

О. А. Євсєєва, І. З. Гладчук, О. М. Носенко

ОСОБЛИВОСТІ МІКРОСУДИННОЇ МЕРЕЖИ МАТКОВИХ ПЕРЕГОРОДОК У ЖІНОК З СЕПТАТНОЮ МАТКОЮ ТА РЕПРОДУКТИВНИМИ ПОРУШЕННЯМИ

Одеський національний медичний університет

Євсєєва Оксана Анатольевна ORCID 0000-0001-9457-0028
Гладчук Игорь Зиновьевич ORCID: 0000-0003-2926-4125
Носенко Елена Николаевна ORCID: 0000-0002-7089-2476

Summary. Yevseyeva O. A., Gladchuk I. Z., Nosenko O. M. **FEATURES OF THE UTERINE MICROVASCULAR NETWORK IN WOMEN WITH A SEPTATE UTERUS AND REPRODUCTIVE DISORDERS.** – *The Odessa National medical University; e-mail: nosenko.olena@gmail.com* **The purpose:** to study the features of the microvascular network of metroplastic samples of septa from women with septate uteri and reproductive disorders. **Material and methods:** 64 women of reproductive age with septate uterus underwent hysteroresectoscopy, metroplasty, immunohistochemical study of the microvascular network of metroplastic septal samples. CD34 was determined. As a morphological control, 10 samples of uterine floor tissue were taken hysterectomically from the women under examination because of cervical cancer. The total vascular area / field of view in the septa of the uterus was $(10\ 247,82 \pm 95,94) \mu\text{m}^2$, while in the control - $(12\ 155,79 \pm 347,32) \mu\text{m}^2$ ($p < 0,01$), which corresponded to the percentage area of the vessel $(5.44 \pm 0.05) \%$ and $(6.43 \pm 0.18) \%$, respectively ($p < 0.01$). The value of the F-circle (irregularity of microvessels) in the group with septal uteri was (0.629 ± 0.006) compared with (0.637 ± 0.017) for the control group ($p < 0.05$). In addition, comparison of the value of the F-shape (deformation of microvessels) between the group with uterine septa and the control group also revealed a statistically significant difference - (0.532 ± 0.005) against (0.569 ± 0.016) ($p < 0.04$). **Conclusion.** The area of blood vessels of the uterine septum is significantly smaller than in a normal uterus, and their abnormal morphology is observed.

Key words: septate uterus, reproductive disorders, septum, myometrium, microvessels, immunohistochemistry, CD34.

Реферат. Евсєєва О. А., Гладчук І. З., Носенко Е. Н. **ОСОБЕННОСТИ МИКРОСОСУДИСТОЙ СЕТИ МАТОЧНЫХ ПЕРЕГОРОДОК У ЖЕНЩИН С СЕПТАТНОЙ МАТКОЙ И РЕПРОДУКТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ.** **Цель:** изучить особенности микрососудистой сети метропластичних образцов перегородок от женщин с септатными матками и репродуктивными нарушениями. **Материалы и методы.** Под наблюдением находилось 64 женщины репродуктивного возраста с септатной маткой, которым была проведена гистерорезектоскопия, метропластика, иммуногистохимическое изучение микрососудистой сети метропластических образцов перегородок с помощью определения CD34. В качестве морфологического контроля были взяты 10 образцов ткани дна матки от женщин, перенесших гистерэктомию по поводу рака шейки матки. **Результаты.** Общая площадь сосудов / поле зрения в перегородках маток составляла $(10\ 247,82 \pm 95,94) \text{ мкм}^2$, в то время как в контроле - $(12\ 155,79 \pm 347,32) \text{ мкм}^2$ ($p < 0,01$), что соответствовало процентной площади сосудов $(5,44 \pm 0,05)\%$ и $(6,43 \pm 0,18)\%$ соответственно ($p < 0,01$). Значение F-круга (нерегулярность микрососудов) в группе с септатными матками составило $(0,629 \pm 0,006)$ по сравнению с $(0,637 \pm 0,017)$ для контрольной группы ($p < 0,05$).

