

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МОЗ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА ТА ГІНЕКОЛОГІЇ ІМЕНІ
АКАДЕМІКА О.М. ЛУК'ЯНОВОЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Камінський Анатолій Вячеславович

УДК 618.14-06:618.179]-039.2-053.84

ДИСЕРТАЦІЯ
БЕЗПЛІДДА У ЖІНОК В СТАНІ ПСИХОЕМОЦІЙНОЇ
ДЕЗАДАПТАЦІЇ: ПАТОГЕНЕЗ, КОРЕКЦІЯ

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ А.В. Камінський

Науковий консультант
Рожковська Наталія Миколаївна
доктор медичних наук, професор

Київ – 2018

АНОТАЦІЯ

Камінський А.В. Безпліддя у жінок в стані психоемоційної дезадаптації: патогенез, корекція. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 «Акушерство та гінекологія». – Одеський національний медичний університет МОЗ України; Державна установа «Інститут педіатрії акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної медичної академії наук України», Київ, 2018.

У дисертації наведено нове вирішення наукової проблеми, що полягає у теоретичному узагальненні результатів вивчення психосоціальних розладів у жінок з безпліддям, оптимізації умов настання вагітності і на цій основі – патогенетичному обґрунтуванні та розробці патогенетично спрямованого диференційованого відносно виявлених психосоціальних розладів комплексу прогностичних, діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

За результатами анкетування переважаюча більшість (86,3 %) жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя, які направленні на лікування методами ДРТ, мала психосоматичні розлади різного ступеня тяжкості, при цьому у 26,2 % пацієток ці розлади були вираженими. Серед жінок з вираженими психосоматичними розладами більшою була частка пацієток у віці старше 40 років (23,0 %), вищий відсоток службовців (44,3 %) та менший – робітниць (13,1 %). Висока частота негативних факторів зовнішнього середовища: куріння (47,5 %) та професійні шкідливості (36,1 %). Виявлена висока частота ко- та поліморбідності трубно-перитоніального безпліддя з іншою гінекологічною (альгодисменорея, захворювання інфекційного генезу, ендометріоз) та соматичною патологією (патологія ШКТ, ожиріння, серцево-судинна, ендокринна патологія, патологія сечовидільної системи та дихальних шляхів). Найнижча ефективність ДРТ встановлена у жінок з вираженими психоемоційними розладами (23,0 % проти 46,1 та 37,9 % пацієток без таких розладів та з невираженими порушеннями).

Основні параметри психологічного стану більшості безплідних жінок-пацієнок програм ДРТ свідчать про наявність психосоматичних порушень і характеризують їх як акцентувану, дезадаптовану особистість. Показники тривожності, лабільності, сензитивності складають 6,5; 4,2; 6,8 балів відповідно (для гармонійної особистості – менше 4 балів). У 41,2% жінок рівень тривожності перевищував 7 балів, що говорить про дезадаптивний стан, схильність до нав'язливих страхів і панічних реакцій, у 26,6 % пацієнок рівень сензитивності склав 8-9 балів, що говорить про більш виражену, невротичну структуру переживань, у 36,5% жінок рівень лабільності понад 7 балів говорить про надмірну емотивність, виражену демонстративність, прояви істероїдних рис, оцінка ригідності у 24,5 % жінок вище 7 балів вказує на інертність, тугорухливість установок, суб'єктивізм, підвищене прагнення до відстоювання своїх поглядів і принципів, критичність щодо інших думок, нестійкість до стресу; показник агресивності 24,9 % пацієнок отримав оцінку в більше 6 балів, що свідчить про впертість, свавілля, агресивну манеру самоствердження всупереч інтересам оточуючих. У пацієнок програм ДРТ відмічається підвищена підозрілість, боязкість, вразливість і чутливість до тиску навколишнього середовища, песимістичність, мінливість настрою і мотиваційна нестійкість, при нормальному прагненні до самоствердження, самовпевненості і дещо агресивному стилі міжособистісної поведінки. Такі характеристики свідчать про утруднення адаптації, невротичну структуру переживань, приводять до психосоматичних порушень та неефективності програм ДРТ.

Для жінок з безпліддям характерні порушення психологічної адаптації, що проявляється порушеннями сну (67,0 %), підвищеним рівнем стресу (47,8 %), підвищеною реактивною тривожністю (47,0 %), депресивними станами (21,7 %). Серед психогенних факторів сімейно-побутового життя усі респондентки перше місце відводили проблемі ненастання вагітності, далі по значущості йшли проблеми матеріально-побутової невлаштованості, конфлікти на роботі, однак 13,3 % пацієнок відзначає епізодичні, а 7,3 % -

систематичні конфлікти в сім'ї. Для пацієнок з безпліддям характерні порушення нейровегетативної регуляції, що підтверджено наявністю синдрому вегетативної дисфункції у 72,1 % жінок (ВШ = 8,49), при цьому найчастіше (частота вище 30 %) відмічались такі симптоми як головні болі, порушення функції шлунково-кишкового тракту, почуття невиспаності, втоми при пробудженні вранці, серцебиття, труднощі засинання. Особливо суттєву роль при безплідді відіграє інсомнія: переважна більшість (67,8 %) жінок скаржиться на ті чи інші порушення сну (ВШ = 5,19), що певною мірою обумовлено гіпомелатонією ($r = -0,53$).

У пацієнок, включених до програм ДРТ, високий рівень (24,3 %) поширеного у жінок стресору - хронічного тазового болю, серед жінок з вираженими психоемоційними розладами - 44,2 %, причому у 33,3 % з них оцінює біль як сильний, що розвивається на тлі підвищеного сприйняття стресу (38,6 балів) та високої стресової напруги (82,1 балу). Виражені психоемоційні розлади та тривалий стрес провокують ожиріння – підвищення маси тіла у 42,6 % безплідних пацієнок, індекс маси тіла яких значимо корелює з рівнем загального холестерину ($r=0,41$), ліпопротеїдів низької щільності ($r=0,51$), гіперінсулінемії натщесерце ($r=0,39$). Ожиріння у цих жінок обумовлено емоційно-орієнтованою стратегією уникнення при вирішенні життєвих проблем ($32,1 \pm 1,1$ бала) та емоціогенним прийомом їжі як реакція на стрес ($3,91 \pm 0,07$ бали), що вказує на необхідність психотерапії, орієнтованої на формування стрес-резистентності у цих пацієнок шляхом розробки проблемно-орієнтованої копінг-поведінки.

Для жінок з безпліддям та психосоматичними розладами характерні протромботичні стани, що асоціюються з антифосфоліпідним синдромом та негативно впливають на ефективність застосування допоміжних репродуктивних технологій: підвищення рівня АФА (ВШ = 2,4); зниження кількості тромбоцитів (ВШ = 3,1); зростання індексу АДФ-індукованої агрегації (ВШ = 2,8); підвищення рівня фібриногену (ВШ = 3,4), подовження АЧТЧ (ВШ = 3,1); підвищення рівня D-димеру (ВШ = 1,3); підвищення рівня

гомоцистеїну (ВШ = 2,8); наявність мінорного алелю Т поліморфного локусу С148Т гену β -fibrinogen (ВШ = 4.2).

Гормональний статус жінок з безпліддям та психосоматичними розладами характеризується дисбалансом гонадотропних та статевих гормонів, який проявляється відносною прогестероновою недостатністю, ознаками гіперестрогенемії, гіперандрогенемії та гіперпролактинемії. Такі зміни підтверджено кольпоцитологічними дослідженнями, за якими ановуляторний менструальний цикл по гіперестрогенному типу діагностовано у 62,5 % жінок з безпліддям та психосоматичними порушеннями. Дисбаланс синтезу мелатоніну та стресрегулюючих гормонів обумовлює як психосоматичні розлади, так і неуспішність застосування ДРТ-технологій.

Неефективність ДРТ у пацієток з безпліддям та психоемоційними розладами обумовлена цілою низкою факторів, дія яких посилюється внаслідок нейроендокринних порушень. Хронічне запалення органів малого тазу: наявність хронічного ендометриту у 34,4 % пацієток підтверджено позитивною імуногістохімічною реакцією на CD138+. У 37,7 % жінок виявлено підвищення маркера неефективності ДРТ – НК-цитотоксичності. Характерні морфофункціональні порушення ендометрію: у 36,1 % пацієнтів УЗ-ознаки затримки розвитку ендометрію, у 42,6 % – відсутність чіткої тришарової структури, у 39,3 % – ендометрій не відповідає фазі і дню МЦ. Ознаками порушення рецептивності ендометрія є зміни формування піноподій (розвинуті піноподії лише у 4 % зразків, переважання дрібних розмірів, мозаїчність форми) та дисбаланс стероїдних рецепторів (виражене зниження експресії рецепторів прогестерону на фоні незначного підвищення кількості рецепторів до естрогенів у стромі ендометрія). Наслідком даних змін є несприятливі умови для прикріплення та інвазії ембріону.

Встановлена низка значущих медико-соціальних та психологічних чинників неефективності лікування безпліддя в порядку зменшення значущості: вік старше 35 років (ВШ = 7,1), первинне безпліддя (ВШ = 4,0),

альгодисменорея (ВШ = 3,7), синдром вегетативної дисфункції (ВШ = 3,6), ендометріоз (ВШ = 3,1), ендокринні захворювання (ВШ = 3,1), підвищений рівень стресу (ВШ = 3,0), ожиріння (ВШ = 2,9), порушення сну (ВШ = 2,9), депресивний стан (ВШ = 2,9), що підтвердило істотне значення психосоматичних факторів, пов'язаних з безпліддям трубно-перитонеального генезу та свідчить про необхідність їх діагностики та корекції при підготовці до проведення циклів ДРТ.

Розроблений патогенетично обгрунтований диференційований відносно виявлених порушень діагностично-лікувальний комплекс для пацієнток з безпліддям та психосоматичними розладами.

Діагностичний комплекс для оцінки ризику неефективності ДРТ передбачає: збір анамнезу виявлення коморбідних станів; психологічне інтерв'ю, психодіагностика (методика ІТО Собчик, опитувальник Вейна, діагностика порушень сну Вейна, оцінка рівню стреса Холмса-Раге, депресивності шкала Бека); при порушеннях сну – рівень мелатоніну; виявлення протромботичних станів (рівень АФА, система гемостазу); цитологічна оцінка мікробіоцинозу для виявлення безсимптомного баквагінозу (критерії Ньджента); виявлення хронічного тазового болю, оцінка його інтенсивності (вербальна дескрипторська шкала, рівень сприйняття стресу SPSS, нервово-психічної напруги немчин); виявлення ожиріння (ІМТ, оцінка копінг-стратегій у стресових ситуаціях, голландський опитувальник харчової поведінки DEBQ).

Лікувально-профілактичний комплекс підвищення ефективності ДРТ: психологічне консультування, психокорекція (метод символдрами - кататимно-імагінативна психотерапія, музикотерапія, сімейна та групова терапія); дотримання гігієни сну, аутотренінг, препарати мелатоніну (регулятор сну та адаптоген); препарати аргініну (покращення кровотоку, метаболічний регулятор обмінних процесів, підвищення адаптивності); імуномодулятори (прискорення лікування запальних процесів, при підвищенні АФА); пробіотики у комплексній терапії порушень

мікробіоценозу; рослинний лікарський засіб на основі екстракту плодів прутняку звичайного при лікуванні дисгормональних розладів на фоні латентної гіперпролактинемії, альгодисменореї, хронічного тазового болю; небензодіазепинові анксиолітики Стрезам при психо вегетативних розладах, депресивних станах; ожиріння - дієтотерапія, психотерапія, орієнтована на формування стрес-резистентності шляхом розробки проблемно-орієнтованої копінг-поведінки.

Психологічний супровід пацієток програм ДРТ проводиться поетапно. Перший етап - зниження тривожності, другий - нейтралізація негативних переживань, що стосуються безпліддя і минулого досвіду лікування, третій - корекція мотивації вагітності. четвертий - досягнення психоемоційного рівноваги в період з дня перенесення ембріонів до дня діагностики вагітності.

Застосування запропонованого комплексу дозволяє покращити психічний та загальносоматичний стан, збалансувати гормональний фон, оптимізувати умови настання вагітності, що дозволяє підвищити ефективність проведення програм ДРТ з 22,5 до 37,5 %.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше встановлена частота психоемоційних порушень у жінок з трубно-перитоніальним фактором безпліддя. Доповнені теоретичні уявлення про психофізіологічні особливості стану безплідних жінок – пацієток програм ДРТ. Вперше доведено, що особистісні характеристики безплідних жінок (тривожність, істероїдність, нестійкість до стресу, агресивність) обумовлюють порушення психоемоційної адаптації (нейро-вегетативні розлади, порушення сну, підвищений рівень стресу, тривожність, депресивні стани), розвиток психосоматичної патології, створюють підґрунтя для невдач ЕКЗ.

Вперше доведена роль у неефективності лікування безпліддя різних стресасоційованих станів (хронічний тазовий біль, аліментарне ожиріння). Показано, що ожиріння у цих жінок обумовлено стратегією уникнення при вирішенні життєвих проблем та емоціогенним прийомом їжі як реакція на стрес, що вказує на необхідність психотерапії, орієнтованої на формування

стрес-резистентності у цих пацієнок шляхом розробки проблемно-орієнтованої копінг-поведінки.

Показано, що психоемоційні розлади жінок з безпліддям супроводжуються змінами гормонального статусу з дисбалансом гонадотропних та статевих гормонів, який проявляється відносною прогестероновою недостатністю, ознаками гіперестрогенемії, гіперандрогенемії та гіперпролактинемії, дисбалансом синтезу мелатоніну, стресрегулюючих гормонів, змінами рецептивності ендометрію, що обумовлює як психоемоційні розлади, так і неуспішність застосування ДРТ-технологій. Тлом для запальних гінекологічних захворювань та неефективності лікування безпліддя є бактеріальний вагіноз, що виявляється у 36,7 % цих жінок.

Доповнені існуючі теоретичні уявлення про роль психоемоційних порушень у ефективності застосування методів ДРТ. Запропоновані нові фактори неефективності лікування безпліддя: вік старше 35 років (ВШ = 7,1), первинне безпліддя (ВШ = 4,0), альгодисменорея (ВШ = 3,7), синдром вегетативної дисфункції (ВШ = 3,6), ендометріоз (ВШ = 3,1), ендокринні захворювання (ВШ = 3,1), підвищений рівень стресу (ВШ = 3,0), ожиріння (ВШ = 2,9), порушення сну (ВШ = 2,9), депресивний стан (ВШ = 2,9).

Вперше статистично підтверджено істотне значення для ефективності ДРТ психосоматичних факторів, пов'язаних з безпліддям трубно-перитонеального генезу. Вперше обґрунтовано значення поглибленої діагностики та корекції психоемоційних порушень при підготовці до проведення циклів ДРТ.

Вперше на основі комплексного обстеження жінок, пацієнок програм ДРТ, з урахуванням їх психоемоційних особливостей розроблена концепція неефективності лікування безпліддя. На тлі нейроендокринних порушень, хронічного запалення органів малого тазу, гормонального та імунологічного дисбалансу (збільшення НК-цитотоксичності) відбуваються порушення

морфофункціональних властивостей ендометрію (затримка росту, відсутність тришарової структури, невідповідність дню і фазі МЦ, порушення формування піноподій), дисбаланс стероїдних рецепторів (зниження експресії рецепторів прогестерону на фоні підвищення кількості рецепторів до естрогенів), наслідком чого є несприятливі умови для прикріплення та інвазії ембріону.

Сформульована концепція подолання безпліддя трубно-перитонеального генезу на основі патогенетично обґрунтованого, диференційованого алгоритмізованого підходу до обстеження жінки з оцінкою психоемоційного статусу та лікування на етапі підготовки до програм ДРТ з включенням методик психорелаксації та терапевтичних впливів, спрямованих на усунення виявлених порушень для забезпечення оптимальних умов для настання вагітності.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблені практичні рекомендації по використанню запропонованого комплексу методів дослідження, що дозволяє виявити фактори, які можуть мати негативний вплив на лікування безпліддя трубно-перитонеального генезу. Показано, що оцінка особливостей психо-фізіологічного статусу та психоемоційних розладів дає можливість вчасно оцінити ризик неефективності лікування безпліддя та вибрати найбільш оптимальний варіант корекції виявлених порушень.

Науково обґрунтований, розроблений і апробований діагностично-лікувальний комплекс для пацієнток з безпліддям та психоемоційними розладами, який включає обов'язкове тестування психофізичного стану, консультацію психолога, застосування ноотропних, імунорегулюючих засобів, мелатоніну, психокоригуючих методик, дозволяє покращити психічний та загальносоматичний стан, збалансувати гормональний фон, оптимізувати умови настання вагітності, що підвищує ефективність проведення програм ДРТ з 22,5 до 37,5 %.

Ключові слова: безпліддя, допоміжні репродуктивні технології, психосоціальні розлади, психоемоційний статус, фактори ризику, лікування, психокорекція.

Список публікацій здобувача

1. Лікування бактеріального вагінозу та мікст-інфекцій у жінок з фоновими процесами в епітелії шийки матки / О. М. Борис, В. В. Суменко, А. В. Камінський, І. О. Гак, І. В. Малишева // Здоровье женщины – 2011. – № 1 (57) – С. 82–90 (особистий внесок здобувача: аналіз літературних джерел, збір матеріалу, підготовка до друку).

2. Сравнительная оценка эффективности применения микронизированного прогестерона перорально, интравагинально и сублингвально в циклах вспомогательных репродуктивных технологий и в I триместре наступивших беременностей / Е. Н. Борис, А. В. Каминский, В. В. Суменко, Л. Н. Онищик, А. В. Сербенюк // Здоровье женщины. – 2015. – № 3. – С. 162–168 (особистий внесок здобувача: збір та узагальнення отриманих даних, написання статті).

3. Оптимізація підготовки пацієнтів із звичною неефективною імплантацією до наступного циклу лікування методами ДРТ / Л. В. Суслікова, К. В. Чайка, А. В. Камінський, Р. В. Жихарський, А. В. Сербенюк // Збірник наукових праць Асоціації акушерів–гінекологів України. – 2016. – Вип. 2 (38). – С. 366–371 (особистий внесок здобувача: аналіз літературних джерел, збір матеріалу, підготовка до друку).

4. Камінський А. В. Вплив хронічного стресу у пацієток програм допоміжних репродуктивних технологій на харчову та копінг-поведінку, ліпідний і вуглеводний обмін / А. В. Камінський // Вісник морської медицини. – 2017. – № 4 (75). – С. 78–83.

5. Kaminskyi A. V. Features of the reproductive setting of men and women which are patients of the programs of assisted reproductive technologies (ARTs) / Kaminskyi A. V. // Journal of Education, Health and Sport. – 2017. – #7(10). – P.214–221. eISSN 2391–8306.

6. Камінський А. В. Психосоматичні порушення у пацієток програм допоміжних репродуктивних технологій / А. В. Камінський // Збірник наукових праць Асоціації акушерів–гінекологів України. – 2017. – № 1(39). – С. 76–81.

7. Жук С. І. Синдром хронічного тазового болю у генезі стрес-індукованого безпліддя у жінок репродуктивного віку / С. І. Жук, О. А. Ночвіна, А. В. Камінський // Здоров'є жінчини. – 2014. – № 10. – С.181–184 (особистий внесок здобувача: аналіз та узагальнення отриманих результатів, формулювання висновків).

8. Жук С. І. Синдром хронічного тазового болю в генезі стрес-індукованої неплідності в жінок репродуктивного віку / С. І. Жук, О. А. Ночвіна, А. В. Камінський // Репродуктивна ендокринологія. – 2015. – № 26. – С. 12–17 (особистий внесок здобувача: аналіз та узагальнення отриманих результатів, формулювання висновків).

9. Камінський А. В. Особливості психологічного консультування безплідних жінок в циклах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) / А. В. Камінський // Вісник морської медицини. – 2017. – № 1 (74). – С. 46–50.

10. Камінський А. В. Психологічні та соціальні аспекти пацієток з безпліддям в циклах допоміжних репродуктивних технологій / А. В. Камінський // Вісник морської медицини. – 2017. – № 2 (75). – С. 73–79.

11. Камінський А. В. Особистісний профіль безплідних пацієток циклів допоміжних репродуктивних технологій / А. В. Камінський // Вісник морської медицини. – 2018. – № 1. – С. 43–49.

12. Камінський А. В. Особливості психовегетативних розладів у жінок з безпліддям / А. В. Камінський // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2018. – Вип. 30. – С. 567–577.

13. Камінський А. В. Комплексний підхід до лікування раннього токсикозу у вагітних після застосування ДРТ / А. В. Камінський, Т. В. Коломійченко, І. В. Рогава // Здоров'є жінчини. – 2018. – № 3. – С. 34–38

(особистий внесок здобувача: основна ідея, проведення досліджень, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків).

14. Камінський А. В. Психологічна адаптація та особливості синтезу мелатоніну у жінок з безпліддям різного генезу / А. В. Камінський, Т. В. Коломійченко // Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 6 (111). – С. 800–805 (особистий внесок здобувача: основна ідея, проведення досліджень, формулювання висновків).

15. Камінський А. В. Клініко-анамнестичні особливості жінок з безпліддям та психосоматичними розладами / А. В. Камінський // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – 2018. – № 1 (41). – С. 99–106.

16. Бойчук О. Г. Значення антифосфоліпідних антитіл у жінок з безпліддям та психосоматичними розладами / О. Г. Бойчук, Т. В. Коломійченко, А. В. Камінський // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – 2018. – № 2 (42). – С. 36–43 (особистий внесок здобувача: збір та узагальнення отриманих даних, статистична обробка, написання статті).

17. Kaminskyi A. V. Prothrombotic states in women with infertility and psychosomatic disorders / A. V. Kaminskyi, O. G. Boychuk, T. V. Kolomiichenko // Regulatory Mechanisms in Biosystems. – 2018. – Vol. 9 (4). – P. 546–552. (особистий внесок здобувача: збір та узагальнення отриманих даних, написання статті).

18. Камінський А. В. Гормональний фон у жінок з безпліддям та психосоматичними порушеннями / А. В. Камінський // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2018. – Т. 18, Вип. 3, № 63. – С. 62–66.

19. Каминский А. В. Медико–социальные и психо–соматические факторы неэффективности лечения бесплодия / А. В. Каминский, Т. В. Коломийченко // Репродуктивное здоровье Восточная Европа

(Белоруссия). – 2018. – Т. 8, № 5. – С. 668–674. (особистий внесок здобувача: основна ідея, аналіз результатів, написання статті)

20. Камінський А. В. Особливості вагінальної мікрофлори у жінок з безпліддям та психосоматичними порушеннями / А. В. Камінський, В. В. Суменко // *Здоровье женщины*. – 2018. – № 9. – С. 50–53. (особистий внесок здобувача: збір клінічних даних, аналіз та узагальнення отриманих результатів, формулювання висновків)

21. Терапия вагинального дисбиоза комбинированным препаратом Лименда с высокими дозами интравагинального метронидазола и миконазола у женщин с бесплодием, обратившихся для проведения циклов вспомогательных репродуктивных технологий / Е. Н. Носенко, А. В. Каминский, А. И. Сейлова, А. С. Гриценко // *Репродуктивное здоровье Восточная Европа (Белоруссия)*. – 2018. – Т. 8, № 1. – С. 47–54 (особистий внесок здобувача: збір та узагальнення отриманих даних, написання статті).

22. Kaminskyi A. V. Bioelectric activity of cerebral cortex in patients with cycles of assisted reproductive technologies / Kaminskyi A. V. // *Journal of Education, Health and Sport*. – 2018. – Vol. 8 (7). – P. 445–452. eISSN 2391–8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1332526>.

23. Камінський А. В. Вплив особистісного профілю безплідних пацієнток циклів допоміжних репродуктивних технологій на якість їх життя / А. В. Камінський // *Вісник морської медицини*. – 2018. – № 3. – С. 141–147.

24. Эффективность негормонального лечения пациенток с преждевременным истощением яичников / Е. Н. Борис, Л. Н. Онищик, Л. В. Сусликова, А. В. Каминский // *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. – К. : Поліграф плюс, 2012. – С. 47–50 (особистий внесок здобувача: збір та узагальнення отриманих даних, написання статті)

25. Сучасний підхід в лікуванні мікст – інфекції у жінок репродуктивного віку з фоновими процесами шийки матки. / О. М. Борис, І. О. Гак, Л. В. Суслікова, А. В. Камінський // *Збірник наукових праць*

Асоціації акушерів-гінекологів України. – К. : Поліграф плюс, 2012. – С. 51–54 (особистий внесок здобувача: збір та узагальнення отриманих даних, статистична обробка, написання статті).

26. Комбинированная терапия предопухоловой патологии шейки матки, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией / Е. Н. Борис, Л. В. Сусликова, В. В. Суменко, А. В. Каминский, И. А. Гак, И. В. Малышева // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К. : Поліграф плюс, 2012. – С. 55–60. (особистий внесок здобувача: збір та узагальнення отриманих даних, написання статті)

27. Консервативное лечение миомы матки, сочетанной с простой неатипической гиперплазией эндометрия / В. В. Каминский, Е. Н. Борис, И. В. Малышева, Л. В. Сусликова, А. В. Каминский // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К. : Поліграф плюс, 2012. – С. 220–222. (особистий внесок здобувача: збір та узагальнення отриманих даних, статистична обробка, написання статті).

28. Оптимизация подготовки морфофункциональной структуры эндометрия в программах ВРТ / Е. Н. Борис, Л. В. Сусликова, А. В. Каминский, Л. Н. Онищик, А. В. Сербенюк // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – 2014. – Вип. 1–2. – С. 37–41. (особистий внесок здобувача: збір та узагальнення отриманих даних, написання статті)

29. Оптимізація тактики лікування безпліддя з трубно-перитонеальним фактором перед проведенням повторного циклу ДРТ / Л. В. Суслікова, О. М. Борис, А. В. Камінський, А. В. Сербенюк // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – 2014. – Вип. 1–2. – С. 272–276. (особистий внесок здобувача: збір та узагальнення отриманих даних, статистична обробка, написання статті).

30. The role of vascular deregulation in induction of perinatal disorders among the women with high-risk inducted pregnancy / V. Kaminskiy, A. Kaminskiy, T. Kolomiichenko, O. Boychuk. // European Journal of Obstetrics

& Gynecology and Reproductive Biology. – 2016. – November 2016. – Vol. 206 . – P. e53. (особистий внесок здобувача: збір та узагальнення отриманих даних, підготовка до друку).

ANNOTATION

Kaminskyi A.V. Infertility in women in a state of psychosocial maladaptation: pathogenesis, correction. – Qualification scientific work as a manuscript. Thesis for the degree of doctor of medical sciences in specialty 14.01.01 "Obstetrics and Gynecology". – Odessa National Medical University; State institution "Institute of Pediatrics of Obstetrics and Gynecology named after academician O. M. Lukianova National Medical Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, 2018.

The dissertation presents a new solution to the scientific problem, consisting of theoretical synthesis of the results of the study of psychosocial disorders in women with infertility, optimization of the conditions of pregnancy and on this basis - pathogenetic substantiation and development of pathogenetically directed differentiated relative psychosocial disturbances of a complex of prognostic, diagnostic and therapeutic and prophylactic measures.

