

# МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ ТА ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНІ ПРОЦЕСИ ЕНДОМЕТРІЮ

## ВСТУП

За останні роки частота гіперпластичних процесів ендометрію (ГПЕ) у багатьох країнах світу, в тому числі і в Україні, значно зросла [7, 10, 11]. Враховуючи високу ймовірність малігнізації таких гіперплазій, особливо значиму для жінок в період менопаузального переходу, актуальність вивчення цієї проблеми безсумнівна. Згідно з довгостроковим прогнозом ВООЗ [11, 21], вже через кілька років рак ендометрію може зайняти лідируюче місце в структурі жіночої онкологічної захворюваності.

З настанням пери- і постменопаузи ГПЕ приблизно в 50% випадків прогресують у злаякісну патологію. Така ймовірність багато в чому залежить від ступеня вираженості гіперпроліферації в ендометрії, що обумовлюється наявністю дисгормональних і метаболічних порушень [1, 3, 6, 8].

Яскравим прикладом тяжкого метаболічного дисбалансу є метаболічний синдром (МС) як сукупність ожиріння, резистентності до інсуліну, артеріальної гіпертензії та дисліпідемії [5, 6]. На сьогодні основною концепцією цього синдрому є поняття про кластер компонентів, пов'язаних з підвищеним ризиком розвитку цукрового діабету 2-го типу і кардіоваскулярних захворювань [14, 15]. Незалежно від визначення МС, численні дослідження, засновані на оцінці чисельності населення, декларують, що майже 100 мільйонів людей у світі мають МС. Цей стан характеризується наявністю резистентності до інсуліну, що, ймовірно, і є сполучною ланкою між зниженням фізичної активності та розвитком МС [2, 12, 19].

## АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ ТА ПОСТАНОВКА ЗАДАЧІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Досягнення класичної ендокринології на рубежі ХХ–ХХІ століть дали можливість розглядати жирову тканину не лише традиційно, як регулятор фізіологічних функцій, спрямованих на зберігання енергії та теплообміну, а й як автономну ендокринну залозу. Як відомо, у адипоцитах відбувається синтез біологічно активних речовин – адипоцитокінів, наприклад ліпокаліну, резистину, ретинолу зв'язуючого протеїну-4, адипонектину, лептину [2, 4, 14, 17, 18]. Враховуючи мультифакторну природу розвитку МС, етіопатогенетичні механізми, клінічні особливості, гормональний статус, зміни функціонального стану яєчників та морфофункціональні зміни в ендометрії, ми розробили та впровадили діагностично-лі-

кувальний алгоритм дій при даній патології у жінок репродуктивного віку.

Згідно сучасних поглядів, ключові позиції в генезі розладів репродуктивної системи при МС належать метаболічним порушенням [2, 3, 12, 20]. Тому закономірно, що в комплексі лікування даної патології значна роль відводиться саме харчуванню. Ми рекомендували хворим всіх груп дотримуватися принципів раціонального харчування, а саме: контрольованого калоражу (не більше 1200–1500 кКал/добу) при дрібному режимі вживання їжі (до 5–6 разів на добу), виключити або зменшити споживання продуктів, що містять насичені жирні кислоти, прості вуглеводи, метілксантини (чай, кава, какао, кола), алкоголь. Доцільне, крім того, збагачення раціону вітамінами (В6 – для стабілізації функціонального стану нервової системи та продукції пролактину; А, Е і С – для нормалізації продукції гестагенів, а також в якості антиоксидантів), мінералами (Mg, Ca, K, що беруть участь у метаболізмі нейромедіаторів, простагландинів та енергетичному обміні) та поліненасиченими жирними кислотами – для нормалізації продукції пролактину, простаноїдів та антиоксидації.

Необхідною передумовою при лікуванні порушень репродуктивної системи на фоні МС є нормалізація режиму праці та відпочинку з дозованими фізичними навантаженнями (аеробіка, плавання, заняття у тренувальній залі тощо). Згідно сучасних поглядів [5, 19], лікувальна дія фізичного навантаження є патогенетично обґрунтованою, виходячи з її позитивного впливу на метаболічні процеси в організмі, зокрема доведено, що серотонінергічна дія дозованих фізичних вправ підвищує продукцію ендорфінів [17].

На жаль, жінкам з ожирінням не завжди вдається досягти успіху у втраті ваги, і особливо у підтримці цієї ваги. Тому у клінічному керівництві з менеджменту ожиріння «Національного інституту охорони здоров'я США» (NIH, 1998) рекомендується медикаментозна терапія ожиріння в поєднанні з продовженням зміни способу життя. За даними рандомізованих контрольованих досліджень, поєднання програми модифікації способу життя з медикаментозною терапією сприяє більшим результатам у втраті ваги, ніж застосування лише програми зміни способу життя [12].

Незважаючи на те, що інсулінсенситайзери не вважаються препаратами проти ожиріння, деякі дані свідчать, що метформін може сприяти

## Т.Ф. ТАТАРЧУК

д. мед. н., професор, член-кор.  
НАМН України, заступник  
директора з наукової роботи,  
завідуюча відділенням  
ендокринної гінекології  
Інституту педіатрії, акушерства  
та гінекології НАМН України

## Н.Ю. ПЕДАЧЕНКО

к. мед. н., доцент кафедри  
акушерства, гінекології та  
перинатології Національної  
медичної академії  
післядипломної освіти  
ім. П.Л. Шупика

## З.Б. ХОМІНСЬКА

д. мед. н., професор, завідувача  
лабораторією ендокринології  
з групою біохімії Інституту  
педіатрії, акушерства і  
гінекології НАМН України

втрата ваги [20]. Цікавими є результати дослідження, яке за допомогою порівняння трьох методів індукції овуляції (метформін і плацебо, метформін і кломіфен, кломіфен і плацебо) показало, у жінок з синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) спостерігається суттєвіша втрата ваги, ніж у групі жінок, які отримували метформін [8].

З іншого боку, відомі властивості препаратів рослинного походження у корекції ендокринних і метаболічних порушень. Лікарські рослини, що містять флавоноїди з низькою естрогенопозитивною активністю, є природними антиестрогенами і можуть застосовуватись при пухлинах з будь-яким ступенем гормональної залежності внаслідок їхньої селективної модуляції естрогенових рецепторів, оптимізації печінкового та кишкового метаболізму гормонів. Важливим ефектом таких природних антиестрогенів є блокування ароматаз, внаслідок чого перешкоджається конверсія андростендіону і тестостерону в естрон, а останнього – в 17β-естрадіол, що чинить антипроліферативний ефект на розвиток гормонозалежної гіперпроліферативної гінекологічної патології, викликаючи більш повне диференціювання структур молочної залози, підвищуючи стійкість до канцерогенів, пригнічуючи проліферацію в матці [16].

Так, комплексний фітопрепарат Тазалок™, який містить фітоантиестрогени і володіє протекторним ефектом щодо проліферативних гормонозалежних процесів [16], є обґрунтованим для застосування з огляду на високий ризик розвитку ГПЕ у жінок з МС.

Таким чином, нами розроблено програму модифікації стилю життя, що сприятиме зменшенню маси жирової тканини в абдомінальній області, підвищуючи якість життя та збереження у жінок з даною патологією репродуктивного

НАМН України та Інституту променевої діагностики і ядерної медицини НАМН України.

З метою поглибленого дослідження взаємозв'язків гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової, гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової систем та аутокринно-паракринної системи вісцеральної жирової тканини були сформовані основні групи: 33 жінки з СПКЯ, які склали I групу, 35 жінок з МС, котрі склали II групу, та 54 здорові пацієнтки контрольної групи.

Діагноз «метаболічний синдром» встановлювався згідно критеріїв Міжнародної федерації діабету (International Diabetes Federation, 2006). СПКЯ діагностувався нами відповідно до Роттердамських критеріїв (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2003) [9]. Клінічна гіперандрогенія визначалась на 11 ділянках тіла в балах, згідно модифікованої шкали Ferriman і Gallwey (1961) > 8 балів.

Загальне обстеження пацієнток проводилось з визначенням антропометричних даних: зріст, вага та обчислення індексу маси тіла (ІМТ) (F.A. Leidenberger et al., 1995). Якість життя пацієнток з МС оцінювалась за шкалою SF-36 Health Status Survey (1993).

Для визначення стану репродуктивної системи проводилось гінекологічне обстеження, а також УЗД органів малого тазу на ультразвуковому апараті Philips ATL 1 600 (США) із застосуванням вагінального (зі змінною частотою 4–7,5 мГц) трансд'юсеру. При цьому оцінювались розміри і наявність структурних змін матки, стан ендометрію, його товщина, наявність включень з метою визначення показань для можливої біопсії, а також відповідність ендометрію фазі менструального циклу.

ТАБЛИЦЯ 1. УЛЬТРАЗВУКОВІ ОЗНАКИ РІЗНИХ ВИДІВ ПАТОЛОГІЇ ЕНДОМЕТРІЮ

| Види патології ендометрію | Ультразвукові ознаки  |                                    |                             |  |                             |
|---------------------------|-----------------------|------------------------------------|-----------------------------|--|-----------------------------|
|                           | Структура             | Включення                          | Звукопровідність            | Зовнішній контур М-ехо                                   | Рельєф щільності            |
| Проста гіперплазія        | неоднорідна ±         | дрібні множинні ехопозитивні       | підвищена                   | рівний   | незмінений                  |
| Комплексна гіперплазія    | неоднорідна ± ±       | дрібні множинні ехонегативні       | незначно підвищена          | рівний   | незмінений                  |
| Поліпи                    | неоднорідна ± ± ±     | різної щільності і розмірів        | середня або різко підвищена | округлі утворення різного діаметру                       | деформований                |
| Атипова гіперплазія       | переважно неоднорідна | дрібні ехопозитивні і ехонегативні | підвищена                   | переважно нерівний, інколи відсутність межі з міометрієм | незмінений або деформований |

потенціалу. Дана програма зміни стилю життя включає рекомендації щодо корекції харчування та помірних фізичних навантажень (контроль виконання проводився нами за допомогою записів дотримання дієти і показань крокоміру кожні 2 тижні протягом 6 місяців).

**Мета дослідження:** обґрунтування заходів, спрямованих на запобігання розвитку гіперплазії ендометрію у жінок репродуктивного віку з МС.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Дослідження проводилось на клінічних базах кафедри акушерства, гінекології та перинатології НМАПО ім. П.Л. Шупика, відділу ендокринної гінекології Інституту педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України, Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка

Для своєчасного виявлення гіперпластичних процесів ендометрію і їх правильної клінічної інтерпретації нами застосовувалася етапність у використанні сучасних високоінформативних методик.

Для ранньої діагностики ГПЕ ми використовували трансвагінальне УЗД, в ході якого оцінювали товщину ендометрію, однорідність структури, особливості ехогенності і контурів М-ехо (табл. 1).

Основним ультразвуковим критерієм ГПЕ в репродуктивному періоді ми вважали збільшення його товщини понад 16 мм [8]. Згідно з протоколом, затвердженим наказом МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р., всім жінкам з ультразвуковими ознаками ГПЕ проводилося видалення зміненого ендометрію з наступним морфологічним дослідженням.

Видалення гіперплазованих тканин ендометрію виконувалося нами у жінок раннього і активного репродуктивного віку переважно методом вакуумної аспірації за допомогою аспілятора «Біомед 7С» (Україна) з використанням адаптерів і гнучких канюль Кармана. Даний аспіраційний метод дозволяє знизити кількість ускладнень за рахунок зменшення травматичного впливу вакууму на базальний шар ендометрію порівняно з кюретажем, а використання одноразових канюль – запобігти інфекційним ускладненням. У жінок пізнього репродуктивного віку перевага віддавалася застосуванню традиційного кюретажу порожнини матки. Всім пацієнткам застосовувався гістероскопічний візуальний контроль стану порожнини матки із застосуванням при необхідності прицільної біопсії. Ендоскопічні процедури виконувалися на офісному операційному гістероскопі «Karl Storz» (Німеччина).

У ході нашого дослідження ми не застосовували пайпель-біопсію, незважаючи на її низьку травматичність, внаслідок обмеженої точності діагностики ГПЕ, особливо у випадках з фокусною локалізацією патології, а також у зв'язку з відсутністю лікувального ефекту від її застосування [13].

Деталізація подальшої тактики виконувалася залежно від виду патології ендометрію. Для встановлення патоморфологічного варіанту ГПЕ використовувалася сучасна класифікація гіперплазії ендометрію, розроблена і затверджена ВООЗ у 1994 р. [10], згідно з якою виділяють:

- просту і комплексну неатипову гіперплазію ендометрію;
- просту і комплексну атипову гіперплазію ендометрію;
- аденокарциному.

На другому етапі з метою поглибленого дослідження взаємозв'язків гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової, гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової систем та аутокринно-паракринної системи, вісцеральної жирової тканини були сформовані основні групи: 35 жінок з МС та 54 здорові пацієнтки контрольної групи.

Анатомо-функціональний стан жирової тканини визначався методами ультразвуку, біоімпедансного аналізу та визначення вмісту адипоцитокінів у сироватці крові.

Вміст адипоцитокінів адипонектину, лептину, ліпокаліну, ретинолу зв'язуючого протеїну і резистину в сироватці крові як маркерів МС досліджувався імуноферментним методом із застосуванням тест-систем DSL та DRG (США), IBL (Японія). Ендокринологічні дослідження проведені в лабораторії ендокринології з групою біохімії Інституту педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України.

Для вимірювання лінійних розмірів інтраабдомінального жиру (ІАЖ) і підшкірного абдомінального жиру (ПАЖ) застосовували метод УЗД, який проводили на ультразвуковому сканері HI VISION 900 (Hitachi, Японія) із використанням лінійного трансд'юсеру з частотою 5–10 МГц. Всі

вимірювання проводилися на рівні окружності талії (ОТ). Виконання знімку здійснювали наприкінці спокійного видиху при легкому контакті зі шкірою для уникнення стискання підшкірної жирової тканини.

Вміст жирової тканини визначали також методом біоімпедансного аналізу (D. Kottler, 1997) за допомогою вагів Tanita-TBF-543.

Отримані цифрові дані обробляли з використанням ліцензійних статистичних програм Excel Microsoft Office 2003 і Stata 12 із застосуванням методів варіаційної статистики. Аналіз порівнянності розподілів якісних ознак в групах проводили з використанням критерію χ-квадрат. Порівняння кількісних параметрів базувалося на попередній оцінці нормальності розподілу даних за критерієм Шапіро–Уїлкі. Для порівняння показників з нормальним характером розподілу використовували t-критерій С'юдента. При відхиленні вихідних характеристик від параметрів нормального розподілу використовували непараметричні критерії Манна–Уїтні для попарного порівняння та Краскелла–Уолліса при одночасному порівнянні більше двох груп. З метою визначення порогових рівнів показників, прогностично значимих для розвитку патології, використано ROC-аналіз. Статистична значимість відмінностей оцінювалася на рівні не нижче 95% (ризик помилки  $p < 0,05$ ). Оцінка характеру зв'язку між показниками проводилася за допомогою коефіцієнтів кореляції Спірмена і Пірсона.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведеного аналізу рівнів адипопродукованих гормонів ми виявили статистично значиме зниження рівня адипонектину ( $12,7 \pm 6,7$  пг/мл при МС порівняно з  $16,2 \pm 6,2$  пг/мл у здорових;  $p = 0,012$ ), підвищення рівнів лептину ( $1032,4 \pm 345,2$  нг/мл при МС порівняно з  $583,5 \pm 379,2$  нг/мл у здорових;  $p = 0,0001$ ) і інсуліну ( $23,5 \pm 11,3$  мкМОд/мл при МС порівняно з  $15,3 \pm 8,1$  мкМОд/мл у здорових;  $p = 0,0001$ ). При цьому ми не виявили суттєвих відмінностей в сироваткових рівнях ліпокаліну-2, ретинолу зв'язуючого протеїну-4 і резистину (табл. 2).

Клінічно переважна більшість жінок з МС скаржилися на нерегулярний характер менструального циклу (94,3%), що суттєво перевищувало відповідний показник контрольної групи (5,6%,  $p < 0,001$ ). Також ми з'ясували, що у жінок репродуктивного віку з МС спостерігалась висока частота таких порушень менструального циклу, як аменорея і метроррагія. Так, 13 (37,1%) пацієнток з МС скаржились на аменорею (порівняно зі здоровими жінками контролю –  $p < 0,001$ ) і 20 (57,1%) відзначали метроррагії ( $p < 0,001$  порівняно з контрольною групою). Згідно з отриманими даними, у жінок з МС переважали порушення менструального циклу за типом олігоменореї – 33 (94,3%),  $p < 0,05$ .

ТАБЛИЦЯ 2. РІВНІ АДІПОЦИТОКІНІВ І ІНСУЛІНУ У ОБСТЕЖЕНИХ ЖІНОК,  $M \pm \sigma$

| Показники                         | Хворі з МС<br>n = 35 | Здорові жінки<br>n = 54 | p      |
|-----------------------------------|----------------------|-------------------------|--------|
| Адипонектин, пг/мл                | $12,7 \pm 6,7$       | $16,2 \pm 6,2$          | 0,012  |
| Лептин, нг/мл                     | $1032,4 \pm 345,2$   | $583,5 \pm 379,2$       | 0,0001 |
| Ліпокалін-2, пг/мл                | $36,1 \pm 25,4$      | $36,0 \pm 20,5$         | 0,98   |
| Ретинолзв'язуючий протеїн-4, мг/л | $49,8 \pm 16,6$      | $51,7 \pm 18,5$         | 0,62   |
| Резистин, нг/мл                   | $5,5 \pm 2,5$        | $6,7 \pm 3,0$           | 0,07   |
| Інсулін, мкМОд/мл                 | $23,5 \pm 11,3$      | $15,3 \pm 8,1$          | 0,0001 |

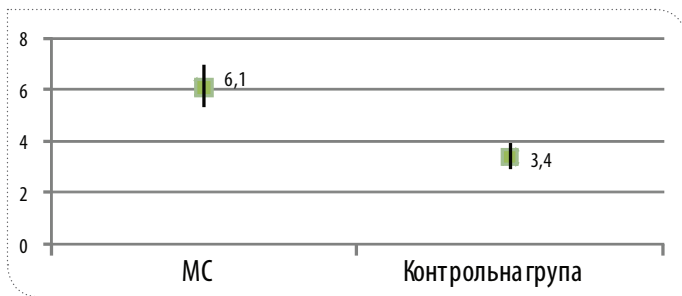


РИСУНОК 1. ТРИВАЛІСТЬ МЕНСТРУАЦІЇ У ОБСТЕЖЕНИХ ЖІНОК\*  
\* різниця статистично значима щодо показника контрольної групи (p < 0,05)

Тобто при МС часто спостерігаються порушення менструального циклу: олігоменорея, аменорея та метроррагія, – як прояв відносної гіперестрогенії на фоні хронічної ановуляції. При аналізі тривалості менструації (рис. 1) з'ясувалось, що у пацієнток репродуктивного віку з МС вона мала зтяжний характер – 6,1 дня. Отримані дані статистично значимо перевищували цей показник у здорових пацієнток (3,4 дня) p < 0,05.

Таким чином, оліго-/аменорея з тривалими менструаціями на фоні хронічної відносної гіперестрогенії є одним з типових розладів репродуктивної системи при МС. Це підтверджує патогенетичну роль МС у генезі ановуляторних метроррагій як клінічних проявів ГПЕ. У ході подальшого дослідження, згідно діагностичного алгоритму, описаному нами, ГПЕ гістологічно були підтверджені у 13 (37,1%) пацієнток з МС і у 8 (14,8%) в контрольній групі (рис. 2).

Враховуючи високу частоту клінічних проявів порушень менструального циклу й істотно вищий рівень ГПЕ у жінок з МС порівняно зі здоровими пацієнтками групи контролю (13 (37,1%) і 8 (14,8%) відповідно; p < 0,05), а також наявність дисадипокінемії при МС (табл. 2), ми вивчили залежність наявності ГПЕ від сироваткових концентрацій

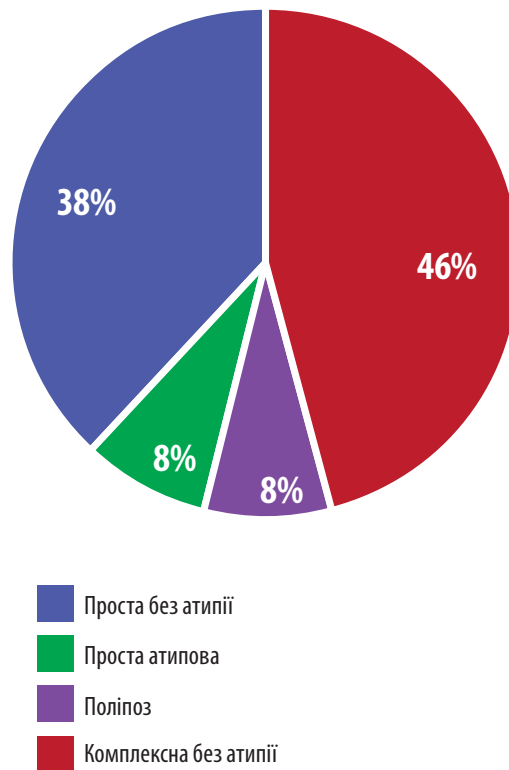


РИСУНОК 2. СТРУКТУРА ГПЕ У ЖІНОК З МС (%)

адипоцитокінів. З цією метою ми провели порівняльний аналіз рівнів адипокінів в групах пацієнток з патологією та без ГПЕ (табл. 3).

У результаті ми визначили, що як для групи здорових, так і для групи жінок з МС характерні загальні закономірності у зміні рівнів адипоцитокінів, пов'язаних з розвитком патології ендометрію (табл. 4).

ТАБЛИЦЯ 3. РІВНІ АДІПОЦИТОКІНІВ ТА ІНСУЛІНУ У ОБСТЕЖЕНИХ ЖІНОК ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ АБО ВІДСУТНОСТІ ГПЕ (X ± σ)\*

| Показники                         | Жінки з МС, n = 35 |                 |        | Контрольна група, n = 54 |                 |        |
|-----------------------------------|--------------------|-----------------|--------|--------------------------|-----------------|--------|
|                                   | З ГПЕ, n = 13      | Без ГПЕ, n = 22 | p      | З ГПЕ, n = 8             | Без ГПЕ, n = 46 | p      |
| Інсулін, мкМОд/мл                 | 27,8 ± 11,3        | 16,9 ± 4,9      | 0,009  | 21,9 ± 10,7              | 14,1 ± 7,1      | 0,010  |
| Лептин, нг/мл                     | 1301,5 ± 218,0     | 873,3 ± 137,4   | 0,0001 | 996,1 ± 282,9            | 511,7 ± 271,7   | 0,007  |
| Ліпокалін, нг/мл                  | 32,0 ± 11,7        | 38,2 ± 25,7     | 0,214  | 37,3 ± 9,1               | 35,7 ± 22,0     | 0,844  |
| Адипонектин, пг/мл                | 10,9 ± 3,5         | 16,1 ± 7,7      | 0,009  | 5,9 ± 0,73               | 18,1 ± 8,8      | 0,0003 |
| Резистин, нг/мл                   | 6,05 ± 3,1         | 5,2 ± 2,2       | 0,364  | 5,5 ± 1,8                | 6,9 ± 3,1       | 0,218  |
| Ретинолзв'язуючий протеїн-4, мг/л | 55,9 ± 22,3        | 48,5 ± 12,5     | 0,570  | 55,1 ± 23,1              | 51,1 ± 11,8     | 0,585  |

\* p – оцінка за критерієм Манна–Уїтні

ТАБЛИЦЯ 4. ПОРОГОВІ ЗНАЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ДЛЯ ПРОГНОЗУ РОЗВИТКУ ГПЕ У ПАЦІЄНТОК З МС

| Показники                   | Порогові значення | Чутливість (%)   | Специфічність (%) | Прогностична ефективність (%) | Оцінка адекватності моделі (AUC*, p) |
|-----------------------------|-------------------|------------------|-------------------|-------------------------------|--------------------------------------|
| Інсулін                     | > 26,0 мкМОд/мл   | 52,3 (32,4–71,7) | 89,7 (78,5–93,9)  | 79,8 (70,3–86,8)              | AUC = 0,77; p = 0,004                |
| Лептин                      | > 1000 нг/мл      | 85,7 (65,4–95,0) | 70,5 (58,9–80,1)  | 74,2 (64,2–82,1)              | AUC = 0,83; p = 0,0003               |
| Ліпокалін                   | < 35,0 нг/мл      | 71,4 (50,0–86,2) | 44,1 (32,9–55,9)  | 50,6 (40,4–60,7)              | AUC = 0,59; p = 0,193                |
| Адипонектин                 | < 12,0 пг/мл      | 57,1 (36,6–75,5) | 79,4 (68,4–87,3)  | 74,2 (64,2–82,1)              | AUC = 0,76; p = 0,003                |
| Резистин                    | < 7,0 нг/мл       | 85,7 (65,4–95,0) | 30,9 (21,2–42,6)  | 43,8 (34,0–54,2)              | AUC = 0,54; p = 0,338                |
| Ретинолзв'язуючий протеїн-4 | < 50,0 мг/л       | 47,6 (28,3–67,3) | 75,0 (63,6–83,8)  | 68,5 (58,3–77,3)              | AUC = 0,52; p = 0,422                |

\* AUC – площа під кривою (Area Under the Curve)



Так, розвиток ГПЕ асоціюється зі статистично значимим підвищенням концентрацій інсуліну ( $27,8 \pm 11,3$  мкМОд/мл,  $p = 0,009$  у групі з МС;  $21,9 \pm 10,7$  мкМОд/мл,  $p = 0,010$  у групі здорових) і лептину ( $1301,5 \pm 218,0$  нг/мл,  $p = 0,0001$  у групі з МС;  $996,1 \pm 282,9$  нг/мл,  $p = 0,007$  у групі здорових), а також зі статистично значимим зниженням рівнів адипонектину ( $10,9 \pm 3,5$  пг/мл,  $p = 0,009$  у групі з МС;  $5,5 \pm 1,8$  пг/мл,  $p = 0,0003$  у групі здорових). При цьому ми не виявили істотних змін рівнів ліпокаліну ( $32,0 \pm 11,7$  нг/мл,  $p = 0,214$  у групі з МС;  $37,3 \pm 9,1$  нг/мл,  $p = 0,844$ ), резистину ( $6,05 \pm 3,1$  нг/мл,  $p = 0,364$  у групі з МС;  $5,5 \pm 1,8$  нг/мл,  $p = 0,218$  у групі здорових) і ретинолзв'язуючого протеїну-4 ( $55,9 \pm 22,3$  мг/л,  $p = 0,570$  у групі з МС;  $55,1 \pm 11,8$  мг/л,  $p = 0,585$  у групі здорових) за наявності ГПЕ.

У зв'язку з виявленими відмінностями рівнів адипокінів при наявності або відсутності ГПЕ, наступним етапом нашого дослідження було визначення порогових рівнів адипокінів, які мали б прогностичне значення для з'ясування ризику розвитку ГПЕ. Для цього ми використовували методику ROC-аналізу з розрахунком параметрів чутливості та специфічності для окремих рівнів показників. Результати проведеного аналізу з оцінкою адекватності представлених моделей (згідно з коефіцієнтом AUC) наведені в таблиці 4.

Базуючись на отриманих порогових значеннях окремих показників, ми провели оцінку відносного ризику частоти ГПЕ для відповідних діапазонів показників – вище і нижче порогових значень (рис. 3). Отримані результати свідчать про те, що статистично значуще підвищення ймовірності розвитку ГПЕ може бути обумовлене підвищенням рівня лептину  $> 1000,0$  нг/мл (відносний ризик 8,05;  $p < 0,001$ ) та інсуліну  $> 26,0$  мкМОд/мл (відносний ризик 4,05;  $p < 0,001$ ). Зниження рівня адипонектину  $< 12,0$  пг/мл (відносний ризик 3,23;  $p < 0,001$ ) також підвищує ризик розвитку ГПЕ у жінок з МС.

Оскільки у жінок з МС встановлено високий рівень гормонозалежних ГПЕ (рис. 2), а також наявне центральне абдомінальне ожиріння та дисадипокінемія, ми дослідили порогові рівні лінійного розміру ІАЖ, згідно результатів УЗД, відсотку жирової тканини, визначеного за допомогою біоімпедансного аналізу для визначення ризику розвитку зазначених захворювань за допомогою ROC-аналізу (рис. 4–5).

Так, встановлено, що статистично значиме підвищення ймовірності розвитку гіперпроліферативних процесів у жінок з МС може бути обумовлене збільшенням товщини ІАЖ  $> 6$  см – майже втричі (95% довірчий інтервал [ДІ]: 1,04–7,1,  $p = 0,01$ ; чутливість 88,0%, специфічність 58,3%, точність 78,4%) та збільшенням відсотку у жирової тканини, згідно біоімпедансометрії понад 28% – також майже в три рази (95% ДІ: 1,2–6,5,  $p = 0,01$ ; чутливість 84,0%, специфічність 75,0%, точність 81,1%).

Беручи до уваги особливості клінічних проявів гінекологічної патології, анатомо-функціонального стану жирової тканини та системного гормонального гомеостазу, виявлених у жінок з МС, нами доведено, що основною ланкою, яка може обумовлювати зниження частоти МС та пов'язаної з ним патології репродуктивної системи, має бути зменшення гіперплазії жирової тканини.

З метою персоналізації харчування нами використувався модульний метод корекції порушень харчового

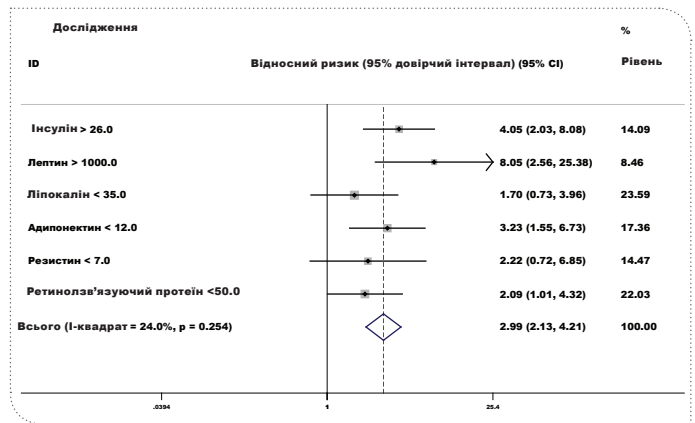


РИСУНОК 3. ПРОГНОСТИЧНІ РІВНІ АДІПОЦИТОКІВ І ВІДНОСНИЙ РИЗИК ФОРМУВАННЯ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІУ

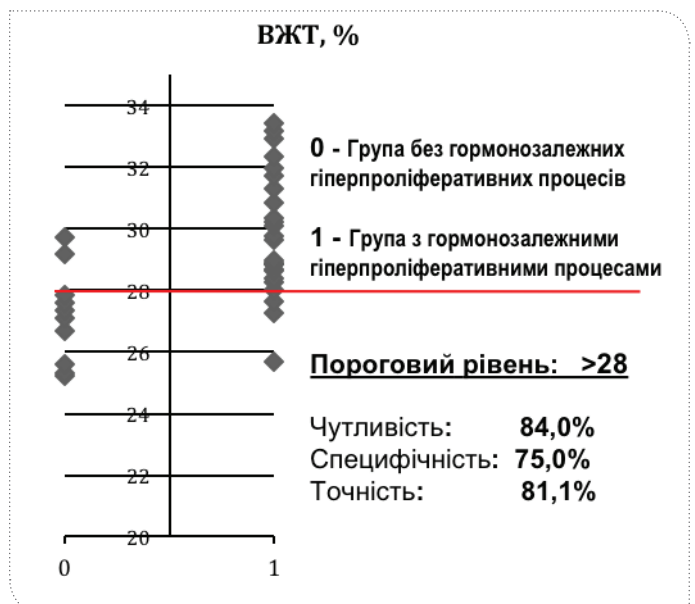


РИСУНОК 4. СПІВВІДНОШЕННЯ ПОРОГОВИХ І ФАКТИЧНИХ ЗНАЧЕНЬ ВІДСОТКУ ВЖТ У ФОРМУВАННІ ГПЕ ПРИ МС

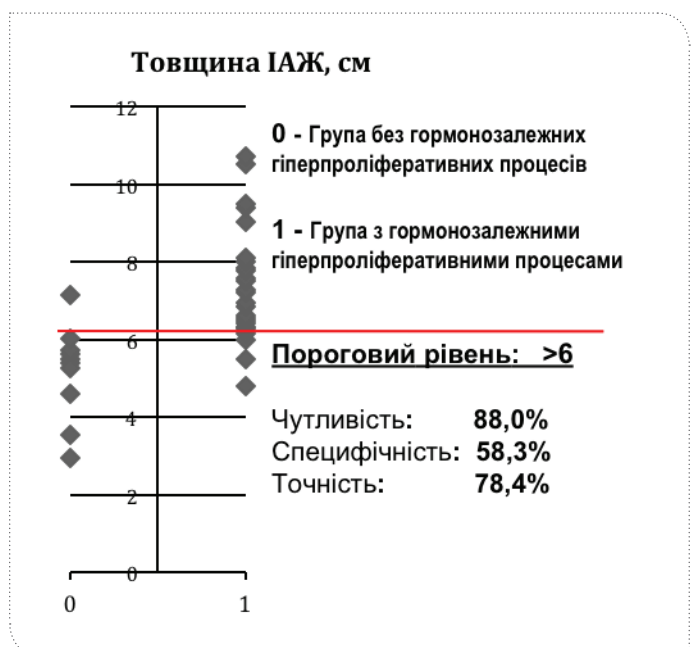


РИСУНОК 5. СПІВВІДНОШЕННЯ ПОРОГОВИХ І ФАКТИЧНИХ ЗНАЧЕНЬ ТОВЩИНИ ІАЖ У ФОРМУВАННІ ГПЕ ПРИ МС

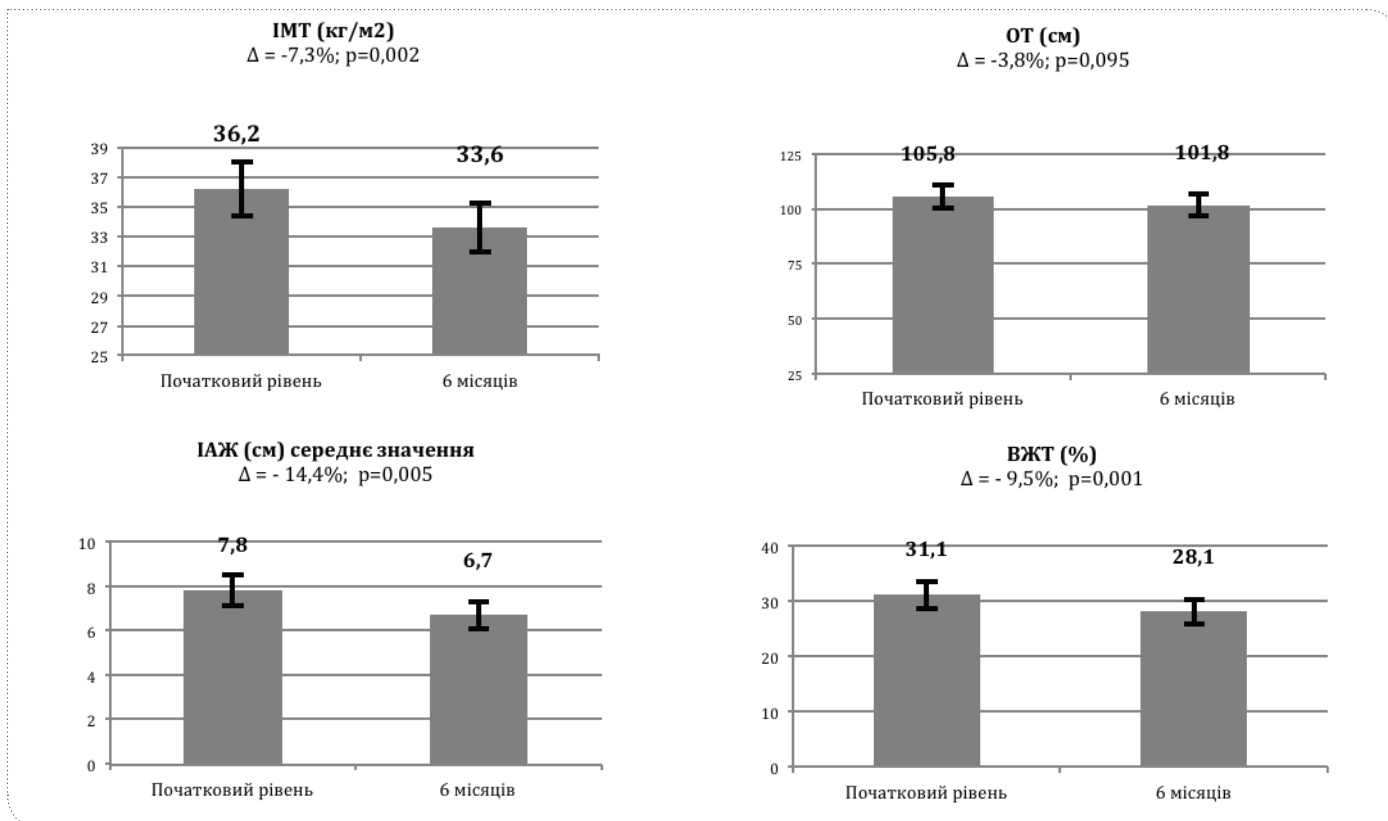


РИСУНОК 6.  
ДИНАМІКА АНТРОПОМЕТРИЧНИХ ДАНИХ У ЖІНОК З МС ВНАСЛІДОК ЗМІНИ СТИЛЮ ЖИТТЯ

статусу, розроблений на кафедрі гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, який включає два етапи (Харченко Н.В., Анохіна Г.А., 2013).

Перший етап – визначення потреб в енергії, основних компонентах харчування та мікронутрієнтах залежно від антропометричних показників та фізичної активності жінок. Другий етап – корекція харчування залежно від виявлених при обстеженні порушень харчового статусу, стану ліпідного, вуглеводного обмінів, гормональних особливостей та супутньої патології.

Зазначена програма була запропонована в монорежимі групі, що включала 50 пацієнок репродуктивного віку з МС. Іншій групі жінок з МС та вираженою гіперінсулінемією, крім програми зміни стилю життя, було запропоновано приймати метформін 1500 мг/добу протягом 6 місяців. Окрему групу склали пацієнтки з МС, яким на фоні проходження програми зміни стилю життя проводили полікомпонентну фітотерапію – препаратом Тазалок™ упродовж 6 місяців.

Аналіз ефективності запропонованої програми жінкам із МС показав зниження рівнів показників, що відображають наявність гіперплазії жирової тканини. Так, ІМТ зменшився на 7,30% ( $p < 0,01$ ), ОТ – на 3,8% ( $p > 0,05$ ), товщина ІАЖ – на 14,4% ( $p < 0,001$ ), відсоток жирової тканини – на 9,5% ( $p < 0,001$ ). Причому суттєвих відмінностей між групами не виявлено (рис. 6).

Встановлено (рис. 7), що проходження 6-місячної програми зміни стилю життя без метформіну та метаболічної фітотерапії призводить не лише до зменшення ІМТ та товщини ІАЖ, а й до суттєвого зниження рівнів лептину

( $902,39 \pm 345,81$  нг/мл порівняно з  $714,14 \pm 321,3$  нг/мл,  $p = 0,021$ ), антимюлерового гормону ( $7,92 \pm 3,42$  нг/мл проти  $6,14 \pm 1,12$  нг/мл;  $p = 0,001$ ), загального тестостерону ( $1,92 \pm 1,0$  нг/мл проти  $1,48 \pm 0,75$  нг/мл;  $p = 0,014$ ) і вільного тестостерону ( $5,30 \pm 1,24$  пг/мл проти  $3,92 \pm 1,18$  пг/мл;  $p < 0,0001$ ), а також до збільшення рівнів естрадіолу ( $0,30 \pm 0,21$  пг/мл проти  $1,28 \pm 0,24$  пг/мл;  $p < 0,0001$ ) та прогестерону ( $2,99 \pm 3,12$  нг/мл проти  $13,69 \pm 2,45$  нг/мл;  $p < 0,0001$ ), що супроводжується відновленням овуляторних циклів у 14% ( $p = 0,08$ ) жінок.

В результаті застосування метформіну на фоні модифікації способу життя спостерігалось (рис. 7) статистично значиме підвищення рівнів адипонектину ( $12,48 \pm 6,46$  пг/мл проти  $15,32 \pm 5,14$  пг/мл;  $p = 0,046$ ) і резистину ( $5,07 \pm 1,87$  нг/мл проти  $6,21 \pm 2,13$ ,  $p = 0,02$ ) та зниження концентрацій інсуліну ( $36,08 \pm 10,48$  мкМОд/мл проти  $13,22 \pm 8,14$  мкМОд/мл;  $p < 0,0001$ ) і лептину ( $1068,3 \pm 335,1$  нг/мл проти  $634,0 \pm 382,2$  нг/мл;  $p < 0,0001$ ). При цьому визначено підвищення рівнів естрадіолу ( $0,49 \pm 0,46$  пг/мл проти  $2,18 \pm 0,34$  пг/мл;  $p < 0,0001$ ) і прогестерону ( $4,58 \pm 3,28$  нг/мл проти  $15,18 \pm 2,90$  нг/мл;  $p = 0,0001$ ) та зниження лютеїнізуючого гормону ( $8,46 \pm 5,53$  мМОд/мл проти  $4,75 \pm 4,21$  мМОд/мл;  $p = 0,0001$ ), пролактину ( $14,24 \pm 8,08$  нг/мл проти  $11,5 \pm 3,8$  нг/мл;  $p = 0,032$ ), антимюлерового гормону ( $8,06 \pm 4,09$  нг/мл проти  $5,75 \pm 3,8$  нг/мл;  $p = 0,004$ ), загального тестостерону ( $1,97 \pm 1,06$  нг/мл проти  $0,74 \pm 0,27$  нг/мл;  $p = 0,0001$ ), вільного тестостерону ( $5,88 \pm 2,35$  пг/мл проти  $4,02 \pm 1,13$  пг/мл;  $p = 0,0001$ ), що також відбувається на фоні відновлення овуляції у 18,0% ( $p < 0,05$ ) жінок.

Додавання до програми зміни стилю життя полікомпонентної фітотерапії (препарат Тазалок™) сприяє віднов-

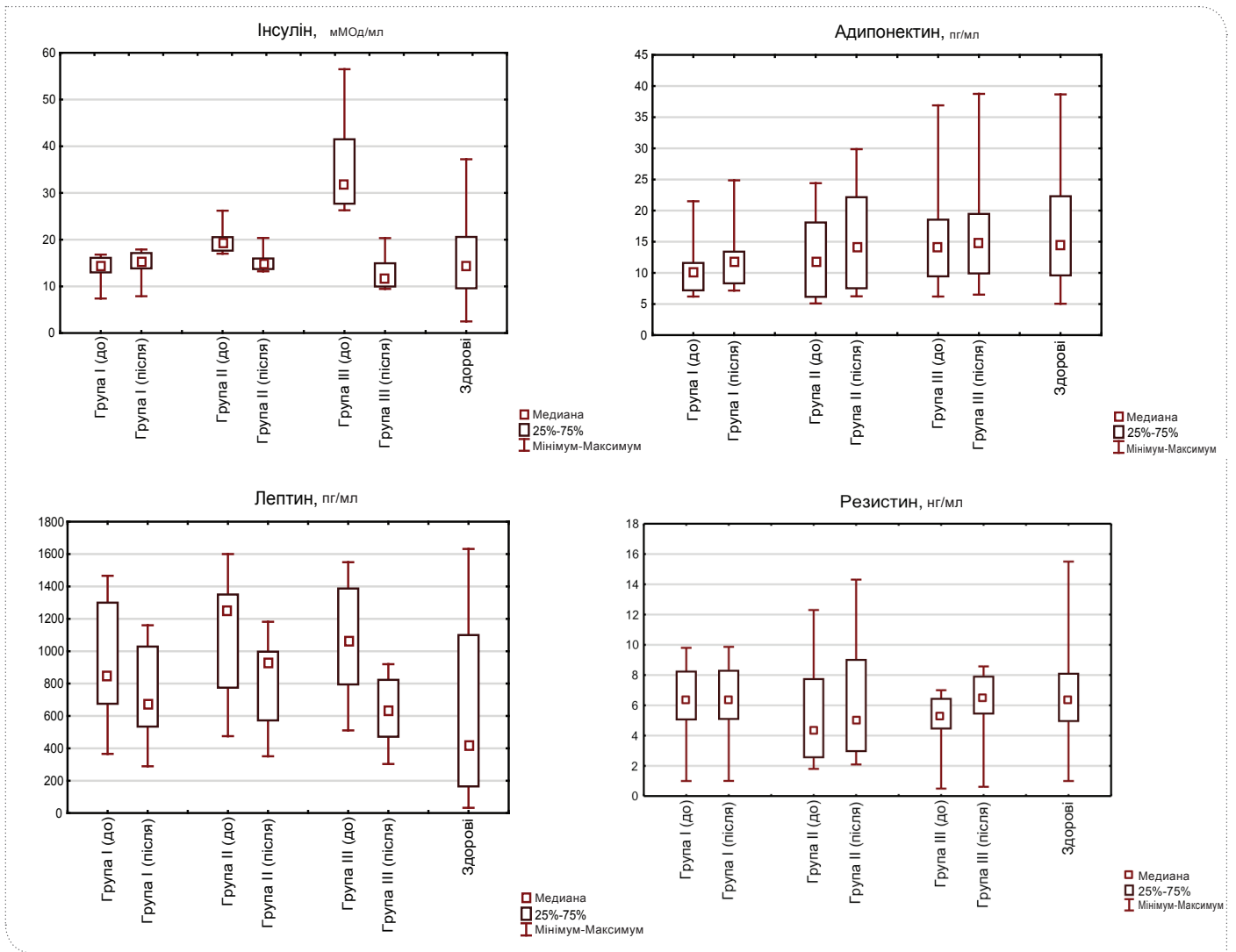


РИСУНОК 7.

ДИНАМІКА ГОРМОНАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ У ЖІНОК З МС ВНАСЛІДОК ЗМІНИ СТИЛЮ ЖИТТЯ (ГРУПА I) НА ФОНІ ФІТОТЕРАПЕВТИЧНОЇ КОРЕКЦІЇ (ГРУПА II) ТА ПРИЙОМУ МЕТФОРМІНУ (ГРУПА III)

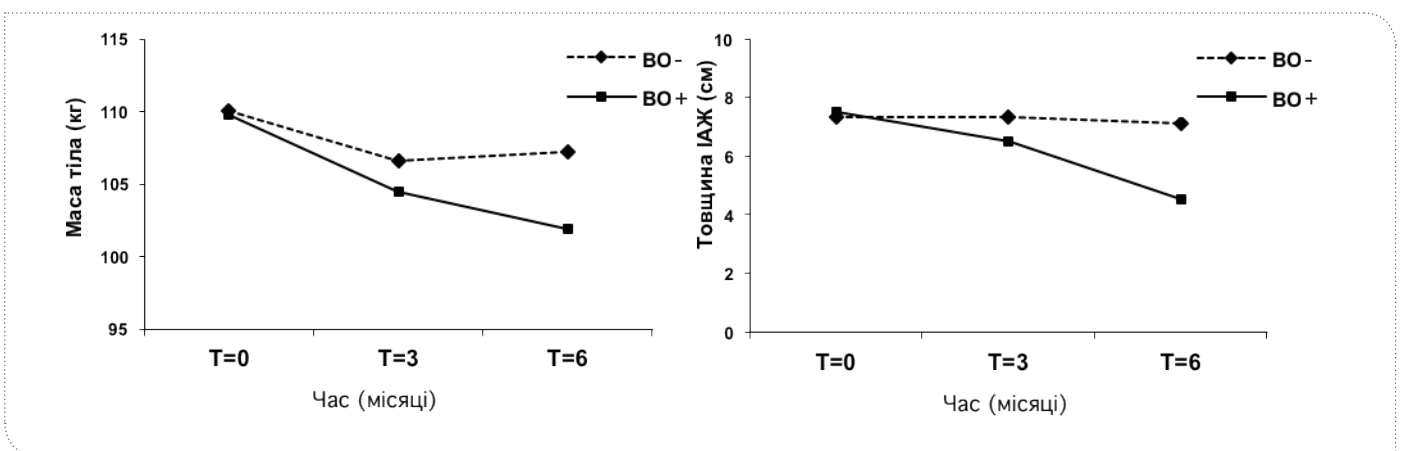


РИСУНОК 8.

ДИНАМІКА АНТРОПОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ЖІНОК З МС, ЯКІ ПРОХОДИЛИ ПРОГРАМУ ЗМІНИ СПОСОБУ ЖИТТЯ, З РОЗПОДІЛОМ ПАЦІЄНТОК НА ТИХ, У КОГО ВІДНОВИЛИСЬ ОВУЛЯЦІЇ (VO+), І ТИХ, ЯКІ ЗАЛИШИЛИСЬ АНОВУЛЯТОРНИМИ (VO-) ПРОТЯГОМ 6 МІСЯЦІВ

ленню овуляторних менструальних циклів у 16% ( $p < 0,05$ ) жінок, зниженню концентрацій інсуліну ( $19,55 \pm 2,57$  мкМОд/мл проти  $15,21 \pm 6,14$  мкМОд/мл;  $p = 0,0001$ ) і лептину ( $1115,64 \pm 348,69$  нг/мл проти  $824,15 \pm 202,1$  нг/мл;  $p = 0,0001$ ), загального тестостерону ( $1,64 \pm 1,07$  нг/мл проти  $0,98 \pm 1,21$  нг/мл;  $p = 0,005$ ), вільного тестостерону ( $5,95$

$\pm 3,21$  пг/мл проти  $3,95 \pm 2,75$  пг/мл;  $p = 0,001$ ), а також до збільшення рівнів естрадіолу ( $0,61 \pm 0,39$  пг/мл проти  $1,75 \pm 0,44$  пг/мл;  $p = 0,0001$ ) та прогестерону ( $6,74 \pm 6,26$  нг/мл проти  $6,74 \pm 6,26$  нг/мл;  $p = 0,0001$ ) (рис. 7).

Таким чином, визначено, що зниження ІМТ та специфічне зменшення гіперплазії ІАЖ призводить до поліпшення го-

меостаза адипопродукованих і репродуктивних гормонів, зниження рівня андрогенів і відновлення овуляції.

Застосування полікомпонентної фітотерапії (препарат Тазалок™) на фоні прогресивних змін стилю життя сприяло відновленню овуляторних циклів і є корисним не лише з огляду на перспективи репродуктивних планів, а й запобігає розвитку гіперплазії ендометрію. Наприкінці проходження програми зміни стилю життя учасниці були розділені на тих, у кого відновились овуляції (ВО+), і тих, у яких вони не відновились (ВО-). Встановлено (рис. 8), що в ановуляторних жінок з МС, які брали участь у програмі зміни способу життя, відновлення овуляції статистично значимо пов'язане з втратою ваги ( $8,3 \pm 2,2\%$  проти  $5,2 \pm 1,1\%$  за 6 місяців,  $p < 0,001$ ) і зменшенням товщини ІАЖ ( $16,8 \pm 2,7\%$  проти  $9,1 \pm 1,6\%$  за 6 місяців,  $p < 0,001$ ).

### ВИСНОВКИ

1. Дослідження функціонування аутокринно-паракринної системи жирової тканини показало, що у  $85,7 \pm 5,9\%$  жінок з МС виявлена гіперінсулінемія та дисадипокінемія: у  $71,4 \pm 7,6\%$  визначено зниження рівня адипонектину, у  $42,9 \pm 8,4\%$  – збільшення рівня лептину. При цьому у

жінок з МС зі збільшенням ІМТ ( $r = -0,401$ ,  $p = 0,021$ ) та ОТ ( $r = -0,390$ ,  $p = 0,025$ ) спостерігається суттєве зниження рівня адипонектину.

2. Визначено, що відносний ризик розвитку гіперпроліферативних процесів ендометрію у жінок з МС збільшується при товщині ІАЖ  $> 6,0$  см – у 2,7 разів ( $p = 0,01$ ), ВЖТ  $> 28\%$  – у 2,8 разів ( $p = 0,01$ ), а також за умов збільшення рівнів інсуліну  $> 26,0$  мкМОд/мл – у 4 рази ( $p < 0,001$ ) і зменшенні рівнів адипонектину  $< 12,0$  пг/мл – у 3 рази ( $p < 0,001$ ). Встановлені закономірності свідчать про доцільність моніторингу стану жирової тканини і усунення її гіперплазії не лише з метою лікування порушень фертильності та невиношування, а й для запобігання розвитку пухлинних та передпухлинних захворювань ендометрію.

3. Запропонована система медичного менеджменту жінок з МС переконливо доводить його високу ефективність, що проявляється не лише нормалізацією рівнів гормональних параметрів (на 60–90%) і зменшенням гіперплазії жирової тканини на 10–15%, а й відновленням овуляторних менструальних циклів, особливо у пацієнок з МС, які приймали додатково комплексний фітопрепарат Тазалок™.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Вороненко (Педаченко) Н. Ю.

Влияние надлишковой массы тела на развитие гиперпластических процессов эндометрия в женщин позднего репродуктивного возраста / Н. Ю. Вороненко // Здоровья женщины. – 2010. – № 10 (56). – С. 127–129.

Voronenko (Pedachenko), N.Y.

«Impact of overweight on the development of hyperplastic processes of the endometrium in women of late reproductive age.» *Women's Health*, 10 (2010): 127-129.

2. Вороненко (Педаченко) Н. Ю.

Биологические эффекты адипокинов и их системные взаимосвязи на фоне ожирения как основной компонент метаболического синдрома / Н. Ю. Вороненко // Медицина: науч.-практ. рецензируемый журн. – 2013. – № 3 (82). – С. 35–42.

Voronenko (Pedachenko), N.Y.

«Biological effects of adipokines and their interrelated system at obesity as a major component of the metabolic syndrome.» *Medicine: Scientific-Practical Journal. A peer-reviewed journal*, 3 (2013): 35-42.

3. Вороненко (Педаченко) Н. Ю.

Влияние дисфункции жировой ткани на развитие гиперпластических процессов эндометрия / Н. Ю. Вороненко // Медицина сегодня и завтра. – 2013. – № 1 (68). – С. 140–153.

Voronenko (Pedachenko), N.Y.

«Influence dysfunction of adipose tissue development endometrial hyperplasia.» *Medicine today and tomorrow*, 1 (2013): 140-153.

4. Татарчук Т. Ф.

Доброчастные заболевания молочных желез при метаболическом синдроме / Татарчук Т. Ф., Вороненко Н. Ю., Хоминская З. Б., Капшук И. Н., Тонковид О. Б. // Современная медицина: актуальные вопросы. – Новосибирск: Изд-во «СибАК», 2013. – С. 6–23.

Tatarchuk, T.F. Voronenko, N.Y. Hominskaya, Z.B. Kapshuk, I.N. Tonkovid, O.B.

«Benign breast disease and metabolic syndrome.» *Modern Medicine: current issues.* – Novosibirsk: Publish house «Seebach», (2013): 6-23.

5. Татарчук Т. Ф.

Патогенетичні аспекти порушень репродуктивного здоров'я при метаболічному синдромі у жінок / Татарчук Т. Ф., Вороненко Н. Ю., Косей Н. В., Ганжієв І. Ю., Капшук І. М. // Здоров'я жінки. – 2011. – № 6 (62). – С. 155–160.

Tatarchuk, T.F. Voronenko, N.Y. Kossey, N.V. Ganjiy, I.J.

Kapshuk, I.M.

«Pathogenetic aspects of reproductive health in women with metabolic syndrome.» *Women's Health*, 6 (2011): 155-160.

6. Caldefie-Chézet, Dubois, V. Delort, L. Rossary, A.

Vasson, M.P.

«F. Leptin: Involvement in the pathophysiology of breast cancer.» *Ann Endocrinol (Paris)*, 74(2) (2013): 90-101.

7. Cavanagh, D. Fiorica, J.V. Hoffman, M.S. Durfee, J. Nicosia,

S.V. «Adenocarcinoma of the endometrium: an institutional review.» *Cancer Control*, 6 (1999): 354-360.

8. Clark, T.J. Neelakantan, D. Gupta, J.K.

«The management of endometrial hyperplasia: an evaluation of current practice.» *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, 125 (2006): 259-264.

9. «Group REA-SPcw Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term

health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS).» *Hum Reprod*, 19 (2004): 41-47.

10. Horn, L.C. Meinel, A. Handzel, R. Einkenkel, J.

«Histopathology of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma: an update» *Ann Diagn Pathol*, 11 (2007): 297–311.

11. Jemal, A. Siegel, R. Ward, E. Murray, T. Xu, J. Thun, M.J.

«Cancer statistics, 2007.» *CA Cancer J Clin.*, 57 (2007): 43-66.

12. Kadowaki, T. Yamauchi, T. Kubota, N. Hara, K. Ueki, K. Tobe,

K. «Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome.» *J Clin Invest*, 116 (2006): 1784-1792.

13. Kazandi, M. Okmen, F. Ergenoglu, A.M. Yeniel, A.O.

Zeybek, B. Zekioglu, O. Ozdemir, N.

«Comparison of the success of histopathological diagnosis with dilatation-curettage and Pipelle endometrial sampling.» *J Obstet Gynaecol*, 32(8) (2012): 790-794.

14. Kim, J.Y. van de Wall, E. Laplante, M. Azzara, A. Trujillo, M.E.

Hofmann, S.M. Schraw, T. Durand, J.L. Li, H. Li, G. Jelicks, L.A. Mehler, M.F. Hui, D.Y. Deshaies, Y. Shulman, G.I. Schwartz, G.J. Scherer, P.E.

«Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue.» *J Clin Invest*, 117 (2007): 2621-2637.



15. Samaras, K. Botelho, N.K. Chisholm, D.J. Lord, R.V.

«Subcutaneous and visceral adipose tissue gene expression of serum adipokines that predict type 2 diabetes.» *Obesity (Silver Spring)*, 18(5) (2010): 884-889.

16. Sarcar, F.H. Adsule, S. Padhye, S. et al.

«The role of genistein and synthetic derivatives of isoflavone in cancer prevention and therapy.» *Mini Rev. Med. Chem*, 6 (2006): 401-407.

17. Skurk, T. Alberti-Huber, C. Herder, C. Hauner, H.

«Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion.» *J Clin Endocrinol Metab*, 92 (2007): 1023-1033.

18. Stefan, N. Hennige, A.M. Staiger, H. Machann, J. Schick, F. Schleicher, E. Fritsche, A. Häring, H.U.

«High circulating retinol-binding protein 4 is associated with elevated liver fat but not with total, subcutaneous, visceral, or intramyocellular fat in humans.» *Diabetes Care*, 30 (2007): 1173-1178.

19. Taksali, S.E. Caprio, S. Dziura, J. Dufour, S. Calí, A.M.

Goodman, T.R. Papademetris, X. Burgert, T.S. Pierpont, B.M. Savoye, M. Shaw, M. Seyal, A.A. Weiss, R.

«High visceral and low abdominal subcutaneous fat stores in the obese adolescent: a determinant of an adverse metabolic phenotype.» *Diabetes*, 57 (2008): 367-371.

20. Weiss, R. Dufour, S. Groszmann, A. Petersen, K. Dziura, J. Taksali, S.E. Shulman, G. Caprio, S.

«Low adiponectin levels in adolescent obesity: a marker of increased intramyocellular lipid accumulation.» *J Clin Endocrinol Metab*, 88 (2003): 2014-2018.

21. Widra, E.A. Dunton, C.J. McHugh, M. Palazzo, J.P.

«Endometrial hyperplasia and the risk of carcinoma.» *Int J Gynecol Cancer*, 5 (1995): 233-235.

P

### МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ГИПЕРПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ ЭНДОМЕТРИЯ

**Т.Ф. Татарчук**, д. мед. н., профессор, член-корр. НАМН Украины, заместитель директора по научной работе, заведующая отделом эндокринной гинекологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

**Н.Ю. Педаченко**, к. мед. н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика

**З.Б. Хоминская**, д. мед. н., профессор, заведующая лабораторией эндокринологии с группой биохимии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

В статье рассматриваются механизмы влияния метаболического синдрома и связанной с ним дисфункции жировой ткани на развитие гиперпролиферативных процессов эндометрия. Представлены результаты апробации разработанной нами программы модификации образа жизни, которая способствует уменьшению массы жировой ткани в абдоминальной области, повышая качество жизни и способствуя сохранению у женщин с данной патологией репродуктивного потенциала.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, ожирение, гиперплазия эндометрия, адипокины, Тазалок™, модификация образа жизни.

### METABOLIC SYNDROME AND HYPERPROLIFERATIVE ENDOMETRIAL PROCESSES

**T.F. Tatarchuk**, MD, Dr. Sci., Professor, Head of the Department of Endocrine Gynecology of the Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine

**N.Y. Pedachenko**, Ph.D., Assistant of Professor of the Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

**Z.B. Khominskaya**, Dr. Sci., Professor, Head of Department of Laboratory of Endocrinology with a group of Biochemistry of the Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine

The article discusses mechanisms of action of metabolic syndrome and related dysfunction of adipose tissue in the development hyperproliferative processes of endometrium. The results of testing the program of lifestyle modification we have developed, shows the reduction of the mass of adipose tissue in the abdominal region, the enhancement of the quality of life and the contribution to preservation of reproductive potential in women with metabolic syndrome.

**Key words:** metabolic syndrome, obesity, endometrial hyperplasia, adipokines, Tazalok™, lifestyle modification.

# NFOG

June 10-12, 2014  
Stockholm, Sweden

The 39th Nordic Congress of Obstetrics and Gynecology