Кроме того, сравнение значение F-формы (деформация микрососудов) между группой с перегородками матки и контрольной группой также выявило статистически значимую разницу - $(0,532 \pm 0,005)$ против $(0,569 \pm 0,016)$ ($p < 0,04$). Авторы делают вывод, что площадь кровеносных сосудов перегородки матки значимо меньше, чем в нормальной матке, при этом наблюдается их аномальная морфология. **Вывод.** Недостаточная васкуляризация перегородки матки может быть фактором нарушений процессов имплантации и плацентации и приводить к репродуктивным нарушениям у женщин.

Ключевые слова: септатна матка, репродуктивні порушення, перегородка, міометрій, микрососуди, імуногістохімія, CD34.

Реферат. Євсєєва О. А., Гладчук І. З., Носенко О. М. **ОСОБЛИВОСТІ МІКРОСУДИННОЇ МЕРЕЖИ МАТКОВИХ ПЕРЕГОРОДОК У ЖІНОК З СЕПТАТНОЮ МАТКОЮ ТА РЕПРОДУКТИВНИМИ ПОРУШЕННЯМИ.** Метою проведеного дослідження стало вивчення особливостей мікросудинної мережі метропластичних зразків перегородок від жінок з септатними матками та репродуктивними порушеннями. Під спостереженням знаходилося 64 жінки репродуктивного віку з септатною маткою, яким була проведена гістерорезектоскопія, метропластика, імуногістохімічне вивчення мікросудинної мережі метропластичних зразків перегородок за допомогою визначення CD34. У якості морфологічного контролю були взяті 10 зразків тканини дна матки від жінок, які перенесли гістеректомію з приводу раку шийки матки. Загальна площа судин / поле зору в перегородках маток становила $(10\ 247,82 \pm 95,94)$ мкм², в той час як в контролі – $(12\ 155,79 \pm 347,32)$ мкм² ($p < 0,01$), що відповідало відсотковій площі судини $(5,44 \pm 0,05)$ % і $(6,43 \pm 0,18)$ % відповідно ($p < 0,01$). Значення F-кола (нерегулярність мікросудин) в групі з септатними матками становило $(0,629 \pm 0,006)$ у порівнянні з $(0,637 \pm 0,017)$ для контрольної групи ($p < 0,05$). Крім того, порівняння значення F-форми (деформація мікросудин) між групою з перегородками матки і контрольною групою також виявило статистично значиму різницю - $(0,532 \pm 0,005)$ проти $(0,569 \pm 0,016)$ ($p < 0,04$). Автори роблять висновок, що площа кровеносних судин перегородки матки значимо менша, ніж у нормальній матці, при цьому спостерігається їх аномальна морфологія. Недостатня васкуляризація перегородки матки може бути чинником порушень процесів імплантації та плацентации й приводити до репродуктивних порушень в жінок.

Ключові слова: септатна матка, репродуктивні порушення, перегородка, міометрій, мікросудини, імуногістохімія, CD34.

У жінок внутрішньоутробний розвиток матки починається на 4-5-ому тижні вагітності з появи парамезонефричних проток. В середині передплодового періоду відбувається з'єднання каудальних відділів парамезонефричних проток у ділянці задньої стінки сечостатевої пазухи з утворенням мезенхімної перегородки між ними (передплоди 37,0 мм тім'яно-куприкової довжини) та її розсмоктування у передплодів 40,0 мм тім'яно-куприкової довжини. Злиття двох Мюллерових проток на 10-му тижні вагітності приводить до формування порожнини матки. Злиття починається в середній частині сполученої області і поширюється каудально та кефалічно. До 20-го тижня вагітності у жінок завершується формування типової людської матки в результаті клітинної проліферації у верхній частині вихідної матки і розчинення клітин в нижній частині [2, 8].

Таким чином, злиття мюллерових проток, які розвиваються в єдиний репродуктивний тракт у людини, індукується на трьох різних ембріональних рівнях протягом трьох різних періодів часу. Ці стадії внутрішньоутробного розвитку є критичними щодо становлення похідних парамезонефричних проток – маткових труб, матки та верхньої частини піхви, у тому числі щодо формування вроджених вад розвитку.

Частоту вроджених вад розвитку матки важко визначити в загальній популяції, оскільки більшість постраждалих жінок не відчувають репродуктивних проблем. Існують дані, що частота захворювання становить 1 або 2 на 1 000 жінок і досягає 15 на 1 000 жінок. Деякі дослідження повідомляють за 12 % захворюваності [13].

Згідно адаптованій системі класифікації вроджених вад жіночого генітального

тракту, яку розробили Європейське товариство репродукції та ембріології людини (ESHRE), Європейське товариство з гінекологічної ендоскопії (ESGE), робоча група CONUTA (Congenital Uterine Anomalies вроджені маткові аномалії) (2013) виділяють наступні класи будови матки: U0, нормальна матка; U1, дисморфна матка; U2, септатна матка; U3, бікорпоральна матка; U4, півматка; U5, апластична матка; U6, ще не класифіковані випадки [2].

Серед цих категорій септатна матки є важливою клінічною проблемою для акушерів через її зв'язки з різними репродуктивними порушеннями, включаючи зниження фертильності, ранні рецидивні викидні, передчасні пологи, аномальні передлежання плода, затримку внутрішньоутробного росту плода [5, 7, 11].

R.C. Burchell et al. [14] ще в 1978 році висунули гіпотезу, яка пояснює поганий репродуктивний результат для жінок з септатною маткою в зв'язку з аномаліями маткових артерій. Вони припустили, що порушення кровотоку в тканини ендометрія та міометрію може привести до десинхронізації децидуалізації, неадекватної гормональної реакції і дефективної плаценталізації.

Спочатку вважалося, що перегородка матки є переважно фіброзною тканиною. Однак зразки біопсії і магнітно-резонансна томографія показують, що вона складається в основному з м'язових волокон і в меншій мірі зі сполучної тканини [8]. Тому цікавою є оцінка васкуляризації тканини перегородки в септатній матці. Роботи щодо морфометричної оцінки мікросудинної мережі в перегородці матки поодинокі.

Метою проведеного дослідження стало вивчення особливостей мікросудинної мережі метрорепродуктивних зразків перегородок від жінок з септатними матками та репродуктивними порушеннями.

Матеріал і методи

Під спостереженням знаходилося 64 жінки репродуктивного віку групи I з септатною маткою, яким була проведена гістерорезектоскопія і метрорепродуктивна пластика за стандартними методиками. Середній вік обстежених хворих склав $(30,50 \pm 0,21, p > 0,05)$ років. Безпліддя спостерігалось у 30 (46,88 %) пацієнток, тривалість його дорівнювала $(6,33 \pm 0,30)$ років. У 15 (50,00 %) жінок воно було первинним і у 15 (50,00 %) – вторинним. Викидні в анамнезі були зареєстровані у 43 (67,19 %) жінок ($p < 0,01$) і рецидивуючі втрати вагітності мали 34 (53,13 %) особи ($p < 0,01$). Індекс маси тіла у обстежених дорівнював $(21,65 \pm 0,36)$ кг/м² ($p > 0,05$). Перегородка в матці у 53 (82,81 %) жінок була неповною (клас Vb) і у 11 (17,19 %) повною (клас Va). Кількість попередніх вагітностей у групі I дорівнювала $(1,69 \pm 0,15, p < 0,01)$, пологів – $(0,16 \pm 0,05, p < 0,01)$, абортів – $(0,16 \pm 0,05, p > 0,05)$, викиднів – $(1,38 \pm 0,14, p < 0,01)$, ектопічних вагітностей в анамнезі не було.

У якості морфологічного контролю були взяті 10 зразків тканини дна матки від жінок групи K, які перенесли гістеректомію з приводу раку шийки матки. Середній вік обстежених жінок групи K склав $(30,30 \pm 0,90)$ років, індекс маси тіла – $(22,02 \pm 0,61)$ кг/м². Кількість попередніх вагітностей дорівнювала $(2,30 \pm 0,32)$, пологів – $(1,90 \pm 0,19)$, абортів – $(0,16 \pm 0,05)$, викиднів і ектопічних вагітностей в анамнезі не було. Серед прооперованих пацієнток групи K у 4 випадках за даними гістологічного дослідження була передінвазивна карцинома шийки матки (Tis), у 5 жінок – стадія T1, у 1 особи – стадія T2a. Клінічна стадія раку шийки матки була виставлена за класифікацією TNM. Всі пацієнтки дали інформовану письмову згоду. Дослідження було схвалено комісією з біоетики Одеського національного медичного університету.