According to the results of the questionnaire, the majority (86.3%) of women with tubal peritoneal infertility, who aimed at treatment with ART methods, had psychosomatic disorders of varying degrees of severity, with 26.2% of patients, these disorders were severe. Among women with severe psychosomatic disorders, the proportion of patients over 40 years of age (23.0%) was higher, the highest percentage of employees (44.3%) and lower - workers (13.1%). High frequency of negative environmental factors: smoking (47.5%) and occupational hazards (36.1%). High frequency of poly-morbidity of tube-peritoneal infertility with other gynecological (algotysmenorea, infectious genesis, endometriosis) and somatic pathology (gastrointestinal tract, obesity, cardiovascular, endocrine pathology, urinary tract pathology and respiratory tract) were revealed. The lowest effectiveness of ART was found in women with severe psycho-emotional disorders

(23.0% vs. 46.1% and 37.9% of patients without such disorders and with unexpressed disorders). The main parameters of the psychological state of most infertile female patients of ART programs indicate the presence of psychosomatic disorders and characterize them as accented, de-lazvated person. Indices of anxiety, lability, sensitivity are 6.5; 4.2; 6.8 points, respectively (for a harmonious personality - less than 4 points). In 41.2% of women, the level of anxiety exceeded 7 points, indicating a maladaptive state, a tendency to obsessive fears and panic reactions, in 26.6% of patients, the level of sensitivity was 8-9 points, suggesting a more pronounced neurotic structure in 36.5% of women, the level of lability of more than 7 points suggests excessive emotion, pronounced demonstration, manifestation of hysteroid rice, an assessment of rigidity in 24.5% of women above 7 points indicates inertia, tiredness of plants, subjectivism, increased desire to defending their eyes in and principles, criticism of other thoughts, instability to stress; the rate of aggressiveness of 24.9% of patients received an assessment of more than 6 points, indicating obstinacy, arbitrariness, aggressive self-assertion, contrary to the interests of others. Patients with ART programs show increased suspicion, timidity, vulnerability and environmental sensitivity, pessimism, volatility and motivated instability, with a normal aspiration for self-affirmation, self-confidence, and a somewhat aggressive style of interpersonal behavior. Such characteristics indicate the difficulty of adaptation, the neurotic structure of experiences, lead to psychosomatic disorders and inefficiency of ART programs.

For women with infertility, violations of sleep patterns (67.0%), increased levels of stress (47.8%), increased reactive anxiety (47.0%), and depressive states (21.7%) are characteristic of disorders of psychological adaptation. Among the psychogenic factors of family and everyday life, all respondents placed the first place on the problem of pregnancy inconvenience, further on the significance of the problems of material and everyday disorder, conflicts at work, however, 13.3% of patients noted episodic, and 7.3% - systematic conflicts in seven ' her For patients with infertility, violations of neurovegetative regulation are characteristic, which is confirmed by the presence of vegetative dysfunction syndrome in 72.1%

of women (OR = 8.49), with most often (frequency above 30%) symptoms such as headaches, dysfunction of the gastrointestinal tract, feeling of non-bullying, fatigue when waking up in the morning, palpitation, difficulty falling asleep. Insomnia plays a particularly important role in infertility: the overwhelming majority (67.8%) of women complain of certain sleep disorders (OR = 5.19), which to some extent is due to hypomelatonina ($r = -0.53$). Patients included in the ART program have a high (24.3%) prevalence of women with chronic stress-related pain, among women with severe psycho-emotional disorders - 44.2%, with 33.3% of them assessing pain as severe, which develops against a background of increased perception of stress (38.6 points) and high stress stress (82.1 points). Expressions of psychoemotional disorders and prolonged stress provoke obesity - an increase in body weight in 42.6% of infertile patients whose body mass index significantly correlated with the level of total cholesterol ($r = 0.41$), low density lipoprotein ($r = 0.51$), hyperinsulinaemia on an empty stomach ($r = 0.39$). Obesity in these women is due to an emotionally-oriented strategy of avoiding life-problems (32.1 ± 1.1 points) and emotionally-friendly food intake as a response to stress (3.91 ± 0.07 points), indicating the need for psychotherapy-oriented on the formation of stress-resistance in these patients by developing problem-oriented coping behavior.

For women with infertility and psychosomatic disorders, prothrombotic conditions are associated with an antiphospholipid syndrome and adversely affect the effectiveness of the use of auxiliary reproductive technologies: an increase in the level of APA (OR = 2.4); reduction in the number of platelets (OR = 3,1); growth of the index of ADP-induced aggregation (OR = 2.8); increase in fibrinogen (OR = 3.4), prolongation of AFTCH (OR = 3.1); increase of the level of D-dimer (OR = 1,3); increase in homocysteine (OR = 2.8); the presence of the minor allele of the T polymorphic locus C148T of the β -fibrinogen gene (OR = 4.2).

The hormonal status of women with infertility and psychosomatic disorders is characterized by an imbalance of gonadotropic and sex hormones, which

manifests itself as relative progesterone deficiency, signs of hyperestrogenemia, hyperandrogenemia, and hyperprolactinemia. Such changes are confirmed by colpositological studies, in which the anovulatory menstrual cycle of the hyperestrogenic type was diagnosed in 62.5% of women with infertility and psychosomatic disorders. The imbalance in the synthesis of melatonin and stress regulating hormones causes both psychosomatic disorders and the failure to use ART technologies.

A number of significant medical-social and psychological factors of infertility treatment inferiority were established in order of decreasing significance: the age is over 35 years old (OR = 7.1), primary infertility (OR = 4.0), algostimnorea (OR = 3.7), vegetative syndrome dysfunction (OR = 3.6), endometriosis (OR = 3.1), endocrine diseases (OR = 3.1), increased stress (OR = 3.0), obesity (OR = 2.9), sleep disturbance (OR = 2.9), depression (OR = 2.9), which confirmed the essential significance of psychosomatic factors associated with infertility of tubal-peritoneal genesis and indicates the need for their diagnosis and correction during preparation for ART cycles.

A pathogenetically grounded differentiated diagnostic-therapeutic complex for detected disturbances for patients with infertility and psychosomatic disorders has been developed. The diagnostic complex for assessing the risk of inefficiency of ART involves: collecting anamnesis for the detection of comorbid states; psychological interview, psychodiagnostics (ITO Sotchik's technique, Wein questionnaire, Diagnosis of Wein's sleep disturbances, Holmes-Rage level assessment, Beck's depression); with disorders of sleep - level of melatonin; detection of prothrombotic states (AFA level, hemostasis system); cytological evaluation of microbiocinosis for the detection of asymptomatic bacquanidosis (criteria of Njenta); detection of chronic pelvic pain, assessment of its intensity (verbal descriptor scale, level of perception of stress SPSS, neuromuscular stress Nachin); Detection of obesity (BMI, estimation of coping strategies in stressful situations, Dutch food interactions questionnaire DEBQ).

Therapeutic and prophylactic complex of increasing the effectiveness of ART: psychological counseling, psychocorrection (a method of symbols-catalytic-imaging psychotherapy, music therapy, family and group therapy); observance of sleep hygiene, autotraining, melatonin preparations (sleep regulator and adaptogen); preparations L-arginine (improvement of blood flow, metabolic regulator of metabolic processes, increase of adaptability); immunomodulators (accelerated treatment of inflammatory processes, with increased APA); probiotics in complex therapy of microbiocenosis disorders; cyclodinone in the treatment of dyshormonal disorders in the background of latent hyperprolactinemia, algotysmenorrhea, chronic pelvic pain; nebenzodiazepine anxiolytics Strezam at psycho-vegetative treatments, depressive states; Obesity - diet therapy, psychotherapy, focused on the formation of stress-resistance through the development of problem-oriented coping behavior.

Psychological support for patients with ART programs is carried out in stages. The first stage is the reduction of anxiety, the second is the neutralization of negative experiences related to infertility and the past experience of treatment, the third is the correction of the motivation of pregnancy. the fourth is the achievement of a psychoemotional equilibrium in the period from the day of embryo transfer to the day of diagnosis of pregnancy.

The application of the proposed complex allows to improve the mental and general somatic state, to balance the hormonal background, to optimize the conditions of pregnancy, which allows to increase the efficiency of the ART programs from 22.5 to 37.5%.

Scientific novelty of the obtained results. For the first time, on the basis of a comprehensive examination of women in patients with ART programs taking into account their psychosomatic features, the concept of inefficiency in the treatment of infertility as a problem of maladaptation, exhaustion and failure of adaptive possibilities of the organism has been developed.

The frequency of psychosomatic disorders in women with tubal-peritoneal infertility was first established. The theoretical ideas about psychophysiological

features of the state of infertile women - patients of ART programs are supplemented. It has been proved for the first time that the personal characteristics of infertile women (anxiety, isterity, instability to stress, aggressiveness) lead to violations of psychological adaptation (neuro-vegetative disorders, sleep disturbances, increased stress, anxiety, depressive states), the development of psychosomatic pathology, create the basis for failures IVF

For the first time, the role of infertility treatment in various stressed states (chronic pelvic pain, obesity) has been proven. It has been shown that obesity in these women is due to the avoidance strategy in solving life problems and emotionally ingestion of food as a response to stress, indicating the need for psychotherapy focused on the formation of stress-resistance in these patients by developing problem-oriented coping behavior.

It was shown that psychosomatic disorders of women with infertility are accompanied by changes in hormonal status with an imbalance of gonadotropic and sex hormones, manifested by relative progesterone deficiency, signs of hyperestrogenemia, hyperandrogenemia and hyperprolactinemia, melanotine synthesis imbalance, stress regulating hormones, which causes both psychosomatic disorders and failure to use ART -technologies The background for inflammatory diseases and the inefficiency of infertility treatment is bacterial vaginosis, which is found in 36.7% of these women.

The existing theoretical ideas about the role of psychosomatic violations in the effectiveness of the use of ART methods are supplemented. The proposed new factors of infertility treatment inefficiency are: age over 35 years old (OR = 7.1), primary infertility (OR = 4.0), algostemnorea (OR = 3.7), autonomic dysfunction syndrome (OR = 3.6), endometriosis (OR = 3,1), endocrine diseases (OR = 3,1), increased stress (OR = 3,0), obesity (OR = 2,9), sleep disturbance (OR = 2,9), depression (OR = 2.9).

For the first time, the psychosomatic factors associated with infertility of tube-peritoneal genesis have been statistically substantiated for the effectiveness of

ART. For the first time, the importance of in-depth diagnosis and correction of psychosomatic disorders during preparation for ART cycles was substantiated.

The concept of overcoming infertility of tube-peritoneal genesis is formulated on the basis of pathogenetically grounded, differentiated algorithmic approach to the examination of a woman taking into account the psychosomatic status and treatment at the stage of preparation for ART programs with the inclusion of psycho-relaxation techniques and therapeutic influences aimed at elimination of the revealed violations.

The practical value of the results. Practical recommendations on the use of a set of research methods that reveal factors that may have a negative impact on the treatment of infertility of tube-peritoneal genesis have been shown. It is shown that the evaluation of psychological and physiological status and psychosomatic disorders gives an opportunity to evaluate the risk of inefficiency in infertility treatment in a timely manner and to choose the most optimal option correction for detected violations.

The scientifically substantiated, developed and tested diagnostic and medical complex for patients with infertility and psychosomatic disorders, which includes mandatory testing of the psychophysical state, psychological counseling, application of nootropic, immunoregulating agents, melatonin, psycho-correcting techniques, allows improving the mental and general somatic state, balancing hormonal Background, optimize the conditions of pregnancy, which increases the effectiveness of ART programs

Key words: infertility, auxiliary reproductive technologies, psychosocial disorder, psycho-emotional status, risk factors, treatment, psychocorrection.

List of publisher publications

1. Boris O. M. Treatment of bacterial vaginosis and mixed infections in women with background processes in the cervical epithelium / O.M. Boris, V.V. Sumenko, A.V. Kaminskyi, I.O.Gak, I. V. Malysheva // Woman's Health - 2011. - No. 1 (57) - P.82-90 (personal contribution of the applicant: analysis of literary sources, collection of material, preparation for publication).

2. Boris E.N. Comparative evaluation of the effectiveness of micronized progesterone in orally, intravaginally and sublingually in cycles of auxiliary reproductive technologies and in the first trimester of pregnant pregnancies / E. N. Boris, A. V. Kaminskyi, V. V. Sumenko, L. N. Onishchik, AV Serbenyuk // Health of a woman. - 2015. - No. 3. - P. 162-168 (personal contribution of the applicant: collection and synthesis of the data, writing of the article).

3. Suslikova LV, Chayka KV, Kaminskyi AV, Zhikharsky RV, Serbenyuk AV Optimization of preparation of patients with the usual ineffective implantation to the next cycle of treatment with ART methods // Collection of scientific works of the Association of Obstetricians-Gynecologists of Ukraine. - 2016. - Voice over 2 (38). - P.366-371 (personal contribution of the applicant: analysis of literary sources, collection of material, preparation for publication).

4. Kaminskyi AV Influence of chronic stress in patients of programs of auxiliary reproductive technologies on food and coping behavior, lipid and carbohydrate metabolism // Bulletin of Marine Medicine. - 2017 - No. 4 (75). - P.78-83.

5. Kaminskyi AV Features of the reproductive setting of men and women who are patients of programs of assisted reproductive technologies (ARTs). Journal of Education, Health and Sport. 2017; 7 (10): 214-221. eISSN 2391-8306.

6. Kaminskyi AV Psychosomatic disorders in patients of programs of auxiliary reproductive technologies // Collection of scientific works of the Association of Obstetricians-Gynecologists of Ukraine. - 2017. - No. 1 (39) .- P.76-81.

7. Zhuk S.I. Syndrome of chronic pelvic pain in the genesis of stress-induced infertility in women of reproductive age / S.I. Zhuk, O. A.Nochevin, AV Kaminskyi // Health of woman. - 2014. - № 10. - P. 181-184 (personal contribution of the applicant: analysis and synthesis of the results, formulation of conclusions).

8. Zhuk S.I. Syndrome of Chronic Pelvic Pain in the Genesis of Stress-Induced Infertility in Women of Reproductive Age / S.I. Zhuk, O.A.Nochevin, AV

Kaminskyi // Reproductive Endocrinology. - 2015. - № 26. - P. 12-17 (personal contribution of the applicant: analysis and synthesis of the results, formulation of conclusions).

9. Kaminskyi A.V. Features of psychological counseling of infertile women in auxiliary reproductive technologies cycles (DIATs) // Bulletin of Marine Medicine. - 2017 - No. 1 (74). - P.46-50.

10. Kaminskyi A.V. Psychological and social aspects of patients with infertility in cycles of auxiliary reproductive technologies // Bulletin of Marine Medicine. - 2017 - No. 2 (75). - P.73-79.

11. Kaminskyi AV Personality profile of infertile patients of cycles of auxiliary reproductive technologies // Bulletin of Marine Medicine. - 2018. - No. 1. - P.43-49.

12. Kaminskyi A.V. Peculiarities of psycho-vegetative disorders in women with infertility // Collection of scientific works of NMAPE employees named after PLShupyk. - 2018. - Issue 30. - P.567-577.

13. Kaminskyi AV, Kolomiychenko T.V., Rogava IV Comprehensive approach to the treatment of early toxicosis in pregnant women after using ART // Health of women. - 2018. - № 3. - P.34-38 (personal contribution of the applicant: the main idea, research, analysis of the results, formulation of conclusions).

14. Kaminskyi A. V. Psychological adaptation and peculiarities of melatonin synthesis in women with infants of different genesis // Zaporizhia Medical Journal. - 2018. – Vol.20, No. 6 (111). - S.800-805.

15. Kaminskyi AV Clinical and anamnestic features of women with infertility and psychosomatic disorders // Collection of scientific works of the Association of Obstetricians-Gynecologists of Ukraine. - 2018. - No. 1 (41) .- S.99-106.

16. Boychuk O.G., Kolomyychenko T.V., Kaminskyi A.V. The value of antiphospholipid antibodies in women with infertility and psychosomatic disorders // Collection of scientific works of the Association of Obstetricians-Gynecologists of Ukraine. - 2018. - № 2 (42) .- P.36-43 (personal contribution of the applicant:

collecting and summarizing the data obtained, statistical processing, writing an article).

17. Kaminskyi AV Prothrombotic conditions in women with infertility and psychosomatic disorders Kaminskyi AV, O.Boychuk O.G., Kolomiychenko T.V. // *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. - 2018. - Vol 9 (4). – P. 546–552. (personal contribution of the applicant: collection and synthesis of the data, writing of the article).

18. Kaminskyi AV Hormonal background in women with infertility and psychosomatic disorders // *Current problems of modern medicine: Herald of the Ukrainian Medical Stomatological Academy*. - 2018. - Vol. 18 (3), № 63. – C. 62–66.

19. Kaminskyi AV, Kolomiychenko T.V. Medico-social and psychosomatic factors of the inefficiency of infertility treatment // *Reproductive health Eastern Europe (Belarus)* .- 2018. - Vol 8, No. 5. – P.668-647 (personal contribution of the applicant: basic idea, analysis of the results, writing of the article)

20. Kaminskyi AV, Sumenko VV Features of vaginal microflora in women with infertility and psychosomatic disorders // *Health of women*. - 2018. - No. 9. - P.50-53. (personal contribution of the applicant: collection of clinical data, analysis and synthesis of the results, formulation of conclusions)

21. Nosenko E.N., Kaminskyi AV, Seylova AI, Gritsenko AS. Therapy of vaginal dysbiosis with the combined preparation of Limenda with high doses of intravaginal metronidazole and miconazole in women with infertility who have turned to cycles of auxiliary reproductive technologies. *Reproductive Health Eastern Europe (Belorussia)*. 2018; 1; 47-54 (personal contribution of the competitor: collection and synthesis of the received data, writing of the article).

22. Kaminskyi A.V. Bioelectric activity of cerebral cortex in patients with cycles of assisted reproductive technologies. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018; 8 (7): 445-452. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1332526>.

23. Kaminskyi AB. Influence of the personal profile of infertile patients of cycles of auxiliary reproductive technologies on the quality of their life. Herald of Marine Medicine. 2018; 3: 141-147.

24. Boris E.N., Onishchik L.N., Suslikova L.V., Kaminskyi A.V. Effectiveness of non-hormonal treatment of patients with premature ovarian exhaustion Collection of scientific papers of the Association of Obstetricians-Gynecologists of Ukraine. - K.: "Polygraph plus", 2012, 47-50

25. Boris O.M., Gak I.O., Suslikova LV, Kaminskyi A.V. A modern approach in the treatment of mixed-infection in women of reproductive age with background processes of the cervix. Collection of scientific works of the Association of Obstetricians-Gynecologists of Ukraine. - K.: "Polygraph plus", 2012. 51-54

26. Boris E.N., Suslikova L.V., Sumenk VV, Kaminskyi AV, Gak I.A., Malysheva IV. Combined therapy of pre-cancerous pathology of the cervix, associated with papillomaviral infection. Collection of scientific works of the Association of Obstetricians-Gynecologists of Ukraine. - K.: "Polygraph plus", 2012. 55-60.

27. Kaminskyi VV, Boris E.N., Malysheva IV, Suslikova LV, Kaminskyi A.V. Conservative treatment of uterine fibroids, combined with simple non-atypical endometrial hyperplasia Collection of scientific papers of the Association of Obstetricians-Gynecologists of Ukraine. - K.: "Polygraph plus", 2012. 220-222.

28. Boris E.N., Suslikova LV, Kaminskyi AV, Onishchik L.N., Serbenyuk A.V. Optimization of preparation of morphofunctional structure of endometrium in VRT programs // Collection of scientific works of the Association of Obstetricians-Gynecologists of Ukraine. - 2014. - Vip. 1-2. - p. 37-41.

29. Suslikova L.V. Optimization of the treatment of infertility treatment with the tubal-peritoneal factor before the repeated cycle of dart / L.V. Suslikova, O.M. Boris, A.V. Kaminskyi, A.V. Serbenyuk // Collection of scientific works Association of obstetricians-gynecologists of Ukraine. - 2014. - Vip. 1-2. - P. 272-276.

30. Kaminskiy V., Kaminskiy A., Kolomiichenko T., Boychuk O. The role of vascular deregulation in induction of perinatal disorders among women with high-risk induced pregnancy: The 24th EBCOG European Congress of Obstetrics and Gynecology. Torino, Italy, 19-21 May 2016European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. - 2016 - November 2016 - Vol. 206 - P. e53.

ЗМІСТ

Перелік скорочень, умовних позначень, символів, одиниць та термінів.....	30
Вступ	32
Розділ 1 Безпліддя у жінок з психоемоційними розладами (огляд літератури).....	40
1.1 Медико-соціальна значимість проблеми безпліддя в Україні.....	40
1.2 Репродуктивне здоров'я жінки, фактори, що впливають на виникнення безпліддя	43
1.3 Стрес та механізми стрес-адаптації	53
1.4 Сучасні уявлення про психосоматичні (соматоформні) розлади	61
1.5 Роль психоемоційного стану жінок при безплідді і його лікуванні.....	68
1.6 Стресасоційовані коморбідні стани при безплідді	77
Розділ 2 Матеріал та методи дослідження.....	90
Розділ 3 Клініко-анамнестичні особливості жінок з безпліддям та психоемоційними розладами	124
Розділ 4 Особливості психоемоційної адаптації жінок з безпліддям	134
4.1 Психологічні та соціальні аспекти пацієнток з безпліддям в циклах допоміжних репродуктивних технологій	134
4.2 Психосоматичні порушення у пацієнток програм допоміжних репродуктивних технологій	140
4.3 Особливості психовегетативних розладів у жінок з безпліддям	143
4.4 Особливості репродуктивних установок чоловіків і жінок при безплідді	153
4.5 Структура особистості та якість життя жінок з безпліддям	158

4.5.1 Особистісний профіль безплідних пацієнок циклів допоміжних репродуктивних технологій	158
4.5.2 Якість життя жінок з безпліддям	162
4.5.3 Вплив особистісного профілю безплідних пацієнок циклів допоміжних репродуктивних технологій на якість їх життя	168
4.6 Біоелектрична активність кори головного мозку у пацієнтів циклів допоміжних репродуктивних технологій	174
Розділ 5 Стрес-асоційовані коморбідні стани при безплідді	179
5.1 Хронічний тазовий біль	165
5.2 Вплив хронічного стресу у пацієнок програм допоміжних репродуктивних технологій на харчову та копінг-поведінку, ліпідний і вуглеводний обмін	188
Розділ 6 Протромботичні стани у жінок з безпліддям та психоемоційними розладами	195
Розділ 7 Гормональний фон у жінок з безпліддям та психоемоційними порушеннями	213
Розділ 8 Медико-соціальні та психо-соматичні фактори неефективності лікування безпліддя	221
Розділ 9 Дігностика стану репродуктивної системи на етапі підготовки до ДРТ	229
9.1 Ультразвукові та доплерометричні маркери рецептивності ендометрія.....	229
9.2 Дослідження цитотоксичності природних кілерів.....	231
9.3 Морфофункціональні особливості ендометрія	233
9.3.1 Гістологічне дослідження ендометрію	236
9.3.2 Імуногістохімічне дослідження експресії маркера плазматичних клітин – сіндекану-1 (CD138)	236
9.3.3 Стан рецепторів до статевих гормонів в ендометрії жінок з	

ТПБ запального генезу в період вікна імплантації	243
9.3.4 Особливості ендометріальних піноподій в період вікна імплантації у жінок з безпліддям	249
9.4 Особливості вагінальної мікрофлори у жінок з безпліддям та психосоматичними порушеннями	254
Розділ 10 Діагностично-лікувальний комплекс для жінок з безпліддям у стані психоемоційної дизадаптації	265
Розділ 11 Аналіз і узагальнення результатів дослідження	289
Висновки	312
Практичні рекомендації	316
Список використаних джерел	319
Додатки	349

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

ВШ	–	відношення шансів
ГЕ	–	гіперплазія ендометрія
ГнРГ	–	гонадотропін-релізінг гормон
ГПЕ	–	гіперпластичні процеси ендометрія
ДІ	–	довірчий інтервал
ДРТ	–	допоміжні репродуктивні технології
E ₂	–	17β-естрадіол
ЕКЗ	–	екстракорпоральне запліднення
ІМТ	–	індекс маси тіла
ІТО		індивідуалізований типологічний опитувальник
К	–	кортизол
ЛГ	–	лютеїнізуючий гормон
МАТ	–	моноклональні антитіла
МЦ	–	менструальний цикл
П	–	прогестерон
ПАТ	–	поліклональні антитіла
РЕ	–	рецептор естрогену
РП	–	рецептор прогестерону
СЕМ	–	сканування електронним мікроскопом
СПКЯ	–	синдром полікістозних яєчників
Т	–	тестостерон
УЗД	–	ультразвукове дослідження
ФСГ	–	фолікулостимулюючий гормон
ХТБ	–	хронічний тазовий біль
ХЕ	–	хронічний ендометрит
ЯЖ	–	якість життя
FPI	–	Freiburg Personality Inventory, Фрайбурзький особистісний

опитувальник

- CD-138 – мембранний білок, протеоглікан сіндекан-1
- PCNA – ядерний антиген проліферувальних клітин
- SF-36 – the Short Form-36, опитувальник для оцінки якості життя

ВСТУП

Актуальність теми.

У другій декаді нового тисячоліття безпліддя залишається досить поширеним глобальним станом. За визначенням ВООЗ, безпліддя – це ненастання вагітності у жінки репродуктивного віку протягом одного року регулярного статевого життя без використання контрацептивів. Безпліддя – це складна медико-соціальна проблема світового масштабу, рівень якого суттєво впливає на демографічні показники і не має тенденції до зниження. За різними оцінками, безпліддя вражає від 8 до 12 % репродуктивних пар в усьому світі, при цьому показники безпліддя значно вищі (до 30 %) в деяких регіонах світу, до яких зокрема відносять Центральну та Східну Європу [228]. Оцінки різних дослідників, соціологічних обстежень свідчать, що на різні форми безпліддя в Україні страждає 10-15 % сімей, а такий рівень відносять до прямих репродуктивних втрат [100, 142].

Причини безпліддя надзвичайно різноманітні, але найчастіше спостерігається сукупний вплив 2-5 факторів.

Зв'язок порушень репродуктивного здоров'я з розладами психоемоційної сфери відомий давно, а безпліддя відносять до психосоматичних захворювань [47, 119, 128, 129].

Зростає інтерес до значення психологічних чинників при безплідді, яке багато дослідників відносять до психосоматичних захворювань [157, 219]. Безпліддя має глибокі соціальні, економічні, психологічні та фізичні наслідки, особливо для жінок, суттєво порушуючи якість життя. Досвід безпліддя суттєво погіршує психологічне життя людини, що проявляється емоційними реакціям, психологічним стресом, почуттям втрати контролю, впливом на самооцінку, ідентичність та соціальні стосунки [100]. Депресивні симптоми зустрічаються у жінок з безпліддям вдвічі частіше ніж у жінок з дітьми. Вплив безпліддя пов'язаний з такими факторами, як депресія, соматизація та тривога [92] (Д. А. Набеева, 2014).

Накопичено певну кількість суперечливих даних щодо зв'язку психіки і порушення репродуктивної функції, проте однозначних даних про співвідношення психічного і соматичного в гінекологічній практиці не існує.

Активно розвиваються допоміжні репродуктивні технології (ДРТ), які поступово стають рутинною процедурою при вирішенні проблеми народження дитини в безплідному шлюбі. За допомогою ДРТ народилося приблизно 5 мільйонів новонароджених, що становить від 1 % до 4 % від усіх народжених серед країн по всьому світу [205]. Основним методом ДРТ є екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ). Найбільш часто ЕКЗ застосовується при непрохідності маткових труб у жінки або їх відсутності; при неясних причинах безпліддя, при зниженні загальної кількості сперматозоїдів, які порушення їх рухливості у чоловіків [39]. Однак, не дивлячись на початкові суттєві успіхи, ефективність програм ЕКЗ зупинилась на рівні 20-35 %, тобто більша частина спроб залишається невдалою, причому у деяких пацієнтів ці невдачі повторюються [78, 142, 273], що спонукає до подальшого пошуку причин та можливостей підвищення ефективності ЕКЗ [237]. Деякими дослідниками встановлено зв'язок рецидивуючих невдач ЕКЗ з психологічними факторами [173].

Для покращення організації медичної допомоги сім'ям, що страждають на безпліддя, необхідний комплексний підхід, що враховує психоемоційний стан жінки, адаптаційні можливості її організму, включає застосування адекватних методів корекції адаптаційних порушень, що в кінцевому результаті дозволить підвищити ефективність лікування безпліддя.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.
Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт УДІР НМАПО імені П. Л. Шупика і є фрагментом комплексних НДР «Відновлення репродуктивної функції безплідних пар шляхом розробки та впровадження сучасних алгоритмів в діагностиці та лікуванні жіночого та чоловічого безпліддя» (№ державної реєстрації 0114U002226), «Визначення ролі коморбідних станів в процесі формування безплідного шлюбу для

оптимізації заходів по збереженню репродуктивного, соматичного здоров'я жінок та їх потомства» (№ державної реєстрації 0117U002470).

Мета дослідження – підвищити ефективність застосування допоміжних репродуктивних технологій лікування безпліддя шляхом розробки і впровадження патогенетично спрямованого, диференційованого відносно виявлених психоемоційних розладів комплексу прогностичних, діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Завдання дослідження.

1. Встановити частоту психоемоційних розладів у жінок з безпліддям та визначити клініко-анамнестичні особливості та частоту ефективності лікування безпліддя пацієнок програм ДРТ з такими розладами.

2. Оцінити основні параметри психологічного стану безплідних жінок-пацієнок програм ДРТ, їх вплив на виникнення психоемоційних розладів та неефективність лікування безпліддя.

3. Визначити порушення та структуру психологічної адаптації у жінок з безпліддям за оцінкою стану вегетативної регуляції, наявності порушень сну, стресогенного навантаження, рівня тривожності та депресивних станів.

4. Оцінити поширеність та роль у неефективності лікування безпліддя різних стресасоційованих станів (хронічний тазовий біль, ожиріння).

5. Визначити наявність та вплив на лікування безпліддя протромботичних станів (рівень АФА, стан систему гемостазу, поліморфізми гену β -fibrinogen).

6. Оцінити роль гормональних порушень у неефективності лікування безпліддя.

7. Встановити медико-соціальні фактори неефективності лікування безпліддя.

8. Розробити патогенетично обґрунтований диференційований відносно виявлених порушень діагностично-лікувальний комплекс для пацієнок з безпліддям та психоемоційними розладами.

9. Оцінити ефективність розробленого діагностично-лікувального

комплексу для пацієнок з безпліддям та психоемоційними розладами.

Об'єкт дослідження – безпліддя у жінок з психоемоційними розладами.

Предмет дослідження – анамнестичні дані, особливості клінічного, психологічного стану, нейровегетативної регуляції, гормональний стану, стану системи гемостазу, генетичного статусу, роль досліджених чинників у ефективності ДРТ.

Методи дослідження: анамнестичні, загальноклінічні, інструментальні, біохімічні, молекулярно-генетичні, морфологічні, імуноферментні, радіоімунологічні, гістологічні, імуногістохімічні, цитологічні, мікробіологічні, скануючої електронної мікроскопії, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше встановлена частота психоемоційних порушень у жінок з трубно-перитоніальним фактором безпліддя. Доповнені теоретичні уявлення про психофізіологічні особливості стану безплідних жінок – пацієнок програм ДРТ. Вперше доведено, що особистісні характеристики безплідних жінок (тривожність, істероїдність, нестійкість до стресу, агресивність) обумовлюють порушення психоемоційної адаптації (нейро-вегетативні розлади, порушення сну, підвищений рівень стресу, тривожність, депресивні стани), розвиток психосоматичної патології, створюють підґрунтя для невдач ЕКЗ.

Вперше доведена роль у неефективності лікування безпліддя різних стресасоційованих станів (хронічний тазовий біль, аліментарне ожиріння). Показано, що ожиріння у цих жінок обумовлено стратегією уникнення при вирішенні життєвих проблем та емоціогенним прийомом їжі як реакція на стрес, що вказує на необхідність психотерапії, орієнтованої на формування стрес-резистентності у цих пацієнок шляхом розробки проблемно-орієнтованої копінг-поведінки.

Показано, що психоемоційні розлади жінок з безпліддям супроводжуються змінами гормонального статусу з дисбалансом

гонадотропних та статевих гормонів, який проявляється відносною прогестероновою недостатністю, ознаками гіперестрогенемії, гіперандрогенемії та гіперпролактинемії, дисбалансом синтезу мелатоніну, стресрегулюючих гормонів, змінами рецептивності ендометрію, що обумовлює як психоемоційні розлади, так і неуспішність застосування ДРТ-технологій. Глом для запальних гінекологічних захворювань та неефективності лікування безпліддя є бактеріальний вагіноз, що виявляється у 36,7 % цих жінок.

Доповнені існуючі теоретичні уявлення про роль психоемоційних порушень у ефективності застосування методів ДРТ. Запропоновані нові фактори неефективності лікування безпліддя: вік старше 35 років (ВШ = 7,1), первинне безпліддя (ВШ = 4,0), альгодисменорея (ВШ = 3,7), синдром вегетативної дисфункції (ВШ = 3,6), ендометріоз (ВШ = 3,1), ендокринні захворювання (ВШ = 3,1), підвищений рівень стресу (ВШ = 3,0), ожиріння (ВШ = 2,9), порушення сну (ВШ = 2,9), депресивний стан (ВШ = 2,9).

Вперше статистично підтверджено істотне значення для ефективності ДРТ психосоматичних факторів, пов'язаних з безпліддям трубно-перитонеального генезу. Вперше обгрунтовано значення поглибленої діагностики та корекції психоемоційних порушень при підготовці до проведення циклів ДРТ.

Вперше на основі комплексного обстеження жінок, пацієток програм ДРТ, з урахуванням їх психоемоційних особливостей розроблена концепція неефективності лікування безпліддя. На тлі нейроендокринних порушень, хронічного запалення органів малого тазу, гормонального та імунологічного дисбалансу (збільшення НК-цитотоксичності) відбуваються порушення морфофункціональних властивостей ендометрію (затримка росту, відсутність тришарової структури, невідповідність дню і фазі МЦ, порушення формування піноподій), дисбаланс стероїдних рецепторів (зниження експресії рецепторів прогестерону на фоні підвищення кількості рецепторів до естрогенів), наслідком чого є несприятливі умови для прикріплення та

інвазії ембріону.

Сформульована концепція подолання безпліддя трубно-перитонеального генезу на основі патогенетично обґрунтованого, диференційованого алгоритмізованого підходу до обстеження жінки з оцінкою психоемоційного статусу та лікування на етапі підготовки до програм ДРТ з включенням методик психорелаксації та терапевтичних впливів, спрямованих на усунення виявлених порушень для забезпечення оптимальних умов для настання вагітності.

Практичне значення одержаних результатів.

Розроблені практичні рекомендації по використанню запропонованого комплексу методів дослідження, що дозволяє виявити фактори, які можуть мати негативний вплив на лікування безпліддя трубно-перитонеального генезу. Показано, що оцінка особливостей психо-фізіологічного статусу та психоемоційних розладів дає можливість вчасно оцінити ризик неефективності лікування безпліддя та вибрати найбільш оптимальний варіант корекції виявлених порушень.

Науково обґрунтований, розроблений і апробований діагностично-лікувальний комплекс для пацієнок з безпліддям та психоемоційними розладами, який включає обов'язкове тестування психофізичного стану, консультацію психолога, застосування ноотропних, імунорегулюючих засобів, мелатоніну, психокоригуючих методик, дозволяє покращити психічний та загальносоматичний стан, збалансувати гормональний фон, оптимізувати умови настання вагітності, що підвищує ефективність проведення програм ДРТ з 22,5 до 37,5 %.

Впровадження результатів дослідження в практику.

Запропонований діагностично-лікувальний комплекс для пацієнок з безпліддям та психоемоційними розладами впроваджено в практику роботи відділень репродуктології Вінницької, Запорізької, Львівської, Полтавської, Тернопільської, Івано-Франківської, Харківської, Київської областей та м.Києва.

Наукові розробки та матеріали дисертації використовуються в учбовому процесі кафедри акушерства і гінекології №1 Одеського національного медичного університету МОЗ України та кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика.

Особистий внесок здобувача.

Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням. Внесок автора в отримання наукових даних є основним. Автором особисто обрано і обґрунтовано тему, визначено мету і завдання дослідження, розроблено програму роботи. Особисто комплексно обстежено 233 жінки з безпліддям та 90 фертильних жінок, що склали контрольну групу. Всі лабораторні та інструментальні дослідження виконані за участю автора. Автором теоретично обґрунтовано і розроблено діагностично-лікувальний комплекс для пацієнток з безпліддям та психоемоційними розладами, проведена перевірка його ефективності, особисто проведено статистичну обробку первинного матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів, сформульовано усі положення, висновки та практичні рекомендації роботи, підготовлено до друку наукові праці.

Апробація результатів дисертації.

Матеріали дисертаційної роботи доповідалися та обговорені на: науково-практичній конференції науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інноваційні підходи в акушерстві, гінекології та репродуктології» (Київ, 2014); науково-практичній конференції з міжнародною участю "Актуальні питання репродуктивної медицини" (Дніпропетровськ, 2015); науково-практичній конференції з міжнародною участю "Актуальні питання сучасного акушерства" (Тернопіль, 2015); науково-практичній конференції з міжнародною участю "Актуальні питання охорони материнства та дитинства в Україні", (Київ, 2015); науково-практичній конференції з міжнародною участю "Анестезіологічне забезпечення та невідкладні стани в акушерстві та гінекології" (Київ, 2015),

науково-практичній конференції «Персоніфікація сучасних принципів діагностики та лікування захворювань, обумовлених порушенням імунітету. Роль мікробіоти та пробіотиків у формуванні та підтримці імунітету (присвячена до 170-річчя українського вченого лауреата нобелівської премії І. І. Мечникова)» (Київ, 2015), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки» (Вінниця, 2016); 24th EBCOG European Congress of Obstetrics and Gynaecology (Torino, Italy, 2016), XIV з'їзді акушерів-гінекологів України «Проблемні питання акушерства, гінекології та репродуктології в сучасних умовах» (Київ, 2016), Пленум Асоціації акушерів-гінекологів України та науково–практична конференція з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія та репродуктологія: освіта, клініка, наука» (Одеса, 2017), Пленум Асоціації акушерів-гінекологів України та науково–практична конференція з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я в Україні: тенденції, досягнення, виклики та пріоритети» (до 90-річчя академіка Грищенка В.І.) (Київ, 2018).

Публікації.

За матеріалами дисертації опубліковано 30 наукових робіт, в тому числі 23 – у фахових виданнях (з них 12 – без співавторів, 4 – у провідних наукових виданнях інших держав), 1 – в збірнику наукових праць, 1 – тези в матеріалах наукових форумів.

Обсяг і структура дисертації.

Дисертація викладена на 348 сторінках тексту і складається з вступу, огляду літератури, 8 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, який включає 298 посилань і займає 30 сторінок. Робота ілюстрована 40 таблицями, 52 рисунками, які займають 13 сторінок.

Розділ 1

БЕЗПЛІДДЯ У ЖІНОК З ПСИХОЕМОЦІЙНИМИ РОЗЛАДАМИ (огляд літератури)

1.1. Медико-соціальна значимість проблеми безпліддя в Україні

У другій декаді нового тисячоліття безпліддя залишається досить поширеним глобальним станом. За визначенням ВООЗ, безпліддя – це ненастання вагітності у жінки репродуктивного віку протягом одного року регулярного статевого життя без використання контрацептивів. Безпліддя – це складна медико-соціальна проблема світового масштабу, рівень якого суттєво впливає на демографічні показники і не має тенденції до зниження. За різними оцінками, безпліддя вражає від 8 до 12% репродуктивних пар в усьому світі, при цьому показники безпліддя значно вищі (до 30%) в деяких регіонах світу, до яких зокрема відносять Центральну та Східну Європу [228].

До демографічних наслідків безпліддя відноситься загальне зниження народжуваності. При частоті безплідних шлюбів 15% і вище вплив його на демографічні показники значно перевищує сумарний вплив невиношування та перинатальних втрат [39]. На жаль, весь шлях становлення незалежності України пов'язаний з глибокою демографічною кризою, обумовленою зниженням народжуваності, постарінням населення, міграцією населення у зв'язку з нестабільною політичною та економічною ситуацією [38]. На цьому тлі проблема безпліддя набуває особливого соціального значення. За оцінками різних авторів безпліддя в Україні знаходиться приблизно на рівні 15-20 % [116, 142].

Демографічна ситуація в сучасній Україні залишається несприятливою, як в кількісному відношенні (зменшення чисельності населення і надвисока смертність при низькій народжуваності), так і в якісному (низький рівень очікуваної тривалості життя, демографічне

старіння населення, збільшення захворюваності всіх категорій населення, зокрема дітей).

Динаміка демографічних показників в Україні за оцінкою Державної служби статистики свідчить про тяжку демографічну кризу, яка характеризується депопуляцією - скороченням чисельності населення внаслідок перевищення числа смертей над числом народжень. Після досить тривалого періоду підвищення народжуваності (2002-2012 рр.), починаючи з 2013 року спостерігається її скорочення [38]. У найближчій перспективі ця тенденція збережеться, насамперед через те, що у вік дітородної активності вступатиме покоління народжених у середині та наприкінці кризових 1990-х років, коли рівень народжуваності був вкрай низьким. За прогнозами ООН, населення України за 10 років скоротиться до 36-38 млн осіб, а через 50 років знизиться до 12 мільйонної позначки [277].

Кризова соціально-економічна ситуація та військово-політична нестабільність також мають негативний вплив як на дітородну активність населення, так і на здоров'я народжених дітей. У таких умовах зростає цінність кожного народження, а збереження репродуктивного здоров'я потенційних матерів та батьків стає національним пріоритетом для відтворення людського потенціалу України.

В умовах прогнозованого подальшого зниження чисельності населення України, посилення негативної динаміки його вікової структури і зростання економічного навантаження на працездатне населення, найважливішою проблемою демографічної політики і необхідною умовою забезпечення національної безпеки країни є підвищення репродуктивного потенціалу і збереження здоров'я народжуваного покоління. Інтегральним показником стану репродуктивного здоров'я є безпліддя. Безпліддя подружньої пари, за даними численних дослідників, має явну тенденцію до зростання в більшості європейських країн. В результаті ця проблема набуває не тільки медико-біологічного, а й соціально-економічного

значення. Частота безплідних пар серед шлюбів осіб репродуктивного віку становить 12-18,0% [228].

Наукові дослідження останніх років свідчать, що соціальна значимість безплідного шлюбу проявляється в зниженні соціальної активності, працездатності населення, психологічному неблагополуччя, нестійких сімейних відносинах [213].

Розробка методу допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) підняла проблему лікування безпліддя з глухого кута традиційних підходів та дозволила досягти вагітності у значної кількості жінок, які раніше були приречені на бездітність [39].

Допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) є сучасним, високотехнологічним і найбільш дієвим засобом вирішення проблеми безпліддя, їх результативність залишається недостатньо високою і протягом останніх років становить близько 30% [142, 146]. Крім того дані методики фізично, психологічно і фінансово є високовитратними як для конкретної сім'ї, так і для держави [49].

За останні 30 років відбувся феноменальний прогрес в лікуванні безпліддя: в 1978 році народилася перша дитина після ДРТ – Луїза Браун [116]. За допомогою ДРТ народилося приблизно 5 мільйонів новонароджених, що становить від 1% до 4% від усіх народжених серед країн по всьому світу [205]. На сьогоднішній день завдяки ДРТ в світі з'явилося більше 5,4 млн. дітей – близько 1% дітей/рік в США, 0,3% дітей/рік – в Україні. За даними Національного реєстру, в Україні в рік проводиться понад 17 000 циклів [55].

Основним методом ДРТ є екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ). Найбільш часто ЕКЗ застосовується при непрохідності маткових труб у жінки або їх відсутності; при неясних причинах безпліддя, при зниженні загальної кількості сперматозоїдів, які порушення їх рухливості у чоловіків. Однак, не дивлячись на початкові суттєві успіхи, ефективність програм екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) зупинилась на рівні 20-35 %, тобто

більша частина спроб залишається невдалою, причому у деяких пацієнтів ці невдачі повторюються [273], що спонукає до подальшого пошуку причин та можливостей підвищення ефективності ЕКЗ [237]. Деякими дослідниками встановлено зв'язок рецидивуючих невдач ЕКЗ з психологічними факторами [173].

1.2. Репродуктивне здоров'я жінки, фактори, що впливають на виникнення безпліддя

Репродуктивне здоров'я - це відсутність захворювань репродуктивної системи або порушень репродуктивної функції при можливості здійснення процесів репродукції при повному фізичному, психічному і соціальному добробуті [111]. Тобто репродуктивне здоров'я є сукупністю умов, що дозволяють жінці реалізувати своє головне біологічне призначення - стати матір'ю.

Чинним законодавством України та міжнародними документами з прав людини визначено репродуктивні права кожної людини [78]. Вони базуються на визнанні основного права всіх пар та осіб вільно та відповідально вирішувати, яку кількість, в який час і з якими інтервалами вони хочуть мати здорових дітей, а також використовувати можливості досягнення найвищих стандартів репродуктивного здоров'я. Це передбачає право чоловіків і жінок бути інформованими і мати доступ до сучасних безпечних та ефективних методів планування сім'ї, до медичних послуг, що дають можливість жінкам виносити вагітність і народити здорову дитину. Кожна жінка має право на вільний репродуктивний вибір, оскільки саме вона страждає від несприятливих наслідків і ускладнень [73].

Довкілля, умови праці, соціальні аспекти життя людей, психічний стан, соматичні розлади – усе це впливає на функціональний стан репродуктивної системи як чоловіка, так і жінки. Одним із показників стану репродуктивного здоров'я є безплідність. За даними Камінського

В.В.,Юзько О.М.,Дахно Ф.В., Зукіна В.Д. (2009) [39] частоту безпліддя, що складає від 10-15% до 18-20%, можна розглядати як прямі репродуктивні втрати.

Прогресуюче погіршення репродуктивного здоров'я та демографічної ситуації в країні, дозволяють визнати проблему фертильності одним з пріоритетних медичних та соціальних напрямків державної політики. [38]. Безплідний шлюб ситуація унікальна, оскільки стосується відразу двох індивідуумів [165, 175]. Унікальність ситуації посилюється тим, що безпліддя - явище значною мірою соціальне і психологічне. У ряді країн, де висока частота безпліддя впливає на демографічні показники, проблемі надають економічне значення [150,192].

Всесвітня організація охорони здоров'я стурбована тим, що на початку ХХІ століття безпліддя може стати третім за поширеністю захворюванням після онкологічної патології і хвороб серцево-судинної системи. У 2006 році Генеральна Асамблея ООН прийняла рекомендація включити цілі з досягнення загального доступу до репродуктивного здоров'я в "П'ять цілей розвитку тисячоліття" [111].

Проблема безпліддя широко поширена у всьому світі. Багато років показник частоти безплідного шлюбу в різних регіонах світу залишається в межах 8-18% і не має тенденції до зниження. Сьогодні прийнято вважати, що безпліддям страждають більше 80 мільйонів людей в світі [228]. Так за даними Європейської асоціації репродуктологів, безплідні близько 10% подружніх пар [213], в США даний показник досягає 10-15%, тобто 6,1 млн. осіб в США мають проблеми репродуктивної функції [165]. У Сполученому Королівстві безплідні 9 % подружніх пар, тільки половина з них звертається за допомогою. У Китаї - найбільш густонаселеній країні світу - 40 млн. подружніх пар мають проблеми із зачаттям. У Японії 1 з 10 подружніх пар страждає безпліддям, що складає 1,2 млн. пар, які бажають, але нездатні мати дітей [111].

За даними офіційної статистики, частота безплідності в Україні не є високою - 2,8-3,5 на 1000 осіб жіночої статі та 0,3-0,4 – чоловічої, але соціологічні дослідження свідчать про те, що небажана безплідність стосується від 6-8 до 18-20% сімей у різних регіонах України [55].

Чинники, що викликають безпліддя, надзвичайно різноманітні. У структурі жіночого безпліддя найбільш поширеними є такі форми безпліддя [54]:

1. Трубно-перитонеальна - 50-60% (частіше розвивається після запальних захворювань матки та її придатків).
2. Ендокринна форма-30-40%.
3. Зовнішній генітальний ендометріоз - 25%.
4. Поєднані форми безпліддя становлять 20-50%.

У рамках спеціальної програми ВООЗ по репродукції людини (1987) виділено 22 фактора, здатних зумовити безпліддя жінки [111]: сексуальна дисфункція, гіперпролактинемія, органічні порушення гіпоталамо-гіпофізарної області, аменорея з підвищеним рівнем ФСГ, аменорея з нормальним рівнем естрадіолу, аменорея з пониженим рівнем естрадіолу, олігоменорея, нерегулярний менструальний цикл / ановуляція, ановуляція з регулярним циклом, вроджені аномалії розвитку статевих органів, двостороння непрохідність маткових труб, спайковий процес у малому тазі, ендометріоз, придбана патологія матки і шийки, набуті порушення прохідності маткових труб, набуті порушення яєчників, туберкульоз статевих органів, ятрогенні фактори, системні хвороби, негативний посткоїтальний тест, невстановлені причини.

Запропоновано також виділення групи хворих з «нез'ясовним» безпліддям, коли немає явних причин порушення репродуктивної системи. За класифікацією ВООЗ таке безпліддя визначається як безпліддя неясного генезу. У структурі жіночого безпліддя ця форма становить 8-10% [72].

В.І.Кулаков і співавт. (2001) [72] всі причини безпліддя поділяють на найближчі чи безпосередні, що виключають можливість настання

вагітності, або перешкоджають заплідненню або нідації заплідненої яйцеклітини і віддалені або опосередковані - причинні фактори, що викликають порушення в системі, що регулює статеву функцію. До числа віддалених причин порушень статевого розвитку деякі автори виділяють спадкові, які обумовлені змінами хромосом, а також вроджені, пов'язані з впливом антенатальних факторів [79, 97].

У останні роки у всьому відзначається зростання соматичної та гінекологічної захворюваності дівчат-підлітків, що не проходить безслідно і надалі впливає на реалізацію репродуктивної функції [14].

Деякі автори виділяють проблему так званої уявної інфертильності, або добровільної бездітності, яка тісно пов'язана з регулюванням народжуваності та профілактики вагітності [87]. За твердженням деяких авторів бездітність, яка досягається шляхом штучного переривання вагітності, стає вимушеною через розвиток хронічних запальних захворювань, спаєчних процесів, що призводять до обструктивного безпліддя. Таким чином, нерідко з чинника регулювання народжуваності аборт може перетворитися на причину зниження фертильності [228, 248].

Правильна і своєчасна діагностика інфекцій що передаються статевим шляхом важлива в загальній системі профілактики безпліддя, тому що інфікування і запальний аутоімунний процес сприяють порушенню структури і функції яєчників. Інфекції, як і аборти, можуть привести до найпоширенішої форми безпліддя - трубно-перитонеальної, що становить до 50% всіх хворих безпліддям [95]. Крім того, мікроорганізми, що знаходяться в сечостатевих органах у жінок з аномальною імунореактивністю, здатні блокувати сперматозоїди і порушувати їх пересування, призводити до утворення протисперматозоїдних антитіл [117].

У останні десятиліття відмічається збільшення кількості жінок, які бажають мати першу дитину після 30-35 років, що пояснюється низкою соціально-економічних чинників [90]. На думку більшості авторів, межі репродуктивного періоду не є межею можливості репродукції, проте

доведено, що вже наприкінці цього періоду (35-40 років) фертильність починає знижуватися. Якщо у віці до 30 років частота вагітностей на рік в популяції здорових жінок досягає 74%, то після 35 років вона знижується до 54% [152].

Причиною безпліддя можуть стати порушення з боку імунної системи [168, 174].

Поширеність діагнозу "Безпліддя" безпосередньо залежить від якості проведення медичного обстеження. Найчастіше через недосконалість системи медичного контролю, відсутність співпраці між медичними установами різних рівнів, жінка піддається неповному обстеженню і, переходячи від одного лікаря до іншого, не може домогтися остаточного, достовірного діагнозу. Різноманіття факторів, відповідальних за порушення репродуктивної функції, вимагає дотримання алгоритмів обстеження подружніх пар, що дозволить чітко визначити критерії вибору методу терапії і значно підвищити ефективність лікування безпліддя [49, 126, 160].

Розробка ефективних методів терапії жіночого безпліддя займає одне з провідних місць у сучасній гінекології, що обумовлено, з одного боку, його високою частотою, а з іншого - надзвичайною різноманітністю факторів безпліддя. Велику роль у відновленні репродуктивної функції відіграє проведення комплексної терапії, яка повинна бути послідовна і чітко обмежена за часом [226]. Терміни обстеження подружжя не повинні перевищувати 3-4 місяці, а лікування - 1,5 року з моменту звернення в клініку. При дотриманні всіх рекомендацій фахівців частота настання вагітності коливається від 10 до 89% і залежить від причин, що призводять до порушення репродуктивної функції. У 5-10% пар після проведення обстеження причину безпліддя виявити так і не вдається, що, однак, не позбавляє їх повністю можливості отримати бажане потомство - альтернативним методом служить екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ) [237].

Лікування безпліддя повинно ґрунтуватися на виборі кращого та доступного методу з урахуванням ефективності та безпечності [242]. Саме у тих ситуаціях, коли не досягнуто ефективного результату лікування, доцільним стає впровадження методів допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Так, фахівці доводять, що кумулятивна ефективність ДРТ відповідає природній фертильності і становить 25-30% за цикл. Ураховуючи стан резерву яєчників, окрім абсолютних показань до ДРТ, у першу чергу ці методи показано застосовувати у жінок віком понад 35 років [230].

За останні десятиліття допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) проробили величезний шлях, акумулюючи новітні наукові досягнення та найбільш революційні ідеї сучасної біології. При цьому загальносвітові тенденції за статистикою ДРТ та динамікою показників за минуле десятиліття в цілому єдині в різних регіонах.

За офіційними даними Центру з контролю і профілактики захворювань, США - CDC, число звернень за ДРТ в останні 10 років подвоїлось, в 2010 р. в 443 ЕКЗ-клініках США було виконано 147 тис. циклів ДРТ, що закінчилися народженням 61,5 тис. дітей. За період з 2001 по 2010 р. число проведених на рік циклів ДРТ зросло майже на 50%: з 107,5 тис. до 147 тис. Число багатоплідних вагітностей зменшилася на 15% - з 36 до 30%. Майже 1% дітей, що народжуються щороку в США, є результатом використання ДРТ [192].

При цьому важливо відзначити серйозні зміни показників ефективності репродуктивних технологій за останнє десятиліття. За даними CDC, в США за період з 2001 по 2010 р. відсоток переносів ембріонів, що закінчився народженням здорових дітей, у пацієнток до 35 років зріс в середньому з 41 до 48%, 35-37 років - з 35 до 38%, 38 - 40 років - з 25 до 28% і 41-42 років - з 15 до 17% [192]. Приблизно такі ж тенденції за статистикою ДРТ в Європі за останні 10 років опубліковані в офіційних реєстрах ESHRE [150].

Одним з серйозних завдань залишаються не тільки нарощування числа високоспеціалізованих клінік репродукції, зниження вартості процедур і підвищення їх доступності для пацієнтів, а й підвищення ефективності програм ДРТ з одночасним зниженням ризиків. Традиційно прийнято вважати, що на ефективність програм ДРТ впливає вік пари, параметри сперми і оваріального резерву, наявність поєднаної патології, обтяжений анамнез [159].

Важливим фактором успіху при лікуванні безпліддя є забезпечення наступності у діях всіх фахівців, що беруть участь в обстеженні та лікуванні жінок з безпліддям. У першу чергу це стосується гінекологів амбулаторних лікувальних установ і фахівців клінік екстракорпорального запліднення (ЕКЗ). Відсутність єдиного погляду на принципи діагностики і терапії безпліддя приводять до невиправданих затримок пацієнтів на різних етапах обстеження та лікування, збільшує стресове навантаження на пацієнтів і, в кінцевому рахунку, негативно відбивається на результатах лікувальних заходів [160, 285].

На даному етапі можливість використання допоміжних репродуктивних технологій для вирішення проблеми безпліддя вельми актуальна. Вперше ЕКЗ було успішно використано в США в 1981 році. У Китаї перша дитина "з пробірки" з'явилася в 1988 році [288]. З тих пір на світ з'явилося більше 250.000 немовлят. ЕКЗ надає парам з діагнозом безпліддя можливість мати дитину. Однак процедурі ЕКЗ піддаються близько 5% жінок, в основному з непрохідністю обох маткових труб. Слід зауважити, що метод ЕКЗ був спочатку створений для жінок, які страждають саме трубною формою безпліддя. За останні 15 років показання для ЕКЗ розширилися і стали включати безпліддя з нез'ясованої причини (ідіопатичне безпліддя), чоловіче безпліддя, а також безпліддя, пов'язане з ендометріозом і порушенням овуляції, для яких 100% ефективність ЕКЗ не доведена [239].

Внутрішньотрубна передача гамет (Gamete intrafallopian transfer - GIFT) - це процедура також дає жінці можливість завагітніти. Однак, цей метод можливий тільки при наявності у жінки хоча б однієї прохідної маткової труби, так як саме в трубу поміщаються жіночі і чоловічі статеві клітини, потім відбувається запліднення і вже запліднена яйцеклітина переміщується в порожнину матки. Тобто запліднення відбувається в природному середовищі, а не в пробірці. Внутрішньотрубна передача зиготи (Zygote intrafallopian transfer - ZIFT) відрізняється від GIFT тим, що запліднення відбувається *in vitro*, і тільки потім запліднена яйцеклітина міститься в маткову трубу, звідки мігрує в порожнину матки. Існують дані про те, що GIFT метод призводить до настання більшого числа вагітностей, ніж ЕКЗ. Не варто забувати про те, що успіх застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) залежить від віку жінки. Чим старше жінка, тим більше ймовірність переривання вагітності, що настала за допомогою ДРТ. У цьому і полягає парадокс, так як до процедури ЕКЗ вдаються в основному жінки після 30-35 років [22, 268].

За кілька останніх десятиліть відбулися суттєві зміни в соціальному житті жінок у багатьох країнах світу, що значно вплинуло на ставлення жінки до її природного покликання стати матір'ю. Відкладення народження дитини на більш пізній період життя призвело до того, що на момент, коли жінка вирішує зробити цей відповідальний крок, її можливості певною мірою обмежені. Ця проблема має соціальне підґрунтя, оскільки кількість жінок пізнього репродуктивного віку, які звертаються з приводу лікування безпліддя, становить близько 37% (половина жінки віком понад 40 років), і тенденція продовжується. Разом з тим існує ряд медичних аспектів, які ускладнюють народження дітей у пізньому репродуктивному віці, а саме: стан соматичного та гінекологічного здоров'я жінки, функціональне старіння репродуктивної системи, погана якість ооцитів, низький відсоток досягнення вагітності, проблеми виношування та народження дитини [249, 268].

Безпліддя відноситься до тих станів, які істотно впливають на психоемоційний стан людини, викликаючи стан хронічного стресу. У свою чергу, хронічний стрес може призвести до розвитку дезадаптованих [233]. Додатковими травматичними факторами при лікуванні безпліддя є сімейні, домашні, побутові труднощі, значні витрати часу на відвідування закладів охорони здоров'я, фінансові витрати [22, 90]. Однак, на жаль, недостатня увага приділяється психологічній та психосоматичній складовій безплідних шлюбів, зокрема при застосуванні ДРТ. Але, як показують спостереження клінічна практика, в якій використовується знання та розуміння психічної складової безпліддя, можуть покращити процес лікування [157]. У цьому випадку вивчення репродуктивних установок, складного психосоціального становлення особистості, сприяє розкриттю ставлення особистості до народження дитини, розв'язанню внутрішніх протиріч [106, 176, 246].

Аналіз вітчизняних та зарубіжних теорій дозволяє визначити концепцію оточення як складного соціально-психічного механізму, що складається з пізнання, афективної реакції, яка забезпечує схильність суб'єкта до сприйняття майбутніх подій і дій у певному напрямку; забезпечує стійкий, цілеспрямований характер курсу відповідної діяльності, служить метою вибіркової діяльності людини. Концепція соціальної інсталяції включає відносно стійкий аспект системи поглядів і понять, сукупність емоційних станів, які схиляють людей до певних дій. Ця концепція була вперше представлена в науковій літературі В. І. Томасом і Ф. В. Зняцьким у 1918 р., а ще раніше використовував Г. Спенсер у своїй книзі «Перші принципи» [131]. У зарубіжній психології, починаючи з 1920-х років, соціальна обстановка вивчається в рамках біхевіоризму, гештальт психології (С. Е. Аш), психоаналізу (С. Фрейд), теорії когнітивного дисонансу (Л. Фестінгер) та ін. Репродуктивне оточення є частиною соціальної обстановки [36]. Це складний соціально-психологічний механізм, що складається з комплексу поведінкових актів, суджень, оцінок і позицій людини; виражається в поведінці, емоціях, мотивах людини до

народження дітей і впливає на прийняття відповідних рішень [7, 8]. Умови формування відповідно до теорії Д. Н. Узнадзе передбачають необхідність і можливість або ситуацію для задоволення цієї потреби [13]. Більш того, на думку В. В. Бойка, формування репродуктивної обстановки впливає на норми, традиції, інтереси суспільства, а головне - на власні потреби та особистісні можливості [22]. Основою репродуктивної поведінки є потреба дітей. Поняття людини про його нащадків, дітей взагалі, дослідники у репродуктивній сфері визначають через поняття "дитинство". Таким чином, потреба у дітях як соціально-психологічного явища включає в себе елементи соціального та індивідуального плану. З одного боку, це установка батьків, що відповідає існуючому соціально-історичному типу сім'ї (велика, мала чи бездітний). Такі установки визначають ставлення до цінності та кількості дітей у родині, а також до їх освіти, що характерно для об'єктивної мотивації мати дитину. З іншого боку, це прояв дитинства, який характерний для предмета як носія вивчених соціальних норм, ставлення до дітей взагалі, суб'єктивних мотивів [11].

Нові підходи до ДРТ характеризує те, що лікування починається задовго до першої ін'єкції гормонів. Збільшується розуміння того, що на успіх в природній концепції і в програмах ДРТ суттєвий вплив має стиль життя. Поки що прекоцептуальна підготовка для пар, що почали лікування безпліддя, була спорадичною і погано структурованою. Тепер, коли стають ясно визначені негативні ефекти великої кількості факторів, зокрема психосоматичних, на якість статевих клітин, імплантацію, вагітність і стан здоров'я, виконавці програм ДРТ почали більше використовувати профілактичний підхід до оптимізації умов до концепції [47, 288].

Таким чином, стан репродуктивного здоров'я жінки обумовлений різноманітними факторами, серед яких значне місце займають наявність психоемоційних розладів, що на сьогоднішній день визнається багатьма авторами, проте конкретні механізми мало вивчені і не до кінця визначені.

1.3. Стрес та механізми стрес-адаптації

Поняття про психоемоційний стрес, як про первинну психоемоційну реакцію людини на дію стресорних факторів, що характеризується сукупністю неспецифічних, по відношенню до подразника, вегетативних і гормональних порушень, вперше було представлено і розвинено у роботах Г.Сельє [271]. При цьому вказувалось, що активація симпато-адреналових механізмів з початку розвитку психо-емоційного стресу виконує адаптивну функцію, в подальшому виникають порушення соматовегетативних функцій.

В роботах [177, 197] стрес розглядається як реакція напруження, яка виникає у вигляді неспецифічної відповіді організму на дію надзвичайних несприятливих факторів оточення. Стресорами можуть бути будь-які фактори, в тому числі і соціальні, при цьому організм відповідає розвитком загального неспецифічного синдрому, біологічна суть якого має адаптаційну направленість, яка призводить до активації цілого ряду механізмів захисту. Останні дозволяють зменшити або зовсім запобігти негативної дії стресуючих факторів на організм в цілому. У своєму перебігу стрес проходить через декілька послідовних стадій: тривоги, резистентності і виснаження, при чому внаслідок останньої може статись загибель організму. Реакція організму у відповідь на дію стресу формується за рахунок гіпофізарно-надниркових механізмів, включає активацію адренкортикотропного гормона (АКТГ) і адренкортикоїдної функції наднирників [233].

Як відомо, стрес має двояку природу. В роботах, присвячених проблемі впливу психоемоційного стресу на організм людини, основну увагу приділяли адаптаційному механізму, тоді як патогенетичні аспекти залишались мало вивченими. Хронічний психоемоційний стрес, як цілісна реакція організму, становить собою церебро-вісцеральний синдром [206], який формується в результаті сумарних тривалих негативних емоційних

станів, при чому емоційні реакції втрачають свій адаптаційний характер і викликають порушення в функціонуванні систем організму [264], зміни його ендокринних параметрів і навіть через тривалий час сприяють виникненню змін в ендокринних залозах, імунних, метаболічних реакціях і, в кінцевому результаті впливають на стан здоров'я [294]. Стрес-зумовлені патологічні стани, які об'єднуються загальними механізмами розвитку функціональних та структурних порушень сьогодні відносять до дезадаптозів – дисгармонійних розладів між фізичним, психічним та психосоціальним станом людини.

В теперішній час як методологічний принцип для вивчення психоемоційного стресу все ширше використовується підхід, який базується на теорії пристосовного ефекту, при цьому будь-яка система розглядається як саморегулююча. На основі цієї теорії сформульовано уявлення про визначальну роль конфліктної ситуації в генезі психоемоційного стресу [65]. Однак виявлення таких станів продовжує залишатися складним і трудомістким.

Проблемам фізіології хронічного психоемоційного стресу і механізмам його реакції присвячено досить широке коло досліджень, але є лише поодинокі дослідження, присвячені вивченню взаємозв'язку психоемоційного стресу з репродуктивною функцією жінки, станом фетоплацентарного комплексу і розвитком плода та новонародженого [25, 92, 155, 254].

Сучасне розуміння стресу і механізмів його дії на організм пов'язано з уявленням про взаємодію функціональних систем людини в умовах конкретної системи життєзабезпечення і характеризується складним клініко-психологічним феноменом, який є однією з основних ланок в загальному адаптаційному процесі і проявляється різним ступенем нервово-психічної або психоемоційної напруги, яка стимулює або пригнічує дію функціональних систем [16, 21]. При вивченні статевої функції очевидний

взаємозв'язок стресових факторів і виникаючих при цьому патологічних станів [24, 70].

В цьому напрямку вивчення впливу психоемоційного напруження на репродуктивне здоров'я має наукову, практичну і соціальну значимість [26, 70]. Однак до теперішнього часу дискутується питання: психоемоційний стрес є результатом чи причиною тих чи інших репродуктивних порушень. Можливо розкриття даної проблеми слід здійснювати з позиції розуміння індивідуальних реакцій адаптації організму жінки, які розглядаються, як процес, що розвивається впродовж життя і сприяє придбанню організмом стійкості до конкретних негативних факторів оточуючого середовища і таким чином формуються індивідуальні пристосовані механізми по підтриманню на певному рівні гомеостазу [34, 103].

Початковий етап адаптивної реакції виникає безпосередньо після початку дії екзогенного чи ендогенного подразника і реалізується, як правило, на основі вже сформованих фізіологічних механізмів [31, 55, 86]. Між іншим, в ряді випадків навіть при повній мобілізації своїх функціональних резервів організм не завжди забезпечує довгострокову адаптацію. Це має бути справедливо при лікуванні безпліддя, яке проходить на тлі постійної зміни функціональних навантажень систем і механізмів, які забезпечують адаптацію [84].

Клінічні аспекти впливу психоемоційного стресу на репродуктивну функцію вивчено мало. Психоемоційне напруження в стресових ситуаціях може впливати на ефективність лікування безпліддя, змінювати стан нервової системи жінок [85]. Дослідження, присвячені впливу психоемоційного стресу на ефективність лікування безпліддя, нечисленні. В них показано, що позитивний наслідок може певним чином впливати не тільки тип особистості жінки, але й соціальне оточення, яке сприяє реалізації тривалого психоемоційного напруження [83, 98, 143].

Як відомо, пошкодження, які виникають внаслідок дії хронічного психоемоційного стресу, залежать, в першу чергу, від співвідношень між

стрес-реалізуючою та стрес-лімітуючими ланками нейро-гуморальної регуляції функцій організму [206].

Згідно теорії загального адаптаційного синдрому, при стресі відбувається збудження гіпофізарно-адренкортикоїдної та симпатoadреномедулярної систем. Кульмінацією стресорної реакції є підсилення біосинтезу та секреції глюкокортикоїдних гормонів кори наднирникових залоз.

Секреція кортизолу залежить від концентрації естрогенів, які збільшують стресорне вивільнення кортиколіберину, адренкортикотропний гормон (АКТГ) та кортикостероїдів. Дослідження вказують на те, що естрогени можуть моделювати гіпоталамо-гіпофізарно-адреналову систему на різних рівнях регуляції (паравентрикулярні ядра, гіпофіз, наднирник). Місцем індукованих естрогеном змін функції гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи є нейрони паравентрикулярних ядер, які містять кортиколіберин. Пролактин потенціює стероїдогенну дію АКТГ [201].

У вирішенні стресорних завдань кортикотропін-релізінг фактор, АКТГ та глюкокортикоїди наднирників взаємодіють з катехоламінами. Вказані сполуки відносять до стрес-реалізуючої ланки стрес-реагуючої системи організму [149]. Катехоламіни в організмі представлені трьома речовинами, що послідовно перетворюються одна в одну: від ДОФА в дофамін, потім в норадреналін та адреналін. За даними літературних джерел збільшення продукції катехоламінів свідчить про мобілізацію захисних сил в реалізації реакції стресового типу. Але останнім часом розглядається роль дофаміну у функціонуванні гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи у зв'язку з його впливом на синтез гіпоталамічних релізінг факторів.

Однією з центральних стрес-лімітуючих систем є серотонінергічна система. Серотонін (СТ) – біогенний амін з надзвичайно широким спектром біологічної активності по відношенню до центральної і периферичної нервових систем, а також до інших органів і тканин. 2% сумарного пулу

серотоніну знаходиться в центральній нервовій системі, де він виконує функції медіатора для спеціальних серотонінергічних нейронів та модулятора дії інших нейромедіаторів [9]. Так, введення кортикостерону чи дексаметазону зменшує концентрацію серотоніну в структурах мозку [110].

Розвиток адаптаційних реакцій відбувається за участю гормонів гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи (ГГТС). Неоднозначна оцінка змін тиреоїдного статусу, які індукуються стресом, пов'язана з залежністю цих реакцій від багатьох умов і впливом тиреоїдних гормонів (ТГ) на функції практично всіх органів і систем. Система тиреоїдний релізінг-гормон (ТРГ) – тиреотропний гормон (ТТГ) приймає участь в реакції на стрес. При неспецифічному стресі секреція ТРГ знижується. На думку дослідників, причиною порушень тиреотропної секреції є порушення співвідношення норадреналіну, серотоніну та дофаміну. Так, норадреналін (через α -адренорецептори) стимулює синтез ТРГ, а дофамін та серотонін (через дофамінові та серотонінові рецептори) пригнічує синтез тиреоліберину. Модулюючий вплив на тиреотрофи гіпофіза здійснюють і інші нейро-гормональні фактори. Естрогени підвищують, а глюкокортикоїди – зменшують синтез ТТГ [70, 119, 121].

Безпліддя - це психологічний стрес і одне з найважливіших кризових явищ для жінок [24-26, 76]. Стрес внаслідок безпліддя може бути також розглянутий на межі допоміжних та копінг-ресурсів особистості [64, 103]. Крім того, діагностичні процедури і лікування безпліддя також можуть вплинути як на психосоматичне, так і сексуальне здоров'я безплідної жінки [119, 158, 173, 243].

Важливим засобом вирішення проблеми безпліддя стали допоміжні репродуктивні технології (ДРТ). Однак, процедура ДРТ є емоційним і фізичним навантаженням як для жінки, і для її партнера. Одна третина пацієнтів оцінює процедуру ДРТ як виражену стресогенну подію [243].

Такі аспекти, як гормональне лікування, забір проб крові, очікування, поки статеві клітини дозріють, пункція, очікування, чи відбудеться

запліднення, перенос ембріонів і очікування настання вагітності здатні вплинути на сутність стосунків в подружжі. Різні стадії процедури можуть надавати негативний вплив на психосоціальні функції жінки та чоловіка. Одна третина пацієнтів оцінює процедуру ДРТ як виражену стресогенну подію, інші – як помірну. Найбільш тяжким аспектом, як для жінок, так і для чоловіків, є очікування виходу перенесеного ембріона, очікування результатів програм ДРТ і неуспішні ДРТ [98,158, 173, 243]. Таким чином, проведення ДРТ може значно посилювати існуючі психологічні розлади. Стрес, індукований безпліддям та його лікуванням, може приводити до розвитку психосоматичних розладів, під якими розуміють порушення функцій органів і систем організму в походженні і перебігу яких провідна роль належить психологічним, психосоціальним і культурним факторам.

Безпліддя характеризується залученням до патологічного процесу соматоформних розладів, що значно обмежують фізичні та соціальні можливості жінки [158, 170].

Концепція якості життя (ЯЖ) привертає увагу до особистісного плану переживання ситуації хвороби пацієнтом, зокрема, до його суб'єктивного сприйняття можливості задоволення актуальних потреб і повноцінного соціального функціонування, незважаючи на пов'язані з хворобою обмеження [112]. В останні роки оцінка ЯЖ стає важливою частиною процесу обстеження гінекологічних пацієток [20], а також – потужним і в той же час чутливим інструментом контролю ефективності проведеного лікування [34, 140, 147].

Концепція ЯЖ сприяє реалізації гуманістичної парадигми, доповнюючи спосіб оцінки результатів лікування, сфокусований на продовження життя і об'єктивних клінічних показниках, мірою задоволеності хворого самопочуттям і ЯЖ [112]. Гінекологічна патологія, як правило, негативно відображається на ЯЖ і соціальному функціонуванні пацієток, проте параметри ЯЖ вкрай не часто приймаються до уваги акушерами-гінекологами, що спостерігають за динамікою розвитку

захворювання, в ході лікування або диспансерного контролю. Антропоцентризм повинен стати невід'ємною частиною їх професійної діяльності, проявом професійної позиції і ідеології [34].

Більшість авторів дотримуються точки зору, що безплідні жінки менш задоволені життям, ніж фертильні, так як їх психічне комунікативне, сексуальне і емоційне благополуччя ускладнюється [147, 240], особливо в пізній репродуктивний період, коли збільшується частка тривожно-депресивних розладів [32, 218].

ЯЖ - це широка концепція, яка комплексно включає фізичне здоров'я індивідів, психологічний стан, рівень незалежності, соціальні відносини, особисті переконання та їхні стосунки з проявами навколишнього середовища. Це визначення підкреслює думку про те, що ЯЖ є суб'єктивним, багатовимірним і включає як позитивні, так і негативні аспекти життя [112]. З огляду на це, цікавим є питання, чи викликаний незадовільною ЯЖ стрес сприяє або є наслідком безпліддя, і чи можна виявити причинно-наслідковий зв'язок [158, 182]. З іншої точки зору, враховуючи, що погіршення ЯЖ або низький рівень ЯЖ був пов'язаний з безпліддям і це може спричиняти суттєві психологічні стресові подразники [2, 7, 37, 196], тобто залишається невиясним, чи викликає безпліддя негативний емоційний стрес (так званий «дистрес», протилежний «еустресу», тобто позитивному емоційному стресу), що відображається в поганій ЯЖ, або ж погана КЖ пояснює хронічний дистрес протягом життя і, нарешті, безпліддя.

Для жінок, які колись лікувались від безпліддя і усвідомлюють проблему народжуваності, задоволеність життям є значно нижчою. Навпаки, у жінок з безпліддям, які не вважають проблемою відсутність дітей більш високий рівень задоволеності життям [147]. Як наслідок, якщо бажання завагітніти є пріоритетом, який не може бути самовільно досягнутим, це впливає на жіночу якість життя та ідентичність з

довгостроковими наслідками та значно вищими рівнями дистреса порівняно з добровільно бездітними жінками [170].

Незадоволене материнство може мати наслідки для ЯЖ, виникнення стресу, пов'язаного з подружньою життям, що також перешкоджає успішному лікуванню безпліддя [195, 196], знижує якість сімейних відносин [196], безплідні жінки частіше недооцінюють важливість сексуальної близькості в сімейному житті [209], і це узгоджується з негативним ефектом безпліддя на сексуальну дисфункцію і погану ЯЖ у жінок [223]. Така ситуація може потенційно викликати хронічний дистрес і в подальшому зменшити шанси успішного лікування безпліддя [265].

ЯЖ може бути порушеною у випадку репродуктивного захворювання, з яким жінки стикаються в період фертильності. Наприклад, синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) може бути фактором, що сприяє виникненню розладів настрою, оскільки є свідчення про те, що безплідні жінки з СПКЯ відчують високий психологічний дистрес і емоційні труднощі, а також низький рівень ЯЖ [153, 203]. Ці та інші зміни, включаючи індекс маси тіла, роботу жінки, інтервали менструального циклу та сексуальне задоволення, визначають ЯЖ у жінок з СПКЯ [203]. Супутні захворювання (наприклад, ожиріння) можуть впливати на характеристики життя і репродукцію багатьох пацієнтів, що відображається в індивідуальному сприйнятті ЯЖ [253].

Хоча вплив стресу та дистресу (що проявляється як тривога та депресія) на результати ДРТ не вважався доведеним до 2011 року [232], через чотири роки Європейське товариство репродукції та ембріології людини (ESHRE) визнало клінічну вагу стресу та ЯЖ в жіночій репродукції і спонукали до включення психологічної допомоги в клінічну практику репродуктивної медицини [194]. Фактично, кожен конкретний крок лікування ДРТ тісно пов'язаний з підвищеним рівнем дистресу.

Ця картина, здається, пов'язана з гендером [109, 209]. Під час циклу АРТ жінки демонструють нижчий рівень ЯЖ порівняно з чоловіками, а

кількість невдач ДРТ впливає більше на ЯЖ жінок, ніж на чоловіків [155, 297]. Цікаво, що більш низькі концентрації норадреналіну і кортизолу в були виявлені у жінок, чиє лікування було успішним, можна припустити, що обидва індуковані стресом біомаркери можуть негативно впливати на настання клінічної вагітності при лікуванні ЕКО [173]. Подібні висновки, за якими рівень стресу, виміряний за рівнем циркулюючого рівня пролактину і кортизолу, свідчить про те, що жінки з безпліддям мають інший профіль особистості (більша підозрілість, відчуття провини, агресивність порівняно з фертильними жінками) [243]. У зв'язку з цим статус безпліддя або його усвідомлення можуть впливати на вивільнення гормонального пролактину / кортизолу. З іншого боку, психологічний стрес може вплинути на результат лікування ЕКО, оскільки рівень тривожності у пацієнтів, які не досягають вагітності, вище, ніж у тих, хто завагітнів [258]. Крім того, жінки з успішним лікуванням мають більш низькі концентрації адреналіну при отриманні ооцитів і більш низькі концентрації адреналіну і норадреналіну в день перенесення ембріона, порівняно з жінками при неуспішному ЕКО [275].

1.4. Сучасні уявлення про психосоматичні (соматоформні) розлади

Вивченню гінекологічних аспектів безпліддя і невиношування вагітності присвячена велика кількість досліджень, однак проблема психічного стану пацієнток залишається малоосвітленою.

У далекій давнині корифеї медицини до лікування будь-якого хворого підходили з позицій єдності душі («психо-») і тіла («сома-»). Гіппократ розглядав хворобу як порушення відносин між суб'єктом і світом. Саме йому належить постулат про те, що лікувати треба не хворобу, а хворого і що лікар зобов'язаний знати, досліджувати і враховувати індивідуальні особливості пацієнта (його поведінку, мову і навіть мовчання).

Висловлюючись сучасною мовою, можна сказати, що медицина в той час була «психо-соціо-соматичною» [18].

Сам термін «психосоматика», «психосоматична медицина», спочатку введений в 1818 році німецьким психіатром І. Хейнрот [3], набув поширення саме за рахунок досліджень психоаналітиків в середині ХХ століття. Саме з того часу психосоматика закріпилася як прикладний психоаналіз в медицині, залишаючись такою до теперішнього часу. Інтерністи і психіатри все частіше звертають увагу на неясність етіології, особливості перебігу, труднощі терапії психосоматичних хвороб. Все більше робіт присвячено так званим функціональним захворювань, суперечкам про можливість існування такого діагнозу або необхідності пошуку морфологічного субстрату хвороби [62].

Провідною умовою розвитку психосоматичної патології є порушення адаптації. Адаптація є властивістю будь-якого живого організму. Однак людина - це не просто живий організм, а перш за все складна біосоціальна система. Тому при розгляді проблем адаптації людини доцільно виділити три функціональних рівня: фізіологічний, психічний і соціальний. Вирішальну роль в процесі підтримки адекватних відносин у системі «індивідуум - середовище», в ході якого можуть змінюватися всі параметри системи, відіграє психічна адаптація.

Психосоматичні розлади мають високу поширеність серед населення, і особливо у високорозвинених країнах. Частота психосоматичних розладів коливається від 15 до 60% серед населення, а серед пацієнтів первинної практики - від 30 до 70%. Статистика показує, що 1/3 хворих, які отримують медичну допомогу, первинно страждають від емоційних розладів. Серед контингенту багатопрофільних лікарень психосоматичні розлади були виявлені в 53,6% випадків [94]. В останні 25-30 років відзначається різке збільшення чисельності хворих з психосоматичної патологією.

У розвитку практично всіх захворювань беруть участь психогенні компоненти. Емоційні переживання впливають на морфологічні структури через вегетативну нервову систему, гормональну та імунну системи. Оскільки ці регуляторні системи тісно взаємопов'язані на рівні молекулярної взаємодії, то можна говорити про єдину нейро-ендокринологічно-імунну суперсистему, яка визначає морфофункціональний стан самого організму і всіх його систем [96].

Хронічну психосоматичну патологію можна розділити на [18, 43]:

- соматоформні розлади;
- психосоматичні захворювання органів і систем;
- порушення поведінки з соматичними наслідками.

Соматоформні розлади - це психогенні функціональні порушення органів, при яких не спостерігається будь-яких морфологічних або структурних порушень цих органів. Наприклад, тахікардія при нейроциркуляторній астенії може приносити нестерпні страждання і викликати страх, хоча помітних змін в структурі серця не виявляється. Однак якщо подібний стан триває протягом тривалого часу, то можуть розвинути вторинні морфологічні зміни органу [1, 21].

Про психосоматичні захворювання можна говорити, коли з'являються органічні зміни в хворому органі, не пов'язані з зовнішнім патогенним фізичним, хімічним або біологічним впливом. Психічний фактор, не завжди очевидний як для пацієнта, так і для лікаря, є пусковим і формує патогенетичні механізми, що викликають гістоморфологічні пошкодження тканин і органів. Вибір органу-мішені визначають генетичні, соматичні та соціальні фактори. У зв'язку з цим можна говорити про мультифакторну етіологію захворювання [40].

Соматична як функціональна, так і органна патологія може розвиватися внаслідок порушення адекватної фізіологічної поведінки (харчової, статевої, рухової), обумовленого особливостями характеру, психологічними проблемами, психічними розладами. Порушення харчової

поведінки (наприклад, булімія) веде до розвитку ожиріння, метаболічного синдрому, дисліпідемії, атеросклерозу, стеатозу печінки, підшлункової залози, цукрового діабету 2-го типу, подагри та ін. [43, 225]

Розвиток психосоматичної патології схематично можна представити таким чином. Розлад соціальної та екологічної адаптації індивіда (психологічна інфантильність, антропоптоз, мутагенний тиск) проявляється емоційним дистресом (високий рівень тривожності, «маскована» депресія), викликає когнітивні порушення з розвитком токсичних емоцій, зовнішньої захисної агресивності, блокування якої страхом соціального покарання веде до самоушкодження через гіперактивацію вегетативної нервової системи. Психовегетативні розлади супроводжуються внутрішнім міжсистемним десинхронизмом і проявляються соматоформні розладами. Трофічні ушкодження через симпатичну нервову систему і запуск імунної аутоагресії формують органічну соматичну патологію [10].

Жодна з розроблених раніше теорій не дозволяє вичерпно пояснити всі ланки в розвитку психосоматичних порушень. У зв'язку з цим необхідна розробка нових концепцій психосоматики. Однак парадигма психосоматичної медицини дозволяє краще розуміти причини зростання психосоматичних захворювань і розладів і на сьогоднішній день може служити надійною основою для розробки методик ефективної профілактики зростаючої захворюваності населення [3].

Спочатку соматизація розумілася як механізм захисту Еґо. Однак з плином часу це поняття почало використовуватися як теоретичний конструкт для опису психогенезу соматичних розладів. В його основу було покладено постулат про те, що генез соматичних порушень пов'язаний з перетікання психічної напруги в соматичну сферу - через вегетативну, нервову та ендокринну системи [21].

В даний час під соматоформними розладами розуміються психічні розлади, клінічні прояви яких визначаються соматичними симптомами. Це патологічні тілесні відчуття, вегетативні дисфункції і поведінка, що

відображає підвищену заклопотаність хворих станом свого соматичного здоров'я.

Не менш ніж в 50% випадків ці розлади поєднуються з іншими психопатологічними станами, в першу чергу з депресією, патологічною тривогою. Вони можуть супроводжуватися залежністю від лікарських препаратів і стресовими розладами, а також бути тісно пов'язаними з аномаліями особистості і темпераменту [18].

Об'єднання розладів, в етіології і патогенезі яких істотну роль відіграють психологічні чинники, в одну наднозологічну групу доцільно, оскільки дозволить забезпечити інтегрований розгляд соматоформних розладів незалежно від їх приналежності і фіксувати увагу лікарів на необхідності диференціації з соматичною патологією з подібною симптоматикою і дозволить виділити найбільш істотні критерії діагностики та розробити стандарти надання як медикаментозного, так і психокорекційного втручання при роботі з даним контингентом хворих [91].

Психосоматичні підходи характеризують перехід від медицини органів на користь цілісної медицини [21, 110]. Цілісний підхід дозволив сформулювати основні ланки патогенезу багатьох значущих хвороб сьогодення, які в своїй основі мають психічні, емоційні порушення.

Спочатку формула психосоматичних захворювань містила дві ланки: психічні порушення - соматичні розлади; потім доповнена проміжними ланками: кортикальні порушення - лімбико-ретикулярний комплекс - вегетативна і ендокринна системи - соматична патологія [41].

Поширений у вітчизняній медицині термін «психосоматичний розлад» в МКБ-10 не використовується через неоднозначність його визначення на різних мовах і через неоднакові психіатричні традиції. У МКБ-10 для позначення «об'єднання» фізичних і соматичних проявів з психічними розладами використовується поняття «соматоформні розлади».

Клінічна картина адаптаційних постстресових розладів різноманітна, але складається з неспецифічних психологічних, фізіологічних, і поведінкових складових, які в різних поєднаннях і співвідношеннях утворюють синдромокомплекс [40, 43].

Аналіз психофізіологічної сутності розвитку невротичних і емоційно-стресових станів свідчить про їх принципову подібність [51]. Синдромокомплекс постстресових розладів є наслідком психо-вегетативних реакцій організму у відповідь на психо-соціальний стрес, який супроводжує людину в повсякденних умовах екологічної кризи і розбалансованого способу життя (з порушенням режиму харчування, праці і відпочинку, гіподинамії), коли при взаємодії з навколишнім середовищем людина намагається реалізувати свої потреби [62].

На кожному рівні психоемоційна реакція супроводжується широким комплексом фізіологічних зрушень. Вегетативно-ендокринні (симпатико-адреналові) кореляти виявляються при будь-якому емоційному напруженні (як позитивному, так і негативному), як в період психологічної адаптації до стрес-впливу, так і при психологічній дезадаптації. При оцінці емоції як сукупності психічного компонента («емоційного переживання») і комплексу фізіологічних проявів (позначається як «вираження емоції»), вегетативні реакції, що супроводжують різні емоційні стани, є (поряд з соматичними ефектами) частою формою емоційного вираження. Психомоторні і вегетативні прояви слід розглядати у вигляді типу відповідної реакції. Однак за комплексом цих фізіологічних реакцій, незважаючи на можливість їх об'єктивної і кількісної реєстрації, не завжди можливо чітко диференціювати динаміку психологічного стану у відриві від характеру поведінкового вираження [74, 86].

На сьогоднішній день не існує єдиної загальноприйнятої теорії, яка б могла пояснити виникнення психосоматозу. Всі багаточисленні психоаналітичні моделі (конверсійна модель З. Фрейда; модель вегетативного неврозу Ф. Александера; концепція десорматизації М. Шура;

модель двошелонної лінії оборони А. Мітчерліха та ін.) не суперечать, а доповнюють одна одну.

Для пояснення цих процесів найбільш близька психоаналітична модель двошелонної лінії оборони А. Мітчерліха, згідно якої психосоматичний процес має наступні стадії (на початку психосоматичного процесу завжди виявляються стресові ситуації):

Перша стадія - спроба впоратися зі стресовою ситуацією (образою, зневагою та ін.) за допомогою психічного опрацювання: по можливості протистояти образі або з'ясуванню стосунків з особою, або за допомогою відповідної проробки – застосовуються захисні механізми, зрозуміло, ціною невротичних симптомів (наприклад, таких як нав'язливі думки). Якщо при довгому афекті не вдалося подолати безнадійну ситуацію невротичним шляхом, то настає стадія захисту — соматизація, тобто втягнення тіла в патологічний процес у формі функціонального розладу (психосоматичної реакції, наприклад, у формі функціональних панічних атак і кардіалгії), який буває настільки виражений, що часто веде до наступної стадії [86].

Психосоматичний процес. Коли втягується той чи інший внутрішній орган. За локалізацію захворювання відповідає локальна вразливість ураженого органа. Тобто, в залежності від генетичних факторів і психодинаміки індивіда, якийсь орган в нього є найбільш вразливим. Наприклад, постійні конфлікти і суперечки членів сім'ї під час харчування, взагалі, сімейна фіксація на їжі, порушують процес засвоєння їжі і ведуть до розладу в ділянці шлунка або кишківника. Виховання дитини в дусі екстремальної охайності доведене аж до афектації — порушує видільні функції організму та ін. [214, 294]

Традиційно класифікація психосоматичних розладів складається з конверсійних симптомів (зачіпають довільну моторику і органи чуття: істеричний параліч, «повзання мурашок», психогенна сліпота і глухота, блювота, больові феномени і ін.), Функціональні симптоми (порушення окремих органів або систем: ком в горлі, розлади шлунка та ін.) і

психосоматозів (зміни і патологічні порушення в органах). Так, американський психоаналітик Франц Александер ще в 1950 році виділив 7 класичних психосоматичних захворювань: гіпертонія, виразкова хвороба 12-палої кишки, неспецифічний виразковий коліт, бронхіальна астма, нейродерміт, гіпертиреоз і ревматоїдний артрит. Сьогодні можна з упевненістю стверджувати, що класифікація хвороб психосоматичного спектра значно ширше: ішемічна хвороба, тиреотоксикоз, цукровий діабет, ожиріння, радикуліт, мігрень, кишкові кольки, синдром подразненого кишечника, хронічний панкреатит, вітіліго, псоріаз і безпліддя [1, 18, 21, 41, 43].

1.5. Роль психоемоційного стану жінок при безплідді і його лікуванні

Останнім часом порушення репродуктивного здоров'я стають все більш поширеними. Це призводить до виникнення цілих напрямків в області психології та медицини, а саме перинатальної психології, психології репродуктивної сфери, репродуктивної медицини. В даний час дуже велика кількість сімей мають різноманітні проблеми із зачаттям, виношуванням і народженням дітей [97, 108].

У сучасній психології реалізація репродуктивної функції жінки розглядається як утворення домінанти материнства, при актуалізації якої здійснюється системний процес, що забезпечує необхідне функціонування всіх фізіологічних і психічних функцій для виконання цього завдання.

Наразі багато авторів відносять безпліддя до психосоматичних захворювань, яке, з іншого боку, саме є значним психотравмуючим фактором [7, 33, 37].

Одним з найважливіших аспектів патологічних станів репродуктивної системи жінки є стан центральної та вегетативної нервової системи. Порушення адаптації часто викликаються соматоформною вегетативною

дисфункцією, яка нерідко зумовлює розвиток або є основним клінічним проявом багатьох соматичних і неврологічних захворювань [33].

Веgetативно-ендокринні (симпатико-адреналові) кореляти виявляються при будь-якому емоційному напруженні (як позитивному, так і негативному), як в період психологічної адаптації до стрес-впливу, так і при психологічній дезадаптації [6].

Останнім часом зріс інтерес також до проблеми психологічних чинників при безплідді. Так, наприклад, враховується роль психічного стану безплідних пацієнок в походженні деяких форм безпліддя і при його лікуванні [67, 76].

Зокрема, відзначаються труднощі при діагностиці безпліддя «неясного» генезу, порушення емоційної та сексуальної сфер, зниження якості життя [53]. У жінок воно може бути діагностовано за умови фертильності, прохідності маткових труб, при регулярних менструальних циклах. Дехто пояснює «незрозуміле» безпліддя конфліктним дитинством, невдалими взаємовідносинами в сім'ї, боязні вагітності і материнства, страхом перед пологами і післяпологовими психозами, протиріччям між прагненням до професійної діяльності і материнством [37].

У дослідженні Т.А. Федорової були виявлені порушення в емоційній і сексуальній сферах у жінок з безпліддям. Так, у 71,4% жінок виявлено емоційна лабільність, почуття неповноцінності, самотності, зміна емоційного стану в дні перед менструацією («синдром очікування вагітності»); у 52,4% зниження або відсутність лібідо; у 61,9% - рідкість або відсутність оргазму. Автор звертає увагу саме на те, що саме безпліддя є первинною ланкою по відношенню до цих порушень. Безпліддя призводить до порушення межперсональних відносин, відчуття нестабільності сімейного стану, а повторні шлюби в групі цих пацієнок відзначалися в 5 разів частіше, ніж у контрольній [126].

За даними В.Д. Менделевича і Е.В. Макарічевої, у жінок з нез'ясовним безпліддям відзначаються риси психічного інфантилізму,

схильність до депресивних реакцій підвищена тривожність, невпевненість в собі, нестійка самооцінка [12].

А.Т. Терещіним були виявлені порушення емоційного стану у жінок з безпліддям, викликаним гіпоталамо гіпофізарної дисфункцією (92%), більше половини обстежених жінок зазнавали впливу тривалих психотравмуючих ситуацій (53,3%) і частина жінок піддавалася нетривалим стресовим ситуаціям (14%). У більшій частині досліджуваних жінок було виявлено підвищений рівень тривожності (69%) [121].

Були описані типи жінок, які страждають на безпліддя [129]:

- 1) незрілі, чутливі, перебірливі жінки, по-дитячому примхливі по відношенню до чоловіка і схильні до функціональних розладів;
- 2) агресивно-домінуючі жінки, які не визнають свою жіночність;
- 3) жінки з роллю матері, які підсвідомо відчувають, що вони не здатні скопіювати свого чоловіка в дітях і тому переносять свій материнський інстинкт на догляд за ним;
- 4) жінки, які присвятили себе кар'єрі або іншим інтересам.

Класифікація жінок, які страждають на безпліддя, заснована на ступені вираженості і стійкості їх протистояння зачаттю [128]:

1) жінки, у яких опір вагітності є досить поверховим, і безпліддя може припинитися мимовільно під впливом ентузіазму під час обстеження і на ранніх етапах лікування. Цю групу складають приблизно 35% жінок, які страждають на безпліддя;

2) жінки з більш стійкою «блокадою» зачаття. Ця «блокада» може виникнути в результаті деякої зовнішньої стресової ситуації, що відчувається як несприятлива для материнства (напружені відносини в сім'ї, т. Н. «Кар'єрне» безплідді). Певні рекомендації і зміна умов життя можуть сприяти виникненню вагітності;

3) жінки, безпліддя яких виникло в результаті глибокої і тривалої психосоматичної напруги, пов'язаної з наявністю психогенних стресів. Причинами цього можуть бути установки, сформовані в процесі виховання.

І, як наслідок, ці жінки відчувають сильний страх перед вагітністю, а безпліддя виникає як психологічний захист. Можлива також наявність конфлікту між свідомим бажанням завагітніти і неусвідомленим відмовою від вагітності і материнства. Таким жінкам можна допомогти звільнитися від своїх страхів і установок за допомогою психоаналітичних методів.

При безплідді можливе виникнення різних психічних порушень. Виділяють групу ризику, в яку входять: молоді жінки, які сповідують релігію, що трактує безплідність як гріх, жінки, які не мають нормальних відносин з чоловіком, жінки, котрі піддаються протягом свого життя різним стресам, і жінки, для яких діагноз інфертильності є несподіванкою [85, 145].

Безпліддя часто супроводжується стресом. У ряді досліджень показано, що стрес є наслідком безпліддя, а не його причиною. У багатьох подружніх пар відзначається виражений стресовий стан у зв'язку з безпліддям. Більшість сімейних пар відчувають почуття певної соціальної ізоляції від сімей, які мають дітей, а інтимність і хворобливість діагностичних і лікувальних процедур негативно впливають на емоційний стан. Однак автором було виявлено, що близько 5% жінок страждають безпліддям в результаті стресу [227].

Були вивчені патофізіологічні аспекти порушення репродуктивної функції після землетрусу у Вірменії в 1988 р В результаті стресу у значної частини обстежених подружніх пар виникли порушення репродуктивної функції, а також сексуальної поведінки [44], що говорить про особливу актуальність проблеми для України в умовах збройного конфлікту і соціально-економічної нестабільності.

Аналіз результатів психологічного обстеження жінок з безпліддям виявив [2, 4, 7, 101, 284, 287], що 60% з них знаходиться у важкому депресивному стані. У 71% жінок завищений рівень егонапруження, знижений рівень емоційної стійкості, відзначена низька толерантність по відношенню до фрустрації. У 65% випадків акцентуїтована емотивність, що проявлялося в надзвичайній чутливості, слізливості, жалісливості. У 34%

обстежених відзначається виражена екзальтованість. Цих жінок відрізняє висока контактність, балакучість, надмірна вразливість, патетичність. У 43% жінок акцентуїрована циклотимність, що виражалося в частій зміні настрою, в період пригніченого настрою вони були схильні до невротичної депресії. У 45% досліджуваних відзначається виражена ригідність, для них характерно «застрягання» на негативних емоціях, образливість, легка вразливість. Часто вони пред'являють непомірно високі вимоги до оточуючих людей. Цим жінкам властиво тривале переживання ситуацій, що викликають стрес. У 48% жінок відзначаються агресивні реакції, зниження здатності до відкритого і довірчого спілкування, скептицизм, дратівливість, неконструктивність. Крім того, для 68% пацієнок характерні підвищення рівня як особистісної, так і ситуативної тривожності. Аналіз характеру психотравмуючих чинників безплідних жінок показав, що більшість стресових ситуацій виникало в сім'ї, наявність в анамнезі переривання вагітності, Тяжка хвороба або смерть близьких людей, власна хвороба або операція, у 6% - житлові та матеріальні проблеми, у 3% - конфлікт на роботі. У 80% пацієнок спостерігалось поєднання декількох факторів стресу, що діють протягом тривалого часу. При аналізі конфліктних ситуацій звертає на себе увагу те, що більшість з них (85%) так чи інакше пов'язані зі статевою сферою і сприяють фіксації уваги саме на функціях статевих органів, які і виявляються найбільш вразливими. Аналіз особливостей виховання і взаємин у батьківській родині показав, що у 40% пацієнок формування особистості відбувалося в умовах постійної фрустрації [42, 124].

Також безпліддя може супроводжуватися зміною самооцінки, образу «Я», соціального становища, «тілесного образу», порушенням «почуття самовартості», викликає почуття «особистісної дефектності», «соціальної незавершеності», призводить до втрати сексуальної привабливості [215].

Як емоційно стресові ситуації, саме безпліддя, так і його лікування можуть викликати депресію і тривогу [52]. З іншого боку, тривога та

депресивні симптоми можуть бути причиною або наслідком безпліддя. Ефективність лікування безпліддя залежить як від рівня успішності лікувального закладу, так і емоційного благополуччя жінок, які отримують лікування [98]. Крім того, стрес, пов'язаний з безпліддям, може зменшити шанси зачаття, але роль тривоги і депресії щодо результатів безпліддя лікування є суперечливим. Деякі дослідження свідчать про посилення тривоги або депресії, вказують, що це може призвести до зниження вагітності, інші вказують на те, що кілька фізіологічних змінних, такі як вік, тривалість безпліддя, кількість раніше невдалих спроб штучного запліднення, відновлення прохідності маткових труб при безплідді, попередні вагітності, кількість гарної якості перенесених ембріонів і число овоцитів, є незалежними предикторами лікування безпліддя [102].

Якою б не була природа взаємодії, емоційні ефекти безпліддя можуть бути результатом особистісних рис індивідуума [108] і відповідь на безпліддя може залежати від таких атрибутів, як адаптивність, культурні очікування та система соціальної підтримки [11]. Наприклад, зовнішня підтримка з боку родини та друзів може зменшити емоційний вплив безпліддя або, навпаки, бути додатковим стресором [125]. Крім того, непідтримувальні реакції, специфічні для безпліддя, можуть бути пов'язані з збільшеними симптомами депресії та загальним рівнем психологічного стресу, соціальної та соматичної дезадаптації [32].

Одним з найбільш перспективних методів лікування безпліддя є допоміжні репродуктивні технології (ДРТ). Але сама процедура ДРТ є емоційним і фізичним тягарем як для жінки, так й для її партнера. Такі аспекти, як гормональне лікування, багаторазові обстеження, пункція, очікування, коли дозріють статеві клітини, буде чи не буде запліднення, перенос ембріонів, очікування настання клінічної вагітності здатні вплинути на сутність подружніх взаємовідносин. Різні стадії циклів ДРТ, очікування результатів та невдалі спроби можуть надати негативний вплив на психосоціальні функції та адаптацію жінки та її чоловіка [116].

Психогенно спровоковані порушення функції репродуктивної системи розглядаються як психосоматичні розлади, що формуються в результаті двонаправленої взаємодії психічних / характерологічних розладів з ендокринними / соматичними захворюваннями [30]. Психосоціальні стреси сприяють порушенню функції репродуктивної системи, в свою чергу розвиток або погіршення перебігу ендокринних захворювань негативно впливають на психічний стан [121].

Діагноз безпліддя та його лікування є досить стресовими подіями для пари і можуть спровокувати ряд негативних симптомів, таких як депресія, тривога та психосоматичні симптоми, які можуть перешкоджати медичним терапевтичним процедурам, особливо методом запліднення *in vitro*. Взаємозв'язок між безпліддям та психологічними факторами не вивчено повністю. Однак існуючі висновки можна звести до трьох основних гіпотез; а саме, вплив психологічних факторів на появу безпліддя, психологічні наслідки безпліддя у пари та взаємовплив психологічних чинників та безпліддя [87]. Стрес і тривога активують гіпоталамо-надниркову вісь (НРА), і ця активація може порушити гормони фертильності. Наявність симптомів депресії / тривоги негативно впливає на лікування безпліддя і може бути фактором ризику зниження його ефективності [173, 202].

Зростає інтерес до значення психологічних чинників при безплідді, яке багато дослідників відносять до психосоматичних захворювань [157, 219]. Безпліддя має глибокі соціальні, економічні, психологічні та фізичні наслідки, особливо для жінок, суттєво порушуючи якість життя. Досвід безпліддя суттєво погіршує психологічне життя людини, що проявляється емоційними реакціям, психологічним стресом, почуттям втрати контролю, впливом на самооцінку, ідентичність та соціальні стосунки. Депресивні симптоми зустрічаються у жінок з безпліддям вдвічі частіше ніж у жінок з дітьми. Вплив безпліддя пов'язаний з такими факторами, як депресія, соматизація та тривога.

Досвід безпліддя, який визначається деякими дослідниками як криза безпліддя, супроводжує фізичний, економічний та соціальний стрес, який впливає на всі аспекти життя особи. Можливо сказати, що безпліддя є однією з найбільш стресових подій у житті безплідних людей [Копінг 3, 5]. Безпліддя та психологічні труднощі взаємопов'язані одна з одною. Деякі дослідники вважають психологічні труднощі чинником безпліддя, і називають це "гіпотезою напруги". Вони вважають безпліддя психосоматичною проблемою. Особливу зацікавленість представляють пацієнтки програм допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), як такі що мають найбільшу напругу внаслідок складного та вартісного лікування безпліддя.

Результати досліджень Адамова М.М. [2] свідчать, що неадаптивна поведінка, притаманна безплідним жінкам, посилює внутрішнє напруження і призводить до дисфункції вегетативної нервової системи. Тривале внутрішнє напруження підвищує рівень тривоги, супроводжується викидом кортикостероїдів, зниженням адаптаційних можливостей організму, що призводить до розвитку або загострення хронічних соматичних захворювань.

До характерних особливостей пограничних психічних розладів, що виявляються у безплідних жінок, відносять тривожно-депресивну і астено-вегетативну симптоматику, негативне самосприйняття, самозвинувачувальні тенденції, загальне суб'єктивне неблагополуччя, використання ескапістських стратегій (людина уникає активних дій в реальності, відмовляється налагоджувати глибокі міжособистісні відносини і надає перевагу віртуальному простору, а не реальному світу) [93, 98, 100]. Зазначені розлади адаптації можуть бути обумовлені стресовим впливом міжособистісних взаємин і розладом особистості, а не виключно впливом безпліддя. Зміна в системі соціальних ролей, інваріантність цінностей і установок сучасного суспільства посилюють протиріччя між біологічно обумовленою репродуктивною функцією жінки, мультимедійною моделлю

статеворольової поведінки і специфікою культурно-історичного досвіду етносу [140]. З огляду на це актуальним є пошук факторів ризику неефективності програм ДРТ.

Корекція факторів ризику неефективності програм ДРТ, диференційований супровід жінок груп ризику, що мають некеровані несприятливі фактори, є резервом підвищення ефективності ДРТ та збереження ресурсів.

Психологічні стресори, пов'язані з досвідом безпліддя, пов'язані з негативною самооцінкою, почуттям провини і самозвинувачення і іншими психосоціальними факторами. Отже, серед людей в цьому стресовому стані можуть виникати різні психічні симптоми. Існуюча література виділяє депресію і тривогу як два з найбільш частих психічних розлади серед пацієнтів з безпліддям. У порівнянні з фертильними пацієнтами, безплідні особи показують більш високу або приблизно подвоєну ймовірність психологічних розладів, що робить їх вразливою групою населення [32].

Таким чином, особливості психологічного стану, зумовленого безпліддям і невиношуванням вагітності, вважаються важливими практично всіма дослідниками при діагностиці та лікуванні порушень репродуктивної функції. Облік не тільки медичних чинників, а й індивідуально-психологічних особливостей жінок з порушеннями репродуктивної функції дозволить надавати більш повноцінну і кваліфіковану допомогу жінці по лікуванню безпліддя.

Продовження прогресу у можливостях та наслідках ДРТ виставляє багато нових викликів. Розробляються клінічні рекомендації щодо психосоціального консультування пар [219].

П'ять основних змін в парадигмі описуються для ілюстрації еволюції психології та консультування при безплідді [158, 194]. Перша парадигмальна зміна відбулася у 1930-х роках, коли в акушерстві та гінекології були введені психосоматичні концепції як причинні фактори, які пояснюють, чому деякі пари не могли досягти зачаття, незважаючи на

відсутність органічної патології. У другій зміні 1970-х років стимулювалось розслідування психосоціальних наслідків безпліддя, що сприяло розвитку психоконсультування, щоб допомогти парам переживати бездітність, коли медичні процедури часто не могли їм допомогти у зачатті. Третій зсув відбувся з появою ЕКЗ, що створило попит для фахівців психічного здоров'я в клініках фертильності. Фахівці з питань психічного здоров'я оцінюють здатність пари витримувати вимоги нового високотехнологічного лікування, а також їх придатність як потенційних батьків. Четверта зміна 1990-х років, коли репродуктивна медицина була охоплена принципами доказової медицини, яка запровадила набагато суворіший підхід до медичної практики (ефективність та безпека), яка поширювалася на психосоціальні втручання. Найсучасніша зміна парадигми в новому тисячолітті відбулася з усвідомленням, що дотримання довготривалого лікування народжуваності залежить від прийняття інтегрованого підходу. Комплексний підхід може зменшити навантаження на лікування як для пацієнта, так і для клініки [4, 80, 221].

Безпліддя – це мультифакторна медична проблема. Надання повноцінної допомоги безплідним подружнім парам вимагає від лікаря не тільки глибоких знань в області репродуктології, а й уміння правильно інтерпретувати результати обстежень, виявляти найбільш істотне, головне для прийняття правильного рішення щодо тактики лікування кожної подружньої пари. Повна і своєчасна діагностика патології у жінки в безплідному шлюбі, з урахуванням стану центральної і вегетативної нервової системи є необхідним компонентом для вирішення медико-соціальної проблеми безпліддя

1.6. Стресасоційовані коморбідні стани при безплідді

При потужному стресовому впливі або декомпенсації адаптивних механізмів попередніми стресами можливий зрив адаптації з формуванням

патологічної стресової (дистресової) відповіді, яка може маніфестувати порушеннями менструального циклу. Менструальна дисфункція, будучи наслідком дезадаптивних стресозадежних реакцій, сама стає сильним стресором для організму, порушуючи психічний і вегетативний статус жінки і замикаючи хибне коло наростанням дезадаптації з високим ризиком соматизації стресу і формуванням патології як репродуктивної системи, так і інших систем організму жінки [70]. Статеві гормони (естроген, прогестерон, тестостерон) впливають на поведінку і модулюють нейрональну активність як в фізіологічних, так і патологічних умовах [46]. Статеві стероїди за сутністю їх втручання в стресові реакції можна умовно розділити на стресори і адаптогени. Головний жіночий стероїд естрадіол, безперечно, виконує стресову функцію, фізіологічно спрямовану на зростання і розмноження, нездійсненну в умовах спокою. Прогестагени, зокрема сам прогестерон, відносяться до антистресових гормонів - адаптогенів [47, 70].

Складні нейрогормональні взаємодії в ході адаптації до стресу неминуче втягують дофамінергічні нейрони, і зміни секреції пролактину, які мабуть, мають адаптивну функцію. Поряд з кортизолом і адреналіном пролактин секретується у відповідь на епізоди нервового напруження. Клінічно значуща гіперпролактинемія може бути пов'язана з надмірною реакцією на стрес середньої інтенсивності. При цьому слід пам'ятати, що незалежно від етіології будь-яка форма гіперпролактинемії може супроводжуватися порушеннями менструального циклу. Бере участь пролактин і в розвитку інших порушень, які називаються узагальненим терміном вегетативна дистонія [70, 82].

Хронічний біль – одна з найбільш значущих медико-соціальних проблем. Він погано піддається лікуванню та коштовно обходиться як пацієнту так і суспільству в цілому. Хронічні больові синдроми спостерігаються в різному віці, в різних етнічних групах та виникають як у чоловіків так і у жінок. Однак епідеміологічні, клінічні та експериментальні

дослідження впевнено свідчать, що біль суттєво частіше вражає жінок. Серед локалізованого болю біль в нижніх відділах живота виявляє максимальні гендерні відмінності, що дозволяє розглядати тазовий біль як виключно жіночу проблему [31].

Хронічний тазовий біль – складна медична категорія, яка включає в себе патологічні стани, викликані різними причинами. Це біль, який триває 6 та більше місяців та локалізується в нижніх відділах живота (нижче пупка), в паховій ділянці та/або промежині, який не пов'язаний ні з менструальним циклом, ні з сексуальною активністю. Хронічний біль втрачає зв'язок з ушкодженням тканин органів малого тазу та забезпечується за рахунок складних центральних механізмів, приймає статус власно захворювання. Механізм ноціцепції складається з «роботи» багатьох структур нервової системи від периферійних больових рецепторів до когнітивного усвідомлення болю в вищих відділах мозку. Пошкодження або дисфункція кожного з відділів ноціцептивної системи може призводити до пролонгування болю, який повністю втрачає свої корисні функції та вже самостійно починає наносити шкоду організму [61].

В цілому близько 60% жінок з хронічним тазовим болем не мають специфічного діагнозу та більше 20% хворих не підлягають якому-небудь обстеженню. Лапароскопічне обстеження жінок з ХТБ приблизно в 1/3 випадків не виявляють якої-небудь патології з боку органів черевної порожнини та малого тазу. Експерти вважають, що як мінімум одна з семи жінок з ХТБ, після ретельного спеціалізованого гінекологічного обстеження не мають етіологічного діагнозу. В кінці ХХ сторіччя було сформульовано визначення синдрому хронічного тазового болю як самостійної нозологічної одиниці яка характеризується наявністю болю різного ступеню вираженості за повної відсутності або в разі мінімальних проявів звичайної гінекологічної патології. Ця дисоціація між суб'єктивною важкістю болю та відсутністю доказів наявності органічної причини болю стає потужним стресором для жінок з синдромом ХТБ. Стрес є захисно-приспосувальною

реакцією, що мобілізує організм на подолання різних перепон, які порушують життєдіяльність особистості, при виникненні багатьох конфліктних ситуацій. У той самий час тривалі негативні емоції, психічне напруження та хронічний стрес є найбільш частими патогенетичними чинниками порушення центральних механізмів регуляції, і як наслідок, фазової неузгодженості в репродуктивній системі жінок. Незважаючи на безсумнівні досягнення фармакотерапії в ендокринній гінекології, частота дисгормональної патології в репродуктивній системі, в патогенезі якої особливу роль відіграє психоемоційний стрес, залишається достатньо високою і не має тенденції до зниження [31].

Клінічними проявами впливу стресу на репродуктивне здоров'я та фертильність жінки є порушення оваріо-менструального циклу та безпліддя. Більшість жінок, які звертаються за медичною допомогою при безплідді, основною причиною патологічного стану вважають органічні захворювання свого організму. Разом з тим слід звертати увагу, наскільки важливим є психологічний стан жінки в процесі зачаття та гестації. Чітка зміна фаз менструального циклу та виробка гормонів можуть порушуватися при стресі та перешкоджати заплідненню. Якщо фізіологічні причини безпліддя діагностуються легше, то психологічні найчастіше скриті для спеціалістів, а підчас і для самих жінок. На фізіологічному рівні тривалий стрес накладає відбиток на діяльність всіх органів та систем. Під впливом стресу послаблюється імунітет, відбуваються зміни в яєчниках, маткових трубах, шийки матки. Постійний стрес торкається вищих центрів мозку, що провокує гормональні зсуви, різко знижуючи вірогідність зачаття. Викликані стресом вегетативні реакції можуть призвести до дискоординації гладком'язевих елементів маткових труб, і як наслідок – функціональній трубній непрохідності. Ці зміни практично неможливо або дуже важко установити.

Отже, відсутність очевидного пошкодження тканин при синдромі хронічного тазового болю робить походження болю незрозумілим для

пацієнтки, а іноді для лікаря. Відчуття невідомого породжує тривогу очікування важкої хвороби, а відсутність адекватного діагнозу лімітує лікування. Відчуття болю завжди емоційно зафарбовано, так як біль представлений не тільки сенсорним але і емоційним компонентом. По мірі прогресування болю емоційний компонент починає набувати все більше значення та визначати хронізацію, важкість болю, дезадаптацію пацієнтки з подальшою прямою або опосередкованою дією на репродуктивну функцію жінки та розвитком психогенного (функціонального) безпліддя. Однією з відрізняючих особливостей синдрому хронічного тазового болю є складність чіткої диференціації фізіологічних та патологічних змін в організмі, які залежать від соматичної, ендокринної патології та психоемоційного статусу. Різні патологічні процеси, які супроводжують синдром хронічного тазового болю, негативно відображуються на здоров'ї, якості життя жінки та потребують своєчасної медикаментозної корекції.

Дані сучасної літератури свідчать про те, що в більшості випадків для стресу будь-якого генезу характерна функціональна гіперпролактинемія. Підвищений вміст пролактину викликає порушення функціонування репродуктивної системи на різних рівнях. В гіпоталамусі під впливом пролактину зменшується синтез та вивільнення гонадотропногорилізінг – гормону, також знижується чутливість гіпоталамуса до естрогенів. В яєчниках пролактин гальмує гонадотропінзалежний синтез стероїдів, знижує чутливість яєчників до екзогенних гонадотропінів та секрецію прогестерону жовтим тілом (при короткочасній стресовій дії при збереженому овуляторному циклі рівень прогестерону знижується на 50%) [25].

Таким чином, стрес-індукована гіперпролактинемія є одним з компонентів пригнічення репродуктивної функції. За даними сучасної літератури, при помірній гіперпролактинемії ефективним та виправданим є застосування фітопрепарату з легкою дофамінергічною дією.

На думку низки авторів, невдачі ЕКЗ можуть бути пов'язані з підвищеною схильністю до згортання крові, протромботичними станами, циркуляцією антифосфоліпідних антитіл (АФА) [88, 117]. Виявлення одного або більше видів АФА призводить до триразового збільшення ризику невдач ЕКЗ [266], хоча деякі автори заперечують такий зв'язок [180].

Гіперкоагуляційний синдром - актуальна мультидисциплінарна проблема останнього десятиліття, під яким розуміють спадковий (первинний) або придбаний (вторинний) стан підвищеного тромбоутворення в артеріях і/або венах [45]. Порушення гемостазу, що призводять до гіперкоагуляційного синдрому, проявляються різними захворюваннями в неврології, акушерстві, ревматології, хірургії. Антифосфоліпідний синдром (АФС) – це найчастіша форма гіперкоагуляційного синдрому, що зазвичай розвивається в молодому віці, у дітей і навіть новонароджених, причому в осіб жіночої статі в 5 разів частіше, ніж у осіб чоловічої статі. АФС - симптомокомплекс, який характеризується венозним або артеріальним тромбозом і тромбоцитопенією, що виникають на тлі надмірного синтезу антитіл до фосфоліпідів.

Присутність АФА може супроводжуватися різними клінічними ситуаціями. При «класичному» АФС виникають рецидивуючі судинні тромбози (венозні або артеріальні). Іншим варіантом, обмеженим патологією вагітності, є акушерський АФС. Можливо безсимптомне «носіїство АФА» або розвиток нетромботичних клінічних проявів АФС [244].

У 1999 р після семінару експертів в Саппоро (Японія) були створені попередні класифікаційні критерії АФС. У 2004 р в Сідней (Австралія) на 11 інтернаціональному конгресі по АФА експерти запропонували деякі зміни попередніх критеріїв, такі як включення антитіл до $\beta 2$ глікопротеїну I [198].

Діагноз визначеного антифосфоліпідного синдрому встановлюється при наявності одного з клінічних критеріїв і одного з лабораторних критеріїв у тому випадку, якщо перше лабораторне дослідження виконано протягом 12 тижнів від моменту клінічних проявів.

Клінічні критерії:

1. Судинний тромбоз. Один (або більше) клінічний епізод артеріального, венозного тромбозу або тромбозу дрібних судин, які живлять будь-який орган і тканину. Наявність тромбів має бути підтверджено методами візуалізації або доплеровським дослідженням, або патогістологічно, за винятком тромбозу поверхневих вен. При підтвердженні діагнозу патогістологічним дослідженням, тромбоз повинен бути присутнім без суттєвих запальних процесів в стінці судини.

2. Патологія вагітності: (а) Один або більше випадків незрозумілої смерті морфологічно нормального плода на 10-й або більш тижні вагітності, при наявності нормальної морфології плода, зареєстрованої при ультразвуковому дослідженні або прямим обстеженням, або (б) Одні або більш передчасні пологи морфологічно нормального новонародженого до 34-го тижня вагітності внаслідок: еклампсії або тяжкої прееклампсії, визначеної згідно зі стандартними критеріями, або очевидних ознак фетоплацентарної недостатності, або (с) Три або більше непояснених наступних один за одним спонтанних абортів до 10-го тижня вагітності, при виключенні анатомічних або гормональних відхилень у матері і хромосомних аномалій у батька і матері.

Лабораторні критерії:

1. Антикардіоліпінові антитіла IgG і (або) IgM ізотипів в сироватці або плазмі крові, присутні в середньому або високому титрі, виявлені в 2 або більше випадках протягом 12 тижнів стандартизованим методом імуноферментного аналізу.

2. Вовчаковий антикоагулянт в плазмі крові, виявлений у 2 або більше випадках протягом 12 тижнів методом, що відповідає нормативам

Міжнародного товариства тромбозу і гемостазу (Наукова підкомісія з антикоагулянту червоного вовчачка / фосфоліпід-залежних антитіл).

3. Антитіла до $\beta 2$ глікопротеїну I IgG і (або) IgM ізотипів, виявлені в сироватці або плазмі крові в 2 або більше випадках протягом 12 тижнів стандартизованим методом імуноферментного аналізу відповідно до рекомендованих методик.

Розробляються моделі кількісної оцінки ризику тромбозів і акушерських подій при АФС. Основне їхнє завдання - виявлення пацієнтів, що мають більш високу ймовірність розвитку нових тромбозів для своєчасного їх запобігання. Глобальний показник АФС (The global anti-phospholipid syndrome score, GAPSS) крім лабораторних показників включає інші змінні, такі як серцево-судинні фактори ризику (Sciascia et al., 2013). Передбачається, що GAPSS дозволить дати кількісну оцінку ризику тромбозу та акушерської патології у пацієнтів з АФС.

Порушення системи гемостазу не тільки можуть бути однією з причин безпліддя, а і обумовлювати успішність програм ДРТ, збереження індукованої вагітності, ускладнення її перебігу, перинатальні наслідки. Усі ці порушення можуть бути обумовлені генетичною схильністю, зокрема поліморфізмами гену фібриноген β , які вважають одними з первинних маркерів тромбофілії і пов'язують з невиношуванням вагітності та прееклампсією [161, 280].

Фібриноген - глікопротеїн гострої фази, що синтезується в печінці. Він складається з трьох поліпептидів $A\alpha$, $B\beta$ і γ , які кодуються альфа (FGA), бета (FGB) і гамма (FGG) генами, відповідно [286]. Фібриноген є важливим компонентом згортання крові і основним чинником, що визначає в'язкість крові та агрегацію тромбоцитів. Під дією ферменту тромбіну цей білок здатний перетворюватися на фібрин і утворювати тромб. Він модулює функцію ендотелію і сприяє проліферації клітин гладких м'язів і міграції. Локалізація гену фібриноген бета (FGB) - 4q28.

Ділянка ДНК у регуляторній області гена FGB, в якому відбувається заміна гуаніну (G) на аденін (A) у позиції -455, позначається як генетичний маркер G (-455) A. Наявність заміни впливає на інтенсивність синтезу білка фібриногену. Частота зустрічання мінорного (A) алеля в європейській популяції становить, за даними різних авторів, від 5 до 10%.

Мутація -455A бета фібриногену (FGB) супроводжується підвищеною експресією гена, що призводить до підвищеного рівня фібриногену в крові і збільшує ймовірність утворення тромбів, що може призводити до тромбозів і кардіоваскулярних захворювань та акушерських ускладнень. У дослідженні групи здорових донорів було встановлено, що мутація -455A призводить до підвищеного вмісту фібриногену в крові [286].

Поліморфізм -156C> T гена FGB полягає у нуклеотидній заміні цитозину (C) на тимін (T) в промоторній ділянці гена. Варіант T супроводжується підвищеною експресією гена, що призводить до збільшення вмісту фібриногену в крові і підвищує ймовірність утворення тромбів. За рахунок цього носії варіанту T мають більший ризик захворювань серцево-судинної системи, порушень плацентації та інших акушерських ускладнень.

Наявність алельних варіантів генів є преморбідним тлом, на якому можуть розвинути репродуктивні порушення, оцінка генетичного статусу жінки дозволить прогнозувати ефективність програм ДРТ, здійснювати прегравідарну підготовку для запобігання можливих акушерських і перинатальних ускладнень.

Антифосфоліпідні антитіла впливають на всі ланки системи гемостазу, пошкоджуючи всі його захисні ланки: ендотеліальний бар'єр, функцію природних антикоагулянтів, ендогенний фібриноліз, і активують тромбоцитарну ланку гемостазу і прокоагулянтні фактори. Це явище отримало назву «потрійний удар». Одночасно пригнічуючи фібриноліз за рахунок інгібування TFPI - найважливішого інгібітора тканинного фактора, тканинного активатора плазміногену і функції плазміну, порушуючи

функцію всіх природних антикоагулянтів, включаючи систему протеїну С, протеїну S, антитромбін III, активуючи коагуляцію і тромбоцит-тарне ланка гемостазу, АФА є потужним протромботичним стимулом.

Важливим фактором репродуктивних та акушерських порушень є гіпергомоцистеїнемія, яка призводить до пошкодження та активації ендотеліальних клітин, що значно підвищує ризик розвитку тромбозів [217]. З іншого боку, гіпергомоцистеїнемія може супроводжуватися розвитком вторинних аутоімунних реакцій і в даний час розглядається як одна з причин АФС [179]. Гомоцистеїн індукує апоптоз клітин трофобласта і значно знижує вироблення хоріонічного гонадотропіну, що може бути причиною розвитку акушерських ускладнень, пов'язаних із порушенням імплантації [193, 296].

З іншого боку, тромботичні ускладнення є найбільш серйозними, потенційно смертельно небезпечними ускладненнями ДРТ, що пов'язано із застосуванням високих доз гормональних препаратів. Для максимального збільшення кількості хороших ембріонів, перенесення і кріоконсервування в процесі протоколу ЕКО жінки піддаються впливу високих доз екзогенних гонадотропінів, агоністів або антогоністів ГнРГ, що викликає викид надфізіологічних рівнів естрадіолу, асоційованих з прокоагулянтними змінами в системі гемостазу, і супроводжується підвищеним тромботичесним ризиком. Протягом 2 тижнів концентрація естрадіолу підвищується більш ніж в 100 разів, а його рівень корелює з рівнем фібриногену, D-димера і активованого протеїну С. Стимуляція овуляції супроводжується підвищенням деяких циркулюючих коагуляційних факторів: фактора V, фібриногену, фактора Віллебранда, маркерів тромбофілії, порушенням функції ендогенних антикоагулянтів, зниженням рівнів природних антикоагулянтів - антитромбіну III і протеїну S. Фактично паралельно активується процес хронічного внутрішньосудинного згортання крові. У жінок з надмірною реакцією на екзогенні гонадотропіни може розвиватися синдром гіперстимуляції яєчників (СГЯ), який асоціюється з

більш глибокими змінами в системі гемостазу і вираженою гіперкоагуляцією [164, 211].

Наявність недиагностованих процесів активації згортання крові перед проведенням програми ЕКЗ є фактором розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників і тромбозів [220, 260]. Ризик венозної тромбоемболії після ЕКЗ зростає в 20-30 разів у порівнянні із загальною популяцією [257], що свідчить про необхідність оцінювати такий ризик при підготовці до ДРТ та проводити необхідні профілактичні заходи [245, 272].

Наявність у жінки з безпліддям психосоматичних розладів також може бути пов'язана з АФС, адже у теперішній час під антифосфоліпідним синдром (АФС) розуміють симптомокомплекс, що поєднує клінічні ознаки та лабораторні дані: циркуляція АФА в поєднанні з артеріальними і венозними тромбозами, синдромом втрати плода, імунної тромбоцитопенією і / або неврологічними розладами [244]. Неврологічні розлади відносяться до найбільш поширених проявів АФС. Перший опис захворювання, зроблений G. R. Hughes, включав патологію нервової системи. Передбачається можливість АФА безпосередньо зв'язуватися з нервовими тканинами, тим самим порушуючи їх функцію. Хоча в останніх оновлених Критеріях класифікації АФС (2006 р.) неврологічні прояви охоплюють лише транзиторні ішемічні атаки та інсульт, відомі різноманітні "некритеріальні" неврологічні розлади або прояви: головний біль, мігрень, біполярний розлад, мієлопатії, деменція, хорея, епілептичні напади, розсіяний склероз, психоз, когнітивні порушення, синдром Турета, паркінсонізм, дистонія, транзиторна глобальна амнезія, розлади зору та ін. [206, 296].

Стресс-індукована активація нейроендокринної гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової вісі при безплідді збільшує глюкокортикоїдний синтез та доступність глюкози для метаболічних потреб інших фізіологічних та поведінкових реакцій стресу. Глюкокортикоїди також

регулюють накопичення і зберігання жиру в організмі, а також можуть збільшити апетит, прийом їжі та збільшення маси тіла [225].

Порушення адаптації до хронічного стресу, медичні та соціально-економічні проблеми пов'язані з нейроендокринними та вегетативними дисрегуляціями приводять до вісцерального ожиріння, збільшення індексу маси тіла (ІМТ), розвитку метаболічного синдрому та резистентності до інсуліну. У свою чергу надлишкова маса тіла асоціюється з великою кількістю психосоматичних розладів, таких як кардіоваскулярні захворювання, діабет, бронхіальна астма, порушення сна, дисфункцію печінки та нирок, безпліддя [298].

У психологічній та фізичній адаптації важливу роль відіграють нейрогуморальні фактори. серед яких останнім часом особливо виділяють мелатонін. Якщо десять років тому мелатонін вважався малозначущим нейрогормоном, то сьогодні, на думку багатьох дослідників, це один з основних адаптогенів і регуляторів. Мелатонін працює на всіх рівнях гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи. Його ефекти різноманітні, але в цілому їх можна кваліфікувати як синхронізуючі та адаптуючі [28, 187].

Репродуктивна система жінки, хоча і володіє власними ритмами, залежить від ритмів нейроендокринної системи, які відповідають ритмам зовнішнього середовища. Мелатонін як центрального, так і периферичного походження забезпечує зв'язок і синхронність цих ритмів [28]. Десинхроноз (зміна фізіологічних і психічних функцій організму в результаті порушення добових ритмів його функціональних систем) призводить до напруження і зриву адаптації [27, 215].

Традиційно вважалось, що мелатонін в основному регулює процеси сну [189]. Однак порушення сну у жінок часто є лише однією з ознак загальної дезадаптації, нездатності в силу виснаження внутрішніх ресурсів вирішувати біологічні та соціальні проблеми [214].

Особливе місце займає мелатонін в різних тканинах репродуктивної системи, зокрема відграє специфічну роль в дозріванні фолікула і овуляції

[235, 236, 270]. Більшість досліджень, в ході яких мелатонін продемонстрував позитивний вплив на процес дозрівання фолікула, проведені у тварин або *in vitro*. На даному етапі формується доказова база ефективності мелатоніну в терапії жіночого безпліддя тільки [144, 281].

Для покращення організації медичної допомоги сім'ям, що страждають на безпліддя, необхідний комплексний підхід, при якому завдання «отримання вагітності і народження дитини» розширюється до «зберегти здоров'я жінки і отримати здорове повноцінне потомство», при цьому необхідно враховувати психоемоційний стан жінки, адаптаційні можливості її організму, застосовувати адекватні методи корекції порушень адаптаційних процесів, що в кінцевому результаті дозволить підвищити ефективність лікування безпліддя.

Розділ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У Клініці репродуктивних технологій Українського державного інституту репродуктології НМАПО імені П. Л. Шупика обстежили 233 жінки з трубно-перитонеальним фактором безпліддя, які направлені на лікування безпліддя методами ДРТ (основна група). Контрольну групу склали 90 фертильних жінок, які мали народжених дітей, і звернулися до жіночої консультації Київського міського центру репродуктології та перинатології для передгравідарної підготовки перед запланованою вагітністю.

Усі жінки були оглянуті терапевтом, психоневрологом. Для оцінки психологічного і соціального статусу застосовували спеціально розроблену анкету, в якій жінки відповідали на питання про сімейний стан, професію, репродуктивний анамнез, наявність шкідливих звичок.

Стан зовнішніх і внутрішніх статевих органів оцінювали при гінекологічному бімануальному дослідженні та огляді шийки матки у дзеркалах.

Усім пацієнткам проводилось повне клініко-лабораторне обстеження за алгоритмами ведення жінок з безпліддям (наказ МОЗ України № 582 від 15.12.2003 р. «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги», розділ «Тактика ведення жінок з безпліддям», накази МОЗ України № 787 від 09.09.2013 р. «Про затвердження Порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні», наказ МОЗ України № 232 від 02.04.2014 р. «Про затвердження Порядку контрольованої стимуляції яєчників при заплідненні *in vitro* в жінок з безпліддям).

При гінекологічному огляді звертали увагу на стан зовнішніх статевих органів, піхви, типу рослинності на лобку, огляд піхви та вагінальної частини шийки матки в дзеркалах з метою виявлення наявності

фонових і передракових процесів і визначення стану епітелію. Крім того, гінекологічне дослідження включало в себе оцінку розмірів матки, її положення та рухливості, стану придатків. Стан зовнішніх і внутрішніх статевих органів оцінювали при гінекологічному бімануальному обстеженні і огляді шийки матки в дзеркалах. Всім пацієнткам проводили просту або розширену (за показаннями) кольпоскопію.

Спеціальні методи дослідження включали: кольпоцервікоскопічне дослідження, цитологічне, бактеріоскопічне, бактеріологічне та гістологічне дослідження, ПЛР діагностика інфекцій уrogenітального тракту, обстеження на TORCH-інфекції, гормональні дослідження, ультразвукове дослідження, імуноцитохімічне та імуногістохімічне дослідження, цервікогістероскопічне дослідження.

Проведено комплексне поетапне обстеження жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя, які направлені на лікування безпліддя методами допоміжних репродуктивних технологій за бюджетні кошти. У кожної пацієнтки збирали детальний анамнез життя, професійний анамнез, звертали увагу на наявність професійних шкідливостей (хімічні речовини, шум, виробничий мікроклімат, неіонізуючі електромагнітні коливання, напруженість праці).

Вивчалась менструальна функція у пацієнток, вік її становлення, регулярність менструального циклу, наявність порушень. Проводили гормональні дослідження, а саме: ФСГ, ЛГ, естрадіол, прогестерон, пролактин, АМГ, ДГЕА, кортизол, тестостерон загальний, ТТГ, Т3, Т4. Приділялась увага застосуванню різних методів контрацепції, особливо гормональної, її терміни. Визначався початок статевого життя, кількість статевих партнерів, шкідливі звички (куріння).

Звертали увагу на наявність вагітностей в анамнезі, особливості їх перебігу та завершення. Проводили загальний огляд з метою виявлення гострих та підгострих форм патології органів і систем, діагностику захворювань молочної та щитовидної залоз, визначення

ендокринологічного статусу (зріст, вага, індекс маси тіла, наявність ожиріння, ознаки гірсутизму, вугрового висипу).

Вивчались заключення суміжних спеціалістів, а саме: терапевта, ендокринолога, інфекціоніста, психіатра. Враховували дані генетичного обстеження: каріотипування, а також спадкових захворювань жінок.

Проводили соматичний огляд з метою виявлення гострих та підгострих форм патології органів і систем. Здійснювали візуальну оцінку стану зовнішніх статевих органів: визначали тип волосіння, ступінь розвитку зовнішніх статевих органів, огляд слизової шийки матки та піхви в дзеркалах, бімануальне, кольпоскопічне, кольпоцервікоскопічне дослідження та УЗД. Бактеріологічно і бактеріоскопічно вивчали матеріал з цервікального каналу і піхви.

Застосовували загально-клінічні методи обстеження: визначення антитіл до ВІЛ, гепатитів, реакція Вассермана, визначення групи крові та резус-належності, загальний аналіз крові з підрахунком лейкоцитарної формули, коагулограма, біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі.

Наявність синдрому вегетативної дисфункції (СВД) встановлювали за допомогою опитувальника О.М. Вейна (1998) з оцінкою в балах вегетативних симптомів (11 показників). Для кількісної оцінки ознак СВД була проведена їхня експертна оцінка шляхом присвоєння відповідного балу (від 1 до 10) за питомою вагою у всій сукупності симптомів СВД. Якщо загальна сума балів досягає 15 і вище, діагностують наявність СВД.

Оцінювали наявність порушення сну за таблицею О.М. Вейна, яка містить 6 питань, за якими респондент оцінює час засинання, тривалість сну, нічні прокидання, сновидіння, якість сну, якість пробудження, обираючи одне з можливих значень з бальною оцінкою кожного значення від 1 до 5, за норму приймають загальну суму > 22 балів, легкі порушення діагностують при 18-22 балах, суттєві порушення - < 18 балів.

Для оцінки рівня стресу використовували методику Холмса-Раге, яка містить 43 важливих життєвих події за останній рік, кожній з яких

відповідає певна кількість балів (від 11 до 100) залежно від ступеня її стресогенності. Загальна сума менше 150 балів – не значний рівень стресу, від 150 до 300 балів – підвищений рівень стресу (50% ймовірність виникнення певного психосоматичного захворювання); 300 балів і вище – високий рівень стресу (90% ймовірність захворювання).

Для оцінки рівня тривожності в даний момент (реактивна або ситуаційна тривожність, як стан) та особистісної тривожності (як стійка характеристика людини) проводили тестування за допомогою методики Ч. Д. Спілбергера, Ю.Л. Ханіна (1976).

Проводили тестування за індивідуально-типологічним опитувальником (ІТО) Л. М. Собчик [114].

ІТО відрізняється від більшості інших опитувальників малим числом пунктів (всього 91) і простотою включених в нього тверджень, які не викликають захисних реакцій і настороженості з боку випробуваної, так як не спрямовані на її морально-етичні цінності та стосуються в основному сторін характеру, пов'язаних з темпераментом людини, з швидкістю її реакцій на зовнішні стимули або повільністю, з її товариськістю або замкнутістю, зі стійкістю або мінливістю її емоціонального стану, з наступальною жорсткістю поведінки або обережністю і ранимістю, тобто з такими індивідуально-особистісними особливостями, які найменше підлягають соціально-оціночному обговоренню як погані або хороші риси.

Опитувальник складається з 8 основних шкал, що оцінюють 4 пари полярних якостей: екстраверсія - інтроверсія, спонтанність - сензитивність, агресивність - тривожність і ригідність - лабільність. Крім того, можливе виділення вторинних, «деріватних» (по Собчик) якостей з поєднань первинних якостей. Вторинних якостей також 8, і вони теж розділені на чотири пари полярних якостей: лідерство - залежність, конформність - неконформність, індивідуалізм - комунікативність і конфліктність - компромісність.

Крім основних восьми шкал, методика містить шкали достовірності: «брехня» і «агравация», що дозволяють судити про надійність отриманих результатів.

Інтерпретація знаходиться в прямій залежності від кількості значущих відповідей за шкалами: 0-1 бал - гіпоемотивність, погане саморозуміння або невідвертість при обстеженні; 3-4 бали - в межах норми, гармонійна особистість; 5-7 балів - помірковано виражені значення, акцентуйовані риси; 8-9 балів - надлишково виражені значення, наявність дезадаптивних властивостей.

Для оцінки властивостей особистості пацієнток використовували Фрайбурзький особистісний опитувальник (FPI).

Перш ніж почати лікування, пацієнткам було запропоновано заповнити два тести: Фрайбурзький особистісний опитувальник FPI та опитувальник для оцінки якості життя SF-36. Після пояснення цілей опитування жінкам було надано докладну інформацію щодо подальшого використання результатів дослідження та пояснено, як заповнювати анкети. Тести FPI та SF-36 пацієнтки основної групи та групи порівняння заповнили двічі: до та після лікування. У контрольній групі тест був заповнений однократно.

Неспецифічний опитувальник FPI (Freiburg Personality Inventory) є багатофакторним особистісним тестом, придатним для діагностики психічних станів і властивостей особистості, що мають першорядну вагомість для процесу соціальної адаптації та регулювання поведінки. Опитувальник FPI відображає ряд взаємопов'язаних чинників, відібраних на базі результатів факторного аналізу. Його структура відповідають традиційним особистісним опитувальникам: містить питання, висловлювання стосовно способів поведінки, емоційних станів, орієнтацій, навичок, відношення до життєвих та фізичних труднощів, на які респондент може відповісти «так» або «ні». Ми застосовували форму B опитувальника FPI, загальна кількість питань в якому — 114.

Анкета FPI містить дванадцять шкал. Шкали I-IX є основними (базовими), шкали X-XII — похідними (інтеграційними). Похідні шкали складено із тверджень базових шкал.

I. Шкала *невротичності* характеризує рівень невротизації особистості. Високі оцінки відповідають вираженому невротичному синдрому астенічного типу зі значними психосоматичними порушеннями значним психосоматичних розладів. Використовуючи психологічну термінологію, таку пацієнтку можна більш детально характеризувати як нервову, хворобливу, яка не вміє вийти з положення, приділяє увагу власним почуттям.

II. Шкала *спонтанної агресивності* дозволяє виявити і оцінити психопатизацію інтротенсивного типу. Високі оцінки показують свідчать за підвищений рівень психопатизації, що створює передумови для імпульсивної поведінки. Пацієнтка агресивна, імпульсивна, безпосередня, невживчива.

III. Шкала *депресивності* дає можливість діагностувати ознаки, характерні для психопатологічного депресивного синдрому. Високі оцінки за шкалою відповідають наявності цих ознак в емоційному стані, в поведінці, у відношенні до себе й до соціального середовища. Пацієнтка засмучена, боязка, невпевнена, сумна, внутрішньо страждає.

IV. Шкала *дратівливості* дозволяє судити щодо емоційної врівноваженості. Високі бали свідчать за хиткий емоційний стан зі схильністю до афективного реагування. Пацієнтка нетерпима, імпульсивна, збудлива, напружена, безпосередня.

V. Шкала *товариськості* характеризує як потенційні можливості, так і реальні прояви соціальної активності. Високі оцінки дозволяють говорити про наявність вираженої потреби в спілкуванні та постійній готовності до задоволення цієї потреби. Пацієнтка балакуча, дружня, товариська, рухлива, підприємлива.

VI. Шкала *врівноваженості* відображає стійкість до стресу. Високі оцінки свідчать за гарну захищеність від впливу стрес-факторів звичайних життєвих ситуацій, засновану на впевненості в собі, оптимізму та активності. Пацієнтка добре налаштована, терпляча, спокійна, самовпевнена, довірлива, діяльна.

VII. Шкала *реактивної агресивності* має на меті виявити ознаки психопатизації екстратенсивного типу. Високі оцінки свідчать за високий рівень психопатизації, який характеризується агресивним ставленням до соціального середовища і вираженим прагненням до домінування. Пацієнтка відстоює свої погляди, егоцентрична, авторитарна, недовірлива, домінантна.

VIII. Шкала *сором'язливості* відображає схильність до стресового реагування за пасивно-оборонним типом на звичайні життєві ситуації. Високі оцінки за шкалою показують наявність тривожності, скутості, невпевненості, наслідком чого є труднощі в соціальних контактах. Пацієнтка стримана, зі зниженою здатністю до контакту, невпевнена, розгублена, схвильована.

IX. Шкала *відкритості* дозволяє характеризувати ставлення до соціального оточення та рівень самокритичності. Високі оцінки демонструють прагнення до довірливо-відвертої взаємодії з оточуючими людьми при високому рівні самокритичності. Пацієнтка щира, самокритична, визнає власні недоліки та помилки.

X. Шкала *екстраверсії – інтроверсії*: високі оцінки відповідають вираженій екстравертованості особистості, низькі — вираженій інтровертованості. У першому випадку пацієнтка жвава, товариська, активна у суспільному житті, шукає контакту з людьми, у другому випадку, навпаки, уникає такого спілкування. Ця інтегруюча шкала пов'язана з п'ятьма шкалами опитувальника, перш за все, зі шкалою товарищескості та шкалою спонтанної агресивності.

XI. Шкала *емоційної лабільності*: високі оцінки вказують на нестійкість емоційного стану, тобто часті коливання настрою, підвищена збудливість, дратівливість, недостатній самоконтроль. Низькі результати можуть характеризувати не тільки високу стабільність емоційного стану як такого, але і гарне вміння володіти собою. Пацієнтка демонструє коливання настроїв: збудливість, напруженість, депресивність, смуток або оптимізм, радісність. Ця інтегруюча шкала пов'язана з чотирма шкалами, найтісніше — зі шкалами депресивності та дратівливості.

XII. Шкала *маскулізму – фемінізму* (мужності – жіночості): високі оцінки свідчать про протікання психічної діяльності переважно за чоловічим типом, найнижчі — за жіночим типом. Пацієнтка маскулінного психотипу активна, домінантна, самовпевнена, винахідлива, стримана. Ця інтегруюча шкала пов'язана із сімома шкалами, головним чином, зі шкалами невротичності та сором'язливості.

Методика тесту FPI дозволяє виділити три рівні різних рис особистості: низькому відповідають оцінки в діапазоні 1 – 3 бали, середньому — 4 – 6 балів, високому — 7 – 9 балів.

Високі значення більшості шкал даної методики відповідають негативному значенню розвитку особистісних рис. Виняток становлять три шкали: товариськості, врівноваженості та відкритості. Шкали «екстраверсія – інтроверсія» та «маскулінізм – фемінізм» є односкладовими, в тому сенсі, що в них взагалі відсутній позитивний чи негативний зміст. За необхідністю, він лише припускається, в окремій, власній дефініції.

В основній групі тести FPI заповнили сто вісімдесят одна пацієнтка, у групі порівняння — сто сімдесят шість жінок, у контрольній групі всі тридцять жінок.

Опитувальник для оцінки якості життя SF-36 було створено щоб виміряти загальний стан здоров'я, тобто ті детермінанти здоров'я, які не є специфічними для вікових груп, деяких захворювань або програм

лікування. В основу опитувальника покладено вісім композитних концепцій охорони здоров'я, у тому числі: функції та дисфункції, стресу та благополуччя, об'єктивних і суб'єктивних оцінок, позитивних і негативних самооцінок загального стану здоров'я. Опитувальник SF-36 широко застосовується при дослідженні якості життя в США і країнах Європи.

Анкета SF-36 складається з 36 пунктів, згрупованих у вісім шкал: фізичне функціонування; рольова діяльність, зумовлена фізичним станом; інтенсивність тілесного болю; загальний стан здоров'я; життєздатність; соціальне функціонування; рольове функціонування, зумовлене емоційним станом; психічне здоров'я. Показники кожної шкали варіюють між 0 і 100 балами. Більш високий бал свідчить за більш високий рівень якості життя (100 балів означає повне здоров'я).

Далі викладено сутність кожної шкали опитувальника SF-36.

I. Шкала «Фізичне функціонування (Physical Functioning – PF)» відображає ступінь, в якій фізичний стан обмежує виконання фізичних навантажень (самообслуговування, ходіння, підйом по сходах, перенесення ваги і т.п.). Низькі показники за цією шкалою свідчать, що фізична активність пацієнта чимало обмежена станом його здоров'я.

II. Шкала «Рольове функціонування, обумовлене фізичним станом (Role-Physical Functioning – RP)» оцінює вплив фізичного стану на повсякденну рольову діяльність — роботу та виконання щоденних обов'язків. Низькі показники за цією шкалою інтерпретуються як обмеження у виконанні повсякденної роботи, обумовлені погіршенням фізичним станом.

III. Шкала «Інтенсивність болю (Bodily pain – BP)» визначає ступінь больового синдрому та його вплив на здатність займатися щоденною діяльністю, включаючи працю по дому і поза домом. Низькі показники за цією шкалою свідчать, що біль значно обмежує активність респондента.

IV. Шкала «Загальний стан здоров'я (General Health – GH)» — респондент оцінює стан свого здоров'я та перспективи лікування. Чим нижче бал за цією шкалою, тим гірше стан здоров'я.

V. Шкала «Життєва активність (Vitality – VT)» має на увазі відчуття себе повним сил і енергії або, навпаки, знесиленим. Низькі бали свідчать за стомлення респондента, низьку життєздатність.

VI. Шкала «Соціальне функціонування (Social Functioning – SF)» визначає ступінь обмеження соціальної активності. Низькі бали свідчать, що в зв'язку з погіршенням фізичного та емоційного стану рівень спілкування знижений, а соціальні контакти значно обмежені.

VII. Шкала «Рольове функціонування, обумовлене емоційним станом (Role-Emotional – RE)» передбачає оцінку ступеня, в якій емоційний стан заважає виконанню роботи або іншої повсякденної діяльності, включаючи великі витрати часу, зменшення обсягу роботи, зниження її якості, тощо. Низькі показники свідчать, що така діяльність значно обмежена емоційним станом респондента.

VIII. Шкала «Психічне здоров'я (Mental Health – MH)» характеризує настрій, наявність депресії, тривоги, загальний показник позитивних емоцій. Низький бал свідчить за психічне неблагополуччя, присутність тривожних і депресивних переживань.

Тест SF-36 заповнили всі пацієнтки основної групи та групи порівняння, а також усі жінки контрольної групи.

Міннесотський багатоаспектний особистісний опитувальник або MMPI; опитувальник для діагностики міжособистісних відносин Т. Лірі (1954); семантичний диференціальний Ch.E. Осгуд (1952); метод оцінки фактів, пов'язаних з народженням дитини [56].

Міннесотський багатоаспектний особистісний опитувальник або MMPI - особистісний опитувальник, розроблений в кінці 30-х - початку 40-х років в Університеті Міннесоти Старком Хатуэйем і Джоном Маккінлі (McKinley, Hathaway 1948, 1954). MMPI - найбільш вивчена і одна з

найпопулярніших психодіагностичних методик. Широко застосовується в клінічній практиці. У 1989 році випущений рестандартизований варіант методики - «ММРІ-2». Тест містить 3 оціночних і 10 базисних шкал. До оцінним належать шкала «брехні» (щирість відповідей випробуваного), достовірності результатів, корекції (неусвідомлюваний контроль поведінки). Назви базисних шкал відображають первинну клінічну спрямованість методу: 1 - іпохондрія; 2 - депресія; 3 - істерія; 4 - психопатія; 5 - мужність - жіночність; 6 - паранойяльність; 7 - психастенія; 8 - шизоїдність; 9 - гипоманія; 10 - соціальна інтроверсія (див. екстраверсія - інтроверсія). Співвідношення показників кожної з шкал утворює профіль особистості, діагностичне значення до-рого, не яке зводиться до інтерпретації окремо взятих шкал, визначається змістовним аналізом комбінації показників за різними шкалами, що вимагає від експериментатора не тільки великого досвіду, але і особливого мистецтва інтерпретації профілю.

ММРІ складається із 567 тверджень, що утворюють 10 основних діагностичних шкал. На кожне з тверджень досліджувані (особи у віці від 16 років і старше з коефіцієнтом не нижче 80) повинні дати відповідь: «вірно», «невірно», «не можу сказати». Відповідь, що збігається з «ключем», оцінюється в один бал [58].

I шкала - невротичного надконтролю / іпохондричності - дозволяє уточнювати такі особистісні якості як схильність до контролю своїх емоцій, орієнтування в поведінці на традиції, загальноприйняті норми, гіперсоціальність установок. При перевищенні рівня 70 Т шкала вказує на фіксацію уваги людини на внутрішніх відчуттях, схильність до перебільшення важкості свого стану, іпохондричність.

II шкала - депресії - відображає пониження настрою, песимістичність, засмучення власним становищем, бажання відійти від вирішення складних життєвих ситуацій. Перевищення рівня 70 Т може

говорити про клінічно виражену депресію з почуттям смутку, безперспективності, суїцидними думками та намірами.

III шкала - емоційна лабільність / істерія - вказує на вираженість нестійкості фону настрою, схильності до драматизації подій, чутливості. При показниках цієї шкали вище 70 Т можна відмітити істеричні риси поведінки: демонстративність, егоцентризм, екзальтованість, інфантильність.

IV шкала - соціальної дезадаптації / психопатії - можливе виявлення і підтвердження таких рис як схильність до імпульсивності, конфліктності, недостатність об'єктивних обставин та орієнтація на бажання, а не на реальність. Показник вище 70 Т демонструє ознаки соціальної дезадаптації, конфліктність, агресивність, виражену імпульсивність та втрату контролю за власною поведінкою.

V шкала - маскулінності / фемінності - вказує на вираженість якостей, притаманних тій чи іншій статі.

VI шкала - афективної ригідності / параної - реєструє такі якості, як застрягання на негативних переживаннях, образливості, схильність до прямої в спілкуванні, практичність, догматизм. Зашкалення за 70 Т може бути підозрілим у відношенні формування у людини надцінних або безглузких ідей з почуттям власного пригнічення, ворожості зі сторони оточуючих.

VII шкала - тривоги / психостенії - демонструє вираженість психостенічних рис характеру, тривожності, схильності до нав'язливих ідей, а при підвищенні 70 Т може вказувати на дезорганізацію поведінки внаслідок цих особливостей.

VIII шкала - індивідуальності / аутизму / шизофренії - відображає такі особистісні якості, як: своєрідність ієрархії цінностей, відмежованість від оточуючих, індивідуальність, важкість в спілкуванні. Перевищення рівня 70 Т може вказувати на виражену дезорганізацію поведінки, зниження реалістичності, схильність до аутичного типу мислення.

IX шкала - оптимізму / гіпоманії.

X шкала - інтро / екстроверсії можлива оцінка таких даних якостей, як в рамках психологічних особливостей, так і при психічній патології[4].

Методика діагностики міжособистісних відносин Т.Лірі Дослідження уявлень суб'єкта про себе та ідеальне „Я”; діагностична робота в парах (взаємна оцінка за методикою Т.Лірі). Обробка результатів та побудова особистісного профілю. Характеристика основних факторів та типів ставлення до оточення. Вивчення взаємовідносин у групі за результатами тестування.

Знання характеру людини дає можливість прогнозувати поведінку людини, заздалегідь корегувати і контролювати способи звертання до інших людей, дії, вчинки. Особливої уваги заслуговує аналіз основних тенденцій, якими є домінування і дружелюбність. Якщо переважає домінування, очевидні конфлікти і неправильне розуміння стосунків людей, важче організувати ефективну з психологічного погляду взаємодію. Тому важливо зорієнтуватися на дружелюбні та кооперативні взаємовідносини з іншими.

Методику створено Т.Лірі, Г.Лефоржем, Р.Сазеком у 1954 р. для дослідження уявлень суб'єкта про себе та своє ідеальне „Я”, а також для вивчення взаємостосунків у малих групах. За допомогою даної методики виявляється тип, що переважає у ставленні до людей у самооцінці та взаємооцінці.

При дослідженні міжособистісних відносин найчастіше виділяють два фактори: домінування-підкорення та дружелюбність-агресивність. Саме ці фактори визначають загальне враження про людину в процесі міжособистісного сприйняття. М.Аргайлом їх названо серед головних компонентів при аналізі стилю міжособистісної поведінки; за змістом їх можна співвіднести з двома з трьох головних осей семантичного диференціалу Ч.Осгуда: оцінка та сила.

У багаторічному дослідженні, яке проводилося американськими психологами під керівництвом Р.Бейлза, поведінка членів групи оцінюється за двома змінними, аналіз яких здійснюється в тримірному просторі, утвореному трьома осями: домінування – підкорення, дружелюбність – недружелюбність, емоційність – аналітичність.

Т.Лірі пропонував застосовувати методику для оцінки поведінки людей через спостереження („зі сторони”), для самооцінки, оцінки близьких людей, для описання ідеального „Я”. У відповідності з цими завданнями змінюється інструкція для відповідей. Різні напрями діагностики допомагають визначити тип особистості, а також зіставити дані за окремими аспектами. Наприклад, „соціальне Я”, „реальне Я”, „мої партнери” тощо.

Методика може бути представлена респонденту або списком (за алфавітом чи у випадковому порядку), або на окремих картках.

Метою обробки результатів є отримання індексів восьми характерологічних тенденцій та обрахунків на їхній основі показників двох основних тенденцій: домінування та дружелюбності. Результати дослідження обробляються за принципом: спочатку підраховують у балах індекси кожної тенденції за допомогою наведеного ключа, результати заносяться до таблиці, а потім за спеціальною формулою визначають показник домінування і дружелюбності.

Спочатку аналізуються показники кожної з восьми характерологічних тенденцій, встановлюються найбільш і найменш виражені тенденції в характері досліджуваного. Мінімальне значення тенденції – 0, максимальне – 16.

Отримані бали переносять на дискограму (рис. 2.1.), при цьому відстань від центру відповідає кількості балів у даному октанті. Кінці векторів з’єднуються і утворюють особистісний профіль. Схема Т.Лірі заснована на припущенні, що чим ближче результати досліджуваного до центра кола, тим сильніший взаємозв’язок цих двох змінних.

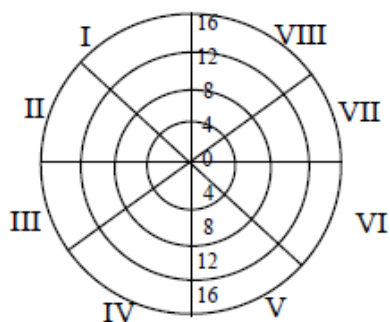


Рисунок 2.1– Дiskoграма методики Т.Лірі

Кожна характерологічна тенденція має три ступені вираженості. Усі ступені наведено в розшифровці послідовно і підкреслено. Перша ступінь при величинах індексів від 1 до 5 балів є адаптивним варіантом риси характеру, що проявляється стосовно інших людей. Друга ступінь – проміжний варіант при балах від 6 до 10. Третя ступінь, якщо індекс більший за 10 балів, - показник дезадаптивності тенденції характеру (екстремальна поведінка до патології). У цілому можна вважати, що чим більше величина індексу, тим вагоміша відповідна характерологічна тенденція.

Номери тенденцій розшифровуються таким чином.

Перша тенденція (I) — домінантність — владність — деспотичність. Відображає лідерські дані, прагнення до домінування, до незалежності, здатність брати на себе відповідальність.

Друга тенденція (II) — впевненість у собі — самовпевненість — самозакоханість. Відображає впевненість у собі, незалежність і діловитість, у крайньому прояві — егоїстичність і черствість.

Третя тенденція (III) — вимогливість — непримиренність — жорсткість. Дозволяє оцінити такі якості, як дратівливість, критичність, нетерпимість до помилок партнера. Крайній прояв цієї тенденції можливий у насмішкватості та у в'їдливості.

Четверта тенденція (IV) — скептицизм — упертість — негативізм. Характеризує недовіру, підозру, ревнивість, образу чи злопам'ятність.

П'ята тенденція (V) — поступливість — лагідність — пасивне підкорення. Дозволяє оцінити критичність до себе, скромність, несміливість, сором'язливість.

Шоста тенденція (VI) — довірливість — слухняність — залежність. Оцінює такі якості, як повага до інших, вдячність, прагнення приносити радість партнерові.

Сьома тенденція (VII) — добросердечність — несамостійність — надмірний конформізм. Характеризує здатність до взаємодопомоги, до спілкування, доброзичливість, уважність.

Восьма тенденція (VIII) — готовність прийти на допомогу — безкорисливість — жертвовність. Відображає делікатність, ніжність, прагнення піклуватися про близьких, а також терпимість до недоліків і вміння пробачати.

“Методика особистісного диференціала” Ч. Осгуд [58].

Методика особистісного диференціала (ОД) виявляє сформованість уявлення про структуру особистості (адаптована в НДІ ім. Бехтерева). У методиці відібрана 21 особистісна риса по трьох факторах семантичного диференціала: оцінка, сила, активність. Мета: вивчення властивостей особистості, її самосвідомості, особливостей міжособистісних відносин. Інструкція: 1. Необхідно оцінити самого себе, вказуючи той бал, що підходить саме вам. 2. Необхідно оцінити по цих же рисах ідеальний образ професіонала у вашій діяльності. Показники по трьох факторах сумуються й інтерпретуються. Високі показання по факторі оцінки говорять про те, що випробуваний приймає себе як особистість, схильна усвідомлювати себе як носія позитивних, соціально бажаних характеристик, у визначеному змісті задоволений собою. Низькі значення за фактором оцінки вказують на критичне відношення людини до самого себе, його

незадоволеність власною поведінкою, рівнем досягнень, особливостями особистості.

Високі значення фактора сили свідчать про впевненість у собі, незалежності, схильності розраховувати на свої сили у важких ситуаціях. Низькі – свідчать про недостатній самоконтроль, нездатність триматися прийнятої лінії поведінки, залежності від зовнішніх обставин і оцінок. По факторі активності високі показники вказують на високу активність, імпульсивність; низькі – на інтровертованість, спокійні емоційні реакції, визначену пасивність.

Опитувальник «репродуктивних рольових орієнтацій дітонародження» [106] передбачає вивчення уявлень жінок за двома шкалами. Перша шкала свідчить про показники в континуумі «генофілія-генофобія», друга шкала - про «репродуктивної активності - репродуктивної пасивності». Ці базові стратегії репродуктивних рольових орієнтацій дітонародження визначають психологічні можливості жінок керувати специфічними вимогами репродуктивної завдання, відповідними або перевищують особистісний ресурс.

Для якісної і кількісної оцінки депресії використовували шкалу депресії Бека, яка містить 21 групу тверджень, що відображають деякі особливості розумової, емоційної і тілесної сфери психіки людини. Опитуваний визначає в кожній групі одне твердження, яке найкраще відповідає тому, як він себе почуває у даний момент. За кожну відповідь А ви виставляється 0 балів, відповідь Б - 1 бал, В - 2 бали, Г - 3 бали. Сума отриманих балів дозволяє оцінити ступінь депресії: 0-4 бали - депресія відсутня; 5-7 балів - легка депресія; 8-15 балів-середній рівень депресії; 16 і більше балів - високий рівень депресії.

Після проведення анкетування жінок та консультації психолога пацієнтки основної групи були розподілені на 2 групи залежно від наявності та вираженості психосоматичних розладів: 1 група – 32 жінки

без виражених психосоматичних розладів; 2 група – 61 жінка з вираженими психосоматичними розладами.

Визначення у сироватці периферичної венозної крові рівня антифосфоліпідних антитіл (АФА) до мембранних фосфоліпідів (фосфатидилетаноламіну PE, фосфатидилсерину PS, кардіоліпіну CL) проводили методом імуноферментного аналізу з використанням набору антитіл “Nobiwell” до двох класів імуноглобулінів: Ig G та IgM (“Amersham Pharmacia Biotech”, Великобританія). Підвищеним вважали рівень АФА більше 20 Од/мл. Визначали також антитіла до кофактора АФА β 2-глікопротеїна (β 2-GPI) двох класів імуноглобулінів: Ig G та IgM (підвищений рівень більше 20 Од/мл).

Дослідження системи гемостазу (кількість тромбоцитів, індекс АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів, концентрація фібриногену, протромбіновий індекс, активований частковий тромбопластиновий час - АЧТЧ, D-димер) проводили із застосуванням біохімічного аналізатора. Також здійснювали тест на розчинні фібрин-мономерні комплекси (РФМК-тест).

Рівень гомоцистеїну визначався методом ферментативної циклічної реакції, за допомогою набору Diasyis (Німеччина) з використанням аналізатора «Respons 920» (Німеччина) за методикою виробника.

Молекулярно-генетичне дослідження поліморфних варіантів за генами β -fibrinogen (*C148T*, *-455GA*) проводилось в молекулярно-генетичній лабораторії Державного закладу «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України». Для генотипування венозну кров набирали в стерильних умовах в моновети об'ємом 2,7 мл з калієвою сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти в якості антикоагулянту («Sarstedt», Германія), заморожували та зберігали при $t -20^{\circ}\text{C}$. Із зразків крові проводили виділення геномної ДНК за допомогою комерційного набору “ДНК-сорб-В” (відповідно до інструкції наданої виробником). Для визначення *C148T* та *-455GA* гена β -fibrinogen використовували протокол з

олігонуклеотидними праймерами з застосуванням методу ПЛР з наступним аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ). Для цього ампліфікували специфічні ділянки генів за допомогою пари специфічних праймерів («Metabion», Німеччина). Для ампліфікації брали 3 мкл ДНК та додавали до суміші, що містить 12,5 мкл Dream Taq Green PCR робочого розчину, по 20 pmol праймеру 1 та 2, об'єм доводили до 25 мкл деіонізованою водою. ПЛР проводили в термоциклері «FlexCycler BU» (Analytik Jena (Німеччина). Продукти ампліфікації фрагментів ДНК гену β -fibrinogen (C148T, -455GA) підлягали гідролітичному розщепленню за допомогою ендонуклеаз рестрикції *HindIII*. Стан ампліфікаційних та рестрикційних фрагментів аналізували за допомогою горизонтального електрофорезу в 2% агарозному гелі (160 V протягом 40 хвилин). Візуалізацію отриманих результатів проводили за допомогою транслюмінатора та за молекулярною вагою фрагментів ДНК досліджуваних генів визначали генотип особи.

Для визначення вмісту гіпофізарних гормонів (лютеїнізуючого гормону – ЛГ, фолікулостимулюючого гормону – ФСГ, пролактину – ПРЛ), стероїдних гормонів (вільного тестостерону – Тв, естрадіолу – E₂, прогестерону – П) в сироватці периферичної крові використовували радіоімунологічні методи. Кров для визначення гормонів забиралась на 5-й, 14-й та 21-й день менструального циклу (МЦ). Визначення гормонів сироватки крові здійснювалося за допомогою стандартних наборів для імунорадіометричного визначення IMMUNOTECH (Чеська республіка) і “Института биоорганической химии НАН Беларуси”.

Цитологічне, бактеріоскопічне та бактеріологічне дослідження. Цитологічне та бактеріоскопічне дослідження проводилось в лабораторії Українського державного інституту репродуктології НМАПО імені П. Л. Шупика на базі Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини.

Бактеріоскопічне дослідження проводилось з метою визначення ступеня чистоти нижніх відділів генітального тракту у обстежених жінок. При бактеріоскопії вивчали матеріал з поверхні шийки матки та ендocerвіксу, який отримували цитозабірниками, шпателем, щіточкою та цервікобрашем з нанесенням на предметне скло тонким шаром. Фіксація проводилася еозином, метиленовим синім за Май-Грюнвальдом, фарбування за Папенгеймом та Романовським-Гімзою.

У мазках підраховувалась кількість лейкоцитів у полі зору, виявлялись інфекції, характерні *Candida spp.*, *Trichomonas spp.*, *Gardnerella spp.*, *Actinomyces spp.* та інші морфотипи: лактобактерії, тонкі палички, коки, диплококи, бактерії та інше, а також визначались зміни, характерні для *Chlamidia tr.*, папіломавірусу та герпесвірусу. При виявленні ознак тих чи інших інфекцій, проводили сучасні методи обстеження – бактеріологічне дослідження, ПЛР та інші.

Проведення бактеріологічного обстеження матеріалу з цервікального каналу та облік результатів здійснювали згідно наказу МОЗ України № 535 від 22.04.1985 року. Для висіву слизу використовували наступні поживні середовища: 5 % кров'яний агар, цукровий бульйон, середовище Ендо, Сабуро. Посіви поміщували в інкубатор при температурі 37° С, оглядали кожного дня. При появі росту на щільних середовищах проводили підрахунок колоній різної морфології, враховуючи їх співвідношення. При помутнінні бульйону, робили мазки на склі (фарбування по Граму) і у відповідності з результатами мікроскопії проводили висіви на щільні поживні середовища (кров'яний агар, жовточно-сольовий агар, середовище Ендо). Потім проводили видову ідентифікацію мікроорганізмів з визначенням їх чутливості до антибактеріальних препаратів. При інтерпретації результатів мікробіологічного дослідження враховували сукупність ознак: дані мікроскопії первинних мазків досліджуваного матеріалу, результати прямого посіву на щільні поживні середовища

(кількісна оцінка росту різних видів), а також клінічні прояви захворювання та анамнез хворої.

Для визначення дріжджеподібних грибів використовували поживне середовище Сабуро. Чашки з посівами поміщували в інкубатор при температурі 37° С протягом 3 діб, далі характерні за морфологією колонії мікроскопію вали в 40 % розчині їдкого натру.

Діагностика інфекцій уrogenітального тракту. Виявлення *Chlamydia trachomatis* проводили в якісному форматі в клінічному матеріалі шляхом реакції ампліфікації специфічних фрагментів ДНК даного мікроорганізму методом ПЛР з гібридизаційно-флуоресцентною детекцією продуктів ампліфікації за допомогою реагенту «АмпліСенс» (Росія). Ампліфікатор «Терцик» (ДНК-технологія, Росія), детектор флуоресценції «Джин» (ДНК-технологія, Росія).

Для визначення *Mycoplasma hominis* та *Ureaplasma spp.* використовували молекулярний метод діагностики.

Метод тестування – ПЛР якісний метод (реакції ампліфікації з детекцією продуктів ПЛР «по кінцевій крапці»). Аналізатор і тест-система: ампліфікатор «Терцик» (ДНК-технологія, Росія), детектор флуоресценції «Джин» (ДНК-технологія, Росія), АмпліСенс (Росія), детектуючий ампліфікатор Rotor-Gene («Corbett Research», Австралія).

Забір матеріалу проводили за допомогою цитозабірника з цервікального каналу шийки матки, рідкий зразок якого поміщали в еппендорф з транспортним середовищем з муколітиком (ТСМ) (0,5 мл) рожевого кольору.

У разі виявлення *Mycoplasma hominis* та *Ureaplasma spp.* проводили бактеріологічний метод діагностики – посів з антибіотикограмою. Тестування базується на ідентифікації (ферментативній реакції розщеплення сечовини та аргінази даними збудниками). Зростання мікроорганізмів відбувалося на суворо селективному для мікоплазм середовищі, що дозволяло виявляти титр мікоплазм в межах значень 103-

104 ССУ/мл. Крім того, за даною методикою визначали чутливість виявлених мікоплазм до 9 антибіотиків. Аналізатор і тест-система MYCOPLASMA IST 2; «BioMerieux» (Франція). Забір матеріалу проводили за допомогою цитозабірника з цервікального каналу шийки матки, рідкий зразок якого поміщали в пробірку з транспортним середовищем з M DUO, IST.

Gardnerella vaginalis діагностували методом ПЛР з гібридаційно-флуоресцентною детекцією. Метод кількісного виявлення ДНК *Gardnerella vaginalis* базується на: екстракції тотальної ДНК з суспензії клітин (виділення з склепіння піхви, яке помістили в транспортне середовище з муколітиком (ТСМ), виробництва ФБУН ЦНДІ Епідеміології Роспотребнадзора, одночасна ампліфікація в режимі «реального часу» ділянки ДНК специфічного *Gardnerella vaginalis*. Результат ампліфікації ДНК *Gardnerella vaginalis* реєструється по каналу флуоресценції FAM.

Гормональні кольпоцитологічні дослідження проводили за загальноприйнятою методикою. Мазки брали на 7-й, 14-й і 21-й день менструального циклу з верхньобічних склепінь піхви близько до шийки матки, переносили легкими мазками без розтирання на предметне скло, фіксували у суміші Нікіфорова, після чого фарбували поліхромним методом за Папаніколау в модифікації А.В.Руденко. Враховували індекси: індекс дозрівання (ІД), каріопікнотичний індекс (КІ), еозинофільний індекс (ЕІ), індекс складчастості та індекс скученості.

Визначення рівня мелатоніну в сироватці крові виконували методом імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою наборів Melatonin ELISA Kit (Німеччина) на флюороімунному аналізаторі 1420 VIKTOR фірми «WALLAC OY» (Фінляндія).

Ультразвукове дослідження. Ультразвукове дослідження проводили апаратом LOGIK BOOK XP «75675 WX 9» № АС4 В-2219 з діапазоном вимірів 0÷1 mm з датчиками 5-21 МГц та 6-10 МГц. Оцінювали наступні параметри: положення матки (в anteflexio, retroflexio, по середній лінії,

відхилена вправо, відхилена вліво), довжину, передньо-задній розмір, ширину, довжину порожнини матки, контури та структуру матки, товщину та структуру ендометрію, шийку матки (взаєморозташування, розміри шийки матки: довжина, ширина, товщина передньої та задньої стінки (при сагітальному скануванні впоперек лінії цервікального каналу у місці найбільшої товщини шийки матки), товщину, контури та ехоструктуру ендоцервіксу, васкуляризацію ендоцервіксу; васкуляризацію підлеглих тканин), яєчники: розміри, структура, кількість та розміри фолікулів. Оцінювали ехогенність шийки матки – основної, субендоцервікальної та субектоцервікальної ділянок (при цьому зразком «середньої ехогенності» вважався незмінений міометрій, «зниженої» – нормальний ендометрій в ранню проліферативну фазу менструального циклу, «підвищеної» – нормальний ендометрій у пізню секреторну фазу менструального циклу).

Визначення рецепторів стероїдних гормонів в залозах і стромі ендометрія проводили ІГХ методом з використанням тест-систем «Pakocytomation En Vision» (США), HRP (пероксидази хрину) по інструкціях фірми. Використовували мишині моноклональні антитіла до рецепторів естрогенів- α (клон 1D5, DAKO), П (клон 16&SAN27, Novocastra), андрогенів (клон AR441, DAKO). Для візуалізації гістологічної структури зрізів імуногістохімічні препарати дофарбовували гематоксиліном Майєра та вміщували в канадський бальзам.

Для оцінки експресії PE- α та PP в ендометрії розраховували індекс імунореактивності за формулою:

$$IRS = SI \times PP, (2.1)$$

де IRS – індекс імунореактивності,

SI – оптична інтенсивність фарбування,

PP – відсоток позитивно пофарбованих ядер.

Дослідження вираженості запалення в ендометрії проводили з використанням мишачих МАТ до епітопу людського сіндекану-1 CD138+ (клон МІ15, Dako, Данія). Візуалізацію первинних антитіл проводили за

допомогою високочутливої полімерної системи детекції DAKO Advance. Як субстрат для пероксидази хрому використовували DAB + Dako, Данія). Препарати дофарбовували гематоксиліном Майєра. Далі забарвлені зрізи укладали в напівсинтетичне середовище Permanent Mounting Medium (Dako, Данія). Підраховували позитивно забарвлені клітини у трьох полях зору і відсоток позитивних клітин по відношенню до всіх клітин строми. Клітини залозистих структур, які потрапляли в поле зору, при підрахунку не враховувалися. Розрахунок проводився не менше ніж на 1000 стромальних клітинних елементів.

Скануюча електронна мікроскопія. Вивчення маркерів вікна імплантації (VI) проводилося у середній лютеїновій фазі.

Біопсійний матеріал ендометрія відмивався від крові у фізіологічному розчині. Для ідентифікації піноподій використовували метод скануючої електронної мікроскопії. Біопсійний матеріал фіксувався 24 години в 1,25% розчині глютарового альдегіду на фосфатному буфері, дегідратувався у зростаючих концентраціях спирту (від 50 до 96 %), висушувався методом переходу критичної точки, покривався золотом (150–200 Å). SEM проводилася на мікроскопі JEOL Super probe 733 із збільшенням у 2000 разів.

Цитотоксичність природних кілерів оцінювали за допомогою проточної цитометрії, використовували проточний цитометр FACSCan (Becton Dickinson). Клітини мішені лінії K562 мітили флуоресцентною міткою CFDA (карбокси-2,7-дихлорофлуоресцеїн діацетат) Mol Probes (США). Ефектори (мононуклеарні клітини периферичної крові) виділяли на градієнті щільності Histopaque1077 ("Sigma", США). Клітини мішені інкубували з ефекторами у співвідношеннях 1/5 5 1/10 1/20 4 години в RPMI-1640 с 10 % бичачою сироваткою в інкубаторі при 37 °C з 5 % CO₂ ("Revco", Швейцарія). Після цього мертві (пермеабілізовані) клітини мітили пропідієм йодистим PI ("Sigma", США), в результаті підраховували лізис для кожного співвідношення ефектор/мішень. % цитотоксичності =

% мічених PI (червона флуоресценція) / на кількість мішеней, мічених CFDA (зелена флуоресценція). Як маркери неефективності ЕКЗ використовували два показники цитотоксичності природних кілерів (NK) у співвідношенні клітина мішень - клітина ефектор 1:10 та 1:20. NK лізис 1:10 >30 %; NK лізис 1:20 >40 %.

Враховували також наявність скарг пацієнток на свербіж, печію в ділянці зовнішніх статевих органів, наявність рясних рідких патологічних виділень із статевих шляхів з неприємним запахом, дизурію, диспареунію. Всім включеним у дослідження було проведено комплексне обстеження, яке передбачало збір анамнезу, оцінку скарг, клінічний огляд, огляд в дзеркалах, проводили кольпоскопію, цитологічне, бактеріоскопічне та бактеріологічне дослідження виділень.

Бактеріоскопічно та бактеріологічно підтверджували виявлення *Mobiluncus*, *Gardnerella* spp., фузобактерії та відсутність /або невелику кількість лактобактерій в складі мікробних асоціацій.

Фарбування мазків проводили за Папенгеймом, Папаніколау, Грамом. Використовували високочутливий і високоспецифічний метод Ньюджента. При цьому виділяли три бактеріальні морфотипи: 1 тип – крупні грампозитивні палички (палочки Додерлейна), 2 – грамваріабельні та грамнегативні коки, кокобактерії, «ключові клітини», 3 тип – грамваріабельні та грамнегативні тонкі зігнуті палички (мобілюнкусформні, бактероїдоформні та фузобактеріоформні мікроорганізми). В залежності від суми балів, оцінювали характер змін вагінальної мікрофлори: від 0 до 3 – фізіологічний мікробіоциноз, від 4 до 6 балів – проміжний варіант мікробіоценоза, бактеріальний вагіноз – від 7 до 10 балів.

Один із високочутливих та високоспецифічних методів діагностики БВ є метод Ньюджента, який заснований на виявленні трьох бактеріальних морфотипів (табл.2.1).

Для бактеріологічного дослідження використовували модифікований метод Gold (залежність інтенсивності росту на поверхні щільного поживного середовища від вихідного вмісту мікроорганізмів в клінічному матеріалі).

Таблиця 2.1

Методика підрахунку балів за методом Ньюджента (Nugent score)

Бали	Морфотип Lactobacillus (грампозитивні палички)	Морфотип Gardnerella (грамваріабельні та грамнегативні коки, кокобактерії)	Морфотип Mobiluncus (грамваріабельні та грамнегативні тонкі зігнуті палички)
0	Більше 30	0	0
1	5-30	Менше 1	Менше 1
2	1-4	1-4	1-4
3	Менше 1	5-30	5-30
4	0	Більше 30	Більше 30

Проаналізовано антропометричні показники з розрахунком ІМТ.

Психоемоційний фон оцінювався за методиками, які дозволяють ефективно дослідити стратегії поведінки особистості у стресових ситуаціях – методика багатовимірного вимірювання копінгу (Coping Inventory for Stressful Situations (CISS)) або «Копінг-поведінка в стресових ситуаціях» (Норманн С., Ендлер Д.Ф., Джеймс Д.А., Паркер М.І. в адаптації Крюкової Т.А. і Сапроновської М.В., 2001) [1], а також методика оцінки харчової поведінки «Голландський опитувальник харчової поведінки» (Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ), 1986).

Копінг-поведінка (від англ. *coping* - співволодіння) - форма поведінки, при якій є готовність індивіда вирішувати життєві проблеми. Являє собою поведінку, спрямовану на пристосування до обставин і для подолання емоційного стресу. Методика «Копінг-поведінка в стресових ситуаціях» складається з 48 тверджень, які групуються в три (по 16

тверджень) або п'ять шкал, які мають такі назви : 1 – рішення проблеми; 2 – емоції; 3 – уникнення; 4 – відволікання; 5 – соціальне відволікання. Вважається, що опитувальник надійно вимірює три основні стилі опанувальної поведінки: стиль, орієнтований на вирішення задачі, проблеми (проблемно-орієнтований стиль), емоційно-орієнтований стиль та стиль, орієнтований на уникнення. Третій стиль має дві субшкали: відволікання і соціальне відволікання.

«Голландський опитувальник харчової поведінки» створений для виявлення обмежувальної, емоціогенної та екстернальної харчової поведінки. Екстернальна поведінка трактується як така, при якій складно відмовити собі в будь-чому дуже смачному, їжа спокушає апетит запахом та видом. Емоціогенна харчова поведінка характеризується постійним заїданням проблем, поганого настрою, стресу. При обмежувальній поведінці чоловік кидається з одної крайності до другої, то дбайливо дотримується дієти, то дозволяє собі надмірності.

DEBQ слугує для отримання простого та валідізованого інструменту для якісної та кількісної самооцінки розладів харчової поведінки, пов'язаних з переїданням і супроводжуючого його ожирінням, виробки диференційованої стратегії клінічної роботи з пацієнтами. Методика DEBQ складається з 33 тверджень, кожне з яких респондент повинний оцінити у відношенні до себе як «ніколи» (1 б.), «рідко» (2 б.), «інколи» (3 б.), «часто» (4 б.) і «дуже часто» (5 б.). 31-е питання аналізується в протилежних значеннях. Кількісне значення по шкалі равно середньому арифметичному значенню балів по цій шкалі. Питання 1-10 складають шкалу емоціогенної харчової поведінки (10 питань), питання 11-23 – шкалу екстернальної харчової поведінки (13 питань), питання 24-33 – шкалу обмежувальної харчової поведінки (10 питань). Нормальними значеннями обмежувальної, емоціогенної та екстернальної харчової поведінки для людей з нормальною масою тіла є 2,4; 1,8 і 2,7 бала відповідно.

У всіх пацієнток оцінювався рівень в крові загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНП), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВП), тригліцеридів, коефіцієнт атерогенності, інсулінемії (тест-система «Roche Diagnostics» (Швейцарія) та глікемії натще. Розраховувався індекс інсулінорезистентності НОМА.

На підготовчому етапі дослідження у жінок досліджуваних груп був визначений рівень хронічного стресу за допомогою шкали сприйняття стресу PSS, яка є високочутливим та простим в використанні методом визначення стресової напруги. Показник адаптивного рівня стресу (помірного) знаходиться в межах 18-28 балів, показник > 28 балів відповідає неадаптивній стресовій напрузі (високий рівень стресу).

Perceived Stress Scale (PSS - шкала стресу, в яку входять 10 питань, по кожне питання нараховується бал (від 0 до 4), при підрахунку балів проводиться інверсія балів в питаннях 4, 5, 7 і 8 (0 = 4, 1 = 3, 2 = 2, 3 = 1, 4 = 0), після чого бали підсумовуються і визначається рівень стресу (0-13 балів - низький рівень, 14-26 - середній рівень, 27-40 балів - високий рівень).

Крім цього, для оцінки динаміки стресової напруги після лікування використовували опитувальник «Визначення нервово-психічної напруги» Немчина, який дозволяє оцінити як суб'єктивні так і об'єктивні показники стресової напруги, а також визначити їх спрямованість. Опитувальник надає змогу оцінити в динаміці зростання або зниження стресової напруги за рахунок окремих компонентів (наявність фізичного дискомфорту, наявність больових відчуттів, сприйняття зовнішніх подразників, відчуття власної впевненості, настроїв, особливості сну, емоційний стан тощо). Опитувальник складається з 30 пунктів. Мінімальна кількість балів – 30, максимальна – 90. Діапазон слабкої або деінтенсивної нервово-психічної напруги відповідає проміжку 30-50 балів, помірної або інтенсивної – 51-70 балів, надмірної або екстенсивної – 71-90 балів.

Аналіз інтенсивності болю проводили за допомогою модифікованого больового тесту за методом візуально-цифрового шкалювання. Процедура

дослідження складалася з вибору пацієнткою дескрипторів, які описують сенсорний або емоційний характер болю, їх оцінки за візуально-цифровою шкалою (болю немає – 0, біль дуже слабкий, швидкоплинний – 1, біль слабкий – 2, біль середньої сили – 3, біль сильний – 4, біль дуже сильний – 5, біль нестерпний – 6).

Аналіз менструальної функції включав встановлення віку менархе, тривалість та регулярність менструального циклу, ступінь крововтрати, наявність дисфункційних маткових кровотеч.

Характеристику гормонального статусу жінок досліджуваних груп вивчали шляхом визначення рівня в сироватці крові концентрації естрадіолу, прогестерону, ФСГ, ЛГ, пролактину та кортизолу в лютеїнову фазу менструального циклу. Дослідження проводилися за допомогою імунохімічної системи ACCESS. Тест ACCESS базується на методиці конкурентного зв'язування імуноферментного аналізу з використанням наборів реагентів фірми BeckmanCoulter(США).

Проведено комплексне динамічне клініко-лабораторне обстеження та лікування 74 жінки з синдромом хронічного тазового болю (наявність болю в ділянці нижче пупка, вище та медіальніше пахових зв'язок, за лоном та попереково-крижовій ділянці, що існує протягом 6 місяців) та безпліддям, які склали основну групу. З дослідження були виключені пацієнтки з екстрагенітальною патологією (захворювання сечового міхура, прямої кишки, опорно-рухового апарату), варикозним розширенням вен малого тазу, міомами матки розмірами більше 8 тижнів вагітності, кістомами яєчників, ендометріозом, сактосальпінксами, запальними захворюваннями органів малого тазу. Для подальшого дослідження жінки основної групи були рандомізовані на 2 групи: I підгрупа - 36 жінок, які отримували лікування синдрому хронічного тазового болю та безпліддя в об'ємі антистресової, гормональної, антигіпоксичної терапії та II підгрупа - 38 жінок, які поряд з даними препаратами отримували «Циклодінон»

(«Біоноріка SE», Німеччина) за стандартною схемою 3 місяці. Контрольна група складалась зі 32 здорових жінок репродуктивного віку.

Психологічне консультування включало сукупність процедур, метою яких було допомогти жінкам у вирішенні проблем запліднення та виношування дитини, прийнятті рішень щодо професійної кар'єри, шлюбу, сім'ї, вдосконалення особистості та міжособистісних відносин. На консультації жінці намагалися надати відповіді на питання про її стан, його причини та можливі шляхи його нормалізації, а також приблизно позначити необхідний час обстеження, передконцепційної підготовки і прогнози щодо репродуктивних результатів. Клінічна бесіда будувалася в формі полуструктурованого інтерв'ю з використанням технік «слухання», «психологічної підтримки пацієнта», «насичення паузи» [6]. Інтерв'ю містило перелік обов'язкових аспектів, щодо яких жінка була повинна отримати інформацію. Під час бесіди з пацієнткою та її чоловіком обговорювали проблеми, які хвилюють пацієнтку; проводили діагностику емоційного стану жінки; змісту материнської сфери та її онтогенезу; виявлення змісту цінності дитини, «впроваджували» цінності, типи та тенденції інтерференції цінностей; визначали особливості передконцепційного етапу і розвитку материнської сфери; обговорення подання про дитину. Вважали за доцільне з метою зниження ситуативної тривожності давати домашнє завдання за підсумками першої зустрічі.

При проведенні консультування враховували можливий вплив негативних емоційних переживань жінок на соматичну систему. Ще З. Фрейд спільно з Й. Брейером довели, що «пригнічена емоція», «психологічна травма» шляхом «конверсії» можуть проявлятися соматичними симптомами. Б. Д. Карвасарський [57] серед причин виникнення різних соматичних захворювань також зазначає психологічні чинники. Отже, психологічне консультування в цьому випадку було

направлено на профілактику виникнення або стабілізацію психосоматичних захворювань.

При роботі з жінками урахували особливості консультування жінок з порушенням репродуктивної функції: облік високого рівня тривожності первинних пацієнок; проведення первинної консультації в формі напівструктурованого інтерв'ю, що складається із спеціальних тематичних блоків; облік впливу емоційних переживань жінок на соматичну систему; корекція на всіх щаблях консультування негативних емоційних переживань; подолання пасивної позиції жінок і орієнтація на роботу з собою, особистісну відповідальність; облік критерію часу; підвищення ефективності психологічного впливу через роботу з обома подружжям [5].

Соноскопію і доплерівську оцінку кровоплину в органах малого тазу здійснювали на 8-й, 14-й та 21-й день МЦ за допомогою ультразвукових апаратів, забезпечених приладами з доплерівським блоком пульсуючої хвилі і функцією кольорового доплерівського каптажу. Всім пацієнткам проводилося обстеження із застосуванням трансвагінального УЗД за допомогою ультразвукового сканера «TOSHIBA APLIO MX» (Японія) з функцією об'ємного зображення і спрямованого доплеру трансабдомінальним і трансвагінальним конвексними датчиками частотою 4,0-7,0 МГц і 5,6-8,0 МГц. За допомогою спектральної доплерографії автоматично отримували максимальну швидкість ровоплину (V_{max}) в маткових артеріях, у відвідних маткових венах, в артеріях і венах вузлів, індекс резистентності (IR) у гілках маткових артерій і в артеріях вузлів.

УЗД органів малого тазу та доплерометричну оцінку кровотоку в судинах матки в циклі лікування методами ДРТ проводили на 6-8 день МЦ. Визначали положення та розміри матки, структуру міометрія (наявність, структура і локалізація міоматозних вузлів, ступінь вираженості аденоміозу), серединне M-ехо (ехогенність, структура та

максимальна величина передньо- заднього розміру ендометрія). При дослідженні яєчників визначали топографію, розміри, товщину оболонки та строми. Оцінка фолікулярного апарату виконувалася з метою підбору оптимальної стартової дози препаратів рекомбінантного ФСГ (Гонал-Ф, Мегк-Serono; Пурегон, MSD) перед початком стимуляції суперовуляції в циклі ЕКЗ. Далі ультразвуковий моніторинг фолікулогенезу та зростання ендометрія виконували з періодичністю один раз на 3-4 дні до призначення тригера овуляції (Овітрел, Serono; Прегніл, Organon), і при необхідності проводили корекцію дози призначеної терапії. Антагоністи гонадотропінