НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

КОВАЛИШИН ОРИСЯ АНАТОЛІЇВНА

УДК 618.17/.5-06:618.17-008.8-053.6

РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ’Я ЖІНОК, ЩО МАЛИ ПОРУШЕННЯ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУКЦІЇ В ПУБЕРТАТНОМУ ПЕРІОДІ

Реферат дисертації 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»)

Робота виконана у Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України

Науковий консультант:
член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук професор **Вдовиченко Юрій Петрович,** Національний університет охорони здоров’я України імені П. Л. Шупика МОЗ України, перший проректор, професор кафедри акушерства, гінекології та перинатології

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Корнацька Алла Григорівна**, ДУ «Інститут педіатрії акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук’янової НАМН України», зав. відділення реабілітації репродуктивної функції жінок;

доктор медичних наук, старший науковий співробітник **Литвак Олена Олегівна**, ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС», провідний науковий співробітник наукового відділу малоінвазивної хірургії;

доктор медичних наук, професор **Семенюк Людмила Миколаївна**, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, зав. відділу репродуктивної медицини та хірургії.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

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 (Андрієць О.А. та співавт., 2018; Гойда Н.Г. та співавт., 2018). Стан здоров'я матері безпосередньо впливає на становлення менструальної функції її майбутньої доньки. У 30% матерів в анамнезі спостерігалися порушення менструальної функції (ПМФ), у 18% вагітність настала після тривалого лікування безпліддя із застосуванням гормонотапії в ранні терміни вагітності (Вовк І.Б. та співавт., 2020; Abdallah Y. et al., 2021). Формування основних ланок репродуктивної системи дівчинки починається з раннього ембріонального періоду і безперервно пов'язано з ендокринною системою матері (Татарчук Т.Ф. та співавт.., 2019; Albonici L. et al., 2020). Захворювання перинатального періоду є чинниками ризику ПМФ в період її становлення (Булавенко О.В., 2020; Artyomenko V.V. et al., 2021).

Останніми роками в сучасній літературі велика увага приділяється медико-соціальним чинникам формування репродуктивного здоров'я у дівчаток як майбутніх матерів (Бенюк В.О. та співавт., 2019; Bevilacqua A. et al., 2021). Одним з важливих критеріїв збереження репродуктивної функції дівчат-підлітків є зниження гінекологічної захворюваності за рахунок впровадження сучасних технологій в ранній діагностиці, лікуванні і профілактиці (Герасимова Т.В., 2018; Bungum L. et al., 2021).

За даними літератури (Зелінський О.О., 2019; Deb S. et al., 2020), у жінок репродуктивного віку, які 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 регулярним ритмом менструацій. Переважають загрозливий викидень з раннього гестаційного терміну, прееклампсія, плацентарна дисфункція (ПД), що збільшує ризик перинатальних втрат (Маркін Л.Б. та співавт., 2018; El Behery M.M. et al., 2021).

Зважаючи 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 оваріального 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 здатність 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 і передчасних пологів, плацентарна дисфункція; пологів – порушення пологової діяльності; частота перинатальної патології достовірно вище, ніж у 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 естра-

діолу в 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 та 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 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, які 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.

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 та 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 I 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 II етапі проведене комплексне клінічно-лабораторне і функціональне обстеження 90 вагітних жінок із ПМФ в анамнезі, яких було теж розподілено на три аналогічні підгрупи. Дві контрольні групи включали по 30 жінок поза та під час вагітності без патології менструальної функції.

Дослідження включали використання інструментальних, функціональних, лабораторних та статистичних методів.

Особисто дисертантом проведено статистичний аналіз результатів дослідження, написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки та практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження в медичну практику та відображено отримані результати 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 акушерства, гінекології та перинатології, 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.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт, методи та методологія досліджень. 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 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). В 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 жінок проведений для вивчення чинників ризику ПМФ в пубертатному періоді, наявності соматичних і гінекологічних захворювань у віці до 18 років, об'єму лікувальних заходів в амбулаторних і стаціонарних умовах та їх ефективності до закінчення пубертатного періоду. Проведено аналіз даних 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.

Критерії виключення з 1 основної групи:

- 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 статевих 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.

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, повно-цінної 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 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, 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 товщині плаценти при ехографічному дослідженні (рівняння дискримінанта), в II триместрі – прогнозування маловагових для гестаційного віку дітей за ехографічними параметрами: біпарієнтальним розміром голівки, цефалічним індексом амніотичної рідини, що дозволить своєчасно діагностувати плацентарну дисфункцію і поліпшити перинатальні результати.

Базовий спектр обстеження проводився згідно відповідних наказів МОЗ України. Відомості про кожну жінку вносили до спеціально розробленої карти. Збір анамнезу

проводили за загальноприйнятою схемою (Маркін Л.Б. та співавт., 2018). 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 стаціонарної хворої та 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 (Катеренчук І.П., 2020);
- людського розчинного рецептора 1 і 2 судинно-ендотеліального чинника зростання (Катеренчук І.П., 2020);
- антимюллерова гормону (Катеренчук І.П., 2020);
- імунного статусу за допомогою стандартних наборів «Інтерлейкін-4»; «Інтерлейкін-6»; Інтерлейкин-8» та «Інтерлейкин-10» згідно протоколам для постановки ІФА (Катеренчук І.П., 2020);
- гормонів «СтероїдІФА-прогестерон» та «Estradiol EIA» (Базюта Л.З. та співавт., 2015);
- антиоваріальних антитіл «OVARY-ANTIBODY-ELISA» (Катеренчук І.П., 2020).

Ультразвукове дослідження органів малого тазу проводили в пізню стадію фази проліферації ендометрія (11-14-й день менструального циклу) і середню стадію фази секреції (20-22-й день менструального циклу) на ультразвуковому апараті «General electric Voluson EB» (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 (Бабкіна Т.М., 2015; Бабкіна Т.М. та співавт., 2017).

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 (Бабкіна Т.М., 2015; Бабкіна Т.М. та співавт., 2017).

Доплерометричне дослідження у жінок репродуктивного віку проводили на 11-14-й і 20-22-й день менструального циклу (МЦ) в яєчникових артеріях, артеріях строми яєчника, по периферії преовуляторного фолікула і жовтого тіла. Досліджували кровотік в маткових, аркуатних, радіальних, базальних і 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 (Бабкіна Т.М., 2015; Бабкіна Т.М. та співавт., 2017), 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 (Бабкіна Т.М., 2015; Бабкіна Т.М. та співавт., 2017).

Кардіотокографічне дослідження плода проводили після 33 тижнів вагітності фетальним монітором «Biomed BF500 E» (КНР) з комп'ютерною обробкою кардіотахограм (Маркін Л.Б. та співавт., 2018).

Морфологічне дослідження плацент проводили за загальноприйнятими методиками (Базюта Л.З. та співавт., 2015; Жиляева О.Д. и соавт., 2018).

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 (Мінцер О.П., 2019).

Автор висловлює подяку професору Мінцеру О.П. (завідувачу кафедри інформатики, інформаційних технологій і трансдисциплінарного навчання) за допомогу при проведенні статистичних методів досліджень.

Результати досліджень та їх обговорення. Дане дослідження присвячене вивченню репродуктивної функції у жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді. Необхідність вивчення цієї проблеми полягає в зменшенні відношення жінок фертильного віку до загальної кількості жіночого населення, збільшенні гінекологічної захворюваності в підлітковому і репродуктивному віці (Корнацька А.Г. та співавт., 2020; Song T. et al., 2020).

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 за основним критерієм – нормалізацією менструальної функції, яка є інтегральним показником сталих взаємин в гіпоталамо-

гіпофізарно-яєчниковій системі у дівчат (Герасимова Т.В., 2018; Abdallah Y. et al., 2021).

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

Гіпоксія в період антенатального розвитку має значення в порушенні церебрального статусу (Маркін Л.Б. та співавт., 2018; Albonici L. et al., 2020). При антенатальній гіпоксії спостерігається зниження функціональної активності гіпоталамо-гіпофізарної системи в пубертатному періоді (Татарчук Т.Ф. та співавт., 2013; Albonici L. et al., 2020).

Іншим сприяючим фактором порушень МЦ 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 та 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 (Зелінський О.О., 2017; Bevilacqua A. et al., 2021). Одночасно між авторами продовжуються дискусії щодо переважного доступу для хірургічного лікування кіст яєчників і методів гемостазу (Гнатко О.П., 2015; Ходан А.Г., 2020). Протирецидивна терапія кіст яєчників повинна включати КОК (Бойко В.І. та співавт., 2019; Bungum L. et al., 2021).

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 формуванням 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 два роки після менархе (Вовк І.Б. та співавт., 2020; Deb S. et al., 2020).

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 зниження фертильності, що з'явилося підставою для проведення поглиблених досліджень.

Вік жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, достовірно не відрізнявся і становив 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 дівчаток з олігоменореєю або аменореєю практично на один рік пізніше, ніж у дівчаток без менструальних розладів (Левенець С.О. та співавт., 2019; El Behery M.M. et al., 2021). У жінок з початком менархе після 15 років визначався підвищений ризик зниження фертильності і безпліддя порівняно з жінками, в яких менструації почалися у віці до 13 років, що співпадає з даними Т.В. Герасимової (2018) і M.M. El Behery та співавторів (2021).

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 захворювань жіночих тазових органів у підгрупах 1 основної групи достовірно не відрізнялася від 1 контрольної групи. У жінок з первинною олігоменореєю і 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 (Макарчук О.М. та співавт., 2018; Fraser I. et al., 2021).

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 (Татарчук Т.Ф. та співавт., 2013; Ghosh S. et al., 2012).

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 синдром полікістозних яєчників (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 (Булавенко О.В., 2020; Harmon A.C. et al., 2020).

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 (Гнатко О.П. та співавт., 2019; Konishi S. et al., 2020).

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 концентрація 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 (Веропотвелян П.Н., 2017; Lee S.K. et al., 2021) 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 (Тронько М. та співавт., 2020).

У нашому дослідженні в жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, середній показник ФСГ достовірно не відрізнявся від показника 1 контрольної групи (6,1±0,3 проти 5,7±0,4 МО/л; p>0,05). Лише у жінок з пубертатними кровотечами концентрація ФСГ була вищою, 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, які 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 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 прогестерону 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 (Андрієць О.А. та співавт., 2012; Mahdi B.M., 2021). ЛГ мало ключове значення в пізню фолікулінову фазу і преовуляторний період в дозріванні фолікула до стадії зрілого і підготовці до овуляції (Булавенко О.В., 2020; Nasir S. et al., 2021).

Виявлено, що концентрації кортизолу 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 в обстежених нами жінок дозволили виключити надниркoвозалозну гіперандрогенію. Проте, ми не можемо виключити активацію кори надниркових залоз як причину формування яєчникової недостатності в пубертатному періоді. Існують дослідження, в яких показано, що порушення режиму дня, нервово-психічні розлади, депресивні стани і підвищена втомлюваність у підлітків супроводжується порушеннями нейромедіаторного обміну. Активація гіпоталамо-гіпофізарно- надниркoвозалозної системи виявляється посиленням секреції кортизолу і чинить інгібуючу дію на репродуктивну систему (Левенець С.О. та співавт., 2019; Pereira S. et al., 2021).

У проведеному нами дослідженні виявлено, що концентрація загального тестостерону в сироватці крові у жінок, які мали ПМФ в пубертатному періоді, була вище, ніж в 1 контрольній групі (p<0,05). Збільшення концентрації загального тестостерону 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 тестостерону в сироватці крові знаходилася в межах

референсних значень і не виявлено клінічних проявів гіперандрогенії у вигляді гірсутизму й акне, його збільшення слід оцінювати як наслідок, а не причину ПМФ в пубертатному періоді.

Отже, в репродуктивному віці у жінок, що мали ПМФ в пубертатному періоді, встановлена нормогонадотропна функція гіпофіза. Ендокринна функція яєчників характеризувалася достовірним зниженням прогестерону 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, які мали ПМФ в пубертатному періоді, ми досліджували антиоваріальні антитіла (АОА) в сироватці крові. В репродуктивному віці у жінок 1 основної групи концентрація АОА достовірно не відрізнялася від концентрації в 1 контрольній групі (4,2±0,1 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 проведене лікування сприяло відновленню нормального рівня АОА.

Інші автори встановили, що аутоімунний оофорит є причиною первинної яєчникової недостатності у дівчат-підлітків (Вовк І.Б. та співавт., 2020; Pogacnik L.R. et al., 2020). Високий рівень сироваткових АОА і зниження АМГ вказують на роль аутоімунної патології в генезі вторинної аменореї у дівчат-підлітків (Pogacnik L.R. et al., 2021). Підвищення концентрації АОА може бути зумовлене запальним процесом в яєчниках (Татарчук Т.Ф. та співавт., 2013). Проведене нами дослідження було 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 асоціювався 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.

При низькій концентрації Е2 у фолікуліновій фазі менструального циклу у жінок з пізнім віком менархе фаза проліферації ендометрія була неповноцінною і могла супроводжуватися низькою концентрацією прогестеронових рецепторів. В результаті, в середню стадію фази секреції ендометрія, при повноцінному жовтому тілі яєчника і нормальній секреції прогестерону, 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 та її підгрупами жінок достовірно не відрізнялася. На підставі показників концентрації прогестерону у жінок з пізнім віком менархе і з пубертатними кровотечами можна судити про адекватну функцію жовтого тіла яєчника в стадію його визрівання. Зниження концентрації прогестерону 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 прогестерону 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 прогестерону є етіологічним фактором порушення імплантації і плацентації (Базюта Л.З. та співавт., 2015).

Ми досліджували прозапальні ІЛ-6, ІЛ-8 і протизапальні ІЛ-4, ІЛ-10 у сироватці крові в жінок обстежуваних груп. Встановлено, що концентрація досліджуваних інтерлейкінів у жінок, які мали ПМФ, в пубертатному періоді, була в межах референсних значень. При інтегральному аналізі міжсистемних взаємин між показниками прогестерону 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 прогестерону. У жінок з пізнім віком менархе при низькій концентрації Е2 встановлена сильна зворотна кореляційна залежність з показником ІЛ-4 ($r=-0,762$; $p=0,017$) та ІЛ-8 ($r=-0,688$; $p=0,041$).

Встановлені закономірності свідчили про значення ІЛ-4 та ІЛ-8 у процесах фолікулогенезу, інгібуючи синтез Е2 у жінок з пізнім віком менархе. Інші автори відзначають, що цитокіни впливають на клітинну проліферацію, апоптоз клітин яєчників, фолікулогенез і відіграють важливу роль в процесах овуляції (Тронько М. та співавт., 2020). Є дані, що ІЛ-8 інгібує секрецію Е2 в яєчнику (Song T. et al., 2020), а у поєднанні з СЕФЗ стимулює синтез прогестерону (Янович Л.Е. та співавт., 2018). Показник ІЛ-8 позитивно корелював з благополучним результатом вагітності в циклах допоміжних репродуктивних технологій (Веропотвелян П.Н., 2017).

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 пізнім віком менархе достовірно не відрізнялося від 1 контрольної групи, що свідчило про стабільний баланс в системі ангіогенезу. Наші результати узгоджуються з даними літератури (Urmi S.J. et al., 2020), в яких був досліджений СЕФЗ в сироватці крові у дівчат-підлітків з олігоменореєю і з правильним ритмом менструацій, достовірних відмінностей не виявлено (Макарчук О.М. та співавт., 2018).

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, які мали ПМФ в пубертатному періоді, за концентрацією АМГ в сироватці крові, об’ємом яєчників і числом фолікулів. Встановлено, що сумарний об’єм обох яєчників був статистично значимо більшим, 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). Середній діаметр фолікулів у жінок 1 основної групи був меншим (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 зустрічалася мультифолікулярна будова яєчників, вона відрізняється від СПКЯ невеликим числом фолікулів діаметром 4-10 мм, розташованим по всьому яєчнику (Герасимова Т.В., 2018). 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 більшим, 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 меншим ($p<0,01$), тому збільшення сумарного об’єму обох яєчників ($p<0,05$) зумовлене стромальним компонентом.

У дослідженнях інших авторів ультразвукове дослідження яєчників у дівчат-підлітків з ПМФ показало достатню кількість фолікулів, що вказувало на хороший репродуктивний резерв (Вовк І.Б. та співавт., 2020).

Для оцінки оваріального резерву у жінок, які 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 зпізнім віком менархе концентрація АМГ була більша (6,1±0,5 і 6,3±0,6 пг/мл), ніж у жінок, які 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 (Vysotskiy M.M. et al., 2020).

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 існує хороша кореляційна залежність (Wenzek C. et al., 2022).

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, які мали ПМФ в пубертатному періоді, ця закономірність не прослідковувалася. Виявлено зниження максимальною систолою швидкості кровотоку в яєчниковій артерії на боці 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, які мали ПМФ в пубертатному періоді, швидкість кровотоку в артеріях строми яєчника з преовуляторним фолікулом була також вищою, ніж в артеріях протилежного яєчника ($p<0,05$), але залишалися нижчою, ніж в 1 контрольній групі ($p<0,05$) і найбільш низькою у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі ($p<0,05$). Значення індексів судинного опору в артеріях строми яєчників в преовуляторний період у жінок, які 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±0,01 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, які 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 нижчими, 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 нижчими 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 та 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 та 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 та індексами судинного опору вказують інші автори (Zhang Z. et al., 2013), що свідчить про участь ангіогенних факторів зростання в яєчниковій гемодинаміці при формуванні преовуляторного фолікула (Abdallah Y. et al., 2021).

У жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі встановлена хороша зворотна кореляційна залежність між СЕФЗ-Р1 та ІР (r=- 0,738; p=0,023) і середня зворотна кореляційна залежність між СЕФЗ-Р1 та 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 забезпечували 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 q індексів судинного опору відповідали літературним даним (Бабкіна Т.М., 2015; Бабкіна Т.М. та співавт., 2017).

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, які 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 боці 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 зумовлювало 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 становило 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, які 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 в 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 меншою – 9,5±0,3 мм (p<0,001).

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

У жінок з правильним ритмом менструації в пубертатному періоді в середню стадію фази секреції ендометрія крива швидкостей кровотоку (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, які мали ПМФ в пубертатному періоді, швидкості кровотоку в маткових артеріях в середню стадію фази секреції ендометрія достовірно не відрізнялися від КШК в пізній стадії фазі проліферації, що зумовлено, можливо, прогестероновою недостатністю. Отримані нами дані про стан гемодинаміки в маткових артеріях в динаміці МЦ повністю узгоджуються з літературними даними (Андрієць О.А. та співавт., 2012; Albonici L. et al., 2020). У дівчат з олігоменореєю не виявлено циклічної зміни індексів судинного опору в маткових артеріях протягом МЦ (Artyomenko V.V. et al., 2021).

Швидкості кровотоку та 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 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 та індекси судинного опору в базальних і 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 зумовлене дефіцитом прогестерону в 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 залозистого епітелію в ендометрії. Між показниками індексів резистентності в базальних та спіральних артеріях і настанням вагітності встановлена зворотна кореляційна залежність (Мінцер О.П., 2019).

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 прогестерону. 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 прогестерону у фолікулінову фазу МЦ достовірно не відрізнялися від концентрації у жінок 1 контрольної групи. У стадію визрівання жовтого тіла концентрація прогес-

терону 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 та ІЛ-10 у жінок з пубертатними кровотечами відповідали концентраціям в 1 контрольній групі. Ми не виявили кореляційну залежність між показниками прогестерону та лейкоцитів у жінок з пубертатними кровотечами. В інших дослідженнях показано, що прогестерону 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 (Маркін Л.Б. та співават., 2018).

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 внаслідок 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 (Макарчук О.М. та співавт., 2018).

Отже, у жінок з пубертатними кровотечами концентрація прогестерону 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 (Маркін Л.Б. та співавт., 2018).

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 провідним була 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, зумовлене 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 (Бабкіна Т.М., 2015; Бабкіна Т.М. та співавт., 2017).

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, прогестерону (72,4±7,3 нмоль/л; $p<0,001$), плацентарного фактора зростання (38,5±3,3 пг/мл; $p<0,05$), наявність ехографічних ознак передлежання плаценти (66,7%), розширення міжворсинчастого простору (4,4%) і ретрохоріальної 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 (Гнатко О.П. та співавт., 2018; Bevilacqua A. et al., 2021).

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% випадків і загрозливими передчасними пологами в 16,7%, що узгоджується з даними досліджень інших авторів (Bungum L. et al., 2021).

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 зумовлено вживанням гестагенів в прегравідарний період і в ранні терміни у вагітних жінок із загрозою переривання вагітності та їх значенням в процесі ремоделювання спіральних артерій. Синергічна взаємодія ангіогенного та 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 (Маркін Л.Б. та співавт., 2018).

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 куприково-тім'яного розміру плода при ультразвуковій ехографії в 11-14 тижнів вагітності мали сильну пряму кореляційну залежність (r=0,789; p=0,020), що свідчило про адекватну білковоутворюючу функцію плаценти та її значення в період ембріонального розвитку.

Інтегральний аналіз міжсистемних взаємин у вагітних жінок, що мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді, в терміні 18-21 тижнів дозволив виявити сильну пряму кореляційну залежність між нЕ та індексом амніотичної рідини (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 (Зелінський О.О., 2017).

У нашому дослідженні середні ехографічні параметри фетометрії у жінок, які 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 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 з думкою інших авторів, базовою ознакою ПД є порушення кровотоку в артеріях пуповини (Булавенко О.В., 2020). 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 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 та 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 І 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 пізнім віком менархе, порівняно з 2 контрольною групою, був за рахунок маси 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 (Бабкіна Т.М. та співавт., 2017; Катеренчук І.П., 2020).

При дослідженні плацентарного ложа за допомогою гістологічного та імуногістохімічного методів у пацієнток з прееклампсією виявлено порушення ангіогенезу, неповноцінне ремоделювання спіральних артерій, що є причиною хронічної гіпоксії плода, яка не компенсується при ранній прееклампсії (Маркін Л.Б. та співавт., 2018).

Отримані результати досліджень дозволили нам розширити уявлення про механізм розвитку ПД у жінок з пубертатними кровотечами (рис. 1).

Рис. 1. Механізми розвитку хронічної плацентарної дисфункції 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 естрадіолу і прогестерону в плаценті.

При ехографічному дослідженні візуалізувалося передлежання плаценти, розширення міжворсинчастого простору, ретрохоріальна гематома невеликих розмірів. Формувалася дисфункція плаценти і розвивалася 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.

Усі 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 прогестерону 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 (Татарчук Т.Ф. та співавт., 2013). При збільшенні плацентарних гормонів відбувається інвазія макрофагів в область шийки матки, цитокіни, що виділяються ними, сприяють деградації колагену і зменшенню щільності (Бенюк В.О. та співавт., 2019). На роль лейкоцитів і прозапальних цитокінів в структурних змінах в шийці матки і розвитку регулярної пологової діяльності вказують інші й автори (Fraser I. et al., 2021).

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 таза 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 (Вовк І.Б. та співавт., 2020).

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 та 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 (Маркін Л.Б. та співавт., 2018). У пізніших дослідженнях за допомогою гістохіміч-

ного 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 (Базюта Л.З. та співавт., 2015; Ghosh S. et al., 2012).

У 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) у 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, які 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. Маловагові для гестаційного віку новонароджені склали 10,0% в матерів з субкомпенсованою ПД.

Отже, при своєчасному виявленні, лікуванні і реабілітації дівчат-підлітків з ПМФ у 80,0% випадків 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 передімплантації у жінок з пубертатними кровотечами, на підставі яких отримані нові знання щодо патогенезу 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 плацентарної дисфункції 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 порушення менструальної функції, 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, які 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 гестаційного віку дітей за ехографічними параметрами: біпарієтальний розмір голівки, цефалічний індекс індексу амніотичної рідини, що дозволить своєчасно діагностувати плацентарну дисфункцію і поліпшити перинатальні результати.

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 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 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 ендокринологічних та імунологічних 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.

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. 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 розквіту 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, 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 ($p<0,05$). 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, які 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. 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.

ANNOTAION

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. 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 uterus (26,7%), violation of menstrual function (20,0%), womanish infertility, 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 ($p<0,05$). 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. 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 УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АОА – антиоваріальні антитіла
АМГ – антимюллеровий гормон
БПР – біпарієтальний розмір
БПР/ЛПР – цефалічний індекс
ДЕА – дегідроепіанандростерон
Е2 – естрадіол
нЕ – некон’югований естрадіол
ІФА – імуноферментний аналіз
КОК – комбіновані оральні контрацептиви
КШК – крива швидкостей кровотоку
ЛГ – лютеїнізуючий гормон
МЦ – менструальний цикл
НЛФ – недостатність лютеїнової фази
ОГ – окружність грудини
ОЧ – окружність черева
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
ТТГ – тиреотропний гормон
Vmax – максимальна швидкість систоли
Vmin – кінцева швидкість діастоли