Усі зразки тканин фіксували в 10%-вому забуференому формаліні і заливали в парафін. Блоки тканини були розрізані (4 мкм), і зрізи розміщені на предметні скельця. Для подальшого імуногістохімічного (ІГХ) дослідження зрізи тканин після депарафінізації в ксилолі і дегідратації в градуйованому етанолі піддавалися впливу 3% перекису водню протягом 15 хв. Після промивання фізіологічним розчином з фосфатним буфером зрізи інкубували в 10%-вій нормальній бичачій сироватці протягом 5 хв. з подальшою інкубацією у вологій камері при кімнатній температурі з первинними мишачими моноклональними антитілами (MAT) проти CD34 (QBEnd / 10; титр 1:25, DakoCytomation, Данія) на одну ніч. В якості другого антитіла використовували біотинільований антимишиний і антикрічачий імуноглобулін (набір Dako LSAB; Данія) і авидин, мічений пероксидазою (Dako, Данія). Для

хромогену як субстрат використовували діамінобензідин (Дако, Данія). Зрізи контрастували гематоксилином.

Імунозабарвлені зрізи переглядали за допомогою світлової мікроскопії при малому збільшенні (об'єтив $\times 8$), а комп'ютерний аналіз зображень виконували з використанням цифрової камери і системи аналізу зображень KS400 (Carl Zeiss) з наступним зображенням параметри аналізу: кількість судин, площа, максимальний діаметр, мінімальний діаметр, відсоток площі. Для аналізу морфології мікросудин були визначені параметри F-кола ($4 \times \text{площа} / \pi \times \text{максимальний діаметр}^2$) і F-форми (мінімальний діаметр / максимальний діаметр) [3].

Для кожного зрізу випадковим чином були обрані п'ять областей з найбільш високим вмістом судин навколо найбільшої судини. У кожній з цих п'яти областей досліджували поле зору при збільшенні об'єктива $\times 20$ (приблизно $0,19 \text{ мм}^2$) за допомогою системи аналізу зображень KS400 (Carl Zeiss). Кожен пофарбований просвіт розглядали як рахункову мікросудину. Навіть якщо була видна тільки одна CD34-позитивна клітина або кластер CD34-позитивних клітин без просвіту, клітина або кластер клітин, то вони інтерпретувалися як мікросудини.

Статистичну обробку даних проводили з використанням пакету прикладних програм «Microsoft Excel 2010» (Microsoft Corporation, USA). Методи описової статистики для кількісних ознак включали оцінку середнього арифметичного (M), похибки стандартного відхилення ($\pm SE$). Для біноміальних ознак визначали абсолютну частоту (n), відносну частоту (%). Для множинних міжгрупових порівнянь використовували критерій χ^2 Пірсона з врахуванням ступеня свободи (df). Для оцінки біноміальних ознак використовували побудову таблиць 2×2 з використанням критерію χ^2 . Критичного значення рівня значущості для перевірки нульових гіпотез набувало $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

При аналізі щільності мікросудин в міометрії пацієнток групи К виявлено інтенсивне коричневе забарвлення CD34 в варіабельних кровоносних судинах. За інтенсивністю фарбування між перегородками матки та міометрієм контрольних маток не відмічали значимої різниці. Всього спостерігали 320 полів зору в області мікросудин перегородок матки і 50 полів зору в контролі (5 полів зору на пацієнтку). У маткових перегородках число судин / поле зору ($0,19 \text{ мм}^2$) становило ($155,43 \pm 1,39$) і у міометрії маток контрольної групи – ($164,22 \pm 4,69$) ($p > 0,05$). Хоча кількість судин не мала статистично значимих відмінностей у групах І і К, загальна площа судин / поле зору і відсоткова частка площі судин значимо різнилися між перегородками і міометрієм контрольних маток ($p < 0,05$). Загальна площа судин / поле зору в перегородках маток становила ($10\ 247,82 \pm 95,94$) мкм^2 , в той час як в контролі – ($12\ 155,79 \pm 347,32$) мкм^2 ($p < 0,01$), що відповідало відсотковій площі судини ($5,44 \pm 0,05$) % і ($6,43 \pm 0,18$) % відповідно ($p < 0,01$).

Морфологія мікросудин кількісно оцінювалася з використанням параметра F-кола ($4 \times \text{площа} / \pi \times \text{максимальний діаметр}^2$) і F-форми (мінімальний діаметр / максимальний діаметр). Усього було підраховано і досліджено 9584 мікросудини в перегородках матки і 8225 мікросудин в контролі. Площа однієї судини в перегородці матки була менше, ніж в контролі, але між двома групами не було виявлено статистично значимих відмінностей. Значення F-кола (нерегулярність мікросудин) в групі з септатними матками становило ($0,629 \pm 0,006$) у порівнянні з ($0,637 \pm 0,017$) для контрольної групи; ці значення достовірно розрізнялися ($p < 0,05$). Крім того, порівняння значення F-форми (деформація мікросудин) між групою з перегородками матки і контрольною групою також виявило статистично значиму різницю ($p < 0,04$). Значення F-форми для групи І становило ($0,532 \pm 0,005$) у порівнянні з ($0,569 \pm 0,016$) для контрольної групи.

CD34 – це сильно глікозильований трансмембранний білок, який експресується в ендотеліальних клітинах мікросудин і є молекулою міжклітинної адгезії, яка грає роль в процесі неоангіогенезу, опосередковує зв'язування ендотеліоцитів з позаклітинним матриксом базальних мембран і форменими елементами крові [1, 4]. Слугує білковим скаффолдом для приєднання специфічних гліканів, який дозволяє лейкоцитам і тромбоцитам приєднуватися до лектинів, що експресуються клітинами ендотелію. Крім того, високоглікозильований CD34 надає вуглеводні ліганди для селектинів. Сьогодні CD34

використовується у багатьох наукових дослідженнях як ключовий маркер ангиогенної та функціональної активності ендотелію [1]. В якості маркера ендотеліальних клітин антитіло до CD34 було більш чутливим і більш специфічним, ніж інші антитіла, специфічні для ендотеліальних клітин [6].

У цьому дослідженні ми використовували імунозбарвлення на CD34 для спостереження за кровоносними судинами в перегородці матки і відзначили зміни їх відносної площі, розміру і форми в порівнянні з кровоносними судинами міометрія нормальної матки. Отримані дані кількісно продемонстрували, що площа кровоносних судин перегородки матки була значно менше, ніж у нормальній матці. Цей результат може вказувати на порушення кровотоку до ендометрія. Показано, що перегородка матки має аномальну морфологію кровоносних судин. Оскільки кількість кровоносних судин істотно не зменшилася, це спостереження переконливо свідчить про те, що значне зменшення площі кровоносних судин сприяло деформації форми судин; однак механізм, відповідальний за деформацію судин, ще належить з'ясувати.

Наші дані узгоджуються з широко прийнятою теорією, згідно з якою перегородка матки складається з фіброеластичної тканини з недостатньою васкуляризацією. Ця особливість перегородки матки приводить до порушення процесів плацентації [9-11].

Порушення кровопостачання, яке виникає через деформацію кровоносних судин, може бути основною причиною поганого репродуктивного результату.

Висновки

Площа кровоносних мікросудин перегородки матки значимо менша, ніж у нормальній матці, при цьому спостерігається їх аномальна морфологія. Недостатня васкуляризація перегородки матки може бути чинником порушень процесів імплантації та плацентації й приводити до репродуктивних порушень в жінок.

Література:

1. Назаренко О.Я. Особенности гемотканевого барьера желтого тела при апоплексии яичника по данным экспрессии CD34 эндотелиоцитами и коллагена IV типа базальными мембранами / О. Я. Назаренко // Вестник проблем биологии и медицины. – 2012. – Вып. 3, Т. 1, № 94. – С. 78-82.
2. П'ятницька Т.В. Ембріотопографічні особливості розвитку похідних парамезонефричних проток / Т.В. П'ятницька // Науковий вісник Ужгородського університету, серія „Медицина”. – 2010. – № 38. – С. 47-50.
3. An improved procedure to quantify tumour vascularity using true colour image analysis. Comparison with the manual hot-spot procedure in a human melanoma xenograft model / van der Laak J.A, Westphal J.R., Schalkwijk L.J., et al. // J. Pathol. – 1998. – Vol. 184 (2). – P. 136-43.
4. Endothelial Cells as Tools to Model Tissue Microenvironment in Hypoxia-Dependent Pathologies / Majewska A, Wilkus K, Brodaczewska K, Kieda C. // Int. J. Mol. Sci. – 2021. – Vol. 7, N 22(2). – P. 520. doi: 10.3390/ijms22020520.
5. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss / ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R., Christiansen O.B., et al. // Hum. Reprod. Open. – 2018. doi: 10.1093/hropen/hoy004.
6. Extent of tumor vascularization correlates with prognosis and hematogenous metastasis in gastric carcinomas / Tanigawa N., Amaya H., Matsumura M., et al. // Cancer Res. – 1996. – Vol. 56. – P. 2671–2676.
7. Hysteroscopic metroplasty of a uterine septum for primary infertility. Interventional procedures guidance // NICE. – 2015. – P.1–8.
8. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Uterine septum: a guideline / Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine // Fertil. Steril. – 2016. – Vol. 106(3). – P. 530-40.
9. Recurrent pregnancy loss: diagnostic workup after two or three pregnancy losses? A systematic review of the literature and meta-analysis / van Dijk M.M., Kolte A.M., Limpens J., et al. // Hum. Reprod. Update. – 2020. – 26(3). – P. 356-367.
10. Reproductive outcome of a complete septate uterus after hysteroscopic metroplasty / Wang Z., An J., Su Y., et al. // J. Int. Med. Res. – 2020. – Vol. 48(3):300060519893836.

11. Septum resection versus expectant management in women with a septate uterus: an international multicentre open-label randomized controlled trial / Rikken J.F.W., Kowalik C.R., Emanuel MH, et al. // *Hum. Reprod.* – 2021. – Vol. 36(5). – P. 1260-1267.
12. The ESHRE-ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies / Grimbizis G.F., Gordts S., Di Spiezio Sardo A., et al. // *Gynecol. Surg.* – 2013. – Vol.10, N 3. – P. 199-212. doi: 10.1007/s10397-013-0800-x.
13. Valle R.F. Hysteroscopic metroplasty for the septate uterus: review and meta-analysis / R.F. Valle, G.E. Ekpo // *J. Min. Invas. Gynecol.* – 2013. – Vol. 20. P. 22–42.
14. Vascular anatomy of the human uterus and pregnancy wastage / Burchell R.C., Creed F., Rasoulpour M., Whitcomb M. // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1978. – Vol. 85. – P. 698–706. doi: 10.1111/j.1471-0528.1978.tb14950.x.

References:

1. Nazarenko OYa. Features of the hemotissue barrier of the corpus luteum in ovarian apoplexy according to the data of expression of CD34 by endothelial cells and type IV collagen by basement membranes. *Bulletin of problems of biology and medicine.* 2012;3;1(94):78-82.
2. Piatnyts'ka TV. Embryotopographic characteristics of development of the paramesonephric ducts. *Scientific Bulletin of Uzhhorod University, series "Medicine".* 2010;38:47-50.
3. van der Laak JA, Westphal JR, Schalkwijk LJ, Pahlplatz MM, Ruiten DJ, de Waal RM, et al. An improved procedure to quantify tumour vascularity using true colour image analysis. Comparison with the manual hot-spot procedure in a human melanoma xenograft model. *J Pathol.* 1998 Feb;184(2):136-43. doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(199802)184:2<136::AID-PATH970>3.0.CO;2-9.
4. Majewska A, Wilkus K, Brodaczewska K, Kieda C. Endothelial Cells as Tools to Model Tissue Microenvironment in Hypoxia-Dependent Pathologies. *Int J Mol Sci.* 2021 Jan 7;22(2):520. doi: 10.3390/ijms22020520.
5. ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open.* 2018; doi: 10.1093/hropen/hoy004.
6. Tanigawa N, Amaya H, Matsumura M, Shimomatsuya T, Horiuchi T, Muraoka R, et al. Extent of tumor vascularization correlates with prognosis and hematogenous metastasis in gastric carcinomas. *Cancer Res.* 1996 Jun 1;56(11):2671-6.
7. NICE. Guideline: Hysteroscopic metroplasty of a uterine septum for primary infertility. 2015:1–8.
8. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Uterine septum: a guideline. *Fertil Steril.* 2016 Sep 1;106(3):530-40. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.05.014.
9. van Dijk MM, Kolte AM, Limpens J, Kirk E, Quenby S, van Wely M, et al. Recurrent pregnancy loss: diagnostic workup after two or three pregnancy losses? A systematic review of the literature and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2020 Apr 15;26(3):356-367. doi: 10.1093/humupd/dmz048.
10. Wang Z, An J, Su Y, Liu C, Lin S, Zhang J, Xie X. Reproductive outcome of a complete septate uterus after hysteroscopic metroplasty. *J Int Med Res.* 2020 Mar;48(3):300060519893836. doi: 10.1177/0300060519893836.
11. Rikken JFW, Kowalik CR, Emanuel MH, Bongers MY, Spinder T, Jansen FW, et al. Septum resection versus expectant management in women with a septate uterus: an international multicentre open-label randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2021 Apr 20;36(5):1260-1267. doi: 10.1093/humrep/deab037.
12. Grimbizis GF, Gordts S, Di Spiezio Sardo A, Brucker S, De Angelis C, Gergolet M, et al. The ESHRE-ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Gynecol Surg.* 2013 Aug;10(3):199-212. doi: 10.1007/s10397-013-0800-x.
13. Valle RF, Ekpo GE. Hysteroscopic metroplasty for the septate uterus: review and meta-analysis. *J Min Invas Gynecol.* 2013 Jan-Feb;20(1):22-42. doi: 10.1016/j.jmig.2012.09.010.

14. Burchell RC, Creed F, Rasoulpour M, Whitcomb M. Vascular anatomy of the human uterus and pregnancy wastage. *Br J Obstet Gynaecol.* 1978; 85:698–706. doi: 10.1111/j.1471-0528.1978.tb14950.x.

Робота надійшла в редакцію 14.11.2021 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616-022.7 : 578.835.1 - 053.2
DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.5820242>

I. Л. Горишна, I. М. Горишний, М. I. Горишний

ВИПАДОК АТИПОВОЇ ФОРМИ ЕНТЕРОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДИТИНИ

Тернопільський національний медичний університет ім. I. Я. Горбачевського

Горишний Ігор Мирославович - ORCID ID [0000-0002-7109-4652](https://orcid.org/0000-0002-7109-4652)

Summary. Horishna I. L., Horishnyi I. M., Horishnyi M. I. **A CASE OF ATYPICAL FORM OF ENTEROVIRUS INFECTION IN A CHILD.** *I. Ya. Horbachevskiy Ternopol National Medical University, e-mail: gorishnyi@tdmu.edu.ua.* The **purpose:** to analyze the course of the atypical form of the syndrome "hand-foot-mouth" in a pre-healthy child of primary school age. **Results:** a clinical case of atypical hand-foot-and-mouth disease in previously healthy girl was analyzed. The disease had atypical course with vesiculo - bulous lesions, located mainly on buttocks, dorsal surfaces of feet, shins, knees, lesser on elbows and dorsal surfaces of hands; purpuric lesions on feet, palms and soles; minimal oral lesions; secondary Streptococcal infection. **Conclusion:** Timely hospitalization and adequate treatment of the patient led to her fast complete recovery and showed effectiveness of the prescribed therapy.

Key words: Enterovirus infections; atypical course, "hand, foot and mouth" disease;

Реферат. Горишная И. Л., Горишный И. М., Горишный М. И. **СЛУЧАЙ АТИПИЧНОЙ ФОРМЫ ЭНТЕРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У РЕБЕНКА.** *Цель:* провести анализ протекания атипической формы синдрома «рука-нога-рот» у предварительно здорового ребенка младшего школьного возраста. **Результаты:** Проанализирован случай атипичного течения синдрома «рука-нога-рот» у ранее здорового ребенка. Заболевание проявлялось атипичной везикуло – булезной сыпью, расположенной в основном на ягодицах, задней поверхности ног, колен, в небольшом количестве - на тыльной поверхности кистей и локтей и отдельными элементами в полости рта с наслоениями вторичной стрептококковой инфекции. **Вывод:** Своевременная госпитализация и адекватное лечение пациентки привели к быстрому выздоровлению и доказали эффективность проведенной терапии.

Ключевые слова: энтеровирусные инфекции, синдром «рука-нога-рот», атипичное протекание, дети.

Реферат. Горишна I. Л., Горишний I. М., Горишний М. I. **ВИПАДОК АТИПОВОЇ ФОРМИ ЕНТЕРОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДИТИНИ.** *Мета:* провести аналіз протікання атипової форми синдрому «рука-нога-рот» у попередньо здорової дитини молодшого шкільного віку. **Результати:** проаналізовано випадок атипового протікання синдрому