних жінок, що мали ПМФ, в пубертатному періоді, ми досліджували концентрацію Е2, П і експресію прозапальних і протизапальних інтерлейкінів в період «вікна імплантації» на 20-22-й день МЦ. Наявність овуляції була підтверджена даними ультразвукового дослідження.

Концентрація Е2 в сироватці крові жінок 1.2 підгруп (пізній вік менархе) у фолікулінову фазу була достовірно нижче порівняно з 1 контрольною групою (p<0,05). Зниження секреції Е2 було предиктором неповноцінного фолікула і формування жовтого тіла в яєчнику. У лютеїнову фазу МЦ концентрація Е2 в обстежуваних групах і підгрупах пацієнток статистично значимо не відрізнялася (таблиця 4.3).

Таблиця 4.3

Концентрація естрадіолу і прогестерону в сироватці крові

Група	Фолікулінова фаза (3-4-й день МЦ)	Лютеїнові фаза (20-22-й день МЦ)	
	Естрадіол (пмоль/л)	Естрадіол (пмоль/л)	Прогестерон (нмоль/л)
1 контрольна (n=30)	351,5±38,9	260,9±48,2	47,6±4,2
1 основна (n=180)	280,8±26,3	244,6±34,8	35,6±2,9 p<0,05
Підгрупа 1.1 (n=60)	304,7±262	278,2±23,7	274±3,1 p1<0,001
Підгрупа 1.2 (n=60)	239± 35,4	245,0±36,8	44,4±4,1 p2<0,05
Підгрупа 1.3 (n=60)	337,9±31,3	218,8±20,8	41,0±3,7 p3<0,05

Примітка. Ступінь достовірності відмінностей показників: p – між 1 контрольною групою та 1 основною групою; p1 – між 1 контрольною групою і підгрупами 1 основної групи; p2 – – між підгрупами 1.1 і 1.2; p3 – – між підгрупами 1.1 і 1.3; p4 – між підгрупами 1.2 і 1.3.

Концентрація П, визначувана в стадію визрівання жовтого тіла, в 1 основній групі була статистично значимо менше, ніж в 1 контрольній групі (p<0,05). Найбільш низька концентрація П була виявлена в підгрупі пацієнток з первинною олігоменореєю в пубертатному періоді порівняно з пацієнтками 1 контрольної групи (p<0,001), пізнім

віком менархе і пубертатними кровотечами (p<0,05). Е2 і П мають велике значення в секреторній трансформації ендометрія, особливо в період «вікна імплантації» [15, 239].

Накопичені наукові дані дозволяють провести аналогію між процесами овуляції і запальною відповіддю. Імунна система може бути додатковим місцевим регулювальником функції яєчника. Цитокіни, що продукуються деякими імунними клітками, є сигнальними молекулами, які впливають на клітинну проліферацію і апоптоз клітин яєчників, фолікулогенез, секрецію гормонів. Інтерлейкіни можуть модулювати функцію яєчників і відіграють важливу роль в овуляції [137, 248].

Ми досліджували концентрацію прозапальних ІЛ-6, ІЛ-8 і протизапальних ІЛ-4, ІЛ-10 у сироватці крові в період передбачуваного «вікна імплантації» в ендометрії. Статистично значимих відмінностей між обстежуваними групами і підгрупами жінок не виявлено (таблиця 4.4).

Таблиця 4.4

Концентрація інтерлейкінів в сироватці крові

Група	ІЛ-4 (пг/мл)	ІЛ-6 (пг/мл)	ІЛ-8 (пг/мл)	ІЛ-10 (пг/мл)
1 контрольна (n=30)	0,8±0,03	4,2±0,2	7,7±0,7	7,5±0,7
1 основна (n=180)	0,7±0,03	4,2±0,3	7,5±0,7	5,3±0,5
Підгрупа 1.1 (n=60)	0,7±0,06	4,4±0,4	6,9±0,6	4,6±0,5
Підгрупа 1.2 (n=60)	0,7±0,06	4,1±0,2	8,1±0,5	3,6±0,2
Підгрупа 1.3 (n=60)	0,8±0,05	3,9±0,1	7,6±0,7	6,9±0,8

Концентрація протизапальних ІЛ-4 і ІЛ-10 у всіх обстежуваних жінок знаходилася в межах референсних значень. У однієї жінки під-

групи 1.1 (первинна олігоменорея в пубертатному періоді) відмічено збільшення прозапальних ІЛ-6 і ІЛ-8. Збільшення лише ІЛ-8 було по одній пацієнтці в підгрупах 1.2 і 1.3. У всіх трьох пацієнток була дисменорея.

При інтегральному аналізі міжсистемних взаємин між показниками гормонально-цитокінового статусу у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі виявлена середня пряма кореляційна залежність між показниками П і ІЛ-4 (p=0,030), ІЛ-10 (p=0,043). Оскільки концентрація ІЛ-4 у сироватці крові в 1,2 рази нижче, але не мала статистично значимих відмінностей, а концентрація П в цій підгрупі жінок достовірно нижче, ніж в 1 контрольній групі і у жінок підгруп 1.2 та 1.3, то можна передбачити, що ІЛ-4 впливав на секрецію П, але неістотно значимо (таблиця 4.5).

Таблиця 4.5

Кореляційна залежність гормонів яєчника і інтерлейкінів (r – коефіцієнт кореляції)

Група		ІЛ-4	ІЛ-6	ІЛ-8	ІЛ-10
1 контрольна (n=30)	Е2	-0,232	0,298	0,052	-0,074
	П	0,076	0,298	-0,326	-0,275
1 основна (n=180)	Е2	-0,057	-0,067	-0,026	-0,096
	П	-0,005	-0,106	-0,014	0,226
Підгрупа 1.1 (n=60)	Е2	0,271	-0,084	0,025	-0,047
	П	0,559*	-0,263	-0,100	0,528*
Підгрупа 1.2 (n=60)	Е2	-0,762*	-0,565	-0,688*	-0,098
	П	-0,372	-0,205	-0,414	-0,065
Підгрупа 1.3 (n=60)	Е2	-0,253	0,002	0,073	-0,107
	П	-0,244	0,296	0,157	0,252

Примітка. * – достовірність відмінностей показників p<0,05.

У жінок з пізнім віком менархе виявлена сильна зворотна кореляційна залежність між показниками Е2 і ІЛ-4 (р=0,017), ІЛ-8 (р=0,041). Концентрація Е2 у жінок цієї підгрупи у фолікулінову фазу МЦ значимо менше, ніж в 1 контрольній групі, що свідчило про істотний вплив ІЛ-4 і ІЛ-8 на секрецію Е2 в яєчнику.

Одним з можливих етіопатогенетичних варіантів розвитку яєчникової недостатності є аутоімунне ураження тканини яєчників [248]. Ми досліджували концентрацію антиоваріальних антитіл (АОА) в сироватці крові обстежуваних жінок і не виявили статистично значимих відмінностей між групами і підгрупами 1 основної групи (рис. 4.1).

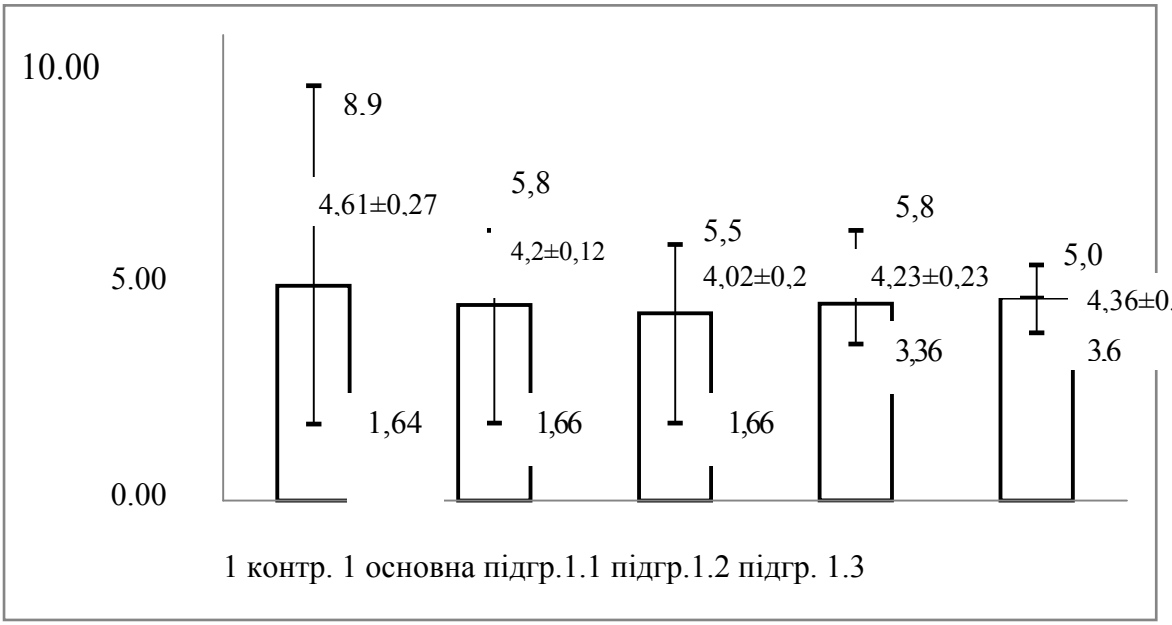


Рис. 4.1. Концентрація антиоваріальних антитіл в сироватці крові (Од/л).

Концентрація АОА у всіх жінок 1 основної групи знаходилася в межах референсних значень (0-10 ОД/мл). Інтегральний аналіз міжсистемних взаємин між АОА і гормонами яєчника не виявив кореляційної залежності. Це дозволило нам виключити аутоімунну агресію в генезі порушень функції яєчників в репродуктивному віці.

Отже, у жінок репродуктивного віку, що мали ПМФ в пубертатному періоді, встановлена нормогонадотропна функція гіпофіза.

Гормональна функція яєчників характеризувалася достовірним зниженням концентрації П в стадію визрівання жовтого тіла у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі, що було предиктором зниження ефективності процесу імплантації. Концентрація Е2 у фолікулінову фазу достовірно нижче у жінок з пізнім віком менархе, що мало значення у формуванні жовтого тіла.

Концентрація інтерлейкінів в сироватці крові не мала статистично значимих відмінностей між обстежуваними групами жінок, але виявлені кореляційні залежності з показниками Е2 і П вказували на їх участь в процесах фолікулогенезу в яєчнику і формування жовтого тіла.

Концентрація АОА у жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, не мала статистично значимих відмінностей від концентрації АОА у жінок з правильним ритмом менструацій в пубертатному періоді, що виключало аутоімунну причину в розвитку овуляторної дисфункції в репродуктивному віці.

4.2 Особливості оваріального резерву

Об'єм обох яєчників у жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді (1 основна група), в 1,3 рази статистично значимо більше, ніж у жінок 1 контрольної групи в преовуляторний період ($p<0,05$) і в стадію визрівання жовтого тіла ($p<0,01$) за рахунок більшого числа фолікулів ($p<0,05$), але його збільшення в динаміці МЦ не значиме, що може свідчити про відсутність впливу розмірів жовтого тіла на об'єм яєчників (таблиця 4.6). Середній діаметр фолікулів в підгрупах жінок 1 основної групи в преовуляторний період був статистично значимо менше (1 основна група – $p<0,001$; 1.1 і 1.3 підгруп – $p<0,01$; 1.2 підгрупа – $p<0,05$), ніж у жінок 1 контрольної групи. У стадію визрівання жовтого тіла у жінок 1 контрольної групи середній діаметр фолікулів достовірно менше, ніж в преовуляторний період ($p<0,001$).

Таблиця 4.6

Ехографічні параметри яєчників в преовуляторний період і в стадію визрівання жовтого тіла

Показник	1 контрольна (n=30)	1 основна (n=180)	Підгрупа 1.1 (n=60)	Підгрупа 1.2 (n=60)	Підгрупа 1.3 (n=30)
Преовуляторний період					
Сумарний об'єм обох яєчників ($см^3$)	12,9±0,7	17,3±0,9	17,2±1,5 p1<0,05	16,1±1,6	18,1±1,8 p1<0,05
Число фолікулів в обох яєчниках (од.)	15,5±0,8 p<0,05	18,2±0,8	19,7±1,2 p<0,001	16,9±1,7	16,7±1,5
Середній діаметр фолікулів (мм)	6,4±0,2	5,4±0,2 p<0,001	5,5±0,2 p1<0,01	5,5±0,4	5,1±0,3
Стадія визрівання жовтого тіла					
Сумарний об'єм обох яєчників ($см^3$)	15,1±0,6	19,8±1,1 p<0,01	21,4±1,7 p1<0,01	16,5±1,4	19,7±1,4
Число фолікулів в обох яєчниках (од.)	15,7±0,6	18,8±0,9 p<0,05	19,7±1,3	17,3±1,8	18,4±2,0
Середній діаметр фолікулів (мм)	4,8±0,4 p5<0,001	5,2±0,4	5,1±0,2 p1<0,05	5,4±0,3	5,0±0,2

Примітка. Ступінь достовірності відмінностей показників: p – між 1 контрольною групою та 1 основною групою; p5 – між преовуляторним періодом і стадією визрівання жовтого тіла.

У жінок з правильним ритмом менструацій в пубертатному періоді встановлена пряма середня кореляційна залежність сумарного об'єму обох яєчників і числа фолікулів в обох яєчниках в преовуляторний період (r=0,613; p=0,02) і в стадію визрівання жовтого тіла (r=0,422; p=0,03).

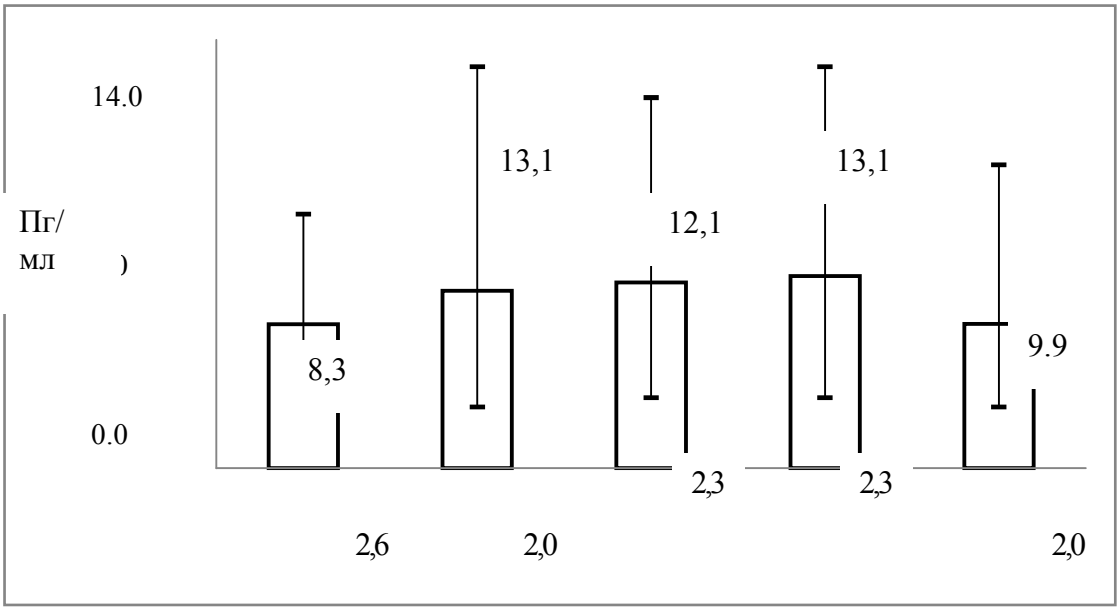
Кореляційна залежність між сумарним об'ємом яєчників і середнім діаметром фолікулів не виявлена. У стадію визрівання жовтого тіла у жінок 1 контрольної групи відбувалося статистично значиме збільшення сумарного об'єму обох яєчників ($p<0,05$) і зменшення середнього діаметру фолікулів ($p<0,001$). Оскільки сумарне число фолікулів в стадію визрівання жовтого тіла не відрізнялося від сумарної кількості фолікулів в преовуляторний період, а середній діаметр фолікулів ставав менше, то на збільшення сумарного об'єму обох яєчників впливали розміри функціонально активного жовтого тіла.

Найбільший сумарний об'єм обох яєчників і найбільше загальне число фолікулів відмічені у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі, які статистично значимо відрізнялися від показників 1 контрольної групи ($p<0,01$).

У підгрупі 1.2 жінок (пізній вік менархе) сумарний об'єм обох яєчників і загальне число фолікулів статистично значимо не відрізнялися від 1 контрольної групи в обох фазах МЦ.

У жінок підгрупи 1.3 (пубертатні кровотечі) сумарний об'єм обох яєчників також був більший, ніж в 1 контрольній групі ($p<0,05$), але загальне число фолікулів достовірно не відрізнялося. Кореляційна залежність між сумарним об'ємом обох яєчників і загальним числом фолікулів втратилася. Це може свідчити про збільшення об'єму яєчників за рахунок стромального компонента.

При дослідженні АМГ в сироватці крові у жінок 1 основної групи його концентрація була статистично значимо більше ($p<0,05$), ніж в 1 контрольній групі (рис. 4.2).



Контр. основна підгр.1.1 підгр.1.2 підгр.1.3

Примітка. 1 контр. гр. – 4,7±0,3; 1 основна – 5,8±0,
3 (p<0,05); пігрупа 1.1 –
6,7±0,45 (p<0,05); підгр. 1.2 – 6,3±0,7 (p<0,05); підгр. 1.3 – 4,7±0,5).

Рис. 4.7. Концентрація АМГ у сироватці крові (пг/мл).

У жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі і з пізнім віком менархе концентрація АМГ була також статистично значимо більше, ніж в 1 контрольній групі (p<0,05), у жінок з пубертатними кровотечами – достовірно не відрізнялася. Концентрація АМГ нижче референсних (менше 2,9 пг/мл) визначалася в 2, в 1 і у 5 пацієнток по підгрупах відповідно. У цих пацієнток в анамнезі проведено хірургічне лікування в об'ємі цистектомії.

При інтегральному аналізі показників оваріального резерву між показниками концентрації АМГ і числом фолікулів в 1 основній групі встановлена середня пряма кореляційна залежність, в 1.1 (первинна олігоменорея в анамнезі) і 1.2 (пізній вік менархе) підгрупах частіше вона була сильною (таблиця 4.7).

Таблиця 4.7

Кореляційна залежність між АМГ, числом і діаметром фолікулів в преовуляторний період МЦ

Група		Правий яєчник		Лівий яєчник		Обидва яєчника	
		Число фолікулів	Діаметр фолікулів	Число фолікулів	Діаметр фолікулів	Число фолікулів	Діаметр фолікулів
1 контрольна (n=30)	r	-0,098	0,083	0,388	0,242	0,237	0,477
	p	0,775	0,808	0,238	0,474	0,484	0,138
1 основна (n=180)	r	0,538	-0,501	0,659	-0,215	0,660	-0,608
	p	0,003	0,006	0,001	0,263	0,001	0,001
Підгрупа 1.1 (n=60)	r	0,589	-0,665	0,731	-0,373	0,744	-0,697
	p	0,044	0,018	0,007	0,232	0,006	0,012
Підгрупа 1.2 (n=60)	r	0,637	-0,699	0,778	-0,204	0,747	-0,759
	p	0,048	0,024	0,008	0,573	0,013	0,011
Підгрупа 1.3 (n=60)	r	0,328	0,048	0,285	-0,169	0,387	-0,148
	p	0,427	0,910	0,494	0,690	0,344	0,727

Між концентрацією АМГ і середнім діаметром фолікулів в 1 основній групі і в підгрупах встановлена зворотна середня кореляційна залежність. Це підтверджувало факт про підвищену секрецію АМГ великою кількістю дрібних фолікулів, які зберігалися у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі в преовуляторний період. Оскільки у жінок 1 контрольної групи число фолікулів менше, ніж в основній, а їх діаметр в преовуляторний період МЦ збільшувався, то кореляційна залежність з АМГ втратилася.

Таким чином встановлено, що у жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, концентрація АМГ в сироватці крові і розміри яєчників більше за рахунок великої кількості дрібних фолікулів порівняно з жінками 1 контрольної групи. Пряма кореляційна залежність між показниками АМГ і числом фолікулів, зворотна між АМГ і діаметром фолікулів свідчили про нормальний оваріальний резерв. Ця закономірність прослідкувалася у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі і з пізнім віком менархе.

4.3 Ангіогенні фактори зростання і гемодинаміка в яєчниках

Ангіогенез має значення у функціонуванні репродуктивної системи жіночого організму в, частковості, процесах овуляції, розвитку жовтого тіла в яєчнику і підготовці ендометрія до імплантації [5, 254]. З огляду на це, дослідження регуляторної системи ангіогенезу, представленої судинно-ендотеліальний фактор зростання (СЕФЗ) і його рецепторами СЕФЗ-Р1 і СЕФЗ-Р2 у жінок, що мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді (1 основна група), мало значення у вивченні патогенезу і недостатності лютеїнової фази.

Концентрація СЕФЗ в сироватці крові у жінок 1 основною і 1 контрольною груп достовірно не відрізнялася. Експресія рецепторів СЕФЗ-Р1 і СЕФЗ-Р2 в цих групах статистично значимих відмінностей не мала (таблиця 4.8).

Таблиця 4.8

Концентрація СЕФЗ і його рецепторів в сироватці крові

Група	СЕФР (пг/мл)	СЕФР–Р1 (пг/мл)	СЕФР –Р2 (пг/мл)	СЕФР/СЕФР-Р1
1 контрольна (n=30)	209,1±20,4	141,8±5,1	10084,1± 363,7	1,5±0,2
1 основна (n=180)	227,4±20,6	159,9±8,1	9756,5± 184,7	1,6±0,2
підгрупа 1.1 (n=60)	193,2±191	182,5±15,6 p1<0,05	968,9±97,2	1,2±0,2
Підгрупа 1.2 (n=60)	169,8±16,9	146,1±8,2	9482,9± 310,8	1,2±0,2
Підгрупа 1.3 (n=60)	314,2±27,3 p1,p3,p4<0,05	137,2±9,3 p3<0,05	10205,7± 332,8	2,4±0,2 p1,p4<0,05 p3<0,01

Примітка. Ступінь достовірності відмінностей показників: р – між 1 контрольною групою та 1 основною групою; р1 – між 1 контрольною групою і підгрупами 1 основної групи; р2 – – між підгрупами 1.1 і 1.2; р3 – – між підгрупами 1.1 і 1.3; р4 – між підгрупами 1.2 і 1.3.

Щонайкраще баланс в системі ангіогенних/антиангіогенних чинників представляє коефіцієнт відношення СЕФЗ/СЕФЗ-Р1 – ангіогенний коефіцієнт. Достовірної різниці ангіогенного коефіцієнта між 1 контрольною і 1 основною групами не спостерігалося. Найвище відношення СЕФЗ/СЕФЗ-Р1 визначалося у жінок з пубертатними кровотечами, яке було статистично значиме вище порівняно з жінками 1 контрольної групи (р<0,05), з первинною олігоменореєю в анамнезі (р<0,01) і з пізнім віком менархе (р<0,05).

При аналізі концентрації СЕФЗ і його рецепторів, що представляють регуляторну систему ангіогенезу, у виділених підгрупах отри-

мані наступні результати. У 1.1 підгрупі (первинна олігоменорея в анамнезі) середній показник СЕФЗ не мав статистично значимих відмінностей з 1 контрольною групою (діапазон 70,5–412,5 пг/мл). Експресія СЕФЗ-Р1 у пацієнток 1.1 підгруп посилилася і була вище порівняно з 1 контрольною групою ($p<0,05$). При достовірно високій експресії СЕФЗ-Р1 в 1.1 підгрупі пацієнток експресія СЕФЗ-Р2 не мала статистично значимих відмінностей з 1 контрольною групою. Цей факт можна пояснити функціональною особливістю СЕФЗ-Р2, який лише частково блокував СЕФЗ-ідуковану проліферацію клітин ендотелію судин.

З огляду на низьку концентрацію П і великий діапазон концентрації СЕФЗ в сироватці крові у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі ми вивчили СЕФЗ при повноцінній лютеїновій фазі (ПЛФ) ($n=40$) і у пацієнток з недостатністю олеїнової фази (НЛФ) ($n=20$). Концентрація СЕФЗ у пацієнток з НЛФ склала 100,2±6,2 пг/мл і була статистично значимо нижче, ніж у жінок з ПЛФ (237,9±24,7 пг/мл; $p<0,001$) і 1 контрольною групою ($p<0,01$). Концентрація СЕФЗ-Р1 у жінок з ПЛФ 202,5±19,9 пг/мл, що вище за цей показник в 1 контрольній групі ($p<0,01$) і у пацієнток з НЛФ (134,5±6,5 пг/мл; $p<0,05$). Відношення СЕФЗ/СЕФЗ-Р1 у пацієнток з НЛФ склало 0,76, що менше, ніж в 1 контрольній групі (1,5; $p<0,01$) і у жінок з ПЛФ (1,4; $p<0,05$). Експресія СЕФЗ-Р2 в сироватці крові у жінок з ПЛФ і НЛФ статистично значимо не відрізнялася (9539,5±288,6 пг/мл проти 9952,0±634,9 пг/мл; $p>0,05$).

У жінок підгрупи 1.2 (пізній вік менархе) концентрація СЕФЗ і його рецепторів порівняно з 1 контрольною групою статистично не значима. У жінок підгрупи 1.3 (пубертатні кровотечі) концентрація СЕФЗ в сироватці крові вище порівняно з 1 контрольною групою ($p<0,05$). У порівняльному аспекті між підгрупами встановлена

статистично значима відмінність з жінками підгруп 1.1 і 1.2 ($p<0,05$). При високій концентрації СЕФЗ у жінок з пубертатними кровотечами експресія СЕФЗ-Р1 була нижча порівняно з концентрацією СЕФЗ-Р1 у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі ($p<0,05$). Експресія СЕФЗ- Р2 у жінок з пубертатними кровотечами була в межах контрольних значень. Отже, СЕФЗ-індуковану проліферацію ендотеліоцитів блокував СЕФЗ-Р1.

З числа обстежених нами жінок підгрупи 1.3 персистенція фолікула була виявлена в 10, рясні менструації в репродуктивному віці відзначали 14 пацієнток, які отримували лікування для регуляції МЦ. Можливо, СЕФЗ залучений в процес порушення овуляції у пацієнток з АМК, що асоціюється з посиленням ангіогенезу. Не виключалася наявність системної патології, ендотеліальної дисфункції, що виявляється у жінок з пубертатними кровотечами, у тому числі: хронічний тонзиліт в 20,0%, хвороби органів кровообігу в 11,4%.

Отже, на підставі проведеного дослідження встановлена закономірність процесу ангіогенезу у жінок репродуктивного віку. У жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі і сталим овуляторним менструальним циклом в репродуктивному віці ангіогенна система, представлена СЕФЗ, СЕФЗ-Р1 і СЕФЗ-Р2, забезпечувала нормальний ангіогенез в яєчниках. У пацієнток з НЛФ ангіогенез понижений, що виявлялося достовірним зниженням СЕФЗ, СЕФЗ- Р1 і відношення СЕФЗ/ СЕФЗ-Р1. У жінок з пубертатними кровотечами визначалася висока експресія СЕФЗ, що виявлялося високим ангіогенним коефіцієнтом.

При доплерометричному дослідженні гемодинаміки в яєчникових артеріях в преовуляторний період у жінок, що мали правильний ритм менструацій в пубертатному періоді (1 контрольна група), швидкості кровотоку на стороні яєчника з преовуляторним фолікулом були статистично значимо вище, ніж на протилежній ($p<0,05$). Індекси

судинного опору достовірно не відрізнялися (таблиця 4.9). У жінок 1 основної групи Vmax була нижча порівняно з 1 контрольною групою на стороні яєчника з преовуляторним фолікулом ($p<0,01$) і з жовтим тілом ($p<0,01$). У стадію визрівання жовтого тіла у жінок 1 основної групи Vmax в яєчниковій артерії на стороні яєчника з жовтим тілом залишалася нижчою, ніж в 1 контрольній групі ($p<0,05$), що свідчило про його недостатнє кровопостачання.

Як випливає з таблиці 4.10, ІР у яєчниковій артерії на стороні яєчника з жовтим тілом був нижче порівняно з ІР у цій артерії з протилежного боку ($p<0,05$). Зниження опору кровотоку в яєчниковій артерії на стороні яєчника з жовтим тілом сталося за рахунок посилення швидкості кінцевого кровотоку діастоли ($p<0,05$).

У жінок 1 контрольної групи в преовуляторний період менструального циклу в артеріях строми яєчника з преовуляторним фолікулом крива швидкостей кровотоку (КШК) характеризувалася вищою кінцевою швидкістю діастоли порівняно з цим показником в стромі яєчника без преовуляторного фолікула ($p<0,01$). Індекси судинного опору в артеріях строми яєчників достовірно не відрізнялися (таблиця 4.10). Звертало увагу, що в контрольній групі в стадію визрівання жовтого тіла в артеріях строми яєчника без жовтого тіла індекси судинного опору були нижчі порівняно з преовуляторним періодом (ІР і ПІ – $p<0,01$; СДВ – $p<0,05$). Це обумовлено системним вазоділятуючим ефектом П [139]. У артеріях строми яєчника з жовтим тілом спостерігалися вищі швидкості кровотоку і низький ІР ($p<0,05$), що пояснюється появою новоутворених капілярів (таблиця 4.11).

У жінок 1 основної групи в артеріях строми яєчника з преовуляторним фолікулом показники швидкостей кровотоку були нижчі порівняно з 1 контрольною групою ($p<0,05$), але вище, ніж в артеріях строми протилежного яєчника ($p<0,05$).

Таблиця 4.9

Доплерографічні параметри в яєчникових артеріях в преовуляторний період

Показник	1 контрольна (n=30)	1 основна (n=180)	Підгрупа 1.1 (n=60)	Підгрупа 1.2 (n=60)	Підгрупа 1.3 (n=60)
На стороні яєчника з преовуляторним фолікулом					
Vmax (см/с)	40,3±3,6	29,8±1,7 p<0,01	29,3±2,0 p1<0,05	31,8±3,6	27,3±2,9
Vmin (см/с)	7,9±0,9	6,3±0,4	6,1±0,5	6,9±0,8	5,8±0,6
IP (ум.од.)	1,2±0,1	0,8±0,01	0,8±0,02	0,8±0,01	0,8±0,02
ПІ	1,3±0,1	1,3±0,02	1,3±0,05	1,3±0,02	1,3±0,06
СДВ	5,6±,6	4,9±0,3	5,2±0,5	4,7±0,2	4,8±0,5
На стороні яєчника без преовуляторного фолікулу					
Vmax (см/с)	31,5±2,2 p5<0,05	29,0±1,6	28,2±2,1	31,4±3,3	26,5±2,2
Vmin (см/с)	5,5±0,5 p5<0,05	5,7±0,4	5,4±0,61	6,0±0,7	5,8±0,5
IP (ум.од.)	0,8±0,01	0,8±0,01	0,8±0,02	0,8±0,01	0,8±0,04
ПІ	1,4±0,04	1,3±0,03	1,4±0,04	1,4±0,04	1,3±0,08
СДВ	6,2±0,5	5,5±0,3	5,6±0,5	5,5±0,4	5,1±0,7

Примітка. Ступінь достовірності відмінностей показників: p – між 1 контрольною групою та 1 основною групою; p1 – між 1 контрольною групою і підгрупами 1 основної групи; p5 – між стороною з преовуляторним фолікулом з протилежною стороною.

Таблиця 4.10

Доплерографічні параметри в яєчникових артеріях в стадію визрівання жовтого тіла

Показник	1 контрольна (n=30)	1 основна (n=180)	Підгрупа 1.1 (n=60)	Підгрупа 1.2 (n=60)	Підгрупа 1.3 (n=60)
На стороні яєчника з жовтим тілом					
Vmax (см/с)	37,4±2,3	31,6±1,7 p<0,05	30,9±2,9	33,1±2,6	29,9±2,3
Vmin (см/с)	8,0±0,8	7,3±0,5	7,5±1,0	7,4±,7	6,5±0,6
IP (ум.од.)	0,8±0,01	0,8±0,01	0,8±0,02	0,8±0,02	0,8±0,02
ПІ	1,3±0,04	1,3±0,02	1,2±0,03	1,3±0,04	1,3±0,06
СДВ	5,3±0,4	4,6±0,2	4,4±0,2	4,7±0,4	5,0±0,6
На стороні яєчника без жовтого тіла					
Vmax (см/с)	32,7±1,5	28,5±1,8	28,2±3,3	29,8±2,6	26,2±3,2
Vmin (см/с)	6,5±0,5	5,7±0,4 p5<0,05	5,7±0,4	6,2±0,7	4,6±0,4
IP (ум.од.)	0,8±0,01	0,8±0,01 p5<0,05	0,8±0,01	0,8±0,01	0,8±0,02
ПІ	1,3±0,06	1,3±0,02	1,3±0,03	1,3±0,04	1,4±0,05 p3<0,05
СДВ	5,6±0,4	5,2±0,3	4,9±0,3	5,1±0,5	6,3±0,7 p3<0,05

Примітка. Ступінь достовірності відмінностей показників: p – між 1 контрольною групою та 1 основною групою; p1 – між 1 контрольною групою і підгрупами 1 основної групи; p5 – між стороною з преовуляторним фолікулом з протилежною стороною.

Таблиця 4.11

Доплерографічні параметри в артеріях строми яєчника в преовуляторний період

Показник	1 контрольна (n=30)	1 основна (n=180)	Підгрупа 1.1 (n=60)	Підгрупа 1.2 (n=60)	Підгрупа 1.3 (n=60)
Яєчник з преовуляторним фолікулом					
Vmax (см/с)	19,3±1,3	15,7±0,8 p<0,05	14,9±,9 p1<0,05	16,5±1,6	15,7±1,9
Vmin (см/с)	7,8±0,4	6,6±0,4 p<0,05	5,8±0,5 p<0,05	7,2±0,7	6,9±0,8
IP (ум.од.)	0,6±0,02	0,6±0,01	0,6±0,02	0,6±0,01	0,6±0,01
ПІ	0,8±0,05	0,8±0,02	0,9±0,04	0,6±0,01	0,6±0,01
СДВ	2,6±0,2	2,4±0,07	2,6±0,1	2,3±0,08	2,3±0,08
Яєчник без преовуляторного фолікулу					
Vmax (см/с)	16,4±1,4	13,2±0,6 p,p5<0,05	12,7±0,7	14,4±1,4	12,5±0,9
Vmin (см/с)	5,8±0,5 p5<0,01	5,4±0,3 p5<0,05	4,9±,4	5,8±0,6	5,4±0,4
IP (ум.од.)	0,6±0,02	0,6±0,01	0,6±0,02	0,6±0,01	0,6±0,01
ПІ	0,9±0,05	0,8±0,02	0,9±0,03	0,8±0,02	0,8±0,03
СДВ	3,1±0,4	2,5±0,05	2,6±0,1	2,5±0,06	2,3±0,08

Примітка. Ступінь достовірності відмінностей показників: p – між 1 контрольною групою та 1 основною групою; p1 – між 1 контрольною групою і підгрупами 1 основної групи; p5 – між стороною з преовуляторним фолікулом з протилежною стороною.

Індекси судинного опору в артеріях строми обох яєчників достовірно не відрізнялися. Найбільш низькі швидкості кровотоку в артеріях строми яєчника з преовуляторним фолікулом були у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі. Між індексами судинного опору в артеріях строми яєчника з преовуляторним фолікулом і протилежного яєчника відмінності статистично не значимі.

Встановлено, що у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі індекси судинного опору в артеріях строми яєчника з жовтим тілом достовірно нижче порівняно з індексами аналогічних судин в преовуляторний період ($p<0,05$), що свідчило про інтенсивніше кровопостачання строми яєчника в стадію визрівання жовтого тіла.

У пацієнток з пізнім віком менархе індекси судинного опору в артеріях строми яєчників у стадії визрівання жовтого тіла достовірно не відрізнялися між собою, але також були нижче порівняно з індексами судинного опору в преовуляторний період (ІР – $p<0,01$; ПІ і СДВ $p<0,001$), що свідчило про адекватне кровопостачання обох яєчників (таблиця 4.12).

Як випливає з таблиці 4.13, інтегральний аналіз міжсистемних взаємин регуляції кровотоку в яєчнику між СЕФЗ і гемодинамічними показниками в артеріях строми яєчника на стороні преовуляторного фолікула у жінок 1 основної групи виявлена середня пряма кореляційна залежність між СЕФЗ і ПІ ($p=0,043$); СЕФЗ і СДВ ($p=0,035$). У жінок з пубертатними кровотечами встановлена хороша пряма кореляційна залежність між СЕФЗ і ІР ($p=0,045$) і сильна пряма між СЕФЗ і ПІ ($p=0,005$), СЕФЗ і СДВ ($p=0,011$). У жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі встановлена хороша зворотна кореляційна залежність між СЕФЗ-Р1 і ІР ($p=0,023$) і середня зворотна між СЕФЗ-Р1 і ПІ ($p=0,037$).

Таблиця 4.12

Доплерографічні параметри в артеріях строми яєчника в стадію визрівання жовтого тіла

Показник	1 контр. (n=30)	1 основна (n=180)	Підгрупа 1.1 (n=60)	Підгрупа 1.2 (n=60)	Підгрупа 1.3 (n=60)
Яєчник з жовтим тілом					
Vmax (см/с)	19,2±1,5	16,8±1,2	16,9±1,8	17,7±1,7	15,1±1,1
Vmin (см/с)	9,1±0,8	7,8±0,7	7,9±0,7	8,5±0,9	6,5±,7
IP (ум.од.)	0,5±0,01 p6<0,01	0,5±0,01 p6<0,01	0,5±0,02 p6<0,01	0,5±0,02	0,6±0,03
ПІ	0,7±0,02	0,7±0,02 p6<0,01	0,8±0,03 p6<0,01	0,7±0,03	0,8±0,07
СДВ	2,2±0,05	2,1±0,07 p6<0,01	2,2±0,07 p6<0,05	2,1±,07	1,8±0,2 p1<0,05
Яєчник без жовтого тіла					
Vmax (см/с)	15,1±1,2 p5<0,05	12,8±0,7 p5<0,01	13,5±0,8	11,6±0,9 p5<0,05	13,3±1,2
Vmin (см/с)	6,7±0,5 p5<0,05	5,5±0,3 p<0,05; p5<0,01	5,6±0,4	5,4±0,5 p5<0,01	5,5±0,5
IP (ум.од.)	0,6±0,01 p5<0,05; p6<0,01	0,6±0,01 p5<0,05	0,6±0,01	0,6±0,01 p6<0,01	0,6±0,02
ПІ	0,8±0,02 p6<0,01	0,8±0,02 p5, p6<0,05	0,8±0,03	0,7±0,01 p2<0,05; p6<0,01	0,86±0,04
СДВ	2,2±0,06 p6<0,05	2,3±0,06 p5<0,05	2,5±0,1	2,2±0,03 p6<0,001	2,4±0,1

Примітка. Ступінь достовірності відмінностей показників: p – між 1 контрольною групою та 1 основною групою; p1 – між 1 контрольною групою і підгрупами 1 основної групи; p5 – між стороною з преовуляторним фолікулом з протилежною стороною; p6 – між преовуляторним періодом і стадією визрівання жовтого тіла .

Таблиця 4.13

Кореляційна залежність між показниками СЕФЗ, СЕФЗ-Р1 та індексами судинного опору в артеріях строми яєчника з преовуляторним фолікулом (r – коефіцієнт кореляції)

Група		ІР	ПІ	СДВ
1 контрольна (n=30)	СЕФЗ	0,308	0,266	0,295
	СЕФЗ-Р1	-0,031	-0,033	-0,081
1 основна (n=180)	СЕФЗ	0,148	0,496*	0,514*
	СЕФЗ-Р1	-0,407	-0,311	-0,274
Підгрупа 1.1 (n=60)	СЕФЗ	-0,225	0,357	0,418
	СЕФЗ-Р1	-0,738*	-0,697*	-0,596
Підгрупа 1.2 (n=60)	СЕФЗ	0,457	0,573	0,612
	СЕФЗ-Р1	-0,115	-0,179	-0,217
Підгрупа 1.3 (n=60)	СЕФЗ	0,887*	0,975*	0,957*
	СЕФЗ-Р1	-0,025	0,122	0,095

Примітка. * – достовірність відмінностей показників $p<0,05$.

При вивченні кровотоку в артеріях по периферії преовуляторного фолікула виявлено, що індекси судинного опору у жінок 1 основною і 1 контрольною груп достовірно не відрізнялися (таблиця 4.14). КШК у артеріях по периферії жовтого тіла в 1 основній групі, в підгрупах з первинною олігоменореєю в анамнезі і пізнім віком менархе характеризувалися посиленням систоли і кінцевої діастоли кровотоків порівняно з КШК в артеріях по периферії преовуляторного фолікула ($p<0,05$).

Встановлено статистично значиме зниження індексів судинного опору в артеріях по периферії жовтого тіла порівняно з артеріями по периферії фолікула у жінок основної групи ($p<0,01$) і з первинною олігоменореєю в анамнезі ($p<0,05$).

Таблиця 4.14

Доплерографічні параметри в судинах по периферії преовуляторного фолікула і жовтого тіла

Показник	1 контр. (n=30)	1 основна (n=180)	Підгрупа 1.1 (n=60)	Підгрупа 1.2 (n=60)	Підгрупа 1.3 (n=60)
По периферії преовуляторного фолікула					
Vmax (см/с)	13,7±0,9	13,4±0,9	11,7±1,2	15,8±1,0 p2<0,05	12,8±1,1
Vmin (см/с)	6,6±0,4	6,2±0,4	5,4±0,6	7,3±0,4 p2<0,05	5,9±0,9
IP (ум.од.)	0,5±0,01	0,5±0,01	0,5±0,01	0,5±0,02	0,5±0,01
ПІ	0,7±0,01	0,7±0,01	0,7±0,02	0,7±0,03	0,7±0,02
СДВ	2,1±0,03	2,2±0,03	2,2±0,05	2,2±0,08	2,2±0,05
По периферії жовтого тіла					
Vmax (см/с)	17,8±1,1 p6<0,01	17,9±1,1 p6<0,01	16,9±1,6 p6<0,05	20,7±1,8 p6<0,05	15,4±1,4
Vmin (см/с)	8,7±0,6 p6<0,05	8,9±0,6 p6<0,001	8,6±1,0 p6<0,05	10,1±0,8 p6<0,05	7,7±0,8
IP (ум.од.)	0,5±0,01	0,5±0,01 p6<0,05	0,5±0,02	0,5±0,01	0,5±0,02
ПІ	0,7±0,02	0,7±0,02 p6<0,01	0,7±0,03 p6<0,05	0,7±0,02	0,7±0,04
СДВ	2,1±0,04	2,0±0,04 p6<0,01	1,9±0,06 p6<0,05	2,01±0,06	2,0±0,08

Примітка. Ступінь достовірності відмінностей показників: p2 – відмінностей параметрів показників 1.1 і 1.2 підгруп; p6 – між показниками кровоточу по периферії преовуляторного фолікула і жовтого тіла.

Відсутність достовірних відмінностей індексів судинного опору в артеріях по периферії жовтого тіла у жінок 1 основної групи порівняно з 1 контрольною групою свідчило про адекватне кровопостачання жовтого тіла в стадію визрівання.

Таким чином, в преовуляторний період МЦ в яєчникових артеріях і в артеріях строми яєчників індекси судинного опору достовірно не відрізнялися. У стадії визрівання жовтого тіла індекси судинного опору в артеріях строми яєчника з жовтим тілом достовірно нижче, ніж в протилежному яєчнику, найбільш низькі у жінок з пубертатними кровотечами. У жінок, що мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді, індекси судинного опору в артеріях по периферії жовтого тіла нижче, ніж по периферії преовуляторного фолікула. Пряма кореляційна залежність між індексами судинного опору в артеріях строми яєчника з преовуляторним фолікулом з СЕФЗ і зворотна між з СЕФЗ-Р1 у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі свідчили про поліпшення васкуляризації преовуляторного фолікула за рахунок новоутворених і функціонуючих капілярів.

4.4 Ехографічні особливості та стан гемодинаміки матки

Однією з ознак генітального інфантилізму у жінок з ПМФ в пубертатному періоді є відношення між довжиною тіла матки і довжиною шийки матки [268]. При дослідженні розмірів і об'єму шийки матки у жінок основної і контрольної груп відмінності статистичної значущості не мали. Відношення між довжиною тіла матки і довжиною шийки матки у жінок 1 контрольної групи в пізню стадію фази проліферації ендометрія склало 1,5±0,03, середню стадію фази секреції 1,5±0,02, в 1 основній групі 1,6±0,03 і 1,5±0,02 ($p>0,05$), відмінності між підгрупами 1 основної групи не достовірні.

Об'єм тіла матки у жінок 1 основною і 1 контрольною груп в пізній стадії фази проліферації ендометрія достовірно не відрізнявся (таблиця 4.15). Між підгрупами основної групи статистично значимі відмінності не виявлені.

У середній стадії фази секреції ендометрія у пацієнток 1 основної групи об'єм тіла матки в 1,2 рази менше порівняно з 1 контрольною групою ($p<0,05$), що обумовлене шириною тіла матки ($p<0,001$). У порівняльному аспекті між підгрупами відмінності об'єму тіла матки достовірно не розрізнялися (таблиця 4.16). Звертало увагу, що в пізню стадію фази проліферації ендометрія товщина передньої стінки матки, як ехографічної ознаки поєднаної патології (аденоміоз), у жінок 1 основної групи і підгрупи з пізнім віком менархе менше, ніж в 1 контрольній групі ($p<0,05$). У середню стадію фази секреції ця закономірність зберігалася, найменша товщина передньої стінки матки візуалізувалася у жінок з пубертатними кровотечами ($p<0,01$).

Товщина ендометрія в пізній стадії фази проліферації ендометрія між 1 контрольною групою і підгрупами жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, достовірно не розрізнялася. У середню стадію фази секреції товщина ендометрія в 1 контрольній і підгрупах 1 основної групи більше порівняно з товщиною ендометрія в пізній стадії фази проліферації ($p<0,001$). Найбільше збільшення товщини ендометрія на 4,6 мм (66,3%) візуалізувалося в 1 контрольній групі жінок, в 1 основній групі на 2,9 мм (45,5%). У жінок первинною олігоменореєю в анамнезі і з пізнім віком менархе товщина ендометрія в середню стадію фази секреції збільшилася на 2,8 мм, порівняно з 1 контрольною групою менше ($p<0,01$) і не відповідала 20-22 дню МЦ. У жінок з пубертатними кровотечами товщина ендометрія в середню стадію фази секреції візуалізувалася на 3,5 мм більше порівняно з товщиною ендометрія в пізню стадію фази проліферації ($p<0,001$) і достовірно не відрізнялася від 1 контрольної групи.

Таблиця 4.15

Ультразвукові параметри розмірів тіла матки і товщини ендометрія в пізню стадію фази проліферації ендометрія

Показник	1 контрольна (n=30)	1 основна (n=180)	Підгрупа 1.1 (n=60)	Підгрупа 1.2 (n=60)	Підгрупа 1.3 (n=60)
Довжина тіла матки (мм)	46,7±1,0	46,6±0,5	45,9±1,0	46,9±0,8	47,0±1,0
Передньо-задній розмір (мм)	33,4±0,7	33,9±0,7	35,4±1,6	32,6±0,7	33,7±1,0
Ширина тіла матки (мм)	45,2±0,9	43,3±0,7	43,3±1,2	42,7±1,0	43,7±1,3
Об'єм тіла матки (см^3)	36,4±1,9	34,3±1,2	33,5±2,1	34,8±2,1	34,6±1,8
Товщина передньої стінки (мм)	12,9±0,5	11,7±0,3 p<0,05	11,8±0,6	11,2±0,4 p1<0,05	12,3±0,4
Товщина задньої стінки (мм)	13,3±0,4	12,8±0,3	13,4±0,5	12,7±0,4	12,3±0,5
Товщина ендометрія (мм)	6,8±0,4	6,6±0,2	6,3±0,3	6,7±0,3	6,6±0,4

Примітка. Ступінь достовірності відмінностей показників: p – між 1 контрольною групою та 1 основною групою; p1 – між 1 контрольною групою і підгрупами 1 основної групи.

Таблиця 4.16

Ультразвукові параметри розмірів тіла матки і товщини ендометрія в середню стадію фази секреції ендометрія

Показник	1 контрольна (n=30)	1 основна (n=180)	Підгрупа 1.1 (n=60)	Підгрупа 1.2 (n=60)	Підгрупа 1.3 (n=60)
Довжина тіла матки (мм)	48,5±0,8	46,8±0,5	46,3±0,9	47,3±0,8	47,2±1,1
Передньо-задній розмір (мм)	35,8±0,8	35,0±0,7	35,0±1,1	35,4±1,1	34,5±1,3
Ширина тіла матки (мм)	47,8±0,9	43,8±0,6 p<0,001	44,1±0,9 p1<0,01	44,4±1,1 p1<0,05	42,5±0,9
Об'єм тіла матки ($см^3$)	41,5±2,1	36,4±1,0 p<0,05	36,7±1,9	36,8±1,3	35,7±2,2
Товщина передньої стінки (мм)	14,1±0,5	12,5±0,3 p<0,01	12,9±0,5	12,8±0,3 p1<0,05	11,9±0,5 p1<0,01
Товщина задньої стінки (мм)	13,7±0,4	13,4±0,2	13,9±0,3	13,5±0,4	12,8±0,6
Товщина ендометрія (мм)	11,4±0,5 p2<0,001	9,5±0,3 p,p2<0,001	9,2±0,4 p1<0,01 p2<0,001	9,5±0,4 p1<0,01 p2<0,001	10,1±0,6 p2<0,001

Примітка. Ступінь достовірності відмінностей показників: p – між 1 контрольною групою та 1 основною групою; p1 – між 1 контрольною групою і підгрупами 1 основної групи; p2 – між пізньою стадією фази проліферації і середньою стадією фази секреції ендометрія.

У динаміці МЦ при УЗД в ендометрії візуалізувалися структурні і морфофункціональні зміни.

У пізню стадію фази проліферації ендометрій характеризувався середньою ехогенністю з чітко вираженою межею з міометрієм і рівною гіперехогенною лінією зімкнення переднього і заднього листків (тришарова структура). У середню стадію фази секреції візуалізувався гіперехогенний однорідний ендометрій, що втратив тришарову структуру.

Таким чином, у жінок репродуктивного віку з ПМФ в пубертатному періоді і з правильним ритмом менструацій об'єм матки в пізню стадію фази проліферації ендометрія достовірно не відрізнявся, товщина передньої стінки матки менше у жінок з пізнім віком менархе ($p<0,05$).

У середню стадію фази секреції ендометрія об'єм матки менше у жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, за рахунок ширини тіла матки ($p<0,05$). Товщина передньої стінки матки менше контрольних значень у жінок з пізнім віком менархе ($p<0,05$) і пубертатними кровотечами ($p<0,01$), що було предиктором відсутності поєднаної патології матки.

Відношення довжини тіла і шийки матки у жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, достовірно не відрізнялося від контрольних значень. Товщина ендометрія в середню стадію фази секреції у жінок обох груп більше порівняно з товщиною ендометрія в пізню стадію фази проліферації ($p<0,001$).

При достовірно меншій товщині ендометрія у жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, порівняно з контрольною групою ($p<0,01$), він відповідав нижній межі нормативних значень для середньої стадії фази секреції ендометрія.

При дослідженні кровотоку в маткових артеріях, в артеріях міометрія і субендометріальної зони отримані наступні результати (таблиця 4.17). У жінок 1 контрольної і 1 основної груп в пізню стадію проліферації ендометрія індекси судинного опору в маткових артеріях достовірно не відрізнялися. У жінок 1 контрольної групи в середню стадію фази секреції ендометрія швидкість кровотоку в маткових артеріях характеризувалася вищою Vmin порівняно з пізньою стадією фази проліферації ($p<0,05$).

При цьому індекси судинного опору в маткових артеріях були нижче і більш значимо за значенням IP ($p<0,001$), що свідчило про посилення кровотоку в маткових артеріях в середню стадію фази секреції (таблиця 4.18).

У жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, Vmax і Vmin в маткових артеріях в середню стадію фази секреції ендометрія достовірно не відрізнялися від аналогічних швидкостей кровотоку в пізню стадію фази проліферації. Зниження СДВ в середню стадію фази секреції ендометрія порівняно з СДВ в пізню стадію фази проліферації мало відмінність в лівій матковій артерії ($p<0,05$).

Отже, у жінок, ПМФ, що мали, в пубертатному періоді, опір швидкості кровотоку в маткових артеріях по величині СДВ в середню стадію фази секреції ендометрія менше, порівняно з пізньою стадією фази проліферації. Про нормальну гемодинаміку свідчила відсутність достовірних відмінностей значень індексів судинного опору в маткових артеріях в пізній стадії фази проліферації ендометрія і середньої стадії фази секреції у жінок 1 основної і 2 контрольної груп.

У аркуатних і в радіальних артеріях, що кровопостачають міометрій, у жінок 1 основною і 1 контрольною груп значення індексів судинного опору в пізню стадію фази проліферації ендометрія і в середню стадію фази секреції були статистично не значимі (таблиці 4.19, 4.20).

Таблиця 4.17

Доплерографічні параметри в маткових артеріях в пізню стадію фази проліферації ендометрія

Показник	1 контрольна (n=30)	1 основна (n=180)	Підгрупа 1.1 (n=60)	Підгрупа 1.2 (n=60)	Підгрупа 1.3 (n=60)
Права маткова артерія					
Vmax (см/с)	33,1±2,1	33,4±1,5	31,3±2,2	34,1±2,8	35,0±2,7
Vmin (см/с)	4,9±0,5	5,4±0,4	4,9±0,6	5,7±0,6	5,6±0,6
IP (ум.од.)	0,9±0,01	0,8±0,01	0,8±0,02	0,8±0,02	0,8±0,02
ПІ	1,5±0,03	1,5±0,03	1,5±0,04	1,4±0,05	1,4±0,05
СДВ	7,4±0,6	7,1±0,5	7,2±0,6	6,5±0,6	7,6±0,7
Ліва маткова артерія					
Vmax (см/с)	34,7±2,4	32,4±1,3	29,9±2,4	33,5±2,5	34,0±2,0
Vmin (см/с)	4,8±0,4	5,1±0,4	4,4±0,7	5,3±0,6	5,8±0,7
IP (ум.од.)	0,9±0,01	0,8±0,01	0,8±0,02	0,8±0,01	0,8±0,03
ПІ	1,5±0,03	1,5±0,03	1,5±0,06	1,5±0,04	1,4±0,05
СДВ	7,7±05	7,3±0,4	7,9±0,7	6,8±0,5	6,9±0,8

Таблиця 4.18

Доплерографічні параметри в маткових артеріях в середню стадію фази секреції ендометрія

Показник	1 контр. (n=30)	1 основна (n=180)	Підгрупа 1.1 (n=60)	Підгрупа 1.2 (n=60)	Підгрупа 1.3 (n=60)
Права маткова артерія					
Vmax (см/с)	37,3±2,1	33,0±1,4	33,4±2,3	34,9±2,7	30,5±2,1 p1<0,05
Vmin (см/с)	6,8±0,6 p5<0,05	5,6±0,3	5,5±0,5	6,1±0,6	5,1±0,4
IP (ум.од.)	0,8±0,01 p5<0,01	0,8±0,01	0,8±0,01	0,8±0,01	0,8±0,01
ПІ	1,4±0,03 p5<0,05	1,4±0,02	1,5±0,03	1,4±0,04	1,4±0,04
СДВ	5,9±0,4 p5<0,05	6,4±0,3	6,7±0,5	6,2±0,5	6,3±0,5
Ліва маткова артерія					
Vmax (см/с)	36,5±1,9	32,6±1,2	31,2±2,2	35,4±2,6	30,9±1,0 p1<0,05
Vmin (см/с)	6,7±0,6 p5<0,05	5,7±0,3	5,4±0,7	5,9±0,5	5,8±0,4
IP (ум.од.)	0,8±0,01 p5<0,001	0,8±0,01	0,8±0,02	0,8±0,01	0,8±0,01
ПІ	1,4±0,03 p5<0,01	1,4±0,02	1,4±0,04	1,4±0,04	1,4±0,03
СДВ	5,9±0,4 p5<0,01	6,2±0,3 p5<0,05	6,6±0,6	6,5±0,6	5,6±0,4

Примітка. Ступінь достовірності відмінностей показників: p1 – між 1 контрольною групою і підгрупами 1 основної групи; p5 – між пізньою стадією фази проліферації і середньою стадією фази секреції ендометрія.

Таблиця 4.19

Доплерографічні параметри в аркуатних і в радіальних артеріях матки в пізню стадію фази проліферації ендометрія

Показник	1 контр. (n=30)	1 основна (n=180)	Підгрупа 1.1 (n=60)	Підгрупа 1.2 (n=60)	Підгрупа 1.3 (n=60)
Аркуатні артерії					
Vmax (см/с)	22,4±1,8	25,5±1,8	22,7±1,6	28,2±2,1 p1, p2<0,05	26,3±2,5
Vmin (см/с)	5,4±0,5	6,6±0,4	5,4±0,5	8,0±0,7 p1,2<0,01	6,4±0,6
IP (ум.од.)	0,8±0,01	0,7±0,01	0,7±0,01	0,7±0,01	0,7±0,02
ПІ	1,2±0,04	1,2±0,02	1,2±0,04	1,1±0,03 p2<0,05	1,2±0,05
СДВ	4,2±0,2	4,0±0,2	4,3±0,3	3,6±0,2 p2<0,05	4,2±0,3
Радіальні артерії					
Vmax (см/с)	13,9±1,2	15,8±0,8	14,2±1,0	17,9±1,6 p1<0,05	15,8±1,3
Vmin (см/с)	4,5±0,4	5,3±0,3	4,5±0,4	6,3±0,5 p1<0,01; p2<0,05	5,2±0,6
IP (ум.од.)	0,7±0,01	0,7±0,01	0,7±0,02	0,7±0,02	0,7±0,02
ПІ	1,0±0,03	1,0±0,02	1,1±0,04	0,9±0,03	1,0±0,05
СДВ	3,2±0,1	3,1±0,1	3,4±0,2	2,8±0,1 p1<0,05	3,2±0,2

Примітка. Ступінь достовірності відмінностей показників: p1 – між 1 контрольною групою і підгрупами 1 основної групи; p2 – між 1.1 та 1.2 підгрупами.

Таблиця 4.20

Доплерографічні параметри в аркуатних і в радіальних артеріях матки в середню стадію фази секреції ендометрія

Показник	1 контр. (n=30)	1 основна (n=180)	Підгрупа 1.1 (n=60)	Підгрупа 1.2 (n=60)	Підгрупа 1.3 (n=60)
Аркуатні артерії					
Vmax (см/с)	26,4±1,5	24,7±1,2	24,5±2,0	26,1±2,3	22,9±1,8
Vmin (см/с)	6,8±0,5	6,5±0,3	6,4±0,6	6,8±0,5	6,4±0,6
IP (ум.од.)	0,7±0,01	0,7±0,01	0,7±0,01	0,7±0,01	0,7±0,02
ПІ	1,2±0,04	1,2±0,02	1,2±0,04	1,2±0,04	1,1±0,05
СДВ	4,1±0,2	3,9±0,1	4,0±0,3	3,9±0,22	3,7±0,3
Радіальні артерії					
Vmax (см/с)	16,6±0,9	14,1±0,8 p<0,05	14,7±,3	12,2±1,1 p1,p5<0,01	15,6±1,4
Vmin (см/с)	5,5±0,3	4,9±0,3	4,8±0,5	4,4±0,5 p5<0,05	5,6±0,5
IP (ум.од.)	0,6±0,02	0,6±0,01	0,7±0,01	0,6±0,01 p2<0,05	0,6±0,01
ПІ	1,0±0,04	0,9±0,02	1,0±0,04	0,9±0,03	0,9±0,03
СДВ	3,2±0,3	2,9±0,09	3,2±0,2	2,9±0,1	2,8±0,1

Примітка. Ступінь достовірності відмінностей показників: p1 – між 1 контрольною групою і підгрупами 1 основної групи; p2 – між 1.1 та 1.2 підгрупами; p5 – між пізньою стадією фази проліферації і середньою стадією фази секреції ендометрія.

У порівняльній оцінці між підгрупами 1 основної групи у жінок з пізнім віком менархе в пізню стадію фази проліферації ендометрія значення ПІ і СДВ в аркуатних артеріях були нижче порівняно з жінками з первинною олігоменореєю в анамнезі ($p<0,05$). У середню стадію фази секреції відмінності між індексами судинного опору у жінок цих підгруп не спостерігалися. У радіальних артеріях значення ІР у середню стадію фази секреції ендометрія у жінок з пізнім віком менархе був нижче порівняно з жінками з первинною олігоменореєю в анамнезі ($p<0,05$).

Морфофункціональний стан ендометрія в період формування «вікна імплантації» залежить від кровопостачання субендометріальної зони, представленої базальними і спіральними артеріями [275]. У наших дослідженнях значення індексів судинного опору в базальних артеріях матки в пізню стадію фази проліферації ендометрія у жінок 1 контрольної, 1 основної груп і її підгрупах не мали статистично значимих відмінностей (таблиця 4.21). У середню стадію фази секреції ендометрія індекси судинного опору в базальних артеріях у жінок 1 основної групи були вище ($p<0,05$), ніж в 1 контрольній групі (таблиця 4.22).

Найбільш високі значення ПІ ($p<0,05$) і СДВ ($p<0,01$) в базальних артеріях матки у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі.

У жінок з пізнім віком менархе значення ПІ і СДВ в базальних артеріях матки нижче, ніж у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі ($p<0,05$). У жінок з пубертатними кровотечами ІР у базальних артеріях матки вище порівняно з жінками 1 контрольної групи і з пізнім віком менархе ($p<0,05$).

КШК в спіральних артеріях у жінок 1 основної групи в пізню стадію фази проліферації ендометрія характеризувалися посиленням Vmax і Vmin порівняно з жінками 1 контрольної групи ($p<0,01$).

Таблиця 4.21

Доплерографічні параметри в базальних і спіральних артеріях матки у пізню стадію фази проліферації ендометрія

Показник	1 контр. (n=30)	1 основна (n=180)	Підгрупа 1.1 (n=60)	Підгрупа 1.2 (n=60)	Підгрупа 1.3 (n=60)
Базальні артерії					
Vmax (см/с)	8,9±0,7	10,7±0,7	8,8±0,8	13,1±1,5 p1<0,01; p2<0,05	2,2±0,07
Vmin (см/с)	4,1±0,3	4,6±0,3	3,8±0,3	5,6±0,6 p1<0,05; p2<0,01	2,3±0,05
IP (ум.од.)	0,5±0,01	0,5±0,01	0,5±0,02	0,6±0,01	2,3±0,1
ПІ	0,7±0,03	0,8±0,02	0,8±0,03	0,8±0,02	2,3±0,06
СДВ	2,2±0,07	2,3±0,05	2,3±0,09	2,3±0,06	2,4±0,09
Спіральні артерії					
Vmax (см/с)	5,9±0,5	8,3±0,5 p<0,01	7,2±0,6	8,4±0,9 p<0,05	9,0±0,5 p1<0,001
Vmin (см/с)	3,1±0,2	4,3±0,3 p<0,01	4,0±0,3	4,4±0,5 p<0,05	4,3±0,2 p1<0,01
IP (ум.од.)	0,5±0,01	0,5±0,01	0,4±0,03	0,5±0,01	0,5±0,03
ПІ	0,6±0,04	0,6±0,02	0,6±0,07	0,6±0,03	0,7±0,03
СДВ	1,8±0,1	1,5±0,05	1,8±0,1	1,9±0,06	2,1±0,06

Примітка. Ступінь достовірності відмінностей показників: p1 – між 1 контрольною групою і підгрупами 1 основної групи; p2 – між 1.1 та 1.2 підгрупами.

Таблиця 4.22

Доплерографічні параметри в базальних і в спіральних артеріях матки в середню стадію фази секреції ендометрія

Показник	1 контр. (n=30)	1 основна (n=180)	Підгрупа 1.1 (n=60)	Підгрупа 1.2 (n=60)	Підгрупа 1.3 (n=60)
Базальні артерії					
Vmax (см/с)	10,5±0,7	9,5±0,4	9,0±0,6	8,9±0,7 p5<0,05	11,1±0,8
Vmin (см/с)	4,9±0,3	4,1±0,2 p<0,05	3,6±0,2 p1<0,05	4,1±0,3 p5<0,05	4,7±0,4 p3<0,05
IP (ум.од.)	0,5±0,01	0,6±0,01 p<0,05	0,6±0,01	0,5±0,01	0,6±0,01 p1,p4<0,05
ПІ	0,7±0,02	0,8±0,02 p<0,05	0,9±0,04 p1<0,05	0,7±0,03 p2<0,05	0,8±0,03
СДВ	2,2±0,06	2,4±0,06 p<0,05	2,5±0,1 p<0,05	2,2±0,07 p2<0,05	2,4±0,1
Спіральні артерії					
Vmax (см/с)	7,3±0,5 p5<0,05	7,4±0,3	7,5±0,6	6,9±0,4	8,4±0,6 p4<0,05
Vmin (см/с)	3,7±0,2	3,7±0,2	3,8±0,3	3,5±0,2	4,0±0,3
IP (ум.од.)	0,5±0,01	0,5±0,01	0,5±0,01 p5<0,05	0,5±0,01	0,5±0,02
ПІ	0,7±0,03	0,7±0,01	0,7±0,01	0,6±0,02	0,7±0,02
СДВ	2,0±0,05	1,9±0,03	1,9±0,03	1,9±0,04	2,1±0,06 p4<0,05

Примітка. Ступінь достовірності відмінностей показників: p1 – між 1 контрольною групою і підгрупами 1 основної групи; p2 – між 1.1 та 1.2 підгрупами; p3 – 1.1 і 1.3; p5 – між пізньою стадією фази проліферації і середньою стадією фази секреції ендометрія.

Значення індексів судинного опору в спіральних артеріях у жінок цих груп достовірно не розрізнялися. Аналогічна закономірність встановлена в підгрупах жінок, що мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді. У середню стадію фази секреції ендометрія значення індексів судинного опору у жінок 1 основної і 1 контрольної груп достовірно не відрізнялися від значень індексів судинного опору в пізню стадію фази проліферації.

При дослідженні гемодинаміки в матці в пізню стадію фази проліферації ендометрія встановлено закономірне зниження кровотоку систоли і діастоли і індексів судинного опору в артеріях, що кровопостачають міометрій і ендометрій, яке асоціювалося зі зменшенням їх діаметру. Нам удалося оцінити кровотік на рівні спіральних артерій в пізню стадію фази проліферації ендометрія у 76,7% жінок 1 контрольної і лише в 66,7% – 1 основної групи, в останніх випадках локуси кровотоку не визначалися, що обумовлене морфологічними особливостями спіральних артерій, які полягали в редукції гладком'язового шару.

Таким чином, у жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді і правильний ритм менструацій, доплерографічні параметри швидкостей кровотоку і значення індексів судинного опору в маткових артеріях і в артеріях міометрія в динаміці МЦ достовірно не розрізнялися, що свідчило про нормальне кровопостачання міометрія. Значення індексів судинного опору в базальних артеріях у жінок, що мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді, в середню стадію фази секреції вище ($p<0,05$), ніж у жінок з правильним ритмом менструацій в пубертатному періоді. Встановлено статистично значимо високі значення індексів судинного опору в базальних артеріях у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі ($p<0,05$) і з пубертатними кровотечами ($p<0,05$). У спіральних артеріях в кожному четвертому випадку

локуси кровотоку не візуалізувалися, значення СДВ вище ($p<0,05$) у жінок з пубертатними кровотечами порівняно з пацієнтками з пізнім віком менархе.

Отримані результати данного розділу були використані у наступних наукових публікаціях:

1. Ковалишин ОА. Репродуктивне здоров'я жінок, які мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді. Здоров'я жінки. 2020;4:73–80.

2. Ковалишин ОА. Профілактика порушень менструальної функції у дівчат-підлітків після артифиційних абортів. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2020;38:58–63.

3. Ковалишин ОА. Актуальні аспекти ендокринологічного та імунного статусу в жінок, які мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2020;39:50–8.

4. Ковалишин ОА. Стан оваріального резерву в жінок, які мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді. Сімейна медицина. 2020;4:92–6.

5. Ковалишин ОА. Ангіогенні фактори росту і гемодинаміка в яєчниках у жінок, які мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді. Репродуктивне здоров'я жінки. 2020;2:11–9.

6. Ковалишин ОА. Особливості гормонального і цитокінового статусу в жінок, які мали порушення менструальної функції у пубертатний період. Здоров'я жінки. 2020;7:56–62.

7. Ковалишин ОА. Ультразвукові параметри і стан гемодинаміки матки у жінок, які мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді. Здоров'я жінки. 2020;8:30–7.

8. Ковалишин ОА. Вплив дизгормональний порушень у пубертатному періоді на клінічні прояви порушень менструальної функції.

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. Київ: НУОЗ України імені П. Л. Шупика. 2021:2:29–38.

9. Ковалишин ОА. Аномальні маткові кровотечі пубертатного періоду: до питань патогенезу і діагностики. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;2:39–46.

10. Ковалишин ОА. Порушення менструальної функції у дівчат-підлітків після артифиційних абортів. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: діагностика та профілактика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (12 березня 2020 року, Київ-Тернопіль-Хмельницький). 2020;38:109.

11. Ковалишин ОА. Вплив порушень менструальної функції у пубертатному періоді на розвиток ендокрінологічних та імунологічних змін. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичногї школи-семінару в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (17 вересня 2020 року, Івано-Франківськ-Чернівці-Ужгород). 2020;38:105.

РОЗДІЛ 5
АКУШЕРСЬКІ ТА ПЕРИНАТАЛЬНІ НАСЛІДКИ РОЗРОДЖЕННЯ ЖІНОК ІЗ ПОРУШЕННЯМИ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ В ПУБЕРТАТНОМУ ПЕРІОДІ

5.1 Особливості перебігу вагітності

Однією з основних функцій репродуктивної системи жінок є настання вагітності і народження здорового потомства [1, 280]. З огляду на виявлені особливості в репродуктивній системі у жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, ми вивчили особливості перебігу вагітності, пологів і перинатальних результатів.

Вивчений перебіг вагітності, пологів і перинатальні результати у 90 жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді (2 основна група), в тому числі: в 30 – з первинною олігоменореєю при своєчасному середньопопуляційному менархе (підгрупа 2.1), в 30 – з пізнім віком менархе (підгрупа 2.2) і в 30 – з пубертатними кровотечами (підгрупа 2.3). 2 контрольну групу склали 30 вагітних жінок, що мали правильний ритм менструації.

Середній вік жінок основної групи склав 25,8±0,9 року, контрольної – 24,3±0,5 року ($p>0,05$), між підгрупами достовірно не відрізнявся.

В основній групі 17 (18,9%) жінки до планування вагітності з метою контрацепції приймали низькодозовані монофазні КОК, 5 (5,6%) – гестагени. Прегравідарну підготовку отримали 54 (60,0%) жінки в 2 основній групі, з них 27 (50,0%) із застосуванням гестагенів, в 2 контрольній групі прегравідарну підготовку отримали 12 (40,0%) жінок.

Як випливає з таблиці 5.1, у вагітних жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, частіше спостерігалися екстрагенітальні захворювання порівняно з 2 контрольною групою ($p<0,001$).

Таблиця 5.1

Частота і структура екстрагенітальних захворювань

Показник	2 контрольна (n=30)		2 основна (n=90)		Підгрупа 2.1 (n=30)		Підгрупа 2.2 (n=30)		Підгрупа 2.3 (n=30)	
Хвороби сечовидільної системи	2	6,7	10	11,1	7	23,3 p1<0,05	2	6,7	2	6,7 p3<0,05
Хвороби органів дихання	2	6,7	11	12,2	3	10,0	2	6,7	7	23,3 p1,4 <0,05
Хвороби органів кровообігу	2	6,7	19	1,1	6	20,0	7	23,3	5	17,5
Хвороби ендокринної системи	1	3,3	10	11,1	4	13,3	2	6,7	4	13,3
Хвороби органів травлення	2	6,7	10	11,1	5	16,7	-	-	6	20,0
Хвороби ока та його придаткового апарату	2	6,7	9	10,0	4	13,3	2	6,7	2	6,7
ВСЬОГО	11	36,7	69	76,7 p<0,001	29	96,7 p1<0,0015	5	50,0 p2<0,001	27	90,0 p1<0,001 p4<0,01

Примітка. Ступінь достовірності відмінностей показників: p1 – між 2 контрольною групою і підгрупами 2 основної групи; p2 – між підгрупами 2.1 та 2.2; p3 – між підгрупами 2.1 і 2.3; p4 – між підгрупами 2.2 і 2.3.

Частота екстрагенітальних захворювань у вагітних жінок з пізнім віком менархе від 2 контрольної групи жінок не відрізнялася і була статистично значимо менше, ніж у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі ($p<0,001$) і з пубертатними кровотечами ($p<0,01$). Хвороби органів дихання були представлені хронічним тонзилітом, які мали найбільшу питому вагу в підгрупі 2.3 і були статистично значимо частіше порівняно з 2 контрольною групою і 2.2 підгрупою ($p<0,05$). Хвороби сечовидільної системи представлені хронічним пієлонефритом у стадії ремісії і частіше у жінок підгрупи 2.1 порівняно з 2 контрольною групою і підгрупою 2.3 ($p<0,05$). Хвороби ендокринної системи представлені дифузним (ендемічним) зобом, пов'язаним з йодною недостатністю і були в 5 разів частіше у жінок підгруп 2.1 і 2.3 порівняно з 2 контрольною групою. Частота інших нозологічних форм захворювань між групами і підгрупами вагітних жінок основної групи статистично значимо не відрізнялася.

Отже, у вагітних жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі в структурі екстрагенітальних захворювань переважав хронічний пієлонефрит, з пубертатними кровотечами – хронічний тонзиліт.

Як випливає з таблиці 5.2, хвороби жіночих статевих органів в анамнезі в 3 рази частіше зустрічалися у вагітних жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі порівняно з 2 контрольною групою ($p<0,01$). У структурі захворювань переважали незапальні ушкодження яєчників, представлені кістами яєчників, які частіше виявлені у жінок підгрупи 2.1. Частота інших нозологічних форм захворювань між групами і підгрупами основної групи статистично значимо не відрізнялася.

При аналізі репродуктивної функції у жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, кількість первовагітних і повторновагітних, але первородящих порівняно з 2 контрольною групою достовірно не відрізнялося (таблиця 5.3).

Таблиця 5.2

Частота і структура хвороб жіночих статевих органів у репродуктивному віці

Показник	2 контрольна (n=30)		2 основна (n=90)		Підгрупа 2.1 (n=30)		Підгрупа 2.2 (n=30)		Підгрупа 2.3 (n=30)	
Ектопія шийки матки	5	16,7	13	14,4	5	16,7	3	10,0	5	16,7
Запальні хвороби жіночих статевих органів	2	6,7	9	10,0	4	13,3	2	6,7	3	10,0
Лейоміома матки	-	-	2	2,2	2	6,7	-	-	1	3,3
Незапальне ушкодження яєчника	-	-	12	13,3	10	33,3	-	-	2	6,7 p3<0,05
ПМФ	-	-	6	6,7	2	6,7	2	6,7	2	6,7
ВСЬОГО	7	23,3	42	46,7 p3<0,05	29	76,7 p1<0,001	7	23,3 p2<0,001	13	43,3

Примітка. Ступінь достовірності відмінностей показників: p – 2 основної і 2 контрольної групи; p1 – між 2 контрольною і підгрупами 2 основної групи; p2 – між підгрупами 2.1 і 2.2; p3 – між підгрупами 2.1 і 2.3.

Таблиця 5.3

Репродуктивна функція

Показник	2 контрольна (n=30)		2 основна (n=90)		Підгрупа 2.1 (n=30)		Підгрупа 2.2 (n=30)		Підгрупа 2.3 (n=30)	
Першовагітні	3	76,7	61	67,8	20	66,7	21	70,0	20	66,7
Повторновагітні первородящі	5	16,7	20	22,2	8	26,7	5	16,7	6	20,0
Повторновагітні повторнородящі	2	6,7	9	10,0	2	6,7	4	13,3	5	16,7
Мимовільний аборт		-	6	6,7	3	10,0	2	6,7	1	3,3
Передчасні пологи	-	-	2	2,2	-	-	1	3,3	1	3,3
Медичний аборт	5	16,7		4,4 $p<0,05$	1	3,3	2	6,7	1	3,3
Позаматкова вагітність	-	-	5	5,5	2	6,7	2	6,7	1	3,3
Викидень, що не відбувся	-	-	5	5,5	2	6,7	-	-	2	6,7

Примітка. Ступінь достовірності відмінностей показників: p – 2 основної і 2 контрольної групи.

Нівеляція показників репродуктивної функції сталася за рахунок переривання першої вагітності медичним абортом в 2 контрольній групі, що було частіше, ніж в 2 основній групі ($p<0,05$). Заслуговувало на увагу, що у жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, виявлений несприятливий результат першої вагітності мимовільним абортом, викиднем, що не відбувся, і передчасними пологами, між підгрупами відмінності статистично не значимі.

Як випливає з таблиці 5.4, ускладнення вагітності у жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, зустрічалися однаково часто. Заслуговувала на увагу висока частота загрозливого викидня в 11-14 тижнів у жінок 2.1 ($p<0,001$) і 2.3 ($p<0,01$) підгруп порівняно з 2 контрольною групою. Всі вагітні жінки отримували медикаментозне лікування, направлене на пролонгацію вагітності із застосуванням гестагенів, з позитивним ефектом. Загрозливі передчасні пологи зустрічалися лише у жінок 2 основних групи, переважали в підгрупі 2.3 і були в 7 разів частіше порівняно з 2.2 підгрупою. Викликані вагітністю набряки, протеїнурія і гіпертензивні розлади спостерігалися в 2,8 рази частіше в 2 основній групі порівняно з 2 контрольною групою.

Прееклампсія середнього ступеня діагностована у 5 (5,6%) жінок 2 основних групи, в підгрупах в 2 (6,7%), в 2 (6,7%) і в 1 (3,3%) відповідно. ПД в 3 рази частіше виявлена у вагітних жінок 2 основних групи порівняно з 2 контрольною ($p<0,001$), між підгрупами відмінності не достовірні.

Частота анемії, що ускладнює вагітність, між підгрупами вагітних жінок основної групи статистично не значима.

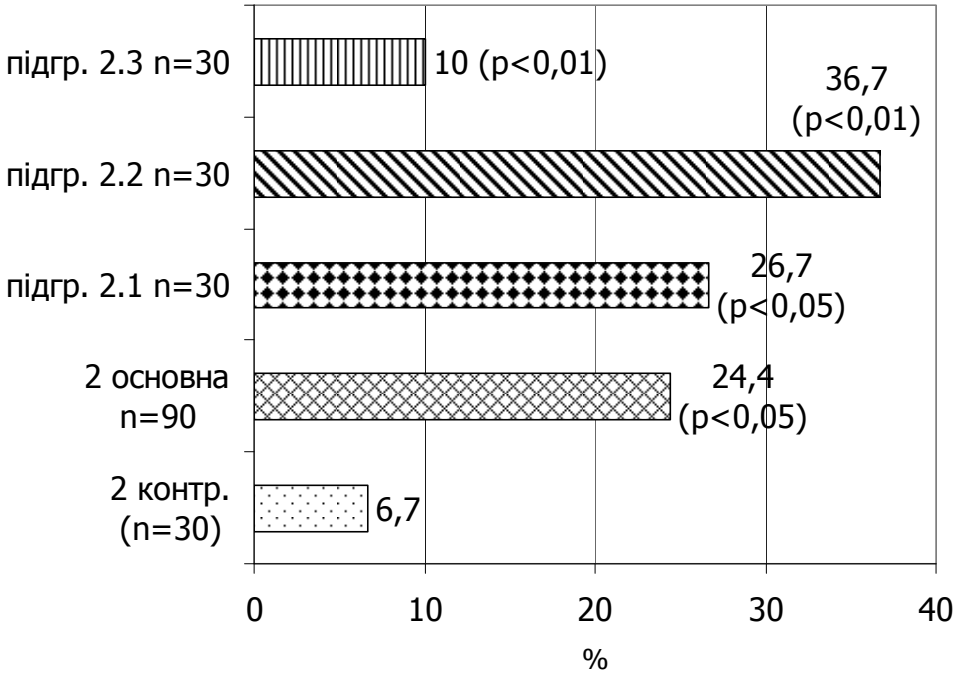
У вагітних жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, звужений таз виявлений в 3 рази частіше ($p<0,05$) порівняно з контрольною групою (рис. 5.1).

Таблиця 5.4

Частота і структура ускладнень вагітності

Показник	2 контрольна (n=30)		2 основна (n=90)		Підгрупа 2.1 (n=30)		Підгрупа 2.2 (n=30)		Підгрупа 2.3 (n=30)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Загрозливий викидень 11-14 тиж.	3	6,7	31	34,4 p<0,001	13	43,3 p1<0,001	6	20,0	12	40,0 p1<0,01
Загрозливий викидень 11-14 тиж.	-	-	18	20,0	8	26,7	7	23,3	4	13,3
Загрозливі передчасні пологи 22-37 тиж.	-	-	9	10,0	3	10,0	1	3,3	5	16,7
Анемія, що ускладнює вагітність	7	23,3	15	16,7	4	13,3	6	20,0	5	16,7
Плацентарна дисфункція	6	20,0	54	60,0 p<0,001	17	56,7 p1<0,01	17	56,7 p1<0,01	16,7	20,0
Викликані вагітністю набряки, протеїнурія і гіпертензивні розлади	2	6,7	13	14,4	5	16,7	5	16,7	4	13,3
ВСЬОГО	17	56,7	140	155,6	50	166,7	42	140,0	50	166,7

Примітка. Ступінь достовірності відмінностей показників: p – 2 основної і 2 контрольної групи; p1 – між 2 контрольною і підгрупами 2 основної групи; p2 – між підгрупами 2.1 і 2.2; p3 – між підгрупами 2.1 і 2.3.



Примітка. Ступінь достовірності відмінностей показників: р – 2 основної і 2 контрольної групи; р1 – між 2 контрольною і підгрупами 2 основної групи.

Рис. 5.1. Частота звуженого тазу.

Порушення формування тазу частіше спостерігалося у жінок з пізнім віком менархе (р<0,01) і з первинною олігоменореєю в анамнезі (р<0,05) порівняно з 2 контрольною групою. У жінок з пубертатними кровотечами звужений таз зустрічався рідше, ніж у жінок з пізнім віком менархе (р<0,01).

З огляду на високу частоту загрозливого викидня у вагітних жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, ми досліджували концентрацію гормонів плацентарних в 11-14 тижнів, які є маркерами гормоноутворюючої функції плаценти (таблиця 5.5). У вагітних жінок з пубертатними кровотечами концентрація П в сироватці крові в терміні 11-14 тижнів була найбільш низькою порівняно з жінками з первинною олігоменореєю в анамнезі (р<0,01), з пізнім віком менархе (р<0,001) і контрольною групою (р<0,001).

Таблиця 5.5

Показники плацентарних гормонів у сироватці крові

Група	П (нмоль/л)	нЕ (нмоль/л)
2 контрольна (n=30)	105,8±3,0	2,9±,2
2 основна (n=90)	96,4±3,3	2,3±0,1 p3<0,01
Підгрупа 2.1 (n=30)	98,8±4,9	2,5±0,2
Підгрупа 2.2 (n=30)	105,9±4,7	2,3±0,2 p1<0,01
Підгрупа 2.3 (n=30)	72,3±7,3 p1,4<0,001, p3<0,01	1,8±0,1 p1<0,001, p3<0,05

Примітка. Ступінь достовірності відмінностей показників: p – 2 основної і 2 контрольної групи; p1 – між 2 контрольною і підгрупами 2 основної групи; p2 – між підгрупами 2.1 і 2.2; p3 – між підгрупами 2.1 і 2; p4 – 2.2 і 2.33.

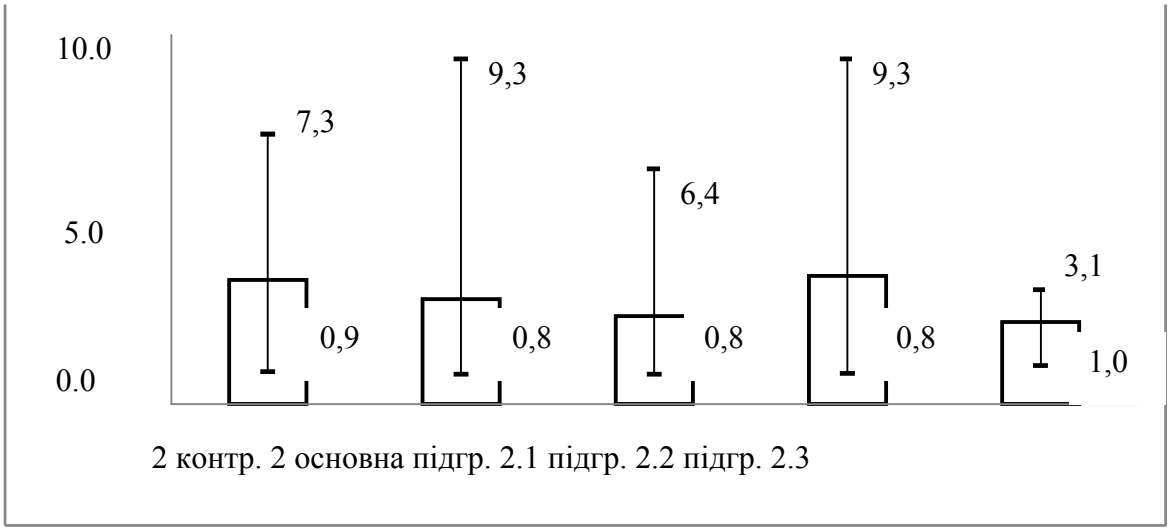
Концентрація некон’югованого естрадіолу (нЕ) в сироватці крові у вагітних жінок 2 основної групи була нижче, ніж у жінок 2 контрольної групи (p<0,01). У порівняльному аспекті між підгрупами 2 основної групи і 2 контрольної групи зменшення концентрації нЕ спостерігалося у вагітних жінок з пізнім віком менархе (p<0,01) і пубертатними кровотечами (p<0,001).

Достовірно низькі концентрації П у вагітних жінок з пубертатними кровотечами і нЕ з пізнім віком менархе були предиктором дисфункції плаценти і загрозливого викидня.

Дослідження плацентарного протеїну, асоційованого з вагітністю (PAPP-a) в сироватці крові зроблено у зв'язку з мінімальним індивідуальним ризиком хромосомної патології в плода за результатами біохімічних і ультразвукових маркерів у жінок обстежуваних груп і розробленої моделі прогнозування мимовільного викидня,

передчасних пологів, прееклампсії і затримки зростання плода по концентрації PAPP-a [61].

У нашому дослідженні концентрації PAPP-a в сироватці крові у вагітних жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, і з правильним ритмом менструації, а також між підгрупами основної групи достовірно не відрізнялися (рис. 5.2).



Примітка. 2 контрольна – 3,36±0,37; 2 основна – 2,84±0,31; підгрупа 2.1 – 2,38±0,5; підгрупа 2.2 – 3,47±0,54; підгрупа 2.3 – 2,22±0,25

Рис. 5.2. Концентрація PAPP-a в сироватці крові (МО/л).

Плацентарний фактор зростання (ПФЗ) і його рецептор (СЕФР-Р1) були досліджені в терміні 11-16 тижнів гестаційного терміну в період переходу до високоефективного гемохоріальному обміну між організмами матері і плода, який характеризується збільшенням площі капілярів і поверхні ворсин плаценти [106].

Концентрація ПФЗ в сироватці крові у вагітних жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, нижче порівняно з вагітними жінками, що мали правильний ритм менструації ($p<0,05$). Найбільш низька концентрація ПФЗ у вагітних жінок з пубертатними кровотечами порівняно з 2 контрольною групою ($p<0,05$). З огляду на великий квартильний інтервал концентрації ПФЗ достовірні відмінності

у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі і пізнім менархе порівняно з 2 контрольною групою не встановлені при серединних показниках в 1,6 рази нижче за контрольну групу (таблиця 5.6).

Таблиця 5.6

Концентрація плацентарного фактора зростання та його рецептору у сироватці крові

Група	ПФР (пг/мл)		СЕФЗ-Р1 (пг/мл)	
	медіана	квартильний інтервал [25;75]	медіана	квартильний інтервал [25;75]
2 контрольна (n=30)	81,4	39,0-103,6	1,7	1,5-1,8
2 основна (n=90)	46,4 p<0,05	3,3-71,6	2,1	1,0-2,6
Підгрупа 2.1 (n=30)	49,7	3,2-81,9	1,7	0,8-2,4
Підгрупа 2.2 (n=30)	51,1	4,5-64,3	2,1	0,9-2,6
Підгрупа 2.3 (n=30)	38,5 p1<0,05	3,2-67,7	2,4	1,3-2,7

Примітка. Ступінь достовірності відмінностей показників: p – 2 основної і 2 контрольної групи; p1 – між 2 контрольною і підгрупами 2 основної групи.

Достовірні відмінності концентрації СЕФР-Р1 в сироватці крові у вагітних жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, і з правильним ритмом менструації не встановлені (табл.. 5.6). При кореляційному аналізі між показниками ангіогенного ПФЗ і антиангіогенного СЕФР-Р1 в 2 контрольній групі встановлено середній зворотній ступінь залежності (r=-0,601; p=0,030). У вагітних жінок з пізнім віком менархе ця закономірність зберігалася (r=-0,620; p=0,006), що свідчило про нормальне функціонування системи плацентарного ангіогенезу. У вагітних

жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі і з пубертатними кровотечами кореляційна залежність між показниками ПФЗ і СЕФР-Р1 не встановлена, що свідчило про можливе порушення системи плацентарного ангіогенезу в період активного утворення капілярів у ворсинах плаценти.

У розвитку вагітності з ранніх термінів мають значення не лише яєчникові стероїдні гормони, але і провізорні (жовтковий мішок) і плодові органи (печінка, надниркові). Рівень стероїдних гормонів в периферичній крові матері є предиктором функціонування системи, що формується, мати-плацента-плід [101]. З огляду на це вивчені ультразвукові параметри плода та їх інтегральні взаємозв'язки з показниками ендокринної і білковоутворюючої функцій плаценти.

При ультразвуковому дослідженні органів малого тазу в терміні 11-14 тижнів в 2 основній групі передлежання хоріону візуалізувалося в 80 (66,7%), в 2 контрольній групі у 12 (40%) вагітних жінок. У підгрупах 2 основних групи передлежання плаценти візуалізувалося в 20 (66,7%), в 17 (56,7%) і у 24 (80,0%) жінок відповідно. Відстань від нижнього краю плаценти до внутрішнього зіву між групами і підгрупами 2 основних групи статистично значимо не відрізнялися (таблиця 5.7). У 3 (3,3%) вагітних жінок 2 основних групи візуалізувалися розширення міжворсинчастого простору, у тому числі: з первинною олігоменореєю в анамнезі в 2 (6,7%) і з пубертатними кровотечами в 1 (3,3%), що було ехографічною ознакою дисфункції плаценти. У 2 (6,7%) випадках у вагітних жінок цих підгруп виявлена ретрохоріальна гематома невеликих розмірів, по 1 (3,3%) випадку відповідно. У 2 контрольній групі ультразвукова структура плаценти відповідала гестаційному терміну. Ультразвукові параметри, що характеризують розвиток плода в терміні 11-14 тижнів вагітності, у жінок 2 основної і 2 контрольної груп достовірно не відрізнялися.

Таблиця 5.7

Ультразвукові параметри плаценти і плода у терміні 11-14 тиж. вагітності

Група	Товщина плаценти (мм)	Відстань від нижнього краю плаценти до внутрішнього зіва (мм)	Величина КТР (мм)	ЧСС (уд./хв)
2 контрольна (n=30)	15,0±0,6	22,1±2,4	60,8±1,9	158,8±1,4
2 основна (n=90)	14,1±0,3	20,0±1,5	60,4±1,4	156,1±1,0
Підгрупа 2.1 (n=30)	14,3±0,4	23,6±2,5	60,8±2,8	155,9±1,8
Підгрупа 2.2 (n=30)	14,0±0,4	18,3±1,9	61,2±2,2	155,5±1,1
Підгрупа 2.3 (n=30)	14,1±0,6	17,8±1,2	58,4±0,9	157,4±3,1

У 13 (14,4%) вагітних жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, виявлена дисфункція плаценти, в підгрупах в 5 (16,7%), в 3 (10,0%) і в 5 (16,7%) відповідно. Критерії дисфункції плаценти: зниження концентрації П, нЕ, ПФЗ в сироватці крові, розширення міжворсинчастого простору і ретрохоріальна гематома невеликих розмірів при ультразвуковому дослідженні і загрозливий викидень.

Інтегральний аналіз міжсистемних взаємин дозволив виявити середню пряму залежність PAPP-a і КТР (r=0,678; p=0,015) у вагітних жінок з правильним ритмом менструацій в пубертатному періоді; сильну пряму залежність (r=0,809; p=0,015) у вагітних жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, що, можливо, свідчило про значення білковоутворюючої функції плаценти в ембріональному розвитку плода, який відповідав гестаційному віку [287].

Середні фетометричні параметри при ультразвуковому дослідженні в термінах 18-21 і 30-34 тижнів у вагітних жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, і з правильним ритмом менструації достовірно не відрізнялися і відповідали гестаційному віку (таблиці 5.8, 5.9).

Таблиця 5.8

Середні фотометричні параметри у терміні 18-21 тиж. вагітності

Показник	1 контрольна (n=30)	1 основна (n=180)	Підгрупа 1.1 (n=60)	Підгрупа 1.2 (n=60)	Підгрупа 1.3 (n=60)
ЛПР (мм)	63,8±0,7	64,8±0,4	65,6±0,8	63,2±1,4	66,3±1,7
БПР (мм)	50,0±0,4	50,0±0,4	50,9±0,4	49,9±1,5	50,1±1,3
ДС (мм)	34,8±0,5	35,2±0,4	36,1±0,5	34,4±0,9	34,4±0,5
Розмір мозочка (мм)	19,6±0,3	21,2±0,3	21,4±0,4	21,0±0,5	21,3±0,6
Окружність голівки (мм)	180,1±1,7	182,3±2,0	184,8±2,7	179,9±4,1	180,5±2,6
Окружність черева (мм)	163,0±1,6	161,4±2,1	165,1±2,8	157,5±3,4	160,0±3,1
БПР/ЛПР (%)	77,2±0,6	76,6±0,5	76,9±0,7	76,6±0,8	75,6±1,2
ДС/ОЧ (%)	21,4±0,3	21,7±0,2	21,9±0,3	21,8±0,3	20,9±0,3

Таблиця 5.9

Середні фотометричні параметри у терміні 30-34 тиж. вагітності

Показник	1 контрольна (n=30)	1 основна (n=180)	підгрупа 1.1 (n=60)	підгрупа 1.2 (n=60)	підгрупа 1.3 (n=60)
ЛПР (мм)	104,6±0,8	105,4±0,6	104,8±1,0	105,2±0,6	107,6±1,6
БПР (мм)	82,6±0,7	83,0±0,4	82,7±0,5	82,9±0,7	84,3±1,0
ДС (мм)	61,3±0,4	61,5±0,4	61,2±0,7	61,6±0,6	61,8±0,5
Розмір мозочка (мм)	40,7±0,7	40,2±0,4	39,4±0,7	41,1±0,6	39,7±0,9
Окружність голівки (мм)	299,8±1,9	303,6±1,3	302,7±2,1	302,2±2,1	303,3±3,3
Окружність черева (мм)	285,4±4,3	286,1±1,9	286,6±2,9	285,2±2,9	287,4±4,9
БПР/ЛПР (%)	79,0±0,6	78,9±0,4	79,2±0,7	78,9±0,6	78,1±0,6
ДС/ОЧ (%)	21,6±0,3	21,5±0,1	21,5±0,2	21,5±0,2	21,5±0,3

При ультразвуковій плацентографії в терміні 18-21 тижнів вагітності передлежання плаценти візуалізувалося у 2 (6,7%) жінок з пізнім віком менархе.

У жінок з пубертатними кровотечами відстань від нижнього краю плаценти до внутрішнього зіву була більша (p<0,05) порівняно з вагітними жінками 2 контрольних групи і з пізнім віком менархе (таблиця 5.10).

Таблиця 5.10

Ультразвукова плацентографія у терміні 18-21 тиж.

Група	Відстань від нижнього краю плаценти до внутрішнього зіва (мм)	Товщина плаценти (мм)	Ступінь зрілості плаценти	Індекс амніотичної рідини (мм)
2 контрольна (n=30)	43,1±3,2	23,5±0,7	0	133,6±3,8
2 основна (n=90)	46,2±1,9	24,1±0,5	0,2±0,06 p<0,05	144,4±3,5
Підгрупа 2.1 (n=30)	48,2±2,9	24,4±0,7	0,3±0,09 p1<0,01	151,4±5,2 p1<0,01
Підгрупа 2.2 (n=30)	41,4±3,2	24,1±0,8	0,2±0,09 p1<0,05	137,8±5,5
Підгрупа 2.3 (n=30)	55,8±2,1 p1,4<0,05	22,7±1,1	0,3±0,08 p1<0,01	143,1±9,3

Примітка. Ступінь достовірності відмінностей показників: p – 2 основної і 2 контрольної групи; p1 – між 2 контрольною і підгрупами 2 основної групи; p4 – 2.2 і 2.33.

У 23 (25,6%) вагітних жінок 2 основних групи в терміні 18-21 тижнів візуалізувалася I ступінь зрілості плаценти, з них в 13 (56,5%) була виявлена дисфункція плаценти. Візуалізувалися зміни

структури плаценти у вигляді ехогенних зон в невеликій кількості, що не відповідало гестаційному терміну.

У підгрупах 2 основної групи I ступеня зрілості плаценти візуалізувалася в 8 (26,7%), в 6 (20,0%) і у 9 (30,0%) жінок відповідно, достовірні відмінності між підгрупами не виявлені.

У вагітних жінок 2 контрольних групи візуалізувалася 0 ступінь зрілості плаценти. У жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі індекс амніотичної рідини (ІАР) був вищий порівняно з 2 контрольною групою ($p<0,01$), але в межах середніх значень для даного гестаційного терміну.

Інтегральний аналіз міжсистемних взаємин у вагітних жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, в терміні 18-21 тижнів дозволив виявити сильну пряму кореляційну залежність між нЕ і ІАР ($r=0,786$; $p=0,036$), між PAPP-a і товщиною плаценти ($r=0,789$; $p=0,020$). У вагітних жінок з пізнім віком менархе дуже сильну пряму кореляційну залежність між PAPP-a і коефіцієнтом ДС/ОЖ ($r=0,966$; $p=0,007$); з первинною олігоменореєю в анамнезі середню пряму кореляційну залежність між PAPP-a і коефіцієнтом ДС/ОЧ ($r=0,676$; $p=0,032$), що, свідчило про нормальні взаємини у функціональній системі мати-плацента-плід.

Приріст товщини плаценти в динаміці вагітності у жінок обстежуваних груп відбувався рівномірно і відповідав нормативним значенням гестаційного терміну (рис. 5.3).

У вагітних жінок 2 основних групи II ступінь зрілості плаценти візуалізувалася частіше порівняно з 2 контрольною групою ($p<0,01$), III ступінь зрілості лише в 2 основній групі (таблиця 5.11). Передчасне дозрівання плаценти частіше спостерігалося у вагітних жінок 2.2 ($p<0,01$) і 2.3 ($p<0,01$) підгруп порівняно з 2 контрольною групою.

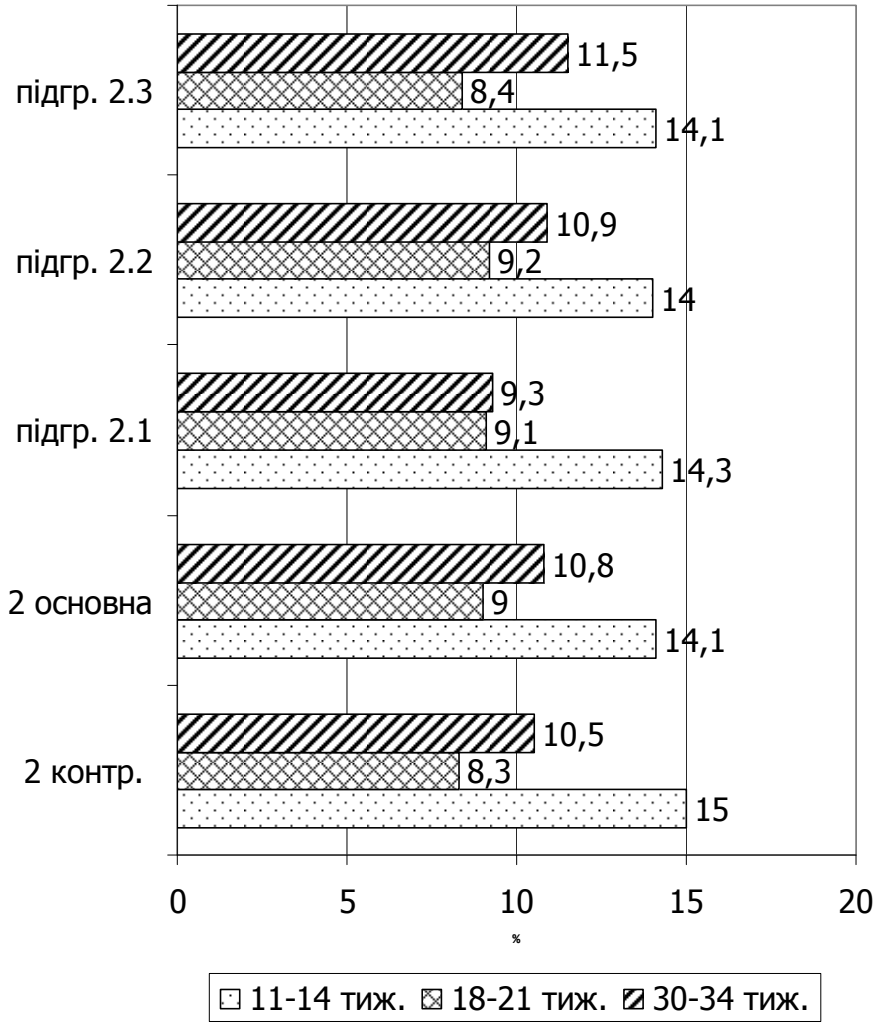


Рис. 5.3. Приріст товщини плаценти в динаміці вагітності.

Таблиця 5.11

Ступінь зрілості плаценти у терміні 30-34 тиж.

Група	Стадії дозрівання плаценти					
	I		II		III	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
2 контрольна (n=30)	23	76,7	7	23,3	-	-
2 основна (n=90)	38	42,2 p<0,001	45	50,0 p<0,01	7	7,8

Продовженя табл. 5.11

Група	Стадії дозрівання плаценти					
	I		II		III	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Підгрупа 2.1 (n=30)	18	60,0	11	36,7	1	3,3
Підгрупа 2.2 (n=30)	12	40,0 p1<0,01	17	56,7 p1<0,01	1	3,3
Підгрупа 2.3 (n=30)	8	26,7 p1<0,001 p3<0,01	18	60,0 p1<0,01 p3<0,05	4	13,3

Примітка. Ступінь достовірності відмінностей показників: p – 2 основної і 2 контрольної групи; p1 – між 2 контрольною і підгрупами 2 основної групи; p3 – між підгрупами 2.1 і 2.3.

При доплерометричному дослідженні кровотоку в маткових артеріях, в артерії пуповини і в середній мозковій артерії в плода в термінах 30-34 і 36-40 тижнів (таблиця 5.12) отримані наступні результати. У 30-34 тижні значення ІР у маткових артеріях у вагітних жінок обстежуваних груп і між підгрупами 2 основної групи достовірно не відрізнялися. Опір швидкості кровотоку в артерії пуповини у вагітних жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі було вище порівняно з 2 контрольною групою (p<0,01), з жінками з пізнім віком менархе (p<0,05) і з пубертатними кровотечами (p<0,01).

Можливо, це обумовлено зниженням васкуляризації і ушкодженням мікросудин кінцевих ворсин плаценти.

У 36-40 тижнів вагітності значення ІР у маткових артеріях в 2 основній групі і її підгрупах було достовірне вище, ніж в 2 контрольній групі (p<0,001).

Таблиця 5.12

Значення ІР в маткових артеріях, артерії пуповини і в середньо-мозковій артерії (ум.од.)

Показник	2 контрольна (n=30)	2 основна (n=90)	Підгрупа 2.1 (n=30)	Підгрупа 2.2 (n=30)	Підгрупа 2.3 (n=30)
Термін вагітності 30-34 тиж.					
В правій матковій артерії	0,5±0,01	0,5±0,01	0,5±0,02	0,5±0,03	0,5±0,03
В лівій матковій артерії	0,5±0,02	0,5±0,01	0,5±0,02	0,5±0,02	0,5±0,02
В артерії пуповині	0,6±0,01	0,6±0,01	0,7±0,01 p1<0,01	0,6±0,03 p2<0,05	0,6±0,03 p3<0,01
В середній мозковій артерії	0,8±0,03	0,8±0,03	0,8±0,03	0,8±0,03	0,8±0,02
Термін вагітності 36-40 тиж.					
В правій матковій артерії	0,5±0,01	0,6±0,01 p1<0,001	0,6±0,01 p1<0,001	0,6±0,01 p1<0,001	0,5±0,02 p1<0,001
В лівій матковій артерії	0,5±0,01	0,6±0,01 p<0,001	0,6±0,01 p1<0,001	0,6±0,01 p1<0,001	0,6±0,02 p1<0,001
В артерії пуповині	0,6±0,01	0,6±0,01 p<0,001	0,6±0,01 p1<0,001	0,7±0,01 p1<0,001	0,6±0,02 p1<0,05
В середній мозковій артерії	0,7±0,04	0,7±0,01	0,7±0,01	0,7±0,02	0,8±0,05

Примітка. Ступінь достовірності відмінностей показників: р – 2 основної і 2 контрольної групи; р1 – між 2 контрольною і підгрупами 2 основної групи; р2 – між підгрупами 2.1 і 2.2; р3 – між підгрупами 2.1 і 2.3.

Опір швидкості кровотоку в артерії пуповини в 2 основній групі вагітних жінок і в підгрупах було вище, ніж в 2 контрольній групі (p<0,001). ІР у середній мозковій артерії в плода в обстежуваних групах і підгрупах вагітних жінок 2 основних групи достовірно не відрізнявся.

При доплерометричному дослідженні кровотоку в артеріях функціональної системи мати-плацента-плід порушення матково- плацентарного кровотоку (ІА ступінь) в терміні 30-34 тижнів реєструвалося в 5 разів частіше у вагітних жінок з пубертатними кровотечами порівняно з вагітними жінками з первинною олігоменореєю в анамнезі і з пізнім віком менархе (таблиця 5.13).

Таблиця 5.13

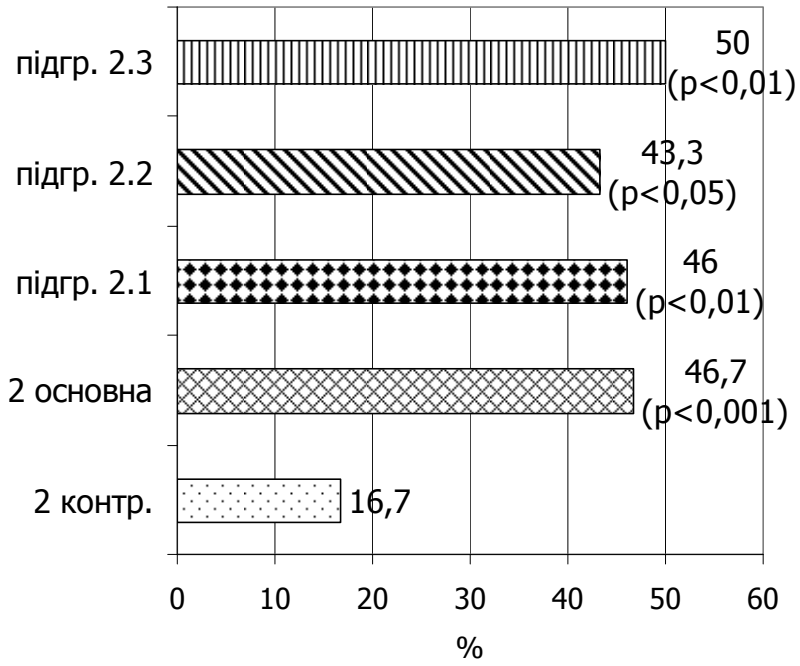
Ступінь гемодинамічних порушень в артеріях функціональної системи мати-плацента-плід

Група	Ступінь порушення кровотоку					
	30-34 тиж.			36-40 тиж.		
	ІА	ІБ	ІІ	ІА	ІБ	ІІ
2 контрольна (n=30)	-	-	-	2 (6,7%)	-	-
2 основна (n=90)	5 (5,5%)	1 (1,1%)	-	11 (12,2%)	5 (5,5%)	1 (1,1%)
Підгрупа 2.1 (n=30)	1 (3,3%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)	5 (16,7%)	2 (6,7%)	-
Підгрупа 2.2 (n=30)	1 (3,3%)	-	-	3 (10,0%)	2 (6,7%)	-
Підгрупа 2.3 (n=30)	4 (13,3%)	-	-	4 (13,3%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)

Порушення плодово-плацентарного кровотоку (ІБ ст.) зареєстроване у однієї (3,3%) вагітної жінки з первинною олігоменореєю в анамнезі.

У 36-40 тижнів порушення матково-плацентарного кровотоку (ІА ст.) реєструвалося у 11 (12,2%) вагітних жінок 2 основної групи, між підгрупами відмінності не виявлені. Звертало увагу, що у 4 (4,4%) вагітних жінок при збереженому матково-плацентарному кровотоку реєструвалося порушення плодово-плацентарного кровотоку (ІБ ст.). Порушення матково-плацентарно-плодового кровотоку (ІІ ст.) реєструвалося в одному випадку (3,3%) у жінки з пубертатними кровотечами.

Хронічна гіпоксія плода у вагітних жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, діагностована частіше порівняно з 2 контрольною групою (p<0,001). У порівняльному аспекті між підгрупами відмінності недостовірні (рис. 5.4).

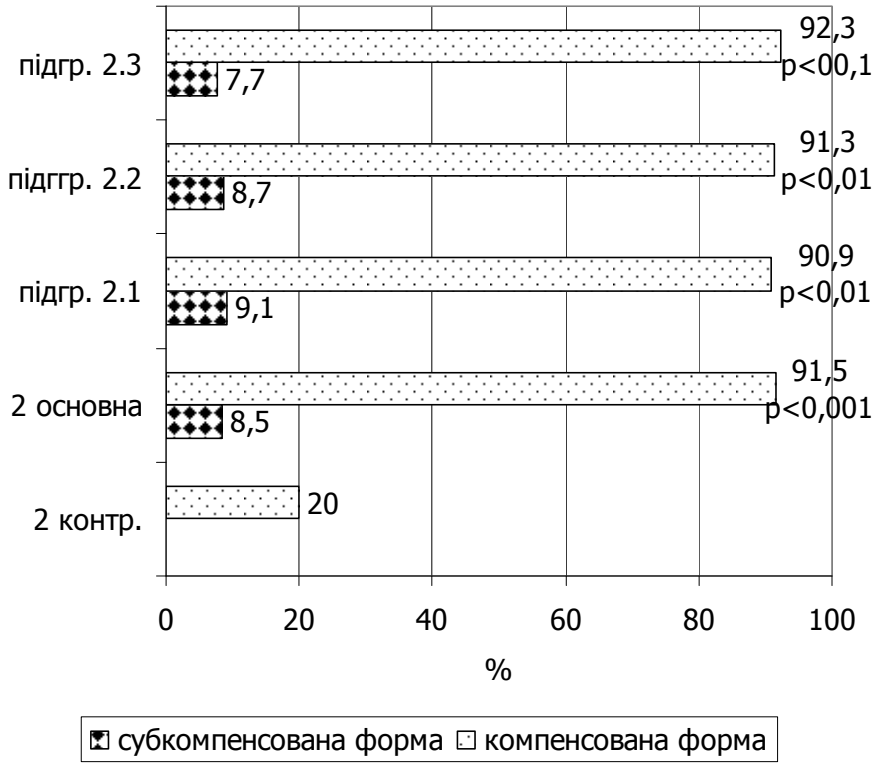


Примітка. Ступінь достовірності відмінностей показників: p – 2 основної і 2 контрольної групи.

Рис. 5.4. Хронічна гіпоксія плода (%).

У 35 (38,9%) вагітних жінок 2 основних групи з хронічною гіпоксією плода виявлена патологія пуповини (шийне обвивання пуповини, коротка пуповина), в підгрупах в 3 (10,0%), в 5 (16,7%) і в 4 (13,3%).

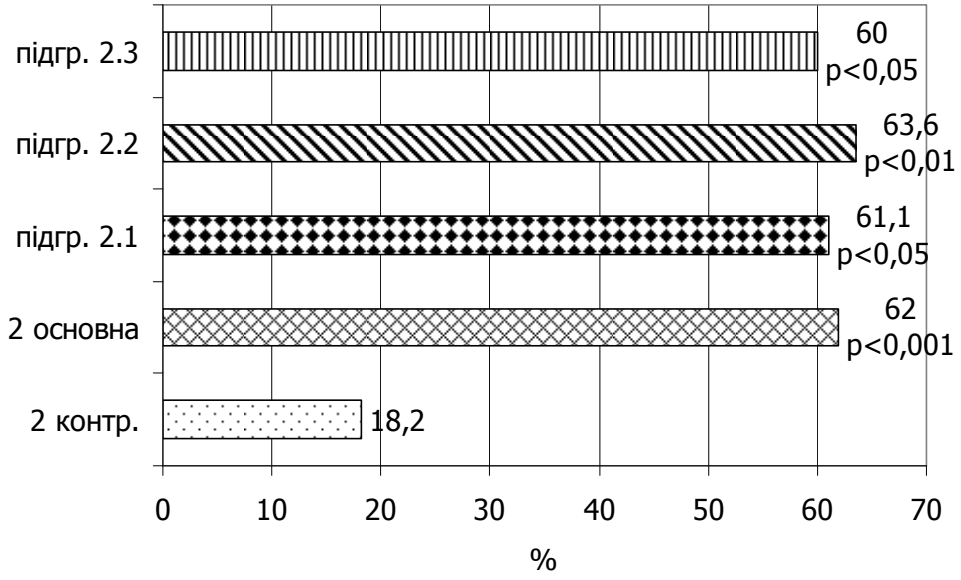
На підставі ультразвукового і доплерометричного досліджень кровотоку в артеріях функціональної системи мати-плацента-плід і КТГ плода компенсована ПД в 30-34 тижні вагітності виявлена у 6 (6,7%) жінок 2 основних групи. У 36-40 тижнів хронічна ПД спостерігалася у 53 (58,9%) жінки 2 основної групи, з них: компенсована форма в 91,5% і субкомпенсована форма із затримкою зростання плода I ступеня в 8,5%. Між підгрупами достовірні відмінності не виявлені (рис. 5.5).



Примітка. Ступінь достовірності відмінностей показників: p – 2 основної і 2 контрольної групи.

Рис. 5.5. Частота і клінічні форми плацентарної дисфункції в 36-40 тижнів.

Гістологічне дослідження плацент проведене у 50 жінок 2 основної групи і в 22 2 контрольної групи (рис. 5.6). У 2 основній групі ПД виявлена в 3,4 рази частіше, ніж в 2 контрольній (p<0,001), у тому числі в 29 (93,5%) компенсована форма, в 2 (6,5%) субкомпенсована.



Примітка. Ступінь достовірності відмінностей показників: p – 2 основної і 2 контрольної групи.

Рис. 5.6. Плацентарна дисфункція при гістологічному дослідженні плаценти.

При гістологічному дослідженні плацент у жінок 2 контрольної групи виявлено інволютивні зміни у вигляді невеликих вогнищ кальцифікатів, компенсаторно-пристосовних реакцій.

При компенсованій ПД зміни в плаценті характеризувалися наявністю ішемічних інфарктів, нерівномірним повнокров'ям ворсин, некрозом епітелію ворсин з крововиливами в міжворсинчастий простір, невеликою кількістю незрілих ворсин, спостерігалися ознаки ангіоматозу, що свідчило про виражену компенсаторно-пристосовну реакцію.

При субкомпенсованій ПД зміни в плаценті були більш виражені. Вони виявлялися збільшенням кількості ішемічних інфарктів,

склерозованих ворсин і патологічною незрілістю ворсин плаценти, що свідчило про відставання розвитку ворсинчастого дерева.

Ознаки інфікування плаценти при гістологічному дослідженні були виявлені у 1 (4,5%) жінки 2 контрольних групи, в 2 (11,1%) з первинною олігоменореєю в анамнезі і в 1 (4,5%) з пізнім віком менархе. Ознаки внутрішньоутробного інфікування в новонароджених при народженні в ранньому неонатальному періоді не спостерігалися.

Таким чином, у жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, достовірно частіше порівняно з жінками, що мали правильний ритм менструацій, вагітність ускладнилася загрозливим викиднем в 11-14тижнів (33,3%), загрозливими передчасними пологами (10,0%) і ПД (60,0%). При динамічному спостереженні вагітних жінок із застосуванням сучасних діагностичних методів обстеження дисфункція плаценти в терміні 11-16 тижнів виявлена у 16,7% жінок, ПД компенсована форма в 30-34 тижні в 6,7%. У 36-40 тижнів ПД діагностована у 60,0% жінок, з них субкомпенсована форма із затримкою зростання плода 1 ступеня в 10,0%. При гістологічному дослідженні плацент ПД виявлена у 63,3% жінок, з них в 6,7% в субкомпенсованій формі.

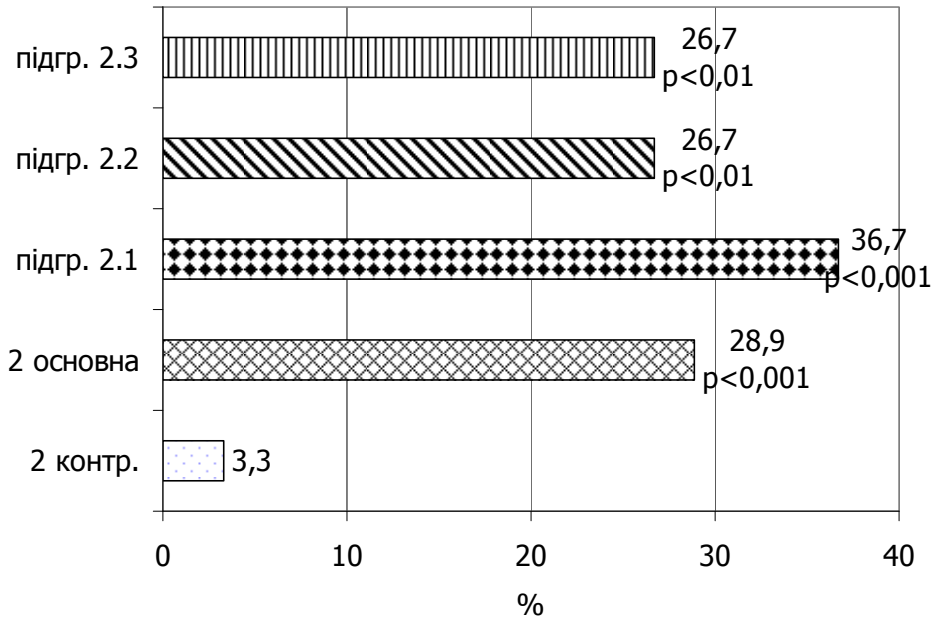
Результати проведених нами досліджень свідчили про необхідність вдосконалення прогностичних і діагностичних методів в профілактиці ускладнень вагітності у жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, заснованих на нових знаннях про механізми їх розвитку.

5.2 Особливості розродження

Вагітні жінки, що мали ПМФ у пубертатному періоді, були розроджені в обласному перинатальному центрі та пологових будинках м. Львова. У основній групі одноплідні мимовільні пологи в потиличному передлежанні сталися у 52 (57,8%) жінок. Розродження із засто-

суванням операції кесарева розтину в нижньому матковому сегменті проведено у 38 (42,2%) вагітної жінки, у тому числі: плановий кесарів розтин в 30 (33,3%) і термінове в пологах в 8 (8,9%). У 2 контрольній групі одноплідні мимовільні пологи в потиличному передлежанні були у 28 (93,3%) жінок із застосуванням планового кесарева розтину у зв'язку зі звуженим тазом і крупним плодом в 2 (6,7%), екстреного кесарева розтину при утруднених пологах унаслідок випадання ручки плода в одному випадку (3,3%).

У основній групі у 26 (28,9%) вагітних жінок при передбачуваному терміні пологів була виявлена «незріла» або недостатньо «зріла» шийка матки, в контрольній групі в одному випадку (3,3%; p<0,001). Достовірні відмінності біологічної неготовності організму до пологів спостерігалися у всіх підгрупах 2 основної групи порівняно з 2 контрольною групою (рис. 5.7).



Примітка. Ступінь достовірності відмінностей показників: p – 2 основної і 2 контрольної групи.

Рис. 5.7. Частота вагітних жінок з «незрілою» і недостатньо «зрілою» шийкою матки при передбачуваному терміні пологів.

Найчастіші показання до розродження проведенням планового кесарева розтину: «незріла» шийка матки при передбачуваному терміні пологів і невдала спроба стимуляції пологів інструментальними методами (13,3%), безпліддя, пов'язане з відсутністю овуляції в анамнезі і «незріла» шийка матки при передбачуваному терміні пологів (10,0%), прееклампсія і невдала спроба стимуляції пологів (5,0%). Між підгрупами основної групи частота розродження проведенням планових операцій кесарева розтину достовірно не відрізнялася (таблиця 5.14).

Частота ускладнень в пологах в 2 основній групі в 4 рази вище порівняно з 2 контрольною групою ($p<0,001$). У порівняльному аспекті між підгрупами достовірні відмінності не встановлені (таблиця 5.15).

Заслуговувало на увагу, що аномалії пологової діяльності були діагностовані у 19 (21,1%) жінок 2 основних групи. Первинна слабкість пологової діяльності і дискоординована пологова діяльність діагностовані у всіх підгрупах, вторинна слабкість пологової діяльності у двох жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі. В 13 (68,4%) з 19 жінок 2 основних групи медикаментозне лікування порушень пологової діяльності було неефективне. Розродження проводилося проведенням термінового кесарева розтину, у тому числі: при дискоординованій пологовій діяльності (8,9%) і первинній слабкості пологової діяльності (10,0%). У підгрупах основної групи термінові операції кесарева розтину проведені в 6,7%, 6,7% і 13,3% випадках відповідно. У двох жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі при вторинній слабкості пологової діяльності в другому періоді пологів і появі ознак дистресу плода, розродження було із застосуванням вакуум-екстрактора.

Таблиця 5.14

Показання до розродження проведенням планового кесарева розтину

Показник	2 контрольна (n=30)		2 основна (n=90)		Підгрупа 2.1 (n=30)		Підгрупа 2.2 (n=30)		Підгрупа 2.3 (n=30)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Жіноче безпліддя, пов'язане з відсутністю овуляції і "незріла» шийка матки	-	-	9	10,0	5	16,7	1	3,3	4	13,3
«Незріла» шийка матки, невдала спроба стимуляції пологів	-	-	13	13,3	5	16,7	4	13,3	3	10,0
Прееклампсія, невдала спроба стимуляції пологів	-	-	6	6,7	2	6,7	2	6,7	1	3,3
Хвороби ока та його придаткового апарату	-	-	3	3,3	1	3,3	1	3,3	-	-
Звужений таз, що викликає диспропорцію і крупний плід	2	6,7	2	2,2	-	-	2	6,7	-	-
ВСЬОГО	2	6,7	32	35,6 p<0,001	13	43,3 p1<0,001	10	33,3 p1<0,05	8	23,3 p1<0,05

Примітка. Ступінь достовірності відмінностей показників: p – 2 основної і 2 контрольної групи; p1 – між 2 контрольною і підгрупами 2 основної групи.

Таблиця 5.15

Частота ускладнень в пологах і в ранньому післяпологовому періоді

Показник	2 контрольна (n=30)		2 основна (n=90)		підгрупа 2.1 (n=30)		підгрупа 2.2 (n=30)		підгрупа 2.3 (n=30)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Передчасний розрив плодових оболонок	3	10,0	17	18,9	5	16,7	6	20,0	5	16,7
Порушення пологової діяльності										
Первинна слабкість	-	-	9	10,0	2	6,7	2	6,7	4	13,3
Вторинна слабкість	-	-	2	2,2	2	6,7	-	-	-	-
Дискоординована пологова діяльність	-	-	8	8,9	4	13,3	3	10,0	1	3,3
Кровотеча в ранньому післяпологовому періоді	-	-	4	4,4	1	3,3	2	6,7	1	3,3
ВСЬОГО	3	10,0	40	44,4 p<0,001	14	46,7 p1<0,001	13	43,3 p1<0,001	11	36,7 p1<0,05

Примітка. Ступінь достовірності відмінностей показників: p – 2 основної і 2 контрольної групи; p1 – між 2 контрольною і підгрупами 2 основної групи.

Кровотеча в ранньому післяпологовому періоді при мимовільному розродженні спостерігалася у 4 (4,4%) породіль 2 основної групи. Заходи щодо зупинки кровотечі і адекватна інфузійно-трансфузійна терапія були ефективні.

Отже, у 28,9% вагітних жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, в передбачуваний термін пологів спостерігалася «незріла» або недостатньо «зріла» шийка матки, що мало значення в порушенні пологової діяльності при мимовільних пологах в потиличному передлежанні і збільшенні частоти розродження проведенням операції кесарева розтину.

5.3 Перинатальні наслідки розродження

У матерів, що мали ПМФ в пубертатному періоді, народилися 90 новонароджених (2 основна група) і 30 новонароджених в матерів з правильним ритмом менструації (2 контрольна група). Розподіл новонароджених по підгрупах було відповідно підгрупам їх матерів. Всі діти народилися в передбачуваний термін пологів. З 90 новонароджених основної групи 87 (96,7%) народилися з оцінкою за шкалою Apgar на 1 і 5 хвилині 7-10 балів, 3 (3,3%) в помірній асфіксії з оцінкою за шкалою Apgar 6 балів. В матерів з первинною олігоменореєю в анамнезі (2.1 підгрупа) в помірній асфіксії було 1 (3,3%) новонароджених, з пізнім віком менархе (2.2 підгрупа) 1 (3,3%) і з пубертатними кровотечами (1.3 підгрупа) 1 (3,3%). Реанімаційні заходи у всіх випадках були ефективні. У 2 контрольній групі всі новонароджені за шкалою Apgar на 1 і 5 хвилинах були оцінені на 7-10 балів. В новонароджених 2 основної групи від матерів, плануючих вагітність і що отримали прегравідарну підготовку, оцінка за шкалою Apgar на 1 хвилині була вища, ніж тих, що не отримали ($p<0,01$). Ця закономірність прослідковувалася в новонароджених від матерів 2.1 і

2.2 підгруп (p<0,05). На 5 хвилині після народження вона зберігалася в новонароджених 2.2 підгруп (p<0,01), що свідчило про хорошу адаптацію новонароджених до поза утробного життя (таблиця 5.16).

Таблиця 5.16

Оцінка новонароджених по шкалі Apgar (в балах)

Група	Оцінка в балах			
	на 1-й хвилині		на 5-й хвилині	
	1	2	1	2
2 контрольна (n=30)	8,3±0,3	7,9±0,2	8,4±0,3	8,5±0,1
2 основна (n=90)	8,1±0,1	7,6±0,1 p<0,01	8,7±0,09	8,3±0,09 p<0,01
Підгрупа 2.1 (n=30)	8,0±0,1	7,3±0,3 p<0,05	8,5±0,1	8,3±0,3
Підгрупа 2.2 (n=30)	8,2±0,2	7,7±0,2 p<0,05	8,9±0,1	8,4±0,1 p<0,01
Підгрупа 2.3 (n=30)	8,1±0,4	7,6±0,2	8,6±0,2	8,1±0,1

Примітки:
1. p – ступінь достовірності відмінностей показників між новонародженими від матерів, що отримували прегравідарну підготовку і таких, що не отримували;
2. 1 – новонароджені від матерів, що отримували прегравідарну підготовку;
3. 2 – новонароджені від матерів, що не отримували прегравідарну підготовку.

При інтегральному аналізі міжсистемних взаємин між оцінкою новонароджених за шкалою Apgar на 1-й хвилині і товщиною плаценти при ехографічному дослідженні в терміні вагітності 30-34 тижнів в матерів з первинною олігоменореєю в анамнезі і з пізнім віком менархе встановлено середню пряму кореляційну залежність (r=0,335;

p=0,019 і r=0,505; p=0,020) відповідно, в матерів з пубертатними кровотечами хороша пряма кореляційна залежність (r=0,778; p=0,023). У новонароджених від матерів з пізнім віком менархе між оцінкою за шкалою Apgar на 5-й хвилині і товщиною плаценти в терміні вагітності 30-34 тижнів встановлена середня пряма кореляційна залежність (r=0,504; p=0,020).

Середня маса тіла новонароджених від матерів,, що мали ПМФ в пубертатному періоді, відповідала гестаційному віку і достовірно не відрізнялася від контрольної групи (таблиця 5.17). 8 (8,9%) новонароджених в 2 основній групі були «маловагі» для гестаційного віку, в контрольній групі 1 (3,3%) новонароджений. В матерів з первинною олігоменореєю в 2,5 рази частіше виявлені «маловагі» новонароджені, чим в матерів з пубертатними кровотечами.

Таблиця 5.17

Розподіл новонароджених по масі тіла

Група	Маса тіла (г)							
	2500-2999		3000-3499		3500-3999		4000 і більше	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
2 контрольна (n=30)	1	3,3	17	56,7	9	30,0	3	10,0
2 основна (n=90)	9	10,0	40	44,4	34	37,8	7	7,8
Підгрупа 2.1 (n=30)	4	13,3	11	36,7	13	43,3	2	6,7
Підгрупа 2.2 (n=30)	3	10,0	15	50,0	11	33,3	2	6,7
Підгрупа 2.3 (n=30)	2	6,7	14	46,7	12	40,0	2	6,7

При інтегральному аналізі міжсистемних взаємин між показниками маси тіла новонародженого і параметрами ультразвукової

фетометрії в терміні вагітності 18-21 тижнів у жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, визначалася середня пряма кореляційна залежність між масою тіла новонародженого і БПР голівки (r=0,571; p=0,006); ДС (r=0,465; p=0,034), ОГ (r=0,498; p=0,018), що свідчило про відповідність розмірів плода в 18-21 тижнів гестаційному віку.

Як вказано в таблиці 5.18, частота окремих станів, що виникають в перинатальному періоді, в новонароджених від матерів 2 основної групи в 3 рази вище порівняно з новонародженими 2 контрольної групи (p<0,05) і найбільш висока в новонароджених від матерів з первинною олігоменореєю в анамнезі (p<0,05).

Таблиця 5.18

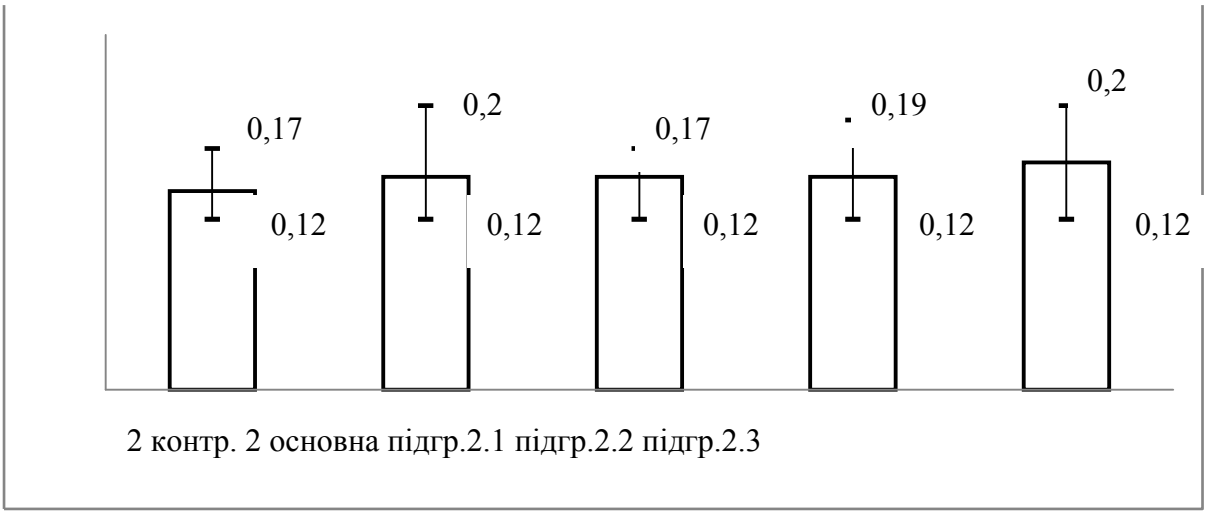
Частота і структура окремих станів, що виникають в перинатальному періоді у новонароджених

Група	Дихальні розлади у новонароджених		«Маловаговий» для гестаційного віку плід		Порушення церебрального статусу новонароджених		Всього	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
2 контрольна (n=30)	-	-	1	3,3	2	6,7	2	6,7
2 основна (n=90)	2	2,2	9	10,0	10	11,1	21	23,3 p<0,05
Підгрупа 2.1 (n=30)	2	6,7	4	13,3	4	13,3	9	30,0 p1<0,05
Підгрупа 2.2 (n=30)	-	-	3	10,0	4	13,3	7	23,3
Підгрупа 2.3 (n=30)	1	3,3	2	6,7	3	10,0	5	16,7

Примітка. Ступінь достовірності відмінностей показників: p – 2 основної і 2 контрольної групи; p1 – між 2 контрольною і підгрупами 2 основної групи.

Дихальні розлади в ранньому неонатальному періоді були в новонароджених, що народилися в матерів 2 основної групи в помірній асфіксії (2,2%). У 2 контрольній групі і 2.2 підгрупі новонароджених дихальні розлади не виявлені. Порушення церебрального статусу новонародженого в 2 основній групі були в 2,3 рази частіше, порівняно з 2 контрольною групою, між підгрупами відмінності статистично незначимі.

При аналізі величини плацентарно-плодового коефіцієнта (рис. 5.8) встановлено, що у жінок 2.2 і 2.3 підгруп він був статистично значимо вище порівняно з 2 контрольною групою (p<0,01 і p<0,05 відповідно).

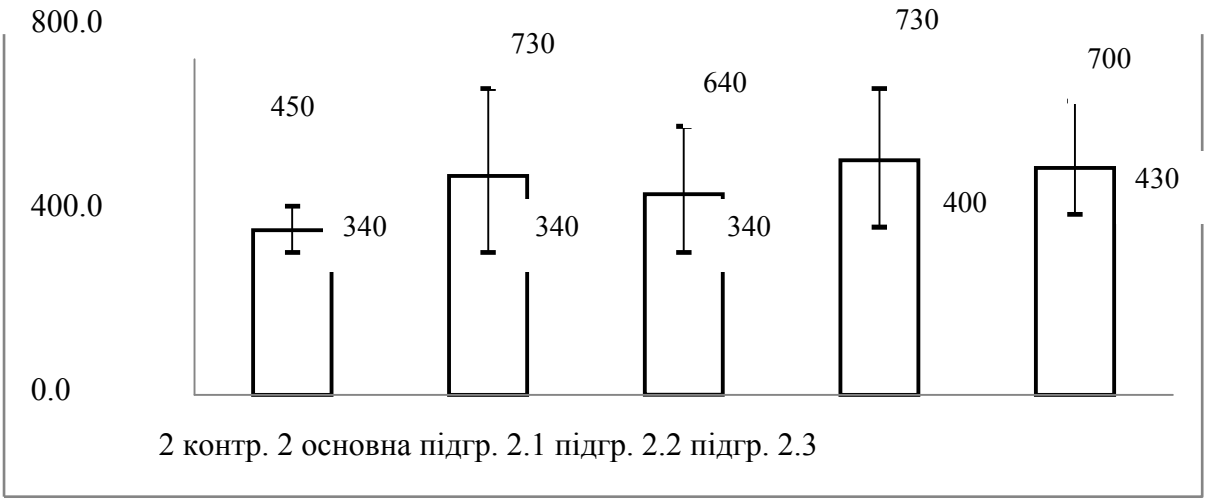


Примітки.
1. Ступінь достовірності відмінностей показників: p – 2 основної і 2 контрольної групи;
2. 2 контр. – 0,14±0,01; 2 основна – 0,15±0,01 (p<0,01); підгр. 2.1 - 0,15±0,01 (p<0,01); підгр. 2.2 – 0,15±0,01 (p<0,01); підгр. 2.3 – 0,16±0,01 (p<0,05).

Рис. 5.8. Плацентарно-плодовий коефіцієнт у жінок обстежуваних груп.

Збільшення плацентарно-плодового коефіцієнта в 2.2 і 2.3 підгрупах сталося за рахунок ваги плаценти (рис. 5.9). Збільшення ваги

плаценти за відсутності достовірних відмінностей середньої маси тіла новонароджених, що народилися в матерів з пізнім віком менархе і з пубертатними кровотечами, можливо, обумовлено гіперваскуляризацією венозних судин ворсин, що було компенсаторно-пристосовною реакцією і предиктором компенсованої ПД.



Примітки.
1. Ступінь достовірності відмінностей показників: p – 2 основної і 2 контрольної групи; p1 – між підгрупами 2.1 і 2.2 ;
2. 2 контр. – 392,5±12,3; 2 основна – 522,2±16,3 (p<0,001); підгр. 2.1 – 478,7±24,9 (p<0,05); підгр. 2.2 – 559,2±26,6 (p<0,001; p1<0,05); підгр. 2.3 – 541,1±29,5 (p<0,001).

Рис. 5.9. Вага плаценти у жінок обстежуваних груп.

Таким чином, 93,3% новонароджених від матерів, що мали ПМФ в пубертатному періоді, народилися в задовільному стані. Оцінка за шкалою Apgar достовірно вище в новонароджених від матерів, що отримали прегравідарну підготовку порівняно з новонародженими від матерів тих, що не отримали. Частота окремих станів, що виникають в перинатальному періоді, найбільш висока в новонароджених від матерів з первинною олігоменореєю в анамнезі.

Результати проведених досліджень свідчать про актуальність обраної наукової проблеми, а також необхідність удосконалення алгоритму прогностичних та лікувально-профілактичних заходів, чому і буде присвячено наступний розділ нашої наукової роботи.

Отримані результати даного розділу були використані у наступних наукових публікаціях:

1. Ковалишин ОА. Особливості перебігу вагітності у жінок, які мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді. Репродуктивне здоров'я жінки. 2020;4:18–25.

2. Ковалишин ОА. Особливості пологів і стан новонароджених у жінок, які мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;5:16–21.

3. Ковалишин ОА. Перинатальні наслідки розродження жінок, які мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. Київ: НУОЗ України імені П. Л. Шупика. 2021;1:33–44.

4. Ковалишин ОА. Особливості патогенезу анемії вагітних із порушеннями у пубертатному періоді. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. Київ: НУОЗ України імені П. Л. Шупика. 2021;4:17–23.

24. Ковалишин ОА. Особливості реалізації репродуктивної функції у жінок, які мали порушення менструальної функції у пубертатному періоді. В: Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]: тези науково-практичної фахової школи-семінару з онлайн трансляцією

«Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (24 лютого 2021 року, Дніпро-Запоріжжя). Київ: НУОЗ України імені П. Л. Шупика. 2021;1:85–6.

РОЗДІЛ 6
ТАКТИКА ПРОГНОСТИЧНИХ ТА ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ В ЖІНОК ІЗ ПОРУШЕННЯМИ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ В ПУБЕРТАТНОМУ ПЕРІОДІ

Отримані результати проспективного когортного обстеження 180 жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, дозволили скласти трьохетапний алгоритм надання медичної допомоги при плануванні до вагітності (рис. 6.1). 1 контрольну групу склали 30 жінок з правильним ритмом менструацій в пубертатному періоді.

І етап – прогнозування вірогідності настання вагітності у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі, пізнім віком менархе і пубертатними кровотечами:

– дослідження концентрації Е2 і АМГ в сироватці крові на 2-5-й день МЦ;

– дослідження концентрації СЕФЗ і його рецептора СЕФЗ-Р1 в сироватці крові;

– виконання УЗД органів малого тазу з ультразвуковою доплерографією кровотоку в артеріях матки і яєчників на 10-12 день менструального циклу.

6.1 Алгоритм ведення жінок із первинною олігоменореєю в анамнезі та етапі планування вагітності

За результатами дослідження у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі в стадію визрівання жовтого тіла встановлена найнижча концентрація П в сироватці крові (27,4±3,1 нмоль/л). Це може бути обумовлено відсутністю жовтого тіла або НЛФ. На процес овуляції впливає стан оваріального резерву жінки.

Рис. 6.1. Алгоритм надання медичної допоиоги при плануванні вагітності жінкам, що мали ПМФв пубертатному періоді.

Нами вивчені показники оваріального резерву у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі: ультразвукові параметри яєчників (об'єм, число фолікулів, середній діаметр фолікулів) і концентрація АМГ в сироватці крові.

На підставі отриманих даних розроблений спосіб прогнозування овуляторного МЦ у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі по дослідженню концентрації АМГ в сироватці крові методом імуноферментного аналізу (ІФА) і підрахунку числа антральних фолікулів діаметром 2-5 мм на 5-7-й день МЦ при транс вагінальному УЗД. Овуляторний МЦ прогнозують при концентрації АМГ від 5,0 до 8,0 нг/мл і числі антральних фолікулів до 10 [61].

У жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі і НЛФ в репродуктивному віці концентрація СЕФЗ і відношення СЕФЗ/СЕФЗ-Р1 статистично значимо нижче, ніж у жінок з ПЛФ, що вказувало на дисбаланс в ангіогенній системі яєчника, який призводив до порушення ангіогенезу в яєчнику з преовуляторним фолікулом і надалі виявлявся НЛФ.

Формування функціонального активного жовтого тіла у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі прогнозується при значеннях СЕФЗ/СЕФЗ-Р1 більше 1,0. Площа під ROC-кривої склала AUC 0,744 (p=0,013), чутливість методу 100%, специфічність – 56,2%.

У нашому дослідженні у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі відмічена найменша товщина ендометрія в середню стадію фази секреції, яка склала 9,2±0,4 мм, що статистично значимо менше, ніж в 1 контрольній групі 11,4±0,5 мм ($p<0,01$).

Товщина ендометрія у фазу секреції, при якій можлива імплантація і розвиток бластоцисти, має бути не менше 10 мм [61].

У зв'язку з чим всі жінки з первинною олігоменореєю в анамнезі були розподілені на дві підгрупи: 1.1А – жінки, в яких ендометрій

в середню стадію фази секреції не досяг бажаної товщини 10 мм (53,3%), 1.1Б – жінки, в яких ендометрій мав товщину ≥10 мм (46,7%). Це дозволило скласти рівняння дискримінанта для прогнозування товщини ендометрія в середню стадію фази секреції більш 10 мм:

D = -0,098 x e (мм) – 2,040 x d, де

D – функція дискримінанта, межове значення якої складає 12,83 мм,

e – товщина ендометрія в пізню стадію фази проліферації,

d – середній діаметр всіх фолікулів в одному яєчнику.

Якщо значення D<-12,83, з вірогідністю 81,7% прогнозується, що в середню стадію фази секреції товщина ендометрія буде ≥10 мм, тобто досягне мінімальної величини необхідної для імплантації бластоцисти.

Якщо результати обчислення по вказаних способах вказують на прогнозування овуляції з утворенням функціонально активного жовтого тіла і достатньої товщини ендометрія в середню стадію фази секреції, то вірогідність настання вагітності оцінювалася як «задовільна». Якщо вказані умови не виконувалися, то вірогідність настання вагітності оцінювалася як «незадовільна».

II етап – діагностичний. Проводиться незалежно від результатів I етапу (прогнозування). Він полягає в дослідженнях (на 20-22-й день МЦ):

- концентрації П в сироватці крові;
- товщина ендометрія при УЗД;
- ІР в артеріях строми яєчника і по периферії жовтого тіла.

III етап – лікування. При концентрації П нижче за референсні значення, товщині ендометрія менше 10 мм, відсутності жовтого тіла і підвищеного ІР в артеріях строми яєчника (IR більше 0,54 ум.од. за результатами II етапу) рекомендується лікування із застосуванням гестагенів у другу фазу МЦ протягом 3-х місяців і контрольне УЗД.

6.2 Алгоритм ведення жінок із пізнім віком менархе при плануванні вагітності

І етап – прогнозування. Рекомендується дослідження концентрації Е2 в сироватці крові на 2-5-й день МЦ і доплерометричне дослідження кровотоку в радіальних і в базальних артеріях матки на 10-12-й день МЦ.

У нашому дослідженні при низькому рівні Е2 в першій фазі МЦ у жінок з пізнім віком менархе фаза проліферації ендометрія була неповноцінною. При цьому в радіальних, базальних і спіральних артеріях матки спостерігався посилений кровотік. В результаті в середню стадію фази секреції ендометрія при нормальній секреції П, товщина ендометрія по УЗД була закономірно менше, ніж у жінок з правильним ритмом менструацій в пубертатному періоді ($p<0,01$).

При значеннях концентрації Е2 нижче за референсні значення, високій швидкості кровотоку в радіальних артеріях Vmax >13,6 см/сек прогнозується тонкий ендометрій. Площа під ROC-кривої AUC 0,814 ($p=0,0177$), чутливість 100% і специфічність 57,1%.

ІІ етап – діагностичний. Визначає критерії хорошої здатності ендометрія до імплантації на 20-22 день МЦ:

- концентрація П в сироватці крові в межах референсних значень;
- товщина ендометрія більш 10 мм.

ІІІ етап – лікування. Якщо досліджувані показники відповідали діагностичним критеріям, то здібність ендометрія до імплантації і вірогідність настання вагітності оцінювалася як «задовільна».

При «незадовільних» показниках прогностичних і діагностичних критеріїв рекомендувалося циклічне лікування із застосуванням натурального естрадіолу і дідрогестерону (фемостон 2/10) протягом трьох місяців.

6.3 Алгоритм ведення жінок із пубертатними кровотечами при плануванні вагітності

І етап – прогнозування. Рекомендується дослідження СЕФЗ і його рецептора СЕФЗ-Р1 з визначенням ангіогенного коефіцієнта (СЕФЗ/СЕФЗ-Р1).

Виражені зміни у бік посиленого проангіогенного потенціалу виявлені у жінок з пубертатними кровотечами. Концентрація СЕФЗ в 1,5 рази перевищувала показники 1 контрольної групи, що закономірно супроводилося збільшенням співвідношення СЕФЗ/СЕФЗ-Р1 (2,4±0,4 проти 1,5±0,2; $p<0,05$).

При значеннях СЕФЗ >233,4 пг/мл (AUC 0,669; $p=0,0719$, чутливість 72%, специфічність 64,3%) і СЕФЗ/СЕФЗ-Р1 >1,88 (AUC 0,661; $p=0,0110$, чутливість 75%, специфічність 64,3%) прогнозується «задовільна» здібність ендометрія до імплантації, але існує ризик атипового ангіогенезу і ендотеліальної дисфункції.

ІІ етап – діагностичний. При значеннях ангіогенного коефіцієнта менше 1,88 за результатами І етапу здібність ендометрія до імплантації на 20-22-й день МЦ оцінюється за наступними показниками:

- концентрація П в сироватці крові в межах референсних значень;
- товщина ендометрія більше 10 мм;
- значення ІР в базальних артеріях матки. Оптимальне співвідношення чутливості і специфічності при значенні ІР≤0,53 ум.од. Площа під ROC-кривої AUC 0,743 ($p=0,0077$). Чутливість методу 47,8%, специфічність – 100%.

Якщо досліджувані показники відповідали діагностичним критеріям, то здібність ендометрія до імплантації і вірогідність настання вагітності «задовільна».

III етап – лікування. Якщо досліджувані показники не відповідали діагностичним критеріям, рекомендувалося лікування із застосуванням гестагенів в другу фазу МЦ протягом трьох місяців.

Після завершення лікування рекомендувалося повторити алгоритм з прогностичного етапу.

6.4 Тактика ведення вагітності в жінок із ПМФ в анамнезі

Отримані результати проспективного когортного дослідження 90 жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, дозволили скласти алгоритм надання медичній допомозі під час вагітності (рис. 6.2). 2 контрольну групу склали 30 вагітних жінок з правильним ритмом менструацій в пубертатному періоді.

За результатами дослідження встановлено, що найчастішими ускладненнями вагітності у жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, були загроза переривання вагітності в терміні вагітності 11-14 тижнів (33,3%; $p<0,001$) і ПД (60,0%; $p<0,001$) порівняно з 2 контрольною групою. Найбільш висока частота загрози переривання вагітності спостерігалася у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі (43,3%), ПД переважала у жінок з пубертатними кровотечами (66,7%).

У **I триместрі** (11-16 тижнів) у 15,6% вагітних жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, діагностована ПД. Можливими причинами порушення формування плаценти і загрози переривання у вагітних жінок з пубертатними кровотечами було зниження П і нЕ у жінок з пізнім віком менархе – зниження нЕ.

При вивченні показників ангіогенних чинників зростання у вагітних жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, встановлено статистично значиме зниження ПФР – 46,42 пг/мл, порівняно з 2 контрольною групою – 81,44 пг/мл ($p<0,05$).

Рис. 6.2. Алгоритм надання медичної допомоги вагітним, що мали ПМФ в пубертатному періоді.

При УЗД органів малого тазу в терміні 11-14 тижнів у 66,7% вагітних жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, візуалізувалося передлежання плаценти, в 4,4% розширення міжворсинчастого простору, в 2,2% ретрохоріальна гематома невеликих розмірів. У 2 контрольній групі ехографічна структура плаценти не змінена.

Таким чином, критерії ПД у жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді:

- зниження відносно нормативних значень:
  - П в 1,5 рази;
  - Е – в 1,3 рази;
  - ПФР в 1,7 рази;
- передлежання плаценти, розширення міжворсинчастого простору, ретрохоріальна гематома невеликих розмірів;
- клініку загрози переривання вагітності.

При виявленні ознак ПД, необхідно провести лікування, яке включає:

- похідні прегнадієну (дідрогестерон);
- препарати транексамової кислоти за показаннями;
- фолієву кислоту.

При високій частоті розвитку ПД (60,0%) виникла необхідність виділення групи риски по розвитку цього ускладнення вагітності.

Всі вагітні жінки, що мали ПМФ в пубертатному періоді, були розподілені на дві підгрупи: 2.А – зі встановленою ПД при гістологічному дослідженні плаценти (63,3%), 2.Б – ПД при гістологічному дослідженні не була встановлена (36,7%). Це дозволило скласти рівняння дискримінанта, вирішення якого дозволяє прогнозувати розвиток ПД по концентрації РАРР-а в сироватці крові і товщині плаценти в терміні 11-14 тижнів:

D = -7,325 х РАРР-а (МО/л) + 2,907 х товщина плаценти, де

D – функція дискримінанта, граничне значення якої складає 20,77.

Якщо значення D≥20,77, то прогнозується, що у вагітної жінки, що мала ПМФ, в пубертатному періоді, виникне ПД, підтверджена гістологічним дослідженням.

Нами розроблений спосіб прогнозування ПД, що полягає у визначенні концентрації ПФР і СЕФЗ-Р1 в сироватці крові. При значеннях ПФР нижче 15,6 пг/мл і СЕФЗ-Р1 вище 2,5 пг/мл прогнозується розвиток ПД [101].

Використання розроблених способів дозволяє своєчасно діагностувати порушення плацентації, проводити профілактику і динамічне спостереження за станом плода, за показаннями патогенетичне лікування на раніших термінах вагітності, що сприяє зниженню частоти розвитку ПД і попередженню декомпенсованої форми для поліпшення перинатальних результатів.

ІІ триместр вагітності (18-21 тиждень). У 10,0% жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, народилися «маловагі» для гестаційного віку діти, що з'явилося підставою для розробки моделей прогнозування маси тіла новонародженого.

Середні фетометричні параметри в терміні 18-21 тиждень вагітності у жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, достовірно не відрізнялися від контрольних параметрів, але мали прогностичне значення народження «маловагого» для гестаційного віку дитини.

Прогнозувати масу тіла новонародженого менше 3000 грам в терміні 18-21 тижнів у вагітних жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, можна за БПР голівки плода, цефалічним індексом і ІАР. Оптимальне поєднання чутливості 85,7% і специфічності 55,8% в точці відсікання БПР<49 мм, площа під ROC- кривої AUC 0,701 (p=0,015). По цефалічному індексу оптимальне поєднання чутливості 100% і специфічності 38,1% при БПР/ЛЗР(%) <78%, площа під ROC-кривой AUC 0,694 (p=0,039).

Об'єм амніотичної рідини залежить від стану плода і в рівній мірі взаємодії з материнським організмом. ІАР у 18-21 тижні вагітності у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі був вище порівняно з 2 контрольною групою (p<0,01).

При показнику ІАР<123 в терміні 18-21 тиждень вагітності у жінок, що мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді, прогнозується маса тіла новонародженого менше 3000 грам. Чутливість методу склала 71,4%, специфічність 81,8%, площа під ROC-кривої AUC 0,758 (p=0,029).

При прогнозі народження «маловагої» для гестаційного віку дитини рекомендується динамічне спостереження за станом плода, дієта. При негативному прогнозі рекомендується базовий спектр обстеження вагітних жінок.

ІІІ триместр вагітності (30-34, 36-40 тижнів). Діагностика хронічної плацентарної недостатності і хронічної гіпоксії плода (фетометрія, плацентографія, ступінь гемодинамічних порушень в артеріях функціональної системи мати-плацента-плід, КТГ).

У нашому дослідженні середні фетометричні параметри у вагітних жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, в терміні 30-34 тиждень достовірно не відрізнялися від контрольних параметрів і відповідали нормативним гестаційним параметрам фетометрії. При параметрі ОГ<303 мм прогнозується народження дитини з масою тіла менше 3000 грамм. Чутливість методу 100%, специфічність 63,4%, площа під ROC-кривої AUC 0,742 (p=0,002).

Хронічна гіпоксія плода діагностована у 46,7% вагітних жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді. Діагностові хронічної гіпоксії плода рекомендується проводити по величині ІР у артерії пуповини при доплерометричному дослідженні в 36-40 тижнів вагітності. Оптимальне співвідношення чутливості і специфічності при значенні

ІР > 0,58 ум.од. Площа під ROC-кривої складає AUC 0,754 (p=0,004). Чутливість методу 68,7%, специфічність – 82,4%.

При виявленні ПД і погіршенні стану плода по гемодинамічних критеріях в артеріях функціональної системи мати-плацента-плід показана госпіталізація в стаціонар для вирішення питання про термін і метод розродження.

При негативному прогнозі ПД в 11-16 тижнів і встановленні діагнозу ПД рекомендується надання медичної допомоги згідно загальноприйнятому алгоритму обстеження вагітних жінок [31].

Прегравідарну підготовку отримали 54 (60,0%) жінки, що мали ПМФ в пубертатному періоді, з них 27 (50,0%) із застосуванням гестагенів. У 2 контрольній групі прегравідарну підготовку отримали 12 (40,0%) жінок.

Ризик розвитку ПД у вагітних жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді і що не отримали прегравідарну підготовку, склав 0,75. Після проведення прегравідарної підготовки цей ризик знизився до 0,49, абсолютна різниця ризику склала 0,26. Відносний ризик розвитку ПД склав 1,53 (95% ДІ 1,1565–2,0583; p=0,0032). Шанси розвитку ПД у вагітних жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді і що не отримали прегравідарну підготовку, дорівнює 3. Після проведення прегравідарної підготовки шанси розвитку ПД знизилися до 0,95. Відношення шансів склало 3,16 (95,5 ДІ 1,4246–7,0600; p=0,0047).

Ризик розвитку хронічної гіпоксії плода у вагітних жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді і що не отримали прегравідарну підготовку, склав 0,67. Після проведення прегравідарної підготовки цей ризик знизився до 0,35, абсолютна різниця ризику склала 0,32. Відносний ризик розвитку хронічної гіпоксії плода склав 1,91 (95% ДІ 1,3201–2,7925; p=0,0006). Шанси розвитку хронічної гіпоксії плода у вагітних жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді і що не отри-

мали прегравідарної підготовки, дорівнює 2. Після проведення прегравідарної підготовки шанси розвитку хронічної гіпоксії плода знизилися до 0,53. Відношення шансів склало 3,77 (95,5 ДІ 1,7379–8,1347; p=0,0008).

Отже, надання медичної допомоги жінкам, що мали ПМФ в пубертатному періоді, при підготовці до вагітності і під час вагітності, згідно алгоритмів, що рекомендуються, і прогностичних моделей, дозволяє зменшити ризик розвитку ПД в 1,5 рази, хронічної гіпоксії плода в 1,9 рази. Отримані результати дають нам право рекомендувати удосконалений алгоритм прогностичних та лікувально-профілактичних заходів в практичну охорону здоров'я.

Отримані результати даного розділу були використані у наступних наукових публікаціях:

1. Salmanov AG, Vitiuk AD, Kovalyshyn OA, Kutytska TV, Voloshynovych NS. Surgical site infection after laparoscopic hysterectomy for benign gynecological disease in Ukraine. Wiad Lek. 2022;75(1, p. 2):251–8.

2. Salmanov AG, Vitiuk AD, Kovalyshyn OA, Kutytska TV, Korniyenko SM, Rud VO. Prevalence and risk factors of infertility in Ukraine: results a multicenter study (2019-2021). Wiad Lek. 2022;75 (5, p. 2):1058–65.

РОЗДІЛ 7
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Дане дослідження присвячене вивченню репродуктивної функції у жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді. Необхідність вивчення цієї проблеми полягає в зменшенні кількості жінок фертильного віку до загального числа жіночого населення, збільшенні гінекологічної захворюваності в підлітковому і в репродуктивному віці [1, 302].

Хвороби жіночих статевих органів у жінок формуються в пубертатному періоді [10, 310]. Останнім часом в зарубіжній і вітчизняній літературі приділяється велика увага медико-соціальним чинникам, що впливають на стан репродуктивного здоров'я у дівчат [15, 316].

У структурі гінекологічних захворювань перше місце займають ПМФ [25, 318]. Стан репродуктивного здоров'я у жінок з гінекологічними захворюваннями в пубертатному періоді вивчений недостатньо [34, 325].

З огляду на це мета дослідження полягала у вивченні стану репродуктивного здоров'я і визначенні шляхів його поліпшення у жінок з ПМФ в пубертатному періоді.

У проспективне когортне дослідження було включено 180 жінок репродуктивного віку, що мали ПМФ в пубертатному періоді (1 основна група). У 60 жінок спостерігалася первинна олігоменорея при своєчасному віці загальнопопуляції менархе (підгрупа 1.1), в 60 пізній вік менархе (підгрупа 1.2) і в 60 пубертатні кровотечі (підгрупа 1.3). 1 контрольну групу склали 30 жінок з правильним ритмом менструацій в пубертатному періоді.

У жінок 1 основної групи проведений ретроспективний аналіз становлення менструальної функції, який дозволив вивчити сприяючі

чинники, об'єм лікувальних і реабілітаційних заходів та їх ефективність по основному критерію – нормалізація менструальної функції. Інтегральним показником сталих взаємин в гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковій системі у дівчат є нормальний менструальний цикл [29, 169].

Встановлено, що 5,6% дівчат народилися недоношеними, 8,9% – із сповільненим зростанням і недостатністю харчування. В кожної десятої матері основної групи вагітність ускладнилася прееклампсією. У помірній асфіксії народилося 21,4%, у важкій асфіксії 1,1% дівчат.

Гіпоксія в період антенатального розвитку має значення в порушенні церебрального статусу [101, 172]. При антенатальній гіпоксії наголошується зниження функціональної активності гіпоталамо-гіпофізарної системи в пубертатному періоді [137, 172].

Іншим сприяючим фактором з'явилися дитячі інфекційні хвороби, особливо у дівчат-підлітків з первинною олігоменореєю ($p<0,05$) і хронічним тонзилітом у дівчат-підлітків з пубертатними кровотечами ($p<0,05$) порівняно з контрольною групою.

Всі дівчата-підлітки 1 основної групи були обстежені, що дозволило виключити органічну патологію статевих органів, природжену дисфункцію кори надниркових залоз і дисфункцію гіпоталамуса. Об'єм лікування і реабілітаційних заходів визначали на підставі характеру порушення менструальної функції, клінічних, гормональних і ультразвукових досліджень. При первинній олігоменореї гормональне лікування отримали 76,7%, при пізньому віці менархе 13,3%, при пубертатних кровотечах 53,3% дівчат. Хірургічне лікування у зв'язку з розривом кісти яєчника і внутрішньочеревною кровотечею виконувалося лапароскопічно в об'ємі цистектомії, що мало значення в збереженні оваріального резерву, в 10,0%, 1,7% і

6,7% в підгрупах відповідно. У плані реабілітації післяопераційного періоду призначалися КОК для нормалізації менструального циклу і профілактики рецидиву кісти яєчника. Диспансерне спостереження проводилося до встановлення нормального менструального циклу.

У світовій науковій літературі існує єдина думка про те, що будь-яка хірургічна маніпуляція на яєчниковій тканині супроводжується зниженням оваріального резерву [55, 181]. Одночасно між авторами продовжуються спори щодо переважного доступу для хірургічного лікування кіст яєчників і методи гемостазу [33, 151]. Протирецидивна терапія кіст яєчників повинна включати КОК [12, 185].

Мультифолікулярна трансформація яєчників при ультразвуковому дослідженні до закінчення пубертатного періоду візуалізувалася у 10,0% дівчат-підлітків і була вдвічі частішою при первинній олігоменореї, ніж при пізньому віці менархе і пубертатних кровотечах. Виявлені зміни в яєчниках можна пояснити як формування недостатньої функції яєчників, що диктує необхідність спостереження в ранньому репродуктивному віці.

У літературі є повідомлення щодо поширеності полікістозної морфології яєчників до 35% у здорових дівчат з нормальною гормональною функцією яєчників через 2 роки після менархе [25, 191].

До закінчення пубертатного періоду менструальний цикл встановився у 80,0% дівчат-підлітків, у тому числі: при первинній олігоменореї – в 76,7%, пізньому віці менархе – в 80,0%, пубертатних кровотечах – в 83,3%.

Отже, не у всіх дівчат-підлітків з ПМФ, що вступають в репродуктивний період, встановилося циклічне функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи. Ці пацієнтки склали групу ризику щодо зниження фертильності, що з'явилося підставою для проведення поглиблених досліджень.

Вік жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, достовірно не відрізнявся і був в межах 19-35 років.

Середній ІМТ був нижче за 1 контрольну групу лише у жінок з пізнім віком менархе (19,9±0,3 кг/м^2; $p<0,05$). У жінок цієї підгрупи частіше по відношенню до жінок з пубертатними кровотечами виявлені хвороби органів травлення ($p<0,05$).

За літературними даними, середній вік менархе у дівчат з олігоменореєю або аменореєю практично на один рік пізніше, ніж у дівчат без менструальних розладів [94, 197]. У жінок з початком менархе після 15 років визначається підвищений ризик зниження фертильності і безпліддя порівняно з жінками, в яких менструації почалися до 13 років [29, 197].

Встановлено, що у жінок з пубертатними кровотечами менструальна функція характеризувалася меншою тривалістю МЦ, більшою тривалістю менструації (5,6±0,1 днів) і рясністю в 10% випадків. У жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі і пізнім віком менархе тривалість МЦ була достовірно більше, ніж в 1 контрольній групі ($p<0,01$). Тривалість менструації у жінок з первинною олігоменореєю не відрізнялася від 1 контрольної групи.

Частота запальних хвороб жіночих тазових органів в підгрупах 1 основної групи достовірно не відрізнялася від 1 контрольної групи. У жінок з первинною олігоменореєю і з пізнім віком менархе в пубертатному періоді ектопія шийки матки діагностована в 2,4 рази частіше порівняно з 1 контрольною групою. У нашому дослідженні 70% дівчат не мали статевих контактів, тому діагностувати патологію шийки матки в підлітковому віці не представлялося можливим.

Згідно результатів досліджень інших авторів, в сексуально неактивних дівчат у віці 15-19 років з порушеннями менструальної функції і аномальною кольпоскопічною картиною значно підвищена

експресія естрогенових і прогестеронових рецепторів, епідермального чинника зростання і чинника апоптозу, що має значення в дистрофічних змінах епітелію шийки матки [98, 204].

Звертало увагу, що доброякісна дисплазія молочної залози діагностована у 6,7% жінок 1 основної групи, з них частіше у пацієнток з первинною олігоменореєю. Молочна залоза є органом- мішенню для гормонів яєчника. Патологія молочних залоз розвивається на тлі відносної гіперестрогенії, викликаної гіпофункцією жовтого тіла і прогестероновою недостатністю [137, 214].

Репродуктивна система при переході від підліткового до зрілого типу функціонування, навіть при сталому МЦ, залишається лабільною. У 20,0% жінок репродуктивного віку після закінчення пубертатного періоду зберігалися ПМФ. Овуляторна дисфункції яєчників з персистенцією фолікула виявлена у жінок з пубертатними кровотечами. Однією з можливих причин ановуляції було порушення синтезу гормонів щитовидної залози. Ця патологія у жінок з пубертатними кровотечами зустрічалася в 5 разів частіше, ніж в 1 контрольній групі. У нашому дослідженні встановлена закономірність, яка полягала в прямій залежності між порушенням функції репродуктивної системи у обстежених нами жінок і ПМФ в пубертатному періоді.

У 12 (6,7%) жінок 1 основної групи в репродуктивному віці діагностований СПКЯ, між підгрупами достовірні відмінності не встановлені. Мультифолікулярна трансформація яєчників, виявлена в пубертатному періоді при ультразвуковому дослідженні, в репродуктивному віці не візуалізувалася, що свідчило про їх транзиторний характер в підлітковому віці. Особливості фертильності у пацієнток із СПКЯ наступні: спонтанне настання вагітності (n=4), індукція овуляції у зв'язку з безпліддям, пов'язаним з відсутністю овуляції (n=8), ефективністю в 6 випадках, 4 пацієнтки вагітність не планували.

За період нашого спостереження вагітність планували 96 (53,3%) жінок, з них 50,0% приймали низькодозовані КОК з метою контрацепції і регуляції МЦ. Вагітність настала в 75,9% з числа плануючих, у 7,1% жінок в ранній гестаційний термін стався мимовільний аборт, у тому числі в 5 з первинною олігоменореєю в анамнезі і в 1 з пубертатними кровотечами, що заслуговувало на увагу і патогенетичне обґрунтування невиношування вагітності [15, 224].

Особлива увага останнім часом приділяється нормогонадотропній яєчниковій недостатності, яка в 35% випадків не пов'язана з ожирінням або дефіцитом маси тіла, гіперандрогенією, гіперпролактинемією або іншою ендокринною патологією [32, 239].

Встановлено, що показники концентрації Прл в сироватці крові у жінок 1 основної групи і підгрупах достовірно не відрізнялися від показників у жінок 1 контрольної групи, що дозволило нам виключити гіперпролактинемію в механізмі розвитку овуляторної дисфункції. Виявлено, що концентрація ТТГ в сироватці крові у жінок з пубертатними кровотечами була статистично значимо вище, ніж в 1 контрольній групі ($p<0,05$), при цьому концентрації тироксину в цих групах достовірно не відрізнялися. Ми не відзначили достовірної різниці в захворюваності щитовидної залози у жінок обстежуваних груп. На хворобу щитовидної залози вказували 12 (6,7%) жінок 1 основної групи, з них 5 з пубертатними кровотечами. Ряд авторів [19, 248] в своїх роботах також вказує на формування аутоімунної тиреопатії у 80,0% дівчат з олігоменореєю. Цей стан більш виражений у пацієнток з нормальним показником ІМТ на відміну від пацієнток з ожирінням І ступеня [139].

У нашому дослідженні у жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, середній показник ФСГ достовірно не відрізнявся від показника 1 контрольної групи (6,1±0,3 МО/л проти 5,7±0,4 МО/л; $p>0,05$).

Лише у жінок з пубертатними кровотечами концентрація ФСГ була вища, ніж в 1 контрольній групі (6,8±0,4 МО/л; p<0,05), але знаходилася в межах референсних значень, що визначало нормальне відношення ЛГ/ФСГ. У жінок з пізнім віком менархе і первинною олігоменореєю в анамнезі відношення ЛГ/ФСГ було в 1,4 рази вище, ніж у жінок 1 контрольної групи, але залишалося менше 1,5 і мало значення у формуванні повноцінного фолікула в яєчнику і овуляції у жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді. Звертало увагу, що у жінок з пізнім віком менархе на тлі збереженого фолікулярного апарату в ранню фолікулінову фазу відмічена достовірно менша концентрація Е2 порівняно з 1 контрольною групою (239,1±25,4 пмоль/л проти 351,5±38,9 пмоль/л; p<0,05), але не менше нижньої межі референсних значень (228-400 пмоль/л), що забезпечувало механізм зворотного зв'язку в секреції гонадотропінів і нормалізацію Е2 і П в стадію визрівання жовтого тіла. Це дозволило нам встановити нормогонадотропну функцію гіпофізу у жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді.

Іншими авторами встановлено, що на первинну патологію яєчників вказує збережена імпульсна секреція гонадотропінів і механізм позитивного зворотного зв'язку між яєчниками і гіпофізом [1, 254]. ЛГ мало ключове значення в пізню фолікулінову фазу і преовуляторний період в дозріванні фолікула до стадії зрілого і підготовці до овуляції [15, 268].

Виявлено, що концентрації К і ДЕА у жінок 1 основної і 1 контрольної груп достовірно не відрізнялися, що свідчило про нормальне функціонування гіпофізарно-надниркової системи в репродуктивному віці. Нормативні показники ДЕА у обстежених нами жінок дозволили виключити надниркововозалозну гіперандрогенію. Проте, ми не можемо виключити активацію кори надниркових залоз,

як причину формування яєчникової недостатності в пубертатному періоді. Є дослідження, в яких показано, що порушення режиму дня, нервово-психічні розлади, депресивні стани і підвищена стомлюваність у підлітків супроводжується порушеннями нейромедіаторного обміну. Активація гіпоталамо-гіпофізарно- надниркoвозалозної системи виявляється посиленням секреції К і надає дію, що інгібірує, на репродуктивну систему [94, 275].

У проведеному нами дослідженні виявлено, що концентрація загального Т в сироватці крові у жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, була вище, ніж в 1 контрольній групі ($p<0,05$). Збільшення концентрації загального Т в сироватці крові, можливо, сталося за рахунок збільшення ЛГ і гіперплазії строми і тека-тканини яєчника. За нашими даними, сумарний об'єм обох яєчників при ультразвуковому дослідженні у жінок основної групи був в 1,3 рази більше, ніж в 1 контрольній групі ($p<0,05$), при цьому розміри жовтого тіла трохи впливали на збільшення об'єму яєчників, що свідчило про переважання стромального компонента. Проте, враховуючи що концентрація Т в сироватці крові знаходилася в межах референсних значень і не виявлено клінічних проявів гіперандрогенії у вигляді гірсутизму і акне, його збільшення слід оцінювати як наслідок, а не причину ПМФ в пубертатному періоді.

Таким чином, в репродуктивному віці у жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, встановлена нормогонадотропна функція гіпофіза. Ендокринна функція яєчників характеризувалася достовірним зниженням П в стадію визрівання жовтого тіла у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі і Е2 у фолікулінову фазу у жінок з пізнім віком менархе.

Для вивчення причин і механізму розвитку НЛФ у жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, ми досліджували АОА в сироватці

крові. У репродуктивному віці у жінок 1 основної групи концентрація АОА достовірно не відрізнялася від концентрації в 1 контрольній групі (4,2±0,1 ОД/мл проти 4,6±0,3 ОД/мл; $p>0,05$). Це дозволило нам виключити аутоімунну агресію, як причину НЛФ в репродуктивному віці, але не виключало аутоімунного пошкодження тканини яєчників в період становлення менструальної функції, оскільки лікування, що проводиться, сприяло відновленню нормального рівня АОА.

Інші автори встановили, що аутоімунний оофорит є причиною первинної яєчникової недостатності у дівчат-підлітків [25, 280]. Високий рівень сироваткових АОА і зниження АМГ вказують на роль аутоімунної патології в генезі вторинної аменореї у дівчат- підлітків [287]. Підвищення концентрації АОА може бути обумовлене запальним процесом в яєчниках [137]. Наше дослідження направлене на вивчення механізмів порушення становлення менструальної функції, яка, як правило, формується ще до статевого дебюту дівчини, тому не пов'язана із запальними захворюваннями матки і придатків матки.

У нашому дослідженні встановлена найбільш низька концентрація Е2 у фолікулінову фазу МЦ (239,1±25,4 пмоль/л) у жінок з пізнім віком менархе, порівняно з жінками 1 контрольної групи (351,5±38,9 пмоль/л; $p<0,05$). Низький рівень Е2 ми пояснили достовірно низьким ІМТ у цій підгрупі жінок (19,9±0,3 кг/м^2), порівняно з 1 контрольною групою (21,1±0,4; $p<0,05$), який асоціював з високою частотою захворюваності органів травлення (10,0%). У той же час низька секреція Е2 у жінок з пізнім віком менархе супроводжувалася посиленим кровотоком в артеріях по периферії преовуляторного фолікула, Vmax і Vmin були достовірно більше, ніж у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі ($p<0,05$), що з'явилося предиктором формування повноцінного жовтого тіла.

У нашому дослідженні при низькій концентрації Е2 у фолікуліновій фазі МЦ у жінок з пізнім віком менархе фаза проліферації ендометрія була неповноцінною і, можливо, супроводжувалася низькою концентрацією прогестеронових рецепторів. В результаті, в середню стадію фази секреції ендометрія, при повноцінному жовтому тілі яєчника і нормальній секреції П, товщина ендометрія при ультразвуковому дослідженні була закономірно менше, ніж у жінок з нормальним МЦ в пубертатному періоді ($p<0,01$).

Була досліджена гормональна функція яєчників на 20-22-й день МЦ. Концентрація Е2 в сироватці крові між 1 контрольною і 1 основною групами і її підгрупами жінок достовірно не відрізнялася. На підставі показників концентрації П у жінок з пізнім віком менархе і з пубертатними кровотечами можна судити про адекватну функцію жовтого тіла яєчника в стадію його визрівання. Зниження концентрації П виявлене у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі порівняно з 1 контрольною групою ($p<0,001$), з підгрупами 1.2 (пізній вік менархе) і 1.3 (пубертатні кровотечі), $p<0,05$. При дефіциті П у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі не відбувалася нормальна секреторна трансформація ендометрія. Товщина ендометрія в середню стадію фази секреції була закономірно менше (9,5±0,4 мм), ніж у жінок, що мали правильний ритм менструацій в пубертатному періоді (11,4±0,5 мм; $p<0,01$). Прогестерон необхідний для прегравідарної трансформації ендометрія та успішної імплантації бластоцисти. Низька концентрація і нетривалий вплив продукованого жовтим тілом яєчника П є етіологічним фактором порушення імплантації і плацентації [5].

Ми досліджували прозапальні ІЛ-6, ІЛ-8 і протизапальні ІЛ-4, ІЛ-10 у сироватці крові у жінок обстежуваних груп. Встановлено, що концентрація досліджуваних інтерлейкінів у жінок, що мали ПМФ,

в пубертатному періоді, була в межах референсних значень. При інтегральному аналізі міжсистемних взаємин між показниками П і ІЛ-4, ІЛ-10 у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі встановлена середня пряма кореляційна залежність (r=0,559; p=0,030 і r=0,528; p=0,043), що вказувало на вплив цих цитокінів на секрецію П. У жінок з пізнім віком менархе при низькій концентрації Е2 встановлена сильна зворотна кореляційна залежність з показником ІЛ-4 (r=-0,762; p=0,017) і ІЛ-8 (r=-0,688; p=0,041).

Встановлені закономірності свідчили про значення ІЛ-4 і ІЛ-8 у процесах фолікулогенезу, інгібуючи синтез Е2 у жінок з пізнім віком менархе. Інші автори відзначають, що цитокіни впливають на клітинну проліферацію, апоптоз кліток яєчників, фолікулогенез і відіграють важливу роль в процесах овуляції [139]. Є дані, що ІЛ-8 інгібірує секрецію Е2 в яєчнику [302], а у поєднанні з СЕФЗ стимулює синтез П [167]. Показник ІЛ-8 позитивно корелював з благополучним результатом вагітності в циклах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) [19].

Для вивчення стану системи ангіогенезу нами досліджені СЕФЗ і два його рецептори – СЕФЗ-Р1 і СЕФЗ-Р2 в сироватці крові в преовуляторний період МЦ. Для оцінки балансу в системі ангіогенних/антиангіогенних факторів нами використаний ангіогенний коефіцієнт СЕФЗ/СЕФЗ-Р1. Його значення у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі і з пізнім віком менархе достовірно не відрізнялося від 1 контрольної групи, що свідчило про стабільний баланс в системі ангіогенезу. Наші результати узгоджуються з даними літератури [310], в яких був досліджений СЕФЗ в сироватці крові у дівчат-підлітків з олігоменореєю і з правильним ритмом менструацій, достовірних відмінностей не виявлено [98].

Концентрація антиангіогенного СЕФЗ-Р1 у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі в преовуляторний період була вище, ніж в 1 контрольній групі ($p<0,05$). У жінок з НЛФ відмічена достовірно низька концентрація СЕФЗ ($p<0,001$) і СЕФЗ-Р1 ($p<0,05$) порівняно з жінками з первинною олігоменореєю і ПЛФ. Ангіогенний коефіцієнт у жінок з НЛФ склав 0,76, що менше, ніж у жінок з ПЛФ (1,44; $p<0,05$) і 1 контрольною групою (1,52; $p<0,01$).

Виражені зміни у бік посиленого проангіогенного потенціалу виявлені у жінок з пубертатними кровотечами. Концентрація СЕФЗ в 1,5 рази перевищувала концентрацію в 1 контрольній групі, у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі і з пізнім віком менархе ($p<0,05$), що закономірно супроводжувалося збільшенням ангіогенного коефіцієнта СЕФЗ/СЕФЗ-Р1 ($p<0,05$). Можливо, посилення ангіогенезу за рахунок збільшення експресії СЕФЗ обумовлене станом гіпоксії в ендометрії в результаті триваліших менструальних виділень, ніж у жінок 1 контрольної групи ($p<0,001$), які в 10% були рясними.

Нами проведені дослідження, що дозволили оцінити оваріальний резерв у жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді по концентрації АМГ в сироватці крові, об'єму яєчників і числу фолікулів. Встановлено, що сумарний об'єм обох яєчників був статистично значимо більше, ніж у жінок 1 контрольної групи ($p<0,05$), але залишався в межах нормативних значень. Максимальний сумарний об'єм обох яєчників визначався у жінок з пубертатними кровотечами (18,1±1,8 $см^3$). Максимальне число фолікулів в обох яєчниках виявлене у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі (19,7±1,2 шт). Середній діаметр фолікулів у жінок 1 основної групи був менший (5,4±0,2 мм) порівняно з 1 контрольною групою (6,4±0,2 мм; $p<0,001$).

Для нормальної величини яєчника визначений об'єм 10 $см^3$ і число антральних фолікулів менше 10 штук. У пубертатному періоді

зустрічається мультифолікулярна будова яєчників, воно відрізняється від СПКЯ невеликим числом фолікулів діаметром 4-10 мм, розташованих по всьому яєчнику [29]. Отже, середні ультразвукові параметри яєчників у обстежених жінок не відповідали критеріям СПКЯ.

У жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі збільшення сумарного об'єму обох яєчників можна пояснити збільшенням числа фолікулів порівняно з 1 контрольною групою ($p<0,01$). Між показниками сумарного об'єму яєчників і числом фолікулів виявлена середня пряма кореляційна залежність ($r=0,613$; $p=0,02$). У жінок з нормальним МЦ в пубертатному періоді сумарний об'єм обох яєчників в стадію визрівання жовтого тіла був більший, ніж в преовуляторний період ($p<0,05$) за рахунок жовтого тіла. Сумарний об'єм яєчників у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі в стадію визрівання жовтого тіла достовірно не відрізнявся від розмірів яєчника в преовуляторному періоді, але залишався більше, ніж в 1 контрольній групі ($p<0,01$). У жінок з пізнім віком менархе об'єм яєчників і число фолікулів достовірно не відрізнялися від жінок 1 контрольної групи, але середній діаметр фолікулів був менший ($p<0,05$). У жінок з пубертатними кровотечами число фолікулів в яєчниках не відрізнялося від 1 контрольної групи, середній діаметр фолікулів був менший ($p<0,01$), тому збільшення сумарного об'єму обох яєчників ($p<0,05$) обумовлене стромальним компонентом.

У дослідженнях інших авторів, ультразвукове дослідження яєчників у дівчат-підлітків з ПМФ показало достатню кількість фолікулів, що вказувало на хороший репродуктивний резерв [25].

Для оцінки оваріального резерву у жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, був досліджений АМГ в сироватці крові на 2-5-й день МЦ. У жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі і з пізнім віком менархе концентрація АМГ була більша (6,1±0,5 і 6,3±0,6 пг/мл), ніж

у жінок, що мали нормальний МЦ (4,7±0,3 пг/мл; $p<0,05$), але відповідала референсним значенням. У жінок з пубертатними кровотечами концентрація АМГ від жінок 1 контрольної групи достовірно не відрізнялася. Зниження концентрації АМГ (<2,9 пг/мл) виявлене у 8 пацієнток, в яких в анамнезі проводилося хірургічне лікування ускладнених кіст яєчників.

У світовій літературі існує єдина думка, що пухлини, пухлиноподібні утворення яєчників і подальше хірургічне лікування значно знижують оваріальний резерв [316].

При інтегральному аналізі міжсистемних взаємин між показниками концентрації АМГ в сироватці крові і числом фолікулів в яєчнику у жінок 1 основної групи встановлена середня пряма кореляційна залежність ($r=0,660$; $p=0,001$). Між показниками концентрації АМГ і середнім діаметром фолікулів встановлена зворотна середня кореляційна залежність ($r=-0,608$; $p=0,001$). Це свідчило, що синтез АМГ відбувався у фолікулах меншого діаметру. Згідно даних літератури, АМГ синтезується гранульозними клітинами на початку зростання фолікулів до досягнення розмірів 8 мм в діаметрі, тому між концентрацією АМГ і кількістю антральних фолікулів в яєчнику є хороша кореляційна залежність [318].

При вивченні гемодинаміки в артеріях, що кровопостачають яєчники і матку, отримані наступні результати. Так, у жінок з правильним ритмом менструацій в пубертатному періоді в яєчниковій артерії встановлено посилення швидкості кровотоку на боці яєчника з преовуляторним фолікулом порівняно з артерією протилежного яєчника ($p<0,05$). У жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, ця закономірність не прослідковувалася. Виявлено зниження максимальною систолою швидкість кровотоку в яєчниковій артерії на стороні преовуляторного фолікула порівняно з 1 контрольною групою ($p<0,01$).

При дослідженні гемодинаміки в судинах строми яєчника у жінок з правильним ритмом менструацій в пубертатному періоді встановлено посилення швидкості кровотоку в яєчнику з преовуляторним фолікулом порівняно з протилежним яєчником ($p<0,01$). У жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, швидкість кровотоку в артеріях строми яєчника з преовуляторним фолікулом була також вища, ніж в артеріях протилежного яєчника ($p<0,05$), але залишалися нижчими, ніж в 1 контрольній групі ($p<0,05$) і найбільш низька у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі ($p<0,05$). Значення індексів судинного опору в артеріях строми яєчників в преовуляторний період у жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, достовірно не відрізнялися.

У стадію визрівання жовтого тіла в артеріях строми обох яєчників у жінок 1 контрольної групи встановлено зниження індексів судинного опору порівняно з преовуляторним періодом ($p<0,01$). У яєчнику з жовтим тілом в артеріях спостерігалася вища швидкість кровотоку і низьке значення ІР ($0,6\pm0,01$ ум.од.; $p<0,05$), що свідчило про появу новоутворених капілярів і посилення кровотоку. Аналогічна закономірність доплерографічних параметрів встановлена в артеріях строми яєчника у жінок 1 основної групи.

Отже, у жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, в артеріях строми яєчника з преовуляторним фолікулом і з жовтим тілом в стадію визрівання реєструвався ослаблений кровотік.

У жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі значення індексів судинного опору в артеріях строми яєчника з жовтим тілом були нижче, ніж в преовуляторний період ($p<0,05$), що свідчило про інтенсивніше кровопостачання строми яєчника в стадію визрівання жовтого тіла. У жінок з пізнім віком менархе значення індексів судинного опору в артеріях строми яєчників в стадію визрівання

жовтого тіла між обома яєчниками достовірно не відрізнялися, але також були нижче порівняно із значеннями індексів судинного опору в преовуляторний період (ІР – $p<0,01$; ПІ і СДВ $p<0,001$), що свідчило про адекватне кровопостачання обох яєчників. При інтегральному аналізі міжсистемних взаємин між показниками СЕФЗ і індексами судинного опору в артеріях строми яєчника на стороні преовуляторного фолікула у жінок 1 основної групи виявлена середня пряма кореляційна залежність між СЕФЗ і ПІ ($r=0,496$; $p=0,043$), СЕФЗ і СДВ ($r=0,514$; $p=0,035$). У жінок з пубертатними кровотечами встановлена хороша пряма кореляційна залежність між СЕФЗ і ІР ($r=0,887$; $p=0,045$) і сильна пряма кореляційна залежність між СЕФЗ і ПІ ($r=0,975$; $p=0,005$), СЕФЗ і СДВ ($r=0,957$; $p=0,011$).

На наявність кореляційної залежності між СЕФЗ і індексами судинного опору вказують інші автори [325]. Це свідчить про участь ангіогенних факторів зростання в яєчниковій гемодинаміці при формуванні преовуляторного фолікула [169].

У жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі встановлена хороша зворотна кореляційна залежність між СЕФЗ-Р1 і ІР ($r=- 0,738$; $p=0,023$) і середня зворотна кореляційна залежність між СЕФЗ-Р1 і ПІ ($r=-0,697$; $p=0,037$). Концентрація СЕФЗ-Р1 в сироватці крові у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі була більше, ніж в 1 контрольній групі ($p<0,05$). Висока концентрація СЕФЗ-Р1 і зворотна кореляційна залежність з індексами судинного опору в артеріях строми яєчника забезпечувало адекватну васкуляризацію яєчника з преовуляторним фолікулом і в період формування жовтого тіла. У нашому дослідженні швидкість кровотоку в артеріях по периферії преовуляторного фолікула у жінок 1 основною і 1 контрольною груп достовірно не відрізнялася. Значення максимальної систоли і кінцевої

діастолою швидкостей кровотоку і індексів судинного опору відповідали літературним даним [3, 4].

Кровотік в периферичних артеріях жовтого тіла в 1 контрольній і 1 основній групах у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі і з пізнім віком менархе характеризувався посиленням максимального кровотоку діастоли систоли і кінцевого порівняно з периферичними артеріями преовуляторного фолікула ($p<0,05$). Статистично значиме зниження опору кровотоку в судинах по периферії жовтого тіла порівняно з судинами по периферії преовуляторного фолікула виявлено у жінок 1 основної групи ($p<0,01$) і з первинною олігоменореєю в анамнезі ($p<0,05$), що свідчило про адекватне кровопостачання жовтого тіла в стадію визрівання у жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді.

Встановлені особливості показників гормонального статусу, оваріального резерву, а також кореляційна залежність між індексами судинного опору в артеріях яєчника і СЕФЗ, СЕФЗ- Р1 дозволили нам розширити уявлення про патогенез НЛФ у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі.

При ультразвуковому дослідженні яєчників у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі встановлено більше число фолікулів з меншим середнім діаметром порівняно з 1 контрольною групою, що мало пряму кореляційну залежність зі збільшенням концентрації АМГ в сироватці крові. При великому об'ємі яєчника виникали гемодинамічні порушення в яєчниковій артерії і в артеріях строми яєчника з преовуляторним фолікулом. Максимальна швидкість систоли кровотоку в яєчниковій артерії на стороні яєчника з преовуляторним фолікулом статистично значимо нижче, ніж в 1 контрольній групі і не відрізнялася від швидкості кровотоку в артерії з протилежного боку, де преовуляторний фолікул не формувався. У артеріях строми яєчника

максимальна систола і кінцева діастола швидкості кровотоку були також нижче. Зниження швидкостей кровотоку в артеріях строми яєчника з преовуляторним фолікулом обумовлювало погіршення перфузії тканин і зменшення насичення киснем, що вимагало формування нового капілярного русла. При інтегральному аналізі міжсистемних взаємин між показниками концентрації СЕФЗ в сироватці крові і числом фолікулів в яєчниках у жінок 1 основної групи визначалася середня зворотна кореляційна залежність (r=-0,483; p=0,036), тобто при великій кількості незрілих фолікулів спостерігалося зниження концентрації СЕФЗ. Поліпшення яєчникової гемодинаміки обумовлене посиленою експресією СЕФЗ-Р1 у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі, який статистично значимо вище, ніж в 1 контрольній групі і мав зворотну кореляційну залежність із значеннями ІР і ПІ в артеріях строми яєчника, тобто сприяв зниженню судинного опору і посиленню кровопостачання яєчниковій тканини. Для нормального ангіогенезу необхідний і сам СЕФЗ, який взаємодіяв би з рецептором. У жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі концентрація СЕФЗ не відрізнялася від жінок 1 контрольної групи. Проте, в підгрупі жінок з ПЛФ концентрація СЕФЗ була статистично значимо вище, ніж у жінок з НЛФ і відношенням СЕФЗ/ СЕФЗ-Р1 було близьким до 1 контрольної групи (1,44 проти 1,52), що сприяло нормальному ангіогенезу. У жінок з НЛФ концентрація СЕФЗ була статистично значимо нижче, ніж у жінок з ПЛФ і у жінок 1 контрольної групи. Відношення СЕФЗ/СЕФЗ- Р1 склало 0,76, що менше, ніж в 1 контрольній групі (1,52; p<0,01) і у жінок з нормальною функцією жовтого тіла (1,44; p<0,05). У такій ситуації не відбувалося достатньої взаємодії СЕФЗ з його рецепторами, що призводило до порушення ангіогенезу в яєчнику з преовуляторним фолікулом і надалі виявлялося НЛФ. Ми вважаємо, що адекватний ангіогенез

в яєчнику з преовуляторним фолікулом можливий при відношенні СЕФЗ/СЕФЗ-Р1 більше 1,0.

При аналізі ехографічних параметрів розмірів матки встановлено, що у жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, в середню стадію фази секреції ендометрія об'єм матки в 1,2 рази менше порівняно з 1 контрольною групою ($p<0,05$) за рахунок ширини тіла матки ($p<0,001$). Відношення між довжиною тіла матки і довжиною шийки матки в обстежуваних групах жінок достовірно не відрізнялося. Це вказувало на відсутність ознак генітального інфантилізму у обстежених нами жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді.

При ехографічному дослідженні товщини ендометрія у жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, в пізню стадію фази проліферації достовірних відмінностей з 1 контрольною групою не встановлено. У середню стадію фази секреції товщина ендометрія у жінок 1 контрольної групи досягла 11,4±0,5 мм, в 1 основній групі вона була менша – 9,5±0,3 мм ($p<0,001$).

При доплерометричному дослідженні гемодинаміки в артеріях, що кровопостачають міометрій і ендометрій в пізню стадію фази проліферації ендометрія у жінок 1 основною і 1 контрольною груп достовірних відмінностей не виявлено. Це свідчило про адекватне кровопостачання матки у фазі проліферації ендометрія у жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді.

У жінок з правильним ритмом менструації в пубертатному періоді в середню стадію фази секреції ендометрія КШК в маткових артеріях характеризувалися вищою кінцевою швидкістю діастоли кровотоку порівняно з швидкістю кровотоку в пізній стадії фази проліферації ($p<0,05$). При цьому, значення індексів судинного опору в маткових артеріях були нижчі і більш значимо ІР ($p<0,001$), що свідчило про посилення гемодинаміки в середню стадію фази секреції

ендометрія. У жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, швидкості кровотоку в маткових артеріях в середню стадію фази секреції ендометрія достовірно не відрізнялися від КШК в пізній стадії фази проліферації, що можливо, обумовлено прогестероновою недостатністю.

Отримані нами дані про стан гемодинаміки в маткових артеріях в динаміці МЦ повністю узгоджуються з літературними даними [1, 172]. У дівчат з олігоменореєю не виявлено циклічної зміни індексів судинного опору в маткових артеріях протягом МЦ [176].

Швидкості кровотоку і індекси судинного опору в аркуатних і в радіальних артеріях матки у жінок 1 контрольної і 1 основної груп в пізній стадії фази проліферації ендометрія і середньої стадії фази секреції статистично значимо не відрізнялися. У жінок з пізнім віком менархе в пізній стадії фази проліферації ендометрія в аркуатних і в радіальних артеріях встановлено збільшення Vmax ($p<0,05$) і Vmin ($p<0,01$) порівняно з 1 контрольною групою і зниження індексів судинного опору ($p<0,05$) порівняно з жінками з первинною олігоменореєю в анамнезі. Ймовірно, це обумовлено дефіцитом Е2 у фолікуліновій фазі МЦ у жінок з пізнім віком менархе. У стадію визрівання жовтого тіла у жінок з пізнім віком менархе при нормальній концентрації Е2 і П відбувалося закономірне зниження швидкостей кровотоку в артеріях міометрія.

Кровопостачання субендометріальної зони матки визначає формування морфофункціонального стану ендометрія в період передбачуваного «вікна імплантації». У жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі швидкості кровотоку і індекси судинного опору в базальних і в спіральних артеріях в пізній стадії фази проліферації достовірно не відрізнялися від цих показників в 1 контрольній групі. Але в середній стадії фази секреції в базальних артеріях визначався

високорезистентний кровотік по значеннях індексів ПІ і СДВ ($p<0,05$ і $p<0,01$ відповідно), що обумовлене дефіцитом П у жінок цієї підгрупи. У жінок з пізнім віком менархе в базальних і в спіральних артеріях в пізній стадії фази проліферації ендометрія зберігалося закономірне посилення швидкостей кровотоку порівняно з 1 контрольною групою жінок ($p<0,05$). У середній стадії фази секреції ендометрія у цих жінок відбувалося зниження швидкостей кровотоку в базальних артеріях ($p<0,05$) порівняно з швидкостями кровотоку в пізню стадію фази проліферації.

У дослідженнях інших авторів встановлено, що порушення гемодинаміки, що оцінюється за високими показниками індексів судинного опору, призводить до погіршення зростання залізистого епітелію в ендометрії. Між показниками індексів резистентності в базальних та спіральних артеріях і настанням вагітності встановлена зворотна кореляційна залежність [110].

Виявлені закономірності гормонального статусу, ехографічних і доплерографічних параметрів у жінок з пізнім віком менархе дозволили встановити наступне. Так, при нормальному об'ємі яєчників, числі фолікулів і адекватному кровопостачанні строми яєчників фолікулінова фаза МЦ характеризувалася пониженою секрецією Е2 (239,1±25,4 пмоль/л; $p<0,05$). Одночасно відбувалося посилення швидкостей кровотоку в артеріях міометрія і субендометріальної зони. У лютеїнову фазу МЦ, так само, як і в 1 контрольній групі, відбувалося посилення кровопостачання жовтого тіла, що супроводжувалося достатньою секрецією Е2 і П. В результаті неповноцінної фази проліферації ендометрія його товщина в середній стадії фази секреції залишалася недостатньою (9,5±0,4 мм; $p<0,01$). Проте, нормальний кровотік в радіальних і в базальних артеріях матки в середню стадію фази секреції ендометрія сприяв успішній імплантації бластоцисти.

Встановлені особливості доплерографічних параметрів в артеріях матки, ангіогенних факторів зростання СЕФЗ і СЕФЗ-Р1 дозволили нам розширити уявлення про механізм формування ендометрія в період передбачуваного «вікна імплантації» у жінок з пубертатними кровотечами.

У жінок з пубертатними кровотечами в репродуктивному віці концентрації Е2 і П у фолікулінову фазу МЦ достовірно не відрізнялися від концентрації у жінок 1 контрольної групи. У стадію визрівання жовтого тіла концентрація П була 41,0±4,7 нмоль/л і достовірно не відрізнялася від жінок 1 контрольної групи (47,6±4,2 нмоль/л), що сприяло формуванню нормальної товщини ендометрія в передбачуваний період «вікна імплантації». У нашому дослідженні концентрації ІЛ-4 і ІЛ-10 у жінок з пубертатними кровотечами відповідали концентраціям в 1 контрольній групі. Ми не виявили кореляційну залежність між показниками П і ІЛ у жінок з пубертатними кровотечами. В інших дослідженнях показано, що П стимулював утворення цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-10, ІЛ-17) в ендометрії з переважанням протизапальних при нормальному МЦ, що сприятливо впливало на процес імплантації і розвиток вагітності [101].

Показники гемодинаміки в маткових артеріях в пізню стадію фази проліферації ендометрія у жінок з пубертатними кровотечами достовірно не відрізнялися від показників у жінок 1 контрольної групи. Але в середню стадію фази секреції ендометрія не встановлено достовірне зниження значень індексів судинного опору в маткових артеріях порівняно з 1 контрольною групою. У той же час, у жінок з пубертатними кровотечами в середню стадію фази секреції ендометрія максимальна швидкість систоли кровотоку в маткових артеріях була нижча, а значення ІР у базальних артеріях матки було вище (0,6±0,01 ум. од), ніж в 1 контрольній групі (0,5±0,01 ум. од; $p<0,05$). За відсутності

достовірних відмінностей з 1 контрольною групою в експресії СЕФЗ-Р1 спостерігався надлишковий синтез СЕФЗ (314,2±37,3 пг/мл), концентрація якого перевищувала показники 1 контрольної групи в 1,5 рази ($p<0,05$). Можливо, надлишкова експресія СЕФЗ у жінок з пубертатними кровотечами була результатом стану гіпоксії ендометрія унаслідок рясніших і триваліших менструальних кров'яних виділень, ніж в 1 контрольній групі ($p<0,001$) і направлена на посилення неоангіогенезу в ендометрії. В результаті ангіогенний коефіцієнт (СЕФЗ/СЕФЗ-Р1) в 1,5 перевищував аналогічний показник 1 контрольної групи ($p<0,05$), що свідчило про формування атипового ангіогенезу. Ряд авторів вказують, що у жінок з ендокринною формою безпліддя рівень СЕФЗ перевищує нормальні значення, що забезпечує імплантацію ембріона, але супроводжується ендотеліальною дисфункцією в ранні терміни вагітності [98].

Отже, у жінок з пубертатними кровотечами концентрація П відповідала фазі визрівання жовтого тіла, що мало значення для формування достатньої товщини ендометрія в період передбачуваного «вікна імплантації» і достатньої концентрації протизапальних цитокінів ІЛ-4 і ІЛ-10. Одночасно відбувалося посилення експресії СЕФЗ, що сприяло формуванню сприятливих умов для імплантації бластоцисти. Але надлишковий ангіогенез був несприятливим фоном для формування хоріону, що сприяло збільшенню частоти загрози переривання вагітності до 40,0% (у 1 контрольній групі 6,7%; $p<0,01$).

Зниження здатності ендометрія до імплантації у жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, з'явилося підставою для вивчення особливостей перебігу вагітності, пологів і перинатальних результатів.

У проспективне когортне дослідження було включено 90 вагітних жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді (2 основна група),

яка розділена на три підгрупи відповідно розподілу жінок репродуктивного віку, в кожній підгрупі 30 вагітних жінок. 2 контрольну групу склали 30 вагітних жінок з правильним ритмом менструацій в пубертатному періоді. Прегравідарну підготовку отримали 54 (60,0%) жінки основної групи, з них 27 (50,0%) із застосуванням гестагенів. У 2 контрольній групі прегравідарну підготовку отримали 12 (40,0%) жінок.

У 23,3% повторновагітних жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, мали відбутися перші пологи. Результатами попередніх вагітностей були мимовільний аборт (6,7%), викидень (6,7%), що не відбувся, і передчасні пологи (2,2%). Згідно даних літератури, жінки з ПМФ в пубертатному періоді складають групу ризику щодо порушення репродуктивної функції і розвитку ускладнень вагітності [101].

Сприяючими факторами для розвитку ускладнень вагітності були хвороби сечовидільної системи, представлені хронічним пієлонефритом у стадії ремісії у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі (23,3%; $p<0,05$), хвороби органів дихання, представлені хронічним тонзилітом у жінок з пубертатними кровотечами (23,3%; $p<0,05$). При першому пренатальному скринінгу у жінок, що мали ПМФ, в пубертатному періоді, і з правильним ритмом менструацій ризик хромосомних аномалій був мінімальний.

У структурі ускладнень вагітності у жінок 2 основної групи ведучим била загроза переривання вагітності в ранній гестаційний термін (33,3%), який частіше діагностований у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі (43,3%; $p<0,001$) і з пубертатними кровотечами (40,0%; $p<0,01$). Згідно проведених нами досліджень, етіологічним фактором загрози переривання вагітності в ранній гестаційний термін було порушення процесів імплантації і формування плаценти, обумовлене зниженням здатності ендометрія до імплантації

у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі у зв'язку з НЛФ, у жінок з пубертатними кровотечами у зв'язку з надлишковим ангіогенезом в ендометрії. У інших дослідженнях показано, що вживання гестагенів в період прегравідарної підготовки у жінок з НЛФ сприятливо впливає на перебіг вагітності. Механізм дії полягає в блокуванні прозапальних ІЛ [61]. Іншою причиною загрози переривання вагітності є збільшення опору кровотоку в спіральних артеріях [3, 4].

У 14 (15,6%) жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, в І триместрі вагітності діагностована дисфункція плаценти. Згідно результатів наших досліджень, діагностичними критеріями були зниження концентрації нЕ (2,3±0,1 нмоль/л; $p<0,05$), у жінок з пубертатними кровотечами, П (72,4±7,3 нмоль/л; $p<0,001$), ПФЗ (38,5±3,3 пг/мл; $p<0,05$), ехографічні ознаки передлежання плаценти (66,7%), розширення міжворсинчастого простору (4,4%) і ретрохоріальна гематома невеликих розмірів (5,6%). Загроза переривання вагітності є клінічною ознакою дисфункції плаценти.

При кореляційному аналізі між показниками ангіогенного ПФЗ і антиангіогенного СЕФЗ-Р1 в 2 контрольній групі встановлена зворотна залежність ($r=-0,601$; $p=0,030$), у вагітних жінок з пізнім віком менархе ця закономірність зберігалася ($r=-0,620$; $p=0,006$), що свідчило про нормальне функціонування системи плацентарного ангіогенезу. У жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі і пубертатними кровотечами ця закономірність не прослідковувалася, що вказувало на дисбаланс в системі регуляції ангіогенезу. Згідно даних літератури, в період інтенсивного органогенезу ембріона і плода в І триместрі вагітності відбувається швидке зростання капілярної мережі ворсин плаценти за рахунок ангіогенезу, що необхідне для гемохоріального обміну ембріона і плода [31, 181].

Виявлене зниження концентрації ПФЗ ($p<0,05$) в сироватці крові за відсутності достовірних відмінностей в експресії СЕФЗ-Р1 у вагітних жінок з пубертатними кровотечами свідчило про порушення регуляції ангіогенезу, що мало значення у формуванні функціональної системи «мати-плацента-плід». Порушення процесів ангіогенезу у вагітних жінок з пубертатними кровотечами асоціювалося із загрозою переривання вагітності в 40,0% і загрозливими передчасними пологами в 16,7%. Наші дані узгоджуються з дослідженнями інших авторів [185].

Статистично значимих відмінностей в частоті розвитку викликаних вагітністю набряків, протеїнурії і гіпертензивних розладів у жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, порівняно з 2 контрольною групою не встановлено. Можливо, це обумовлено вживанням гестагенів в прегравідарний період і в ранні терміни у вагітних жінок із загрозою переривання вагітності і їх значенням в процесі ремоделювання спіральних артерій. Синергічна взаємодія ангіогенного і антиангіогенного факторів в період ремоделювання в спіральних артеріях і формування матково-плацентарної гемодинаміки має велике значення в розвитку фетоплацентарної системи і загибелі плода в ранні гестаційні терміни [101].

У вагітних жінок, що мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді, концентрація PAPP-a в сироватці крові була в межах референсних значень. Інтегральний показник між концентрацією PAPP-a в сироватці крові і КТР плода при ультразвуковій ехографії в 11-14 тижнів вагітності мав сильну пряму кореляційну залежність ($r=0,789$; $p=0,020$), що свідчило про адекватну білковоутворюючу функцію плаценти і її значення в період ембріонального розвитку.

Інтегральний аналіз міжсистемних взаємин у вагітних жінок, що мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді, в тер-

міні 18-21 тижнів дозволив виявити сильну пряму кореляційну залежність між нЕ і ІАР (r=0,786; p=0,036), між PAPP-a і товщиною плаценти (r=0,789; p=0,020). У вагітних жінок з пізнім віком менархе дуже сильну пряму кореляційну залежність між PAPP-a і коефіцієнтом ДС/ОЧ (r=0,966; p=0,007); з первинною олігоменореєю в анамнезі середню пряму кореляційну залежність між PAPP-a і коефіцієнтом ДС/ОЧ (r=0,676; p=0,032), що, можливо, свідчило про нормальні взаємини у функціональній системі мати-плацента-плід. Інші автори вказують на значення концентрації PAPP-a в 11-14 тижнів в прогнозуванні прееклампсії в групі високого ризику розвитку цього ускладнення [55].

У нашому дослідженні середні ехографічні параметри фетометрії у жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, в терміні 30-34 тижнів вагітності достовірно не відрізнялися від параметрів в 2 контрольній групі і відповідали нормативним гестаційним параметрам фетометрії.

У вагітних жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі в терміні 30-34 тижнів при доплерометричному дослідженні значення ІР у артерії пуповини було вище порівняно з 2 контрольною групою (0,7±0,01 ум. од. проти 0,6±0,01 ум. од.; p<0,01). Статистично значиме збільшення опору швидкості кровотоку в артерії пуповини за відсутності достовірних відмінностей ІР у маткових артеріях порівняно з 2 контрольною групою свідчило, що в механізмі розвитку ПД мало значення порушення плацентації і вазоконстрикція судин плацентарних. Згідно думці інших авторів, базовою ознакою ПД є порушення кровотоку в артеріях пуповини [15]. Ми вивчили стан гемодинаміки в артеріях функціональної системи «мати-плацента-плід». У терміні 30-34 тижнів порушення матково-плацентарного кровотоку реєструвалося в 5 разів частіше у вагітних жінок з пубертатними кровотечами, порівняно з жінками з первинною олігоменореєю в анамнезі і з пізнім віком менархе. Порушення плодово-плацентарного кровотоку

реєструвалося у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі. У 36-40 тижнів порушення матково-плацентарного кровотоку виявлене в 13,3%, плодово-плацентарного в 6,7%, матково-плацентарно-плодового в одному випадку у жінки з пубертатними кровотечами. За результатами клінічних і інструментальних методів дослідження ПД виявлена у 60,0% вагітних жінок з ПМФ в пубертатному періоді, в компенсованій формі в 93,3%, субкомпенсованій формі із затримкою зростання плода I ступеня в 6,7%, що свідчило про метаболічні порушення в плаценті.

При гістологічному дослідженні плацент ПД виявлена у 63,3% жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, у тому числі компенсована в 93,3%, субкомпенсована в 6,7% випадків. При компенсованій ПД виявлені виражені компенсаторно-пристосовні реакції з гіперваскуляризацією ворсин, при субкомпенсованій зміни в плаценті були більш виражені. У жінок з пубертатними кровотечами часто виявлялася незрілість ворсин хоріону, що асоціювало з передчасним дозріванням плаценти при ехографічному дослідженні в 30-34 тижні гестаційного терміну.

Достовірно високий плацентарно-плодовий коефіцієнт у жінок з пубертатними кровотечами і з пізнім віком менархе порівняно з 2 контрольною групою був за рахунок ваги плаценти, що можна пояснити гіперваскуляризацією ворсин хоріону. Згідно даних літератури, ПД є початковим етапом патологічного процесу. Стан плода при цьому не порушений, але є зміни лабораторно-інструментальних показників, які оцінюються як компенсаторно-пристосовні реакції [3, 61].

При дослідженні плацентарного ложа за допомогою гістологічного та імуногістохімічного методів у пацієнток з прееклампсією виявлено порушення ангіогенезу, неповноцінне ремоделювання спіраль-

них артерій, що є причиною хронічної гіпоксії плода, що не компенсується при ранній прееклампсії [101].

Отримані результати досліджень дозволили нам розширити уявлення про механізм розвитку ПД у жінок з пубертатними кровотечами (рис. 7.1).

Рис. 7.1. Механізми розвитку хронічної плацентарної недостатності у жінок з пубертатними кровотечами.

У період передімплантації був високий ІР у базальних артеріях матки, висока концентрація СЕФЗ і високий ангіогенний коефіцієнт, що є етіологічним фактором порушення імплантації. Відбувалося зниження експресії ангіогенного ПФЗ при нормальній концентрації антиангіогенного СЕФЗ-Р1 з подальшим порушенням ангіогенезу в судинах ворсин плаценти. Знижувався синтез Е і П в плаценті.

При ехографічному дослідженні візуалізувалося передлежання плаценти, розширення міжворсинчастого простору, ретрохоріальна гематома невеликих розмірів. Формувалася дисфункція плаценти і розвивався загроза переривання. При порушенні ангіогенезу в судинах ворсин плаценти відбувалося передчасне дозрівання плаценти, встановлене при ехографічному дослідженні в терміні 18-21 і 30-34 тижнів, з подальшим порушенням плодово-плацентарної і матково-плацентарної гемодинаміки, які мають значення в розвитку ПД.

Всі вагітні жінки, що мали ПМФ в пубертатному періоді, розроджені в передбачуваний термін пологів. Із застосуванням операції кесарева розтину розроджено 43,3%. Основні показання під час вагітності «незріла» шийка матки при передбачуваному терміні пологів і невдала спроба стимуляції пологів із застосуванням інструментальних методів; звужений таз і крупний плід при передбачуваній невідповідності розмірів тазу і плода; у пологах – порушення пологової діяльності.

У нашому дослідженні встановлено достовірне зниження концентрації П і нЕ у жінок з пубертатними кровотечами, нЕ у жінок з пізнім віком менархе в терміні 11-14 тижнів вагітності. У 36-40 тижнів вагітності у 60,0% вагітних жінок була діагностована ПД, як фактор, що має значення в зниженні гормональної функції плаценти і процесу дозрівання шийки матки.

Згідно даних літератури, дозрівання шийки матки починається в I триместрі вагітності, прогресує в динаміці вагітності і регулюється прогестероном, естрогеном, релаксином [137]. При збільшенні гормонів плацентарних відбувається інвазія макрофагів в область шийки матки, цитокіни, що виділяються ними, сприяють деградації колагену і зменшенню щільності [10]. На роль лейкоцитів і прозапальних цитокінів в структурних змінах в шийці матки і розвитку регулярної пологової діяльності вказують інші автори [204].

У вагітних жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі і пізнім віком менархе в кожному третьому випадку (33,3%) виявлений звужений таз, що викликає невідповідність розмірів тазу і плода. Згідно даних літератури, при аналізі антропометричних показників у дівчат з олігоменореєю, що мають клінічні ознаки гіпоестрогенії, спостерігалося зменшення поперечних розмірів тазу і з більшою мірою достовірності зменшення зовнішньої кон'югати [25].

Порушення пологової діяльності при мимовільних пологах в потиличному передлежанні були діагностовані у 20,0% жінок, у тому числі первинна слабкість пологової діяльності (10,0%) і дискоординована пологова діяльність (10,0%). При дискоординованій пологовій діяльності частіше спостерігалася невдала спроба вживання медикаментозних засобів, тому розродження проводилося із застосуванням ургентного кесарева розтину.

Механізм порушення скоротливої активності матки в пологах остаточно не вивчений. При проведенні морфометрії і електронної мікроскопії міометрія, отриманого під час операції кесарева розтину в юних пацієнток з первинною олігоменореєю і пубертатними кровотечами при слабкості пологової діяльності, виявлені морфофункціональні зміни міометрія у вигляді гіпотрофії міоцитів і порушення їх структурної організації, при дискоординованій пологовій діяльності

порушення в міоцитах на субклітинному рівні, клітинних органел і мікроциркуляторні розлади [101]. У пізніших дослідженнях за допомогою гістохімічного аналізу міометрія, отриманого під час операції кесарева розтину у пацієнток із слабкістю пологової діяльності, виявлено переважання колагену III типу, який є ембріональним типом і IV типу в інтерстиціальній тканині, що має значення в скоротливій здатності міометрія, не виключається роль генного поліморфізму [5, 214].

В матерів, що мали ПМФ в пубертатному періоді, народилося 90 дітей в передбачуваний термін пологів, з них 4 (4,4%) в помірній асфіксії. Оцінка новонароджених за шкалою Apgar вище (8,1±0,1 балу) в новонароджених від матерів, що отримали прегравідарну підготовку, порівняно з новонародженими, матері яких не планували вагітність (7,6±0,1 балу; $p<0,01$).

Частота окремих станів, що виникають в перинатальному періоді, в новонароджених від матерів, що мали ПМФ в пубертатному періоді, в 3 рази вище порівняно з 2 контрольною групою ($p<0,05$). Порушення церебрального статусу (11,1%) спостерігалися в новонароджених з антенатальною гіпоксією. Дихальні розлади в ранньому неонатальному періоді спостерігалися в 2,2% новонароджених, таких, що народилися в помірній асфіксії. Лікування у цих дітей було ефективним. «Маловагі» для гестаційного віку новонароджені склали 10,0% в матерів з субкомпенсованою ПД.

Таким чином, при своєчасному виявленні, лікуванні і реабілітації дівчат-підлітків з ПМФ в 80,0% встановився правильний ритм менструації. Вагітність за період спостереження настала у 76,7% жінок репродуктивного віку з числа плануючих.

На підставі встановлених достовірних відмінностей гормонального статусу, показників оваріального резерву, взаємозв'язку між

доплерографічними параметрами і СЕФЗ, СЕФЗ-Р1 розширене уявлення про патогенез НЛФ у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі. Вивчені механізми формування ендометрія в періоді перед-імплантації у жінок з пубертатними кровотечами, на підставі яких отримані нові знання про патогенез ПД.

На підставі математичних моделей прогнозування розроблені алгоритми надання медичної допомоги при плануванні вагітності і під час вагітності у жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, які дозволили зменшити ризик розвитку ПД в 1,5 рази, хронічної гіпоксії плода в 1,9 рази.

Подальші перспективи розробки теми пов'язані з доцільністю вивчення причин жіночого безпліддя у жінок репродуктивного віку, в яких зберігаються ПМФ, методів лікування і визначення показань до застосування допоміжних репродуктивних технологій.

ВИСНОВКИ

У дисертації представлене теоретичне обґрунтування і практичне впровадження вирішення наукової проблеми сучасного акушерства щодо відновлення репродуктивного здоров’я та зменшення частоти перинатальних ускладнень у жінок з порушеннями менструальної функції в пубертатному періоді, а також зниження частоти плацентарної дисфункції та перинатальної патології в цих жінок на основі удосконалення та впровадження алгоритму прогностичних і лікувально-профілактичних заходів.

1. Дані сучасної літератури свідчать, що частота порушень менструальної функції в пубертатному періоді залишається достатньо високою, а загальноприйняті прогностичні та лікувально-профілактичні заходи є недостатньо ефективними в аспекті зниження порушень репродуктивного здоров’я і перинатальної патології.

2. Частота порушень менструальної функції дівчат-підлітків за сучасних умов збільшується і складає до 5 000 на 100 000 жіночого населення відповідного віку. У дівчат-підлітків з первинною олігоменореєю, пізнім віком менархе і пубертатними кровотечами достовірно частіше, ніж у дівчат-підлітків з правильним ритмом менструацій, виявлені ускладнення вагітності в матері (63,3%), асфіксія (23,3%), інфекційні хвороби (33,3%), дифузний (ендемічний) зоб, пов'язаний з йодною недостатністю (6,7%), і невротичні розлади, пов'язані зі стресом (13,3%).

3. Серед жінок, які мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді, соматичні хвороби зустрічалися в 2,3 рази частіше порівняно з жінками, що мали правильний ритм менструацій в пубертатному періоді. Захворювання жіночих статевих органів зустрічалися в 73,3% випадків, в структурі переважали ектопія шийки матки (26,7%), порушення менструальної функції (20,0%), жіноче безпліддя (13,3%). Вагітність настала в 76,7% жінок з числа плануючих.

4. У жінок, які мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді, встановлена нормогонадотропна функція гіпофіза. Концентрація естрадіолу у жінок з пізнім віком менархе в ранню фолікулінову фазу в 1,5 рази нижче ($p<0,05$), прогестерону у жінок з первинною олігоменореєю в стадію визрівання жовтого тіла – в 1,7 рази нижче ($p<0,001$), ніж у жінок з правильним ритмом менструацій в пубертатному періоді. Концентрація інтерлейкінів не має достовірних відмінностей у жінок з порушеннями менструальної функції в пубертатному періоді і правильним ритмом менструацій, кореляційна залежність між показниками інтерлейкіну-4, інтерлейкіну-8 і прогестерону, естрадіолу свідчить про вплив інтерлейкінів на процеси фолікулогенезу і формування жовтого тіла.

5. Параметри оваріального резерву за показниками концентрації антимюллерова гормону в сироватці крові, об'єму яєчників і числа фолікулів у жінок, які мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді, достовірно вище, ніж у жінок з правильним ритмом менструацій, але знаходяться в межах референтних значень.

6. У жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі швидкості кровотоку в артеріях строми яєчника з преовуляторним фолікулом низькі ($p<0,05$), індекси судинного опору в базальних артеріях матки високі ($p<0,05$). У жінок з пізнім віком менархе в пізній стадії фази проліферації ендометрія кровотік в артеріях матки посилений, в середню стадію фази секреції знижується ($p<0,05$). У жінок з пубертатними кровотечами значення індексу резистентності в базальних артеріях матки в середній стадії фази секреції високе ($p<0,05$), у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі висока експресія рецептору судинно-ендотеліального фактора зростання (СЕФЗ-Р1) ($p<0,05$), з пубертатними кровотечами – висока експресія судинно-ендотеліального фактора зростання (СЕФЗ) ($p<0,05$).

7. У патогенезі недостатності лютеїнової фази у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі має значення зниження кровотоку в яєчниковій артерії і в артеріях строми яєчника з преовуляторним фолікулом, достовірно низька концентрація ангіогенних факторів зростання – СЕФЗ, СЕФЗ-Р1 та їх відношення. За ангіогенним коефіцієнтом СЕФЗ/СЕФЗ-Р1 прогнозується повноцінна лютеїнова фаза менструального циклу (чутливість 100%, специфічність 56,2%).

8. Зниження здатності ендометрія до імплантації у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі зумовлено достовірно низькою концентрацією прогестерону і недостатньою товщиною ендометрія в середню стадію фази секреції, у жінок з пізнім віком менархе низькою концентрацією естрадіолу в преовуляторний період і недостатньою товщиною ендометрія в середню стадію фази секреції, у жінок з пубертатними кровотечами успішна імплантація бластоцисти зумовлена посиленням ангіогенезу за рахунок збільшення експресії СЕФЗ в 1,5 рази та ангіогенного коефіцієнта.

9. Особливостями перебігу вагітності у жінок, які мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді, була загроза переривання вагітності, загрозливі передчасні пологи, плацентарна дисфункція, пологів – порушення пологової діяльності. Патологічні стани перинатального періоди достовірно частіше виникали в новонароджених від матерів з первинною олігоменореєю в анамнезі. Встановлена закономірність достовірно високої оцінки за шкалою Apgar в новонароджених від матерів, які отримали прегравідарну підготовку.

10. Плацентарна дисфункція розвивалася у 60,0% жінок, що мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді. Механізми розвитку полягали в порушенні імплантації бластоцисти в ендометрій і плацентації, зниженні експресії плацентарного фактора

зростання, порушенні ангіогенезу в судинах ворсин, їх передчасне дозрівання і порушення гемодинаміки у функціональній системі мати-плацента-плід. Спосіб прогнозування плацентарної дисфункції за показниками плацентарного фактора зростання і рецептору судинно-ендотелільного фактора зростання в сироватці крові має значення в ранній діагностиці цього ускладнення.

11. Своєчасна діагностика, лікування і диспансерне спостереження дозволили сформувати регулярний менструальний цикл і знизити ризик репродуктивних розладів у 80,0% дівчат-підлітків. Алгоритми надання медичній допомоги жінкам з порушеннями менструальної функції в пубертатному періоді при плануванні до вагітності і під час вагітності дозволили зменшити ризик розвитку плацентарної дисфункції в 1,5 рази, хронічної гіпоксії плода – в 1,9 рази.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для профілактики ускладнень вагітності у жінок з порушеннями менструальної функції в пубертатному періоді при плануванні вагітності рекомендується трьохетапний алгоритм надання медичної допомоги:

- перший етап – прогнозування овуляторного менструального циклу, повноцінної лютеїнової фази і товщини ендометрія (рівняння дискримінанта);

- другий етап – діагностика стану ендометрія в середню стадію фази секреції за наступними показниками: концентрація прогестерону в сироватці крові, товщина ендометрія при ехографічному дослідженні, значення індексів судинного опору в артеріях строми яєчників, по периферії жовтого тіла, в радіальних і в базальних артеріях матки при доплерометричному дослідженні;

- при незадовільних результатах першого і другого етапів рекомендується лікування (третій етап): у жінок з пізнім віком менархе – естрадіол/дідрогестерон в циклічному режимі; у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі і пубертатними кровотечами – гестагени (прегнадієн) в другу фазу менструального циклу впродовж трьох місяців, при настанні вагітності подовжити до 12 тижнів.

2. Для поліпшення перинатальних результатів у жінок, які мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді, рекомендується прогнозування плацентарної дисфункції в I триместрі за концентрацією плацентарного фактора зростання і рецептору судинно-ендотеліального фактора зростання, за концентрацією плацентарного протеїну, асоційованого з вагітністю, в сироватці крові і товщиною плаценти при ехографічному дослідженні (рівняння дискримінанта), в II триместрі – прогнозування маловагових для геста-

ційного віку дітей за ехографічними параметрами: біпарієтальним розміром голівки, цефалічним індексом амніотичної рідини, що дозволить своєчасно діагностувати плацентарну дисфункцію і поліпшити перинатальні результати.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Андрієць ОА, Цисар ЮВ. Гормональні зміни у дівчат пубертатного віку з порушенням репродуктивної функції при супутній патології щитоподібної залози. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2012;1:53–4.

2. Ахундова НЕ. Сучасні аспекти синдрому гіперандрогенії в репродуктивний період. Здоров'я жінки. 2016;3;120–2.

3. Бабкіна ТМ, Волік НК. Ехографічні та доплерометричні дослідження в акушерстві та гінекології. Здоров'я жінки. 2017;3:56–62.

4. Бабкіна ТМ. Ехографічні методи дослідження в акушерстві та гінекології. Медицинский альманах. 2015;4:98–101.

5. Базюта ЛЗ, Польова СП. Діагностика гормональних порушень при патології ендометрія. Клінічна та експериментальна патологія. 2015;2:6–8.

6. Бачинська ІВ. Аутоімунний тиреоїдит як чинник впливу на становлення репродуктивної функції дівчат у пубертатний період. Український журнал дитячої ендокринології. 2018;3:18–23.

7. Бачинська ІВ. Становлення менструальної функції та гормональний гомеостаз дівчат-підлітків, хворих на автоімунний тиреоїдит. Репродуктивна ендокринологія. 2016;5:60–4.

8. Башмакова НВ, Мелкозерова ОА, Волкова ЕВ. Синдром эндотелиальной дисфункции в генезе маточных кровотечений пубертатного периода у девочек, рожденных с внутриутробной задержкой роста. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014;13(5):48–52.

9. Бенца ТМ. Дисплазія сполучної тканини: особливості клінічних проявів, діагностики та лікування. Ліки України. 2021;7(253):25–31.

10. Бенюк ВО, Гончаренко ВМ, Никонюк ТР. Сучасні детермінанти патогенезу гіперпластичних процесів ендометрія. Здоров'я жінки. 2019;5:137–42.

11. Бєляєва ОЄ. Індивідуально-психологічні особливості дівчат-підлітків із порушеннями менструального циклу на тлі ожиріння. Український журнал дитячої ендокринології. 2013;2:22–3.

12. Бойко ВІ, Калашник НВ, Бойко АВ. Сучасні підходи до діагностики та лікування доброякісних пухлин яєчників. Суми: Сумський державний університет; 2019. 267 с.

13. Боровська-Стрюк ТС. Лікувальна тактика при гіпоталамічному синдромі пубертатного періоду в дівчат. Медичні перспективи. 2018;23(3):92–7.

14. Боршуляк АА, Боднарюк ОІ, Андрієць ОА. Аспекти розвитку порушень менструальної функції в дівчат із надмірною масою тіла. Акушерство. Гінекологія. Генетика. 2017;3(3):47–52.

15. Булавенко ОВ. Антимюллерів гормон як маркер репродуктивної системи жінки. Репродуктивна ендокринологія. 2020;3:27–9.

16. Булганина ОВ, Григорьева ЕЕ. Определение основных причин расстройств менструаций гипоталамического генеза в пубертатном периоде. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2012;2:21–7.

17. Введенская ТС, Введенская АЕ. Особенности внутрисердечной гемодинамики у девушек-подростков с нарушениями менструальной функции. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2018;50(3):44–5.

18. Веропотвелян ПМ, Веропотвелян МП, Шаповаленко ЛГ, Бондаренко ОА. Альтернативна терапія порушеної менструальної функції у юних і молодих жінок. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2018;75(3):82–5.

19. Веропотвелян ПН. Репродуктивное здоровье женщины – одна из важнейших проблем государства. Медичні аспекти здоров’я жінки. 2017;3:34–46.

20. Верхошанова ОГ, Левенець СО, Удовікова НО, Кашкалда ДА. Ефективність загальностимулювальної регулювальної терапії у дівчат-

підлітків із гіпоменструальним синдромом. Здоров'я жінки. 2017;3:37–40.

21. Вигівська ЛМ, Усевич ІА, Майданник ІВ, Олешко ВФ. Особливості психоемоційного стану та біопродукування стрес-асоційованих гормонів у вагітних після застосування допоміжних репродуктивних технологій Здоров'я жінки. 2018;6:118–21.

22. Використання гормональних контрацептивів у жінок із супутніми медичними станами: Практичний вісник Американського коледжу акушерів-гінекологіа № 206. Репродуктивна ендокринологія. 2020;2:82–92.

23. Вовк ИБ. Принципы рациональной терапии больных с ювенильными маточными кровотечениями. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2012;7:225–7.

24. Вовк ІБ, Зелінський ОО. Нейроендокринні гінекологічні синдроми. Особливості діагностики і лікування у дитячому і підлітковому віці. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2017;6:19–27.

25. Вовк ІБ, Корнацька АГ, Петербузька ВФ. Нормалізація порушень менструальної функції у дівчат-підлітків – запорука збереження репродуктивного здоров'я у жінок. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2020;1:27–35.

26. Вовк ІБ, Юзько ОМ, Вдовиченко ВП, ред. Гінекологія дитячого і підліткового віку. Київ: Медицина; 2011. 423 с.

27. Гаспаров АС, Дубинская ЕД, Титов ДС, Лаптева НВ. Клиническое значение овариального резерва в реализации репродуктивной функции. Акушерство и гинекология. 2014;4:11–6.

28. Герасимова ИА, Андреева ВО, Линде ВА. Роль аутоиммунного поражения яичников в патогенезе вторичной олигоменореи у девочек-подростков. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2018;50(3):16–7.

29. Герасимова ТВ. Аномальні маткові кровотечі пубертатного періоду. Здоров'я жінки. 2018;3:14–9.

30. Гібсон ОО, Макарчук ОМ, Римарчук МІ, Островська ОМ, Вакалюк ЛМ. Роль судинних факторів росту як регулятора процесів ангіогенезу на етапі формування імплантаційного потенціалу у жінок з матковим фактором безплідності. Здоров'я жінки. 2019;6:27-33.

31. Гнатко ОП, Михайлюта МА, Жесткова ІВ. Порушення менструальної функції при гіпоталамічному синдромі пубертарного періоду [Електронний ресурс]. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2018;3(4):77–80.

32. Гнатко ОП, Михайлюта МА, Жесткова ІВ. Характеристика гормонально-метаболічних змін при гіпоталамічному синдромі пубертатного періоду. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019;3:86–8.

33. Гнатко ОП. Актуальні питання дитячої гінекології. Огляд конференції. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2015;3(89):12–23.

34. Гойда НГ, Вдовиченко ЮП, Моісеєнко РО. Світові, європейські та вітчизняні стратегії збереження репродуктивного здоров'я. Медичні перспективи. 2018;3:31–5.

35. Гончарова СВ, Башмакова НВ, Чистякова ГН. Особенности периода новорожденности, физического и полового развития у девочек, имевших и не имевших задержку внутриутробного развитии. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2016;45(4):19–28.

36. Горбатенко НВ, Беженарь ВФ, Фишман МБ. Влияние ожирения на развитие нарушения репродуктивной функции у женщин. Ожирение и метаболизм. 2017;14(1):3–8.

37. Гурьева ВА, Куракина ВА, Волощенко ЛГ. Оценка овариального резерва и прогностической значимости повреждающих факторов

у девочек-подростков с вторичной аменореей. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2017;47(3):33–41.

38. Данькова ИВ, Гончарова СВ. Особенности физического развития и овариального резерва у девочек-подростков, родившихся с задержкой внутриутробного развития. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2018;4:114–24.

39. Дзьомбак ВБ, Макарчук ОМ. Характеристика перебігу пубертатного періоду у дівчат-підлітків Прикарпатського регіону та основні чинники зниження репродуктивного потенціалу. Здоров'я жінки. 2017;6:93–6.

40. Динник ВА. Гормональний профіль хворих з аномальними матковими кровотечами в періоді пубертата. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства и гінекології. 2017;9(2):44–50.

41. Диннік ВО. Сучасні уявлення щодо патогенезу пубертатних маткових кровотеч. Український журнал дитячої ендокринології. 2016;2:13–9.

42. Долгушина НВ, Ванян РЭ. Бедный овариальный ответ в программах вспомогательных репродуктивных технологий: связь с аутоиммунным поражением яичников. Акушерство и гинекология. 2021;9:51–8.

43. Дунайкин МЛ, Брин ИЛ, Долженко ИС. Факторы нервно-психического дизонтогенеза девочек-подростков с расстройствами менструального цикла. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2019;50(3):38–9.

44. Жиляева ОД, Воронцова ЗА, Гуреев АС. Морфофункциональные особенности плаценты при акушерской и соматической патологии. Вестник новых медицинских технологий. 2018;25(3):34–43.

45. Жураківський ВМ. Клініко-морфологічна характеристика гіперпластичних процесів матки у жінок з екстрагенітальною патологією

в динаміці комплексного лікування. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2017;17 (4-1):112–6.

46. Загайко АЛ, Литкін ДВ. Порушення обміну статевих гормонів при ожирінні. Український біофармацевтичний журнал. 2017;1(48):4–10.

47. Зайдиева ЗС, Бурлев ВА, Тютюнник ВЛ. Клинико-диагностическое значение определения сосудисто-эндотелиального фактора роста у беременных. Проблемы репродукции. 2017;5:3–6.

48. Запорожан ВМ, Польова СП, Аряєв МЛ. Дитяча гінекологія. Одеса: Одеський медичний університет; 2013. 343 с.

49. Запорожан ВМ, Татарчук ТФ, Камінський ВВ, Булавенко ОВ, Вдовиченко ЮП, Косей НВ, Педаченко НЮ, Пирогова ВІ, Потапов ВА, та ін. Національний консенсус щодо ведення пацієнток із ендометріозом. Репродуктивна ендокринологія. 2015;4:3–5.

50. Заремба ЄХ, Рак НО. Прояви недиференційованої дисплазії сполучної тканини з боку серцево-судинної системи у хворих на артеріальну гіпертензію. AML. 2015;2:14–8.

51. Зелінка-Хобзей ММ, Тарасенко КВ. Ендотеліальна дисфункція, яка патогенетична основа акушерських ускладнень у вагітних з ожирінням. Вісник проблем біології і медицини. 2019;2(149):36–40.

52. Зелінська НБ, Шевченко ІЮ, Глоба ЄВ, Погадаєва НЛ. Особливості статевого розвитку дівчат із синдромом Шерешевського-Тернера з різним каріотипом. Сучасна педіатрія. 2015;3:54–8.

53. Зелінська НБ. Практичні алгоритми в дитячій ендокринології. Український журнал дитячої ендокринології. 2021;4:66–72.

54. Зелінський АА, Сербенюк НБ. Преждевременное менархе и гипофункция щитовидной железы у девочек. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2016:225–7.

55. Зелінський ОО. Нейроендокринні гінекологічні синдроми. Особливості діагностики і лікування в дитячому і підлітковому віці. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2017;7-8:18–24.

56. Казмирчук ВЕ, Ковальчук ЛВ, Мальцев ДВ. Клиническая иммунология и аллергология. Київ: Фенікс; 2009. 342 с.

57. Калугіна АВ, Татарчук ТФ. Нові можливості корекції метаболічних порушень у жінок із СПКЯ. Репродуктивна ендокринологія. 2018;1:27–30.

58. Калугіна ЛВ. Роль цитокінів у регуляції еритропоезу при фізіологічній та ускладненій вагітності. Клінічна та експериментальна патологія. 2017;10(кн. 2, ч.1):133–6.

59. Камилова НМ, Мастиева ЭА. Оценка эффективности лечения поликистозных яичников по данным эхографического исследования. Медицина. Фармация. 2014;27(1):87–91.

60. Канюк ОС, Цисар ЮВ. Роль щитоподібної залози в розвитку фолікулостимулюючих маткових кровотеч. Медичний форум. 2019;18: 14–6.

61. Катеренчук ІП. Клінічне тлумачення й діагностичне значення лабораторних показників у загальнолікарській практиці. 3-є вид., випр. й допов. Київ: Видавничий дім Медкнига; 2020. 227 с.

62. Кириченко ЮА, Михайлюта МА, Манащук СІ, Колодинська ОВ. Досвід лікування та профілактики пубертатних маткових кровотеч. Акушерство. Гінекологія. Генетика. 2016;2(1):44–8.

63. Ковалишин ОА. Актуальні аспекти ендокрінологічного та імуного статусу в жінок, які мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2020;39:50–8.

64. Ковалишин ОА. Ангіогенні фактори росту і гемодинаміка в яєчниках у жінок, які мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді. Репродуктивне здоров'я жінки. 2020;2:11–9.

65. Ковалишин ОА. Аномальні маткові кровотечі пубертатного періоду: до питань патогенезу і діагностики. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;2:39–46.

66. Ковалишин ОА. Вплив дизгормональний порушень у пубертатному періоді на клінічні прояви порушень менструальної функції. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. Київ: НУОЗ України імені П. Л. Шупика. 2021:2:29–38.

67. Ковалишин ОА. Клінічні аспекти у жінок із порушеннями менструальної функції в пубертатному періоді. Здоров'я жінки. 2020;5-6:84–9.

68. Ковалишин ОА. Медико-соціальні особливості у жінок із порушеннями менструальної функції в пубертатному періоді. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики. Київ: НУОЗ України імені П. Л. Шупика. 2021;3:95–102.

69. Ковалишин ОА. Особливості гормонального і цитокінового статусу в жінок, які мали порушення менструальної функції у пубертатний період. Здоров'я жінки. 2020;7:56–62.

70. Ковалишин ОА. Особливості патогенезу анемії вагітних із порушеннями у пубертатному періоді. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. Київ: НУОЗ України імені П. Л. Шупика. 2021;4:17–23.

71. Ковалишин ОА. Особливості патогенезу предменструального синдрома у жінок із патологічним пубертатним періодом. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. Київ: НУОЗ України імені П. Л. Шупика. 2022;2:24–9.

72. Ковалишин ОА. Особливості перебігу вагітності у жінок, які мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді. Репродуктивне здоров'я жінки. 2020;4:18–25.

73. Ковалишин ОА. Особливості пологів і стан новонароджених у жінок, які мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;5:16–21.

74. Ковалишин ОА. Особливості сексуальної поведінки дівчат з різним перебігом пубертатного періоду. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. Київ: НУОЗ України імені П. Л. Шупика. 2022;3:32–7.

75. Ковалишин ОА. Перинатальні наслідки розродження жінок, які мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. Київ: НУОЗ України імені П. Л. Шупика. 2021;1:33–44.

76. Ковалишин ОА. Профілактика порушень менструальної функції у дівчат-підлітків після артифиційних абортів. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2020;38:58–63.

77. Ковалишин ОА. Репродуктивне здоров'я жінок, які мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді. Здоров'я жінки. 2020;4:73–80.

78. Ковалишин ОА. Стан оваріального резерву в жінок, які мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді. Сімейна медицина. 2020;4:92–6.

79. Ковалишин ОА. Сучасні аспекти патології пубертатного періоду. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. Київ: НУОЗ України імені П. Л. Шупика. 2022;1:36–49.

80. Ковалишин ОА. Ультразвукові параметри і стан гемодинаміки матки у жінок, які мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді. Здоров'я жінки. 2020;8:30–7.

81. Козуб ММ, Гирман ЛІ, Сокол МП. Можливості ультразвукової діагностики в акушерстві та гінекології: навчальний посібник. Харків: ХМАПО; 2017. 52 с.

82. Колесник МС. Гіпоменструальний синдром у дівчат-підлітків: патогенез, профілактика, віддалені наслідки. Український медичний часопис. 2017;3:16–9.

83. Кондратюк ВК, Вовк ІБ, Петербурзька ВФ. Порушення статевого розвитку у дівчат. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2015;3:5–11.

84. Корнацька АГ, ДаниленкоАГ, Овчар ІВ. Прегравідарна підготовка жінок з ожирінням та синдромом полікістозних яєчників. Здоров'я жінки. 2019;1:44–6.

85. Костіков ВВ. Роль ендокринно-метаболічних порушень у патогенезі доброякісних гіперпластичних захворювань матки. Здоров'я жінки. 2017;10:75–8.

86. Кудинова ЕГ, Уварова ЕВ. Особенности формирования репродуктивной системы у девочек-подростков с недифференцированными формами мезенхимальной дисплазии. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2017;47(1):40–5.

87. Кузьміна ІЮ. Стан імунологічних факторів і цитокінів при плацентарной недостаточности. Міжнародний медичний журнал. 2016;22(1):48–51.

88. Кузьоменська МЛ, Довгаль ЛВ. Діагностика та лікування атипової гіперплазії ендометрія в репродуктивному віці. Здоров'я жінки. 2013;9:78–80.

89. Куликов АМ, Медведев ВП. Особенности заболеваний внутренних органов у девушек с нарушениями менструальной функции. Врачебные ведомости. СПб, 2013;3:52–6.

90. Купко Н. Менструації у дівчат і підлітків: характер менструального циклу як один з основних фізіологічних показників. Дитячий лікар. 2016;6:23–5.

91. Кучеренко ОМ, Чайка ГВ. Ультразвукові параметри матки та яєчників у дівчат юнацького віку з ювенільними матковими кровотечами залежно від фаз менструального циклу. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2016;1(20):9–13.

92. Левенец СА, Дынник ВА, Начетова ТА. Нарушения менструальной функции у девочек-подростков. Харків: ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей і підлітків НАМН України». 2012;174–96.

93. Левенець СА, Перевозчиков ВВ. Клініко-гормональні особливості у дівчат-підлітків з порушеннями менструальної функції на фоні недиференційованої дисплазії з'єднувальної тканини. Український журнал дитячої ендокринології. 2018;2:49–50.

94. Левенець СО, Верхошанова ОГ, Удовікова НО. Інсулінорезистентність при гіпоменструальному синдромі у дівчат-підлітків. Проблеми ендокринної патології. 2019;Спец. вип.:317–8.

95. Левенець СО. Інсулінорезистентність при розладах менструальної функції в дівчат-підлітків. Укр.аїнський журнал дитячої ендокринології. 2014;2:83–4.

96. Лисицына ОИ, Хилькевич ЕГ. Обзор терапевтических возможностей комбинированного орального контрацептива, содержащего эстрадиола валерат и диеногест. Медицинский совет. 2019;7:39–47.

97. Любимова ЛП, Архипкина ТЛ. Гипергомоцистеинемия, дисфункция эндотелия и их связи с половыми стероидами при синдроме поликистозных яичников. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016;10(3):24-8

98. Макарчук ОМ, Макарчук ОМ, Островська ОМ, Вакалюк ЛМ, Римарчук МІ, Гібсон ОО. Особливості «антенатального портрету» й спадкового анамнезу в жінок із гіпоменструальним синдромом у пубертаті та основні чинники зниження репродуктивного потенціалу. Акушерство. Гінекологія. Генетика. 2018;4(1):13–7.

99. Макарчук ОМ, Римарчук ОМ, Драгомирецький ЛВ. Недиференційована дисплазія сполучної тканини як фактор імовірних гестаційних ускладнень. Акушерство. Гінекологія. Генетика. 2015;2:18–9.

100. Маланчук ОМ, Шаргородська ЄБ, Школьник ОС. Оцінка факторів ризику перинатальної патології у жінок із порушенням менструальної функції. Буковинський медичний вісник. 2021;25(2):75–81.

101. Маркін ЛБ, Суслікова ЛВ, Шатилович КЛ, Матвієнко ОО, Сегедій ЛІ. Сучасні аспекти ультразвукової діагностики в акушерстві та гінекології. Львів: ЗУКЦ, 2018. 111 с

102. Машталова АА, Андреева ВО. Состояние системной продукции факторов роста у пациенток с маточными кровотечениями и олигоменореей в пубертате. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2017:47(6):16–24.

103. Мельник ЮМ, Жук СІ, Пехньо НВ. Значення сонографічної оцінки кровотоку в венозній протоці у діагностиці плацентарної дисфункції та прогнозуванні перебігу пологів. Здоров’я жінки. 2015;7:54–7.

104. Мельник ЮМ, Жук СІ., Атаманчук ІМ. Ендотеліальна дисфункція як маркер плацентарної недостатності. Здоров’я жінки. 2016;9;47–51.

105. Менжинская ИВ. Антитела к гормонам репродуктивной системы как возможный фактор риска неблагоприятного исхода в циклах экстракорпорального оплодотворения. Акушерство и гинекология. 2017;2:41–6.

106. Милованов АП, Ерофеева ЛМ, Золотухина ИА. Морфогенез плаценты человека в I триместре беременности. Морфология. 2017;139(2):72–6.

107. Михайлюта МА, Гнатко ОП, Жесткова ІВ. Порушення менструальної функції при гіпоталамічному синдромі пубертатного періоду. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2013;3(4):77–80.

108. Михайлюта МА, Гнатко ОП, Чубатый АІ. Проблеми гінекологічної патології підлітків. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2015;3:24–7.

109. Михайлюта МА. Особливості діагностики та лікування порушень менструального циклу при гіперпролактинемії в пубертатному й репродуктивному віці. Акушерство. Гінекологія. Генетика. 2017;3(4):29–34.

110. Мінцер ОП. Статистичні методи досліджень. Практична медицина. 2019;19(2):100-3.

111. Можейко ЛФ, Гузей ИА. Эффективность комплексной терапии нарушений менструальной функции у подростков. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2016;6(4):533–9.

112. Назаренко ЛГ. Дисплазія сполучної тканини: роль у ліквідації проблем гестації. Жіночий лікар. 2019;1:42–8.

113. Начотова ТА, Левенець СО, Перевозчиков ВВ, Верхошанова ОГ, Новохатська СВ. Становлення менструальної функції, частота та чинники ризику її порушень у сучасних дівчат-підлітків. Здоров'я жінки. 2019;8:220–2.

114. Начотова ТА, Турчина СІ. Дистиреоз як фактор ризику формування вторинної аменореї у дівчат, які мешкають в умовах слабкого йододефіциту. Здоров'я жінки. 2017;8:16–20.

115. Начотова ТА, Левенець СО, Верхошанова ОГ, Удовікова НО, Новохатська СВ. Функція репродуктивної системи в матерів дівчат із гіпоменструальним синдромом. Акушерство. Гінекологія. Генетика. 2017;3(3):53–5.

116. Новохатська СВ, Удовікова НО, Довгань ОО. Особливості гормонально-метаболічних показників у дівчат-підлітків з олігоменореєю залежно від "менструального віку". Український журнал дитячої ендокринології. 2018;2:58–9.

117. Носенко ОМ, Дорошенко ВЕ. Лікування комплексної неатипової гіперплазії ендометрія у пацієнток з безпліддям. Репродуктивная эндокринология. 2014;2:104.

118. Овлашенко ЕИ. О влиянии методов хирургического гемостаза на состояние овариального резерва у больных с геморрагической формой апоплексии яичника. Проблемы репродукции. 2018;19(1):48–51.

119. Ордян НЭ, Федотова ЮО, Пивина СГ. Влияние пренатального стресса на активность гипофизарно-овариальной системы у самок крыс. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2018;155(4):424–6.

120. Павлов КА, Дубова ЕА, Щеголев АИ. Фетоплацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль сосудистого эндотелиального фактора роста. Акушерство и гинекология. 2017;3:11–6.

121. Павлов ОВ, Шевелева ТС, Сельков СА. Экспрессия васкулоэндотелиального ростового фактора и его рецепторов плацентарными макровагами in vitro. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 201;153(2):188–92.

122. Перевозчиков ВВ, Левенець СО, Начьотова ТА. Становлення менструальної функції, частота та чинники ризику її порушень у сучасних дівчат-підлітків. Здоров’я жінки. 2009;8:220–2.

123. Перевозчиков ВВ, Начотова ТА, Левенець СО, Верхошанова ОГ, Шевченко ВН, Добродомова ТС. Поширеність розладів функції статевої системи серед сучасних дівчат і дівчат-підлітків та чинники ризику їх виникнення. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2019;72(6):94–6.

124. Петербурзька ВФ. Вовк ІБ. Особливості становлення менструальної функції та ендокринного статусу у дівчат, народжених матерями з ранніми репродуктивними втратами вагітності в анамнезі. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2015;76(6):66–71.

125. Пилипенко НС. Особливості перебігу пубертатоґенезу в дівчат-підлітків із гінекологічною патологією, народжених із низькою або надмірною масою тіла. Український журнал перинатології і педіатрії. 2021;4:26–31.

126. Пирогова МН, Стрижаков АН, Шахламова МН. Роль сосудисто-эндотелиального фактора роста и его рецепторов в овариальном ангиогенезе и апоплексии яичника. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014;13(5):40–7.

127. Приступюк ОМ. Гіпотиреоз: ушкодження органів та систем. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2017;4(36):29–33.

128. Сеидова ЛА, Яворовская КА. Молекулярно-биологические основы регуляции имплантации. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019;19(3):79–83.

129. Семыкин АН. Эффективность противорецидивной терапии комбинированным оральным контрацептивом Клайра после лапароскопического удаления кист яичников. Проблемы репродукции. 2013:19(5):47–8.

130. Сергієнко ТО, Чайка ВК, Клінічні можливості використання натурального прогестерона в корекції порушень менструального циклу у дівчат-підлітків, хворих на цукровий діабет 1 типа. Український журнал дитячої ендокринології. 2019;2:86–7.

131. Скорейко РС. Медіко-соціальні аспекти у жінок з передменструальним синдромом та порушеннями менструальної функції. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2017;28(3):134–7.

132. Сметник АА. Эстрогеновые рецепторы и их функции. Проблемы репродукции. 2021:17(3):31–7.

133. Стрижаков АН, Тезиков ЮВ, Липатов ИС, Шарыпова МА. Патогенетическое обоснование диагностики и догестационной профилак-

тики эмбриоплацентарной дисфункции. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2012;11(1):5–10.

134. Суслікова ЛВ, Сербенюк АВ. Аналіз випадків невдалих спроб лікування трубно-перитонеального безпліддя методами ДРТ. Сімейна медицина. 2018;2(76):16–22.

135. Талаєва ТВ, Вавілова ЛЛ, Братусь ВВ. Инсулінорезистентність: патогенетична значимість і можливості фармакологічної корекції. Український кардіологічний журнал. 2019;1:64-82.

136. Тарасов СА, Гаврилова ЕС. Современные подходы к исследованию естественных аутоантител к цитокинам различными иммунологическими методами. Иммунология. 2019;35(2):107–12.

137. Татарчук ТФ, Зелинская НБ, Бачинская ИВ. Становление репродуктивной функции у девочек с аутоимунным тиреоидитом. Український журнал дитячої ендокринології. 2013;2:75–6.

138. Ткач СМ, Тимошенко ОС. Роль кишкової мікробіоти у розвитку ожиріння та інсулінорезистентності. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2016;1(53):7–16.

139. Тронько М, Большова О., ред. Довідник з клінічної ендокринології. Київ: Медкнига; 2020. 368 с.

140. Трохимович ОВ, Вовк ІБ, Кондратюк ВК, Коваленко АІ. Загроза переривання вагітності в ранні терміни: сучасні погляди на етіологію, патогенез, діагностику та лікування. Здоров’я жінки. 2012;5:50–6.

141. Туманський ВА, Чепець АВ. Порівняльна імуногістохімічна характеристика експресії рецепторів естрогену-α та прогестеронув в проліферативному ендометрії. Патологія. 2016;1:85-91.

142. Турчина СІ, Начотова ТА, Кашкалда ДА. Тиреоїдна дисфункція та вторинна аменорея у дівчат. Сучасна педіатрія. 2016;4:113–6.

143. Турчина СІ. Корекція тиреоїдної дисфункції як спосіб профілактики та лікування в підлітків із порушенням становлення репро-

дуктивної системи. Український журнал дитячої ендокринології. 2017;1:32–7.

144. Тучкіна І, Пилипенко Н, Тучкіна М, Гузь І, Качайло І. Ультразвукова характеристика внутрішніх статевих органів у дівчат-підлітків із гінекологічною та екстрагенітальною патологією, народжених з низькою або надмірною масою тіла. Медицина сьогодні і завтра. 2021;90(1),88–100.

145. Уварова ЕВ. Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2018;50(3):73–87.

146. Удовікова НО. Гонадотропна функція гіпофіза при первинній олігоменореї в дівчат-підлітків. Український журнал дитячої ендокринології. 2019;1:31–5.

147. Халимова ДР. Особенности кровотока в органах малого таза у девочек-подростков с различным функциональным состоянием яичников. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2021;21(4):54–8.

148. Хананова ФК, Михайлюта МА, Манащук СІ. Аномальні маткові кровотечі в дівчат-підлітків із синдромом гіперпролактинемії: діагностика та лікуванн. Акушерство. Гінекологія. Генетика. 2019;5(1):49–57.

149. Хащенко ЕП, Уварова ЕВ, Баранова АВ, Высоких МЮ, Сальникова ИА. Выраженность депрессивных симптомов у подростков на фоне олиго- и аменореи с учетом эндокринных факторов. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2018;4:87–96.

150. Хиць АР. Менеджмент пацієнтів з ожирінням: рекомендації Європейського товариства ендокринології (European Society of Endocrinology – ESE). Український медичний часопис. 2020;1:48–50.

151. Ходан АГ. Ультразвукова характеристика внутрішніх статевих органів та особливості їх гемодинаміки на момент гемостазу в дівчат із

пубертатними матковими кровотечами. Клінічна та експериментальна патологія. 2020;19(4):152–4.

152. Хошаби КЭ, Андреева ВО, Андреева СС. Роль адипоцитокинов и их рецепторов в формировании овариальной дисфункции у девочек-подростков с ожирением. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2018;50(4):14–22.

153. Цисар ЮВ, Албота ОМ, Приймак СГ. Цитокіновий статус дівчат пубертатного віку з порушенням менструального циклу. Буковинський медичний вісник. 2019;23(4):156–60.

154. Цисар ЮВ. Особливості перебігу пубертатного періоду у дівчат із порушенням менструальної функції. Буковинський медичний вісник. 2018;22(2):109–12.

155. Цисар ЮВ. Роль тиреоїдної патології в становленні менструальної функції у дівчат-підлітків. Буковинський медичний вісн. 2019;23(1):135–9.

156. Чайка АВ, Носенко ОМ, Яковець ГМ. Експериментальне дослідження активності ароматази у гранульованих клітинах яєчників у жінок з кломіфен-резистентною формою синдрому полікістозних яєчників. Таврический медико-биологический вестник. 2011;14(3, ч. 1):244-8.

157. Чайка ВК, Яковлева ЕБ, Сергієнко МЮ, Желтоноженко ЛВ. Недиференційовані форми мезенхімальної дисплазії як фактор ризику формування патології органів репродуктивної системи. Медико-соціальні проблеми сім'ї. 2015;17(2):45–8.

158. Чубатий АІ. Диференційований підхід до ведення дівчат-підлітків з апоплексією яєчника. Український журнал медицини, біології та спорту. 2018;3(2):139-43.

159. Шахбазова НА. Роль плацентарного фактора роста в развитии фетоплацентарной недостаточности при гипертензивных

нарушениях в период гестации. Проблемы репродукции. 2021;27(1): 87–91.

160. Шевченко АО, Любомирська КС, Кирилюк ОД. Невиношування вагітності: акцент на чинники ризику, патогенез та прогнозування. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2016;10(2-3):58–63.

161. Шляхова НВ, Турчина СІ, Косовцова ГВ. Вплив гіпоандрогенії на складові метаболічного синдрому в підлітків із затримкою статевого розвитку. Ендокринологія. 2020;25(4):310–5.

162. Штель НН, Быстрицкая ТС, Лысяк ДС. Прогнозирование плацентарной недостаточности у беременных с нарушением становления менструальной функции в пубертатном периоде. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2017;42:55–9.

163. Шулятицька СМ. Особливості клінічної характеристики дівчат-підлітків з тиреоїдною патологією та порушеннями менструальної функції. Здоров'я жінки. 2018;2:49–52.

164. Шурпяк СО, Пирогова ВІ. Реабілітація репродуктивного здоров'я жінок з порушеннями менструального циклу внаслідок хронічних запальних захворювань органів малого тазу. Репродуктивна ендокринологія. 2016;6:29–36.

165. Шуршалина АВ, Демура ТА. Морфофункциональные перестройки эндометрия в «окно имплантации». Акушерство и гинекология. 2019;7-2:9–13.

166. Щербина МО, Динник ОО, Мамєшина СВ. Клінічний перебіг пубертатних маткових кровотеч залежно від маси тіла. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2017;4:226–30.

167. Янович ЛЕ, Бачинская ИВ, Абабкова ГН, Пархоменко ВВ. Врожденные кисты яичников у девочек первого года жизни – выбор тактики ведения. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2018;50(3):27–8.

168. Яроцький МЄ, Семенюк ЛМ. Генетичні фактори розвитку гіперандрогенії у жінок. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2016;4(56): 24–34.

169. Abdallah Y, Naji O, Saso S, Pexsters A, Stalder C, Sur S, Raine-Fenning N, et al. Ultrasound assessment of the peri-implantation uterus: a review. Ultrasound Obstet Gynecol. 2021;48(6):612–9.

170. ACOG Committee Opinion No. 651: Menstruation in Girls and Adolescents: Usingthe Menstrual Cycle as a Vital Sign. Obstet Gynecol. 2015 Dec;126(6):e143–6.

171. Agarwal R, Kumari R, Mehndiratta M, Radhakrishnan G, Faridi M, Chandra Nilesh. Pregnancy-associated plasma protein a levels in late first trimester pregnancies with small-for-gestational age neonates: a prospective case-control study. J Obstet Gynaecol India. 2017 Aug;67(4):247–52.

172. Albonici L, Benvenuto M, Albonici L, Benvenuto M, Focaccetti C, Cifaldi L, Tony Miele M, et al. PlGF Immunological Impact during Pregnancy. Int J Mol Sci. 2020;21(22):8714

173. Alissa EM, Algarni SA, Khaffji AJ, Mansoeturi NM. Impact of interlukin-6 on central obesity measures in women with polycystic ovarian syndrome. J Obstet Gynaecol. 2020 Nov;40(8):1133–7.

174. Aliyazicioglu R. Serum anti-carbonic anhydrase II antibodies and oxidant-antioxidant balance in pre-eclampsia. Am J Reprod Immunol. 2017;66(4):297–303.

175. Apostolopoulos V, de Courten MP, Stojanovska L, Blatch GL, Tangalakis K, de Courten B. The immunological and inflammatory network of adipose tissue in obesity. Mol Nutr Food Res. 2016:60(1):43–57. 10.1002/mnfr.201500272.225.

176. Artyomenko VV, Nastradina NM, Nitochko KO, Altyieva MA. Hypomenstrual syndrome in adolescent girls as a result of reproductive dysfunction in their mothers. Reprod Endocrinol. 2021;5:66–70.

177. Badawy A, Wageah A, El Gharib M, Osman E. Prediction and diagnosis of poor ovarian response: the dilemma. Reprod Infertil. 2020;21(4):241–8.

178. Baskind NE, Orsi NM, Sharma V. Follicular-phase ovarian follicular fluid and plasma cytokine profiling of natural cycle in vitro fertilization. Fertil Steril. 2014;102(2):410–8.

179. Beneventi F, Locatelli E, Giorgiani G, Zecca M, Mina T, Simonetta M, Cavagnoli C, et al. Adolescent and adult uterine volume and uterine artery Doppler blood flow among subjects treated with bone marrow transplantation or chemotherapy in pediatric age: a case-control study. Fertil Steril. 2015;103(2):455–61.

180. Bertone-Johnson ER, Ronnenberg AG, Houghton SC, Nobles C, Zagarins S, Takashima-Uebelhoer BB, Faraj JL, et al. Association of inflammation markers with menstrual symptom severity and premenstrual syndrome in young women. Hum Reprod. 2014 Sep;29(9):1987-94.

181. Bevilacqua A, Bizzarri M. Physiological role and clinical utility of inositols in polycystic ovary syndrome. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2021;37:129–30.

182. Bhide P. The role of ovarian reserve markers in fertility and fertility treatment [dissertation on the internet]. Norway, Health Sciences: Arctic University of Norway; 2021. 124 p.

183. Broekmans FJ, Visser JA, Laven SE, Broer SL, Themmen PN, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone and ovarian dysfunction. Trends Endocrinol Metab. 2018;29(9):340–7.

184. Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. Fertil Steril. 2017 Apr;107(4):840–7.

185. Bungum L, Jacobsson A, Rosén F, Becker C, Andersen C, Güner N, Giwercman A. Circadian variation in concentration of anti-Müllerian hormone in regularly menstruating females: relation to age, gonadotrophin and sex steroid levels. Hum Reprod. 2021;36(3):678–84.

186. Calleja-Agius J, Jauniaux E, Pizzey A, Muttukrishna S. Investigation of systemic inflammatory response in first trimester pregnancy failure. Hum Reprod. 2019:34(2):349–57.

187. Celik H, Dogan E, Okyay E, Ulukus C, Saatli B, Uysal S, Koyuncuoglu M. Effect of laparoscopic excision of endometriomas on ovarian reserve: serial changes in the serum antimullerian hormone levels. Fertil Steril. 2021;107(6):1472–8.

188. Chen CY, Wang KG, Chen CP. Alteration of vascularization in preeclamptic placentas measured by three-dimensional power Doppler ultrasound. Matern Fetal Neonat Med. 2018;29(16):1616–22.

189. Cheung CWC, Saravelos SH, Chan TYA, Sahota DS, Wang CC, Chung PW, Li TC. A prospective observational study on the stress levels at the time of embryo transfer and pregnancy testing following in vitro fertilisation treatment: a comparison between women with different treatment outcomes. BJOG. 2019 Jan;126(2):271–9.

190. Chung PW, Chan SC, Yiu KW, Lao TH, Chung TK. Menstrual disorders in a paediatric and adolescent gynaecology clinic: patient presentations and longitudinal outcomes. Hong Kong Med. 2019;17(5):391–7.

191. Deb S, Campbell B, Pincott-Allen C, Clewes J, Cumberpatch G, Raine-Fenning N. Quantifying effect of combined oral contraceptive pill on functional ovarian reserve as measured by serum anti-Müllerian hormone and small antral follicle count using three-dimensional ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol. 2020;47(5):574–80.

192. Deb S, Campbell B, Clewes J, Pincott-Allen C, Raine-Fenning N. Intracycle variation in number of antral follicles stratified by size and in endocrine markers of ovarian reserve in women with normal ovulatory menstrual cycles. Ultrasound Obstet Gynecol. 2019;42(2):216–22.

193. Dólleman M, Faddy M, van Disseldorp J, van der Schouw YT, Messow CM, Leader B, Peeters P, et al. The relationship between Anti-

Müllerian hormone in women receiving fertility assessments and age at menopause in subfertile women: evidence from large population studies. Clin Endocrinol Metab. 2018;95(5):1946–53.

194. Dorp W, Vries A, Pluijm S, Visser J, Pieters R, Laven J. Decreased serum anti-Müllerian hormone levels in girls with newly diagnosed cancer. Hum Reprod. 2020;35(2):33–42.

195. Dziombak V, Makarchuk O. Characteristic features of puberty in adolescent girls from the Precarpathian region and the main factors of reproductive potential declie. Health Wom. 2017;7:77–80.

196. Eilertsen TB, Vanky E, Carlsen SM. Anti-Mullerian hormone in the diagnosis of polycystic ovary syndrome: can morphologic description be replaced? Hum Reprod. 2018:33(8):2494–2502.

197. El Behery MM, Diab AE, Mowafy HM, Ebrahiem MA, Shehata AE. Effect of laparoscopic ovarian drilling on vascular endothelial growth factor and ovarian stromal blood flow using 3-dimensional power Doppler. Int J Gynecol&Obstetr. 2021;122(2):119–21.

198. Elsheikh E, Andersson E, Sylvén C, Ericzon B-G, Palmblad J, Mints M . Plasma levels of stromal cell-derived factor-1 (CXCL12) and circulating endothelial progenitor cells in women with idiopathic heavy menstrual bleeding. Hum Reprod. 2014;29(1):49–56.

199. Ernerudh J, Berg G, Mjösberg J. Regulatory T helper cells in pregnancy and their roles in systemic versus local immune tolerance. Am Reprod Immunol. 2011;66(1):31–43.

200. Ernst A, Kristensen S, Toft G, Thulstrup A, Håkonsen L, Olsen S, Ramlau-Hansen C. Maternal smoking during pregnancy and reproductive health of daughters: a follow-up study spanning two decades. Hum Reprod. 2018;33(1):3593–3600.

201. Ferrero H, Gaytán M, Gaytán F. Dopamine receptor 2 activation inhibits ovarian vascular endothelial growth factor secretion in an ovarian

hyperstimulation syndrome (OHSS) animal model: implications for treatment of OHSS with dopamine receptor 2 agonists. Fertil Steril. 2020;106(5):1468–76.

202. Field SL, Tathagata D, Cummings M, Orsi N. Cytokines in ovarian folliculogenesis, oocyte maturation and luteinisation. Molec Reprod Devel. 2014;81(4):284–314.

203. Fisher TE, Molskness T, Villeda A, Zelinski MB, Stouffer RL, Xu J. Vascular endothelial growth factor and angiopoietin production by primate follicles during culture is a function of growth rate, gonadotrophin exposure and oxygen milieu. Hum Reprod. 2018;33(1):3263–70.

204. Fraser I, Römer T, Parke S, Zeun S , Mellinger U, Machlitt A, Jensen J. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding with an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest: a randomized, double-blind Phase III trial. Hum Reprod. 2021;36(10):2698–2708.

205. Fraser R, Whitley G, Johnstone A, Host A, Sebire N, Thilaga-nathan B, Cartwright J. Impaired decidual natural killer cell regulation of vascular remodelling in early human pregnancies with high uterine artery resistance. Pathol. 2016;232(3):322–32.

206. Freour T, Dessolle L, Jean M, Masson D, Barriere P. Predictive value of ovarian reserve markers in smoking and non- smoking women undergoing IVF. Reprod Biomed Online. 2020;30(6):857–60.

207. Fruzzetti F, Campagna AM, Perini D, Carmina E. Ovarian volume in normal and hyperandrogenic adolescent women. Fertil Steril. 2015;104(1):196–7.

208. Gad Al-Rab MT, Abdel-Baset FM, Mo'Men MH, Razek MA. Three-dimensional power Doppler indices of ovarian stromal blood flow and serum vascular endothelial growth factor after laparoscopic ovarian drilling in women with polycystic ovary syndrome. Mid East Fert Society. 2015;20(3):138–43.

209. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. Am Clin Nutr. 2020;72(3):694–701.

210. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines Formedical Care of Patients with Obesity. Endocrinol Pract. 2016;22(3):1–203.

211. Gelbaya TA, Nardo LG, Fitzgerald CT, Horne G, Brison DR, Lieberman BA. Ovarian response to gonadotropins after laparoscopic salpingectomy or the division of fallopian tubes for hydrosalpinges. Fertil Steril. 2016;102(5):1464–8.

212. Geldenhuys J, Rossouw TM, Lombaard HA, Ehlers MM, Kock MM. Disruption in the regulation of immune responses in the placental subtype of preeclampsia [Internet]. Front Immunol. 20 July2018. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01659

213. Gervasi MT, Bogana G, Rusconi S. Screening for preeclampsia. Int J Gynecol&Obstetr. 2019;119(3):192.

214. Ghosh S, Raheja S, Tuli A, Raghunandan C, Agarwal S. Serum PLGF as a potential biomarker for predicting the onset of preeclampsia. Arch Gynecol Obstet. 2012;285(2):417–22.

215. Gómez-Arriaga PI, Herraiz I, López-Jiménez EA, Gómez-Montes E, Denk B, Galindo A.Uterine artery Doppler and sFlt-1/PlGF ratio: usefulness in diagnosis of pre-eclampsia. Ultrasound Obstet Gynecol. 2019;46(5):530–7.

216. Goodarzi MO. Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018 Mar;6(3):223–36.

217. Grasmane A, DRots, Vitina Z, Magomedova V, Gailite L. The association of FMR1 gene (CGG)n variation with idiopathic female infertility. Arch Med Sci. 2021;17(5):1303–7.

218. Griffiths M, Payne PR, StunkardAI. Metabolic rate and physical development in children at risk of obesity. Lancet. 2016;336(8902); 76–8.

219. Guldbrandsen K, Håkonsen LB, Ernst A, Toft G, Lyngsø J, Olsen J, Ramlau-Hansen CH. Age of menarche and time to pregnancy. Hum Reprod. 2014;29(9):2058–64.

220. Hafner E, Metzenbauer M, Stümpflen I, Waldhör T. Measurement of placental bed vascularization in the first trimester, using 3D-power-Doppler, for the detection of pregnancies at-risk for fetal and maternal complications. Placenta. 2013;34(10):892–8.

221. Hagen C, Aksglaede L, Sorensen K, Mouritsen A, Andersson A, Petersen J, Main K,, et al. Individual serum levels of anti- Müllerian hormone in healthy girls persist through childhood and adolescence: a longitudinal cohort study. Hum Reprod. 2018;33(3):861–6.

222. Hamilton ST, Scott G, Naing Z, Iwasenko J, Hall B, Graf N, Arbuckle S, et al. Human cytomegalovirus-induces cytokine changes in the placenta with implications for adverse pregnancy outcomes. PLoS One. 2012;7(12):e52899.

223. Hannan N. J, Paiva P, Meehan K, Rombauts LJF, Gardner DK, Salamonsen LA. Analysis of fertility-related soluble mediators in human uterine fluid indentifies VEGF as a key regulator of embryo implantation. Endocrin. 2017;152(12):4948–56.

224. Harmon AC, Ibrahim T, Cornelius DC, Amaral LM, Cunningham MW, Wallace K, LaMarca B. Placental CD4 T-cells isolated from preeclamptic women cause preeclampsia-like symptoms in pregnant nude-athymic rats. Pregn Hypert. 2020;15:7–11.

225. Harsanyi S, Zamborsky R, Krajciova L. Developmental dysplasia of the hip: a review of etiopathogenesis, risk factors, and genetic aspects. Medicina. 2020;56(153):3–12.

226. Hazzard TM, Xu F, Stouffer RL. Injection of soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 into the preovulatory follicle disrupts ovulation and subsequent luteal function in rhesus monkeys. Endocr. 2022;67(4):1305–12.

227. Hendriks ML, König T, Korsen T, Melgers I, Dekker J, Mijatovic V, Schats R, et al.. Short-term changes in hormonal profiles after laparoscopic ovarian laser evaporation compared with diagnostic laparoscopy for PCOS. Hum Reprod. 2014;29(11):2544–52.

228. Hernandez MI, López P, Gaete X, Villarroel C, Cavada G, Avila A, et al. Hyperandrogenism in adolescent girls: relationship with the somatotrophic axis. J Pediatr Endocrinol Metab. 2017;30(5):561–8.

229. Hodgen GD. Neuroenendocrinology of the normal menstrual cycle. J Reprod Med. 2015;34(1):68–77.

230. Horie A, Fujiwara H, Sato Y, Suginami K, Matsumoto H, Maruyama M, Konishi I, et al. Laeverin/aminopeptidase Q induces trophoblast invasion during human early placentation. Hum Reprod. 2020;35(5):1267–76.

231. Huang CC, Lien YR, Chen HF, Chen MJ, Shieh CJ, Yao YL, Chang CH, et al. The duration of pre-ovulatory serum progesterone elevation before hCG administration affects the outcome of IVF/ICSI cycles. Hum Reprod. 2019;34(7):2036–45.

232. Iliodromiti S, Kelsey T, Anderson R, Nelson S. Can Anti-Müllerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome? A systematic review and meta-analysis of extracted data. Clin Endocrinol Metab. 2018;98(8):3332–40.

233. Jungheim ES, Travieso JL, Carson KR, Moley KH. Obesity and reproductive function. Obstet Gynecol Clinics of North America. 2012;39(4):479–93.

234. Kaczmarek MM, Schams D, Ziecik AJ. Role of vascular endothelial growth factor in ovarian physiology – an overview. Reprod Biol. 2015;15(2):111–36.

235. Kaitu'u-Lino TJ, Ye L, Tuohey L, Dimitriadis E, Bulmer J, Rogers P, Menkhorst E, et al. Corin, an enzyme with a putative role in spiral artery remodeling, is up-regulated in late secretory endometrium and first trimester decidua. Hum Reprod. 2019;34(5):1172–80.

236. Kalyani P. Menstrual irregularities in hypothyroidism. Evol Med Dent Sci. 2018 ;4(9):1522–7.

237. Kiprono L. More evidence suggestive of preeclampsia as a state of progesterone deficiency: progesterone suppresses hypoxia-stimulated production of TNF-α, IL-6, IL-17, and sFlt-1. Am Obstet Gynecol. 2019:2014(1):S270.

238. Kleinrouweler CE, Wiegerinck MM, Ris-Stalpers C, Bossuyt PM, van der Post JA, von Dadelszen P, Mol BW, et al. Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. BJOG. 2019;129(7):778–87.

239. Konishi S, Nishihama Yu, Iida A, Yoshinaga J, Imai H. Association of antimüllerian hormone levels with menstrual-cycle type and dysmenorrhea in young asymptomatic women. Fertil Steril. 2020;106(5):1439–43.

240. Labarta E, Martínez-Conejero J, Alamá P, Horcajadas J, Pellicer A, Simón C, Bosch E. Endometrial receptivity is affected in women with high circulating progesterone levels at the end of the follicular phase: a functional genomics analysis. Hum Reprod. 2021:36(7):1813–25.

241. Laddad MM, Khirsagar NS, Patil S, Shinde G. Correlation of menstrual disorders and thyroid diseases among reproductive age group

women in a tertiary care centre, Kimsdu, Karad. J Evolution Med Dent Sci. 2019;5(79):5661–4.

242. Lassoe LK, Laursen L. Fetal ovarian cysts. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013;42(1):72.

243. Lafontaune L, Chaudhry P, Lafleur MJ, Themsche CV, Soares MJ, Asselin E. Transforming growth factor beta regulates proliferation and invasion of rat placental cell lines. Biol Reprod. 2019;84(3):553–9.

244. La Marca B, Cornelius DC, Harmon AC, Amaral LM, Cunningham MW, Faulkner JL, Wallace K. Identifying immune mechanisms mediating the hypertension during preeclampsia. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2016;311(1):R1–9.

245. Lambrinoudaki I, Paschou S, Lumsden M, Faubion S, Makrakis E, Kalantaridou S, Panay N. Premature ovarian insufficiency. Maturitas. 2021 May;147:53–63.

246. Lash GE, Innes BA, Drury JA, Robson SC, Quenby S, Bulmer JN. Localization of angiogenic growth factors and their receptors in the human endometrium throughout the menstrual cycle and in recurrent miscarriage. Hum Reprod. 2012;27(1):183–95.

247. Łebkowska A, Kowalska I. Anti-Müllerian hormone and polycystic ovary syndrome. Endokrynol Pol. 2017;68(1):74–8.

248. Lee SK, Kim JY, Hur SE, Kim CJ, Na BJ, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. An imbalance in interleukin-17-producing T and Foxp3+ regulatory T-cells in women with idiopathic recurrent pregnancy loss. Hum Reprod. 2021;36(11):2964–71.

249. Lem AJ, Boonstra VH, Renes J, Breukhoven P, Jong F, Laven J, Hokken A. Anti-Müllerian hormone in short girls born small for gestational age and the effect of growth hormone treatment. Hum Reprod. 2020;35(4):898–903.

250. Lemons AR, Naz RK. Contraceptive vaccines targeting factors involved in establishment of pregnancy. Am Reprod Immunol. 2017;66(1):13–25.

251. Lindh I, Ellström A, Milsom I. The effect of combined oral contraceptives and age on dysmenorrhoea: an epidemiological study. Hum Reprod. 2022;37(3):676–82.

252. Llurba E, Syngelaki A, Sánchez O, Carreras E, Cabero L, Nicolaides K. Maternal serum placental growth factor at 11-3 weeks' gestation and fetal cardiac defects. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013;42(2):169–74.

253. Lo T, Chan K, Chan S, Kan A, Hui A, Tang M. K. Pregnancy-associated plasma protein A for prediction of fetal growth restriction. Int Gynaecol Obstet. 2015 Aug;130(2):200.

254. Mahdi BM. Role of some cytokines on reproduction. Middle East Fert Soc J. 2021:26(3):220–3.

255. Makarchuk O, Dziombak V. Characteristics of reproductive potential in women with a disorder of menstrual function in puberty, methods of prevention and correction. Reprod Health. 2017;7(4):522–30.

256. Makarchuk OM, Dziombak VB. Characteristics of reproductive potential in women with a disorder of menstrual function regularization in anamnesis taking into account body mass index. Pediatr, Obst Gynecol. 2017;2:93–7.

257. Malik VS, Willett WC, Hu FB. From the Downey Obesity Report, February 28th, 2013. Global obesity: trends, risk factors and policy implications. Nature Rev Endocrinol. 2019;19(1):13–25.

258. Mariee N, Li TC, Laird SM. Expression of leukaemia inhibitory factor and interleukin15 in endometrium of women with recurrent implantation failure after IVF; correlation with the number of endometrial natural killer cells. Hum Reprod.2020;35(7):1946–54.

259. Martínez-Costa C, Núñez F, Montal A, Brines J. Relationship between childhood obesity cut-offs and metabolic and vascular comorbidities: comparative analysis of three growth standards. Hum Nutr Diet. 2019;2:75–8.

260. Mary S, Kulkarni MJ, Mehendale SS, Joshi SR, Giri AP. Differential accumulation of vimentin fragments in preeclamptic placenta. Cytoskeleton (Hoboken). 2017 Nov;74(11):420–5.

261. Maynard SE, Crawford SL, Bathgate S, Yan J, Robidoux L, Moore M, Moore Simas T. Gestational angiogenic biomarker patterns in high risk preeclampsia groups. Am J Obstet&Gynecol. 2019;216(1):53.e1-9.

262. Menkhorst E, Zhang J, Sims N, Morgan P, Soo P, Poulton I, Metcalf D, et al. Vaginally administered PEGylated LIF antagonist blocked embryo implantation and eliminated non-target effects on bone in mice. PLoS One. 2017;9(5):196–9.

263. Ment L R, Vohr BR. Preterm birth and the developing brain. Lancet Neurol. 2018:17(5):378–9.

264. Mikołajczyk M, Skrzypczak J, Wirstlein P. No correlation between pinopode formation and LIF and MMP2 expression in endometrium during implantation window. Folia Histochem Cytobiol. 2017;55(4):615–21.

265. Mourad W Seif, Kathryn Diamond, Mahshid Nickkho-Amiry. Obesity and menstrual disorders. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2015 May;29(4):516–27.

266. Murayama C, Kaji A, Miyauchi K, Matsui M, Miyamoto A, Shimizu T. Effect of VEGF (vascular endothelial growth factor) on expression of IL-8 (interleukin-8), IL-1beta and their receptors in bovine theca cells. Cell Biol Intern. 2020;44(5):531–6.

267. Muzii L, Tucci CD, Feliciantonio MD, Marchetti C, Perniola G, Panici PB. The effect of surgery for endometrioma on ovarian reserve

evaluated by antral follicle count: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod. 2019;34(10):2190–8.

268. Nasir S, Khan MM, Ahmed S, Alam S, Ziaullah S. Role of thyroid dysfunction in infertile women with menstrualdisturbances. Gomal Med Sci. 2021;19(1):20–4.

269. Odibo AO, Zhong Y, Longtine M, Tuuli M, Odibo L, Cahill AG, Macones GA, et al. First-trimester serum analytes, biophysical tests and the association with pathological morphometry in the placenta of pregnancies with preeclampsia and fetal growth restriction. Placenta. 2021;42(4):333–8.

270. Ollila MM, Piltonen T, Puukka K, Ruokonen A, Jarvelin MR, Tapanainen JS, et al. Weight gain and dyslipidemia in early adulthood associate with polycystic ovary syndrome: prospective cohort study. Clin Endocrinol Metab. 2021;101(2):739–47.

271. Orief YI, Karkor N, Badr N. Comparative evaluation of vascular endothelial growth factor-A expression in pre-ovulatory follicular fluid in normogonadotrophic and endometriotic patients undergoing assisted reproductive techniques. Mid East Fertil Soc. 2019;29(4):248–61.

272. Otto-Buczkowska E, Grzyb K, Jainta N. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and the accompanying disorders of glucose homeostasis among girls at the time of puberty. Pediatr Endocrinol Diabetes Metab. 2018;24(1):40–4.

273. Park AS, Lawson MA, Chuan SS, Oberfield SE, Hoeger KM, Witchel SF, Chang RJ. Serum Anti-Müllerian hormone concentrations are elevated in oligomenorrheic girls without evidence of hyperandrogenism. Clin Endocrin Metab. 2019;105(4):1786–92.

274. Pasquali R, Casanueva F, Haluzik M., van Hulsteijn L, Ledoux S, Monteiro MP, Salvadoret J, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: Endocrine work-up in obesity. Eur J Endocrin. 2019;182(1):11–2.

275. Pereira S, Teixeira L, Aguilar E, Oliveira M, Savassi-Rocha A, Pelaez JN. Modulation of adipose tissue inflammation by FOXP3+ Treg cells, IL-10, and TGF-beta in metabolically healthy class III obese individuals. Nutrition. 2021;30(7–8):784–90. doi: 10.1016/j.nut.2013.11.023

276. Persson M, Ekerfelt C, Jablonowska B, Jonsson Y, Ernerudh J, Jenmalm M, Berg G. Immunological status in patients undergoing in vitro fertilisation: responses to hormone treatment and relationship to outcome. Reprod Immunol. 2019:103(1-2):58–67.

277. Pietrowski D, Szabo L, Sator M, Just A, Egarter C. Ovarian hyperstimulation syndrome is correlated with a reduction of soluble VEGF receptor protein level and a higher amount of VEGF-A. Hum Reprod. 2021;36(1):196–9.

278. Pinola P, Lashen H, Bloigu A, Puukka K, Ulmanen M, Ruokonen A, et al. Menstrual disorders in adolescence: a marker for hyperandrogenaemia and increased metabolic risks in later life? Finnish general population-based birth cohort study. Hum Reprod. 2012 Nov; 27(11):3279–86.

279. Pinola P, Lashen H, Bloigu A, Puukka K, Ulmanen M, Ruokonen A, Martikainen H, et al. Menstrual disorders in adolescence: a marker for hyperandrogenaemia and increased metabolic risks in later life? Hum Reprod. 2018:33(1):3279–86.

280. Pogacnik LR, Vrtovec HM, Vizjak A, Uršula Levičnik A, Slab N, Ihan A. Possible role of autoimmunity in patients with premature ovarian insufficiency. Fertil Steril. 2020;106(4):281–90.

281. Raffi F, Metwally M, Amer S. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. Clin Endocrinol Metab. 2012;97(9):3146–54.

282. Raghupathy R. Cytokines as key players in the pathophysiology of preeclampsia. Med Princ Pract. 2013;22(1):8–19.

283. Rajiwade SR, Sagili H, Soundravally R, Subitha L. Endocrine abnormalities in adolescents with menstrual disorders. J Obstet Gynaecol India. 2018 Feb;68(1):58–64.

284. Randolph JF, Harlow SD, Helmuth ME, Zheng H, McConnell DS. Updated assays for inhibin B and AMH provide evidence for regular episodic secretion of inhibin B but not AMH in the follicular phase of the normal menstrual cycle. Hum Reprod. 2017;32(3):592–600.

285. Rius M, Gracia M, Ros C, Mart MA, de Guirior C, Quintas L, Carmona F. Impact of endometrioma surgery on ovarian reserve: a prospective, randomized, pilot study comparing stripping with CO2 laser vaporization in patients with bilateral endometriomas. Int Med Res. 2020;48(6):5–10.

286. Sakumoto R, Jee BC, Moon SY. Expression of mRNAs for interleukin-4, interleukin-6 and their receptors in porcine corpus luteum during the estrous cycle. Dom Anim Endocrinol. 2016;41(3):246–57.

287. Salmanov AG, Kovalyshyn OA, Manzhula LV, Voloshyn OA. Impact of infectious diseases on pubertal timing in Ukrainian girls: results a multicenter study. Wiad Lek. 2021;74(10, p. 1):2392–9.

288. Salmanov AG, Vitiuk AD, Kovalyshyn OA, Kutytska TV, Korniyenko SM, Rud VO. Prevalence and risk factors of infertility in Ukraine: results a multicenter study (2019-2021). Wiad Lek. 2022;75(5, p. 2):1058–65.

289. Salmanov AG, Vitiuk AD, Kovalyshyn OA, Kutytska TV, Voloshynovych NS. Surgical site infection after laparoscopic hysterectomy for benign gynecological disease in Ukraine. Wiad Lek. 2022;75(1, p. 2):251–8.

290. Sánchez O, Llurba E, Marsal G, Domínguez C, Aulesa C, Sánchez-Durán MA, Goya MM, et al. First trimester serum angiogenic/anti-angiogenic status in twin pregnancies: relationship with assisted reproduction technology. Hum Reprod. 2019;34(2):358–65.

291. Sarapik A, Velthut A, Haller-Kikkatalo K, Faure G. Follicular proinflammatory cytokines and chemokines as markers of IVF success. Clin Dev Immunol. 2020;20:60–9.

292. Schwede S, Alfer J, Rango U. Differences in regulatory T-cell and dendritic cell pattern in decidual tissue of placenta accreta/increta cases. Placenta. 2018;39(6):378–85.

293. Seo WS, Seo WS, Jee BC, Moon SY. Expression of endometrial protein markers in infertile woman and the association with subsequent in vitro fertilization outcome. Fertil Steril. 2019;105(8):2707–10.

294. Seravalli V, Dana M, Block-Abraham DO, Turan MD, Lauren E, Doyle M, Kopelman MD, et al. First-trimester prediction of small-for-gestational age neonates incorporating fetal Doppler parameters and maternal characteristics. Am J Obstet&Gynecol. 2014;211(3):261.e1–8.

295. Shimizu T, Kaji A, Murayama C, Magata F, Shirasuna K, Wakamiya K, Okuda K, et al. Effects of interleukin-8 on estradiol and progesterone production by bovine granulosa cells from large follicles and progesterone production by luteinizing granulosa cells in culture. Cytok. 2021;67(1):175–81.

296. Silva CA, Yamakami LY, Aikawa NE. Autoimmune primary ovarian insufficiency. Autoimmun Rev. 2014;13(4-5):427–30.

297. Silva JF, Ocarino NM, Serakides R. In vitro effects of triiodothyronine on gene expression in mouse trophoblast cells. Placenta. 2015;36(1):97–9.

298. Singh M, Chaudhry P, Asselin E. Bridging endometrial receptivity and implantation: network of hormones, cytokines, and growth factors. Endocrinol. 2019;218(1):5–14.

299. Singh RK, Kumar P, Mahalingam K. Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review. C R Biol. 2017 Feb;340(2):87–108.

300. Sirotkin AV. Cytokines: Signalling molecules controlling ovarian functions. Int J Biochem Cell Biol. 2018;51(6):857–61.

301. Smolikova K, Mlynarcikova A, Scsukova S. Role of interleukins in the regulation of ovarian functions. Endocrinol Regul. 2015;49(4):237–53.

302. Song T, Lee SH, Kim WY. Additional benefit of hemostatic sealant in preservation of ovarian reserve during laparoscopic ovarian cystectomy: a multi-center, randomized controlled trial. Hum Reprod. 2020;35(8):1659–65.

303. Soni C, Karande AA. Glycodelin-A interferes with IL-2/IL-2R signalling to induce cell growth arrest, loss of effector functions and apoptosis in T-lymphocytes. Hum Reprod. 2021;36(4):1005–15.

304. Spanel-Borowski K. Ovulation as danger signaling event of innate immunity. Molec Cell Endocrinol. 2019;341(1):3–7.

305. Stout MJ, Goetzinger KR, Tuuli MG, Cahill AG, Macones GA, Odibo AO. First trimester serum analytes, maternal characteristics and ultrasound markers to predict pregnancies at risk for preterm birth. Placenta. 2018;34(1):14–9.

306. Sunkara S, Khalaf Y, Maheshwari A, Seed P, Coomarasamy A. Association between response to ovarian stimulation and miscarriage following IVF. Hum Reprod. 2021;36(6):1218–24.

307. Tremellen K, Savulescu J. Ovarian reserve screening: a scientific and ethical analysi. Hum Reprod. 2014;29(12):2606–14.

308. Triunfo S, Lobmaier S, Parra-Saavedra M, Crovetto F, Peguero A, Nadal A, Gratacos E, et al. Angiogenic factors at diagnosis of late-onset small-for-gestational age and histological placental underperfusion Placenta. 2014;35(6):398–403.

309. Tsuzuki T, Okada H, Cho H, Tsuji S, Nishigaki A, Yasuda K, Kanzaki H. Hypoxic stress simultaneously stimulates vascular endothelial growth factor via hypoxia-inducible factor-1α and inhibits stromal cell-

derived factor-1 in human endometrial stromal cells. Hum Reprod. 2016:31(2):523–30.

310. Urmi SJ, Begum SR, Fariduddin M, Begum SA, Mahmud T, Banu J, Chowdhury S, et al. Hypothyroidism and its effect on menstrual pattern and fertility. Mymensingh Med J. 2020;24(4):765–9.

311. Varkevisser RDM, van Stralen MM, Kroeze W, Ket JCF, Steenhuis IHM. Determinants of weight loss maintenance: a systematic review. Obes Rev. 2019;20(2):171–81.

312. Vasilopoulou E, Loubière LS, Lash GE, Ohizua O , McCabe CJ, Franklyn JA, Kilby MD, Chan SY. Triiodothyronine regulates angiogenic growth factor and cytokine secretion by isolated human decidual cells in a cell-type specific and gestational age-dependent manner. Hum Reprod. 2019;34(6):1161–72.

313. Venetis C, Kolibianakis E, Papanikolaou E, Bontis J, Devroey P, Tarlatzis B. A. Is progesterone elevation on the day of human chorionic gonadotrophin administration associated with the probability of pregnancy in in vitro fertilization? A systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2017;23(4):343–55.

314. Venturella R, Lico D, Sarica A., Falbo M.P. A new algorithm to predict ovarian age combining clinical, biochemical and 3D-ultrasonographic parameters. Ultrasound Obstet Gynecol. 2014;43(1):22–8.

315. Verguts J, Ameye L, Bourne T, Timmerman D. Normative data for uterine size according to age and gravidity and possible role of the classical golden ratio. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018:47(6):713–7.

316. Vysotskiy MM, Kuranov II, Nevzorov OB. Indicators of the reproductive function after endoscopic surgical treatment of uterine myomas. Obstet Gynecol Reprod. 2020:13(4):297–304.

317. Wallace A, Fraser R, Gurung S, Goulwara S, Whitley G, Johnstone A, Cartwright J. Increased angiogenic factor secretion by decidual

natural killer cells from pregnancies with high uterine artery resistance alters trophoblast function. Hum Reprod. 2014;29(4):652–60.

318. Wenzek C, Boelen A, Westendorf AM, Engel DR, Moeller LC, Führer D. The interplay of thyroid hormones and the immune system – where we stand and why we need to know about it. Eur J Endocrinol. 2022;186(5):65–77.

319. Weyand AC, Quint EH, Freed GL. Incidence of thyroid disease in adolescent females presenting with heavy menstrual bleeding. J Pediatr. 2019 Sep;212:232–4.

320. Wolff M, Kollmann Z, Flück C, Stute P, Marti U, Weiss B, Bersinger NA. Gonadotrophin stimulation for in vitro fertilization significantly alters the hormone milieu in follicular fluid: a comparative study between natural cycle IVF and conventional IVF. Hum Reprod. 2014;29(5):1049–57.

321. Wu F, Chen X, Liu Y, Liang B, Xu H, Li TC, Wang CC. Decreased MUC1 in endometrium is an independent receptivity marker in recurrent implantation failure during implantation window. Reprod Biol Endocr. 2018;16(1):60.

322. Xu B, Sun X, Li L, Wu L, Zhang A, Feng Y. Pinopodes, leukemia inhibitory factor, integrin-β3, and mucin-1 expression in the peri-implantation endometrium of women with unexplained recurrent pregnancy loss. Fertil Steril. 2019;105(2):389–95.

323. Yang H, Qiu L, Di W, Zhao A, Chen G, Hu Ke, Lin Q. Proportional change of CD4+CD25+ regulator T-cells after lymphocyte therapy in unexplained recurrent spontaneous abortion patients. Fertil Steril. 2019;105(3):301–5.

324. Yousfani ZA, Atta J, Soofi KL, Baloch ZA, Ayyaz M, Raza M. Thyroid dysfunction in patient with menstrualdisturbances: six months multidisciplinary study. Indo Am Pharm Sci. 2017 Feb;4(2):342–5.

325. Zeng X, Xie Y-J, LiuYa-T, Long S-L, Moet Z-C. Polycystic ovarian syndrome: Correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. Clin Chim Acta. 2020 Mar;502:214–21

326. Zhang Z, Gao Y, Zhang L, Jia L, Wang P, Zhang L, Li H. Alterations of IL-6, IL-6R and gp130 in early and late onset severe preeclampsia. Hypert Pregn. 2013 Aug;32(3):270–80.

327. Zhioua A, Elloumi H, Fourati S, Merdassi G, Ben A, Ammar B, Sajia S, et al. Analyse morphométrique de l'endomètre humain en période d'implantation. Étude en microscopie optique et en microscopie électronique à transmission. Gynécol Obstét Biol Reprod. 2019 ;41(3) :235–42.

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Ковалишин ОА. Репродуктивне здоров'я жінок, які мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді. Здоров'я жінки. 2020;4:73–80.

2. Ковалишин ОА. Клінічні аспекти у жінок із порушеннями менструальної функції в пубертатному періоді. Здоров'я жінки. 2020;5-6:84–9.

3. Ковалишин ОА. Профілактика порушень менструальної функції у дівчат-підлітків після артифиційних абортів. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2020;38:58–63.

4. Ковалишин ОА. Актуальні аспекти ендокринологічного та імунного статусу в жінок, які мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2020;39:50–8.

5. Ковалишин ОА. Стан оваріального резерву в жінок, які мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді. Сімейна медицина. 2020;4:92–6.

6. Ковалишин ОА. Ангіогенні фактори росту і гемодинаміка в яєчниках у жінок, які мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді. Репродуктивне здоров'я жінки. 2020;2:11–9.

7. Ковалишин ОА. Особливості гормонального і цитокінового статусу в жінок, які мали порушення менструальної функції у пубертатний період. Здоров'я жінки. 2020;7:56–62.

8. Ковалишин ОА. Ультразвукові параметри і стан гемодинаміки матки у жінок, які мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді. Здоров'я жінки. 2020;8:30–7.

9. Ковалишин ОА. Особливості перебігу вагітності у жінок, які мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді. Репродуктивне здоров'я жінки. 2020;4:18–25.

10. Ковалишин ОА. Особливості пологів і стан новонароджених у жінок, які мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;5:16–21.

11. Ковалишин ОА. Перинатальні наслідки розродження жінок, які мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. Київ: НУОЗ України імені П. Л. Шупика. 2021;1:33–44.

12. Ковалишин ОА. Вплив дизгормональний порушень у пубертатному періоді на клінічні прояви порушень менструальної функції. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. Київ: НУОЗ України імені П. Л. Шупика. 2021:2:29–38.

13. Ковалишин ОА. Медико-соціальні особливості у жінок із порушеннями менструальної функції в пубертатному періоді. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. Київ: НУОЗ України імені П. Л. Шупика. 2021;3:95–102.

14. Ковалишин ОА. Особливості патогенезу анемії вагітних із порушеннями у пубертатному періоді. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. Київ: НУОЗ України імені П. Л. Шупика. 2021;4:17–23.

15. Salmanov AG, Kovalyshyn OA, Manzhula LV, Voloshyn OA. Impact of infectious diseases on pubertal timing in Ukrainian girls: results a multicenter study. Wiad Lek. 2021;74(10, p. 1):2392–9. *(Здобувачці належить ідея, збір матеріалу, обробка даних)*

16. Salmanov AG, Vitiuk AD, Kovalyshyn OA, Kutytska TV, Voloshynovych NS. Surgical site infection after laparoscopic hysterectomy for benign gynecological disease in Ukraine. Wiad Lek. 2022;75 (1, p. 2):251–8. *(Здобувачці належить ідея, збір матеріалу, обробка даних)*

17. Salmanov AG, Vitiuk AD, Kovalyshyn OA, Kutytska TV, Korniyenko SM, Rud VO. Prevalence and risk factors of infertility in Ukraine: results a multicenter study (2019-2021). Wiad Lek. 2022;75 (5, p. 2):1058–65. *(Здобувачці належить ідея, збір матеріалу, обробка даних)*

18. Ковалишин ОА. Аномальні маткові кровотечі пубертатного періоду: до питань патогенезу і діагностики. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;2:39–46.

19. Ковалишин ОА. Сучасні аспекти патології пубертатного періоду. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. Київ: НУОЗ України імені П. Л. Шупика. 2022;1:36–9.

20. Ковалишин ОА. Особливості патогенезу предменструального синдрома у жінок із патологічним пубертатним періодом. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. Київ: НУОЗ України імені П. Л. Шупика. 2022;2:24–9.

21. Ковалишин ОА. Особливості сексуальної поведінки дівчат з різним перебігом пубертатного періоду. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. Київ: НУОЗ України імені П. Л. Шупика. 2022;3:32–7.

Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

22. Ковалишин ОА. Порушення менструальної функції у дівчат-підлітків після артифиційних абортів. В: Збірник наукових праць

співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: діагностика та профілактика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (12 березня 2020 року, Київ-Тернопіль-Хмельницький). 2020;38:109.

23. Ковалишин ОА. Вплив порушень менструальної функції у пубертатному періоді на розвиток ендокрінологічних та імунологічних змін. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичногї школи-семінару в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (17 вересня 2020 року, Івано-Франківськ-Чернівці-Ужгород). 2020;38:105.

24. Ковалишин ОА. Особливості реалізації репродуктивної функції у жінок, які мали порушення менструальної функції у пубертатному періоді. В: Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]: тези науково-практичної фахової школи-семінару з онлайн трансляцією «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (24 лютого 2021 року, Дніпро-Запоріжжя). Київ: НУОЗ України імені П. Л. Шупика. 2021;1: 85–6.

25. Ковалишин ОА. Особливості порушень менструальної функції у жінок із патологічним пубертатним періодом. В: Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]: тези науково-практичної фахової школи-семінару з онлайн-трансляцією «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (22 квітня 2021 року, Київ-Вінниця-Житомир). Київ: НУОЗ України імені П. Л. Шупика. 2021;2(1):74.

Додаток Б

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на:

- науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (12 березня 2020 року, Київ-Тернопіль-Хмельницький), тема «Порушення менструальної функції у дівчат-підлітків після артифиційних абортів» (доповідь, тези);
- науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (17 вересня 2020 року, Івано-Франківськ-Чернівці-Ужгород), тема «Вплив порушень менструальної функції у пубертатному періоді на розвиток ендокрінологічних та імунологічних змін» (доповідь, тези);
- науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (24 лютого 2021 року, Дніпро-Запоріжжя), тема «Особливості реалізації репродуктивної функції у жінок, які мали порушення менструальної функції у пубертатному періоді» (доповідь, тези);
- науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (22 квітня 2021 року, Київ-Вінниця-Житомир), тема «Особливості порушень менструальної функції у жінок із патологічним пубертатним періодом» (доповідь, тези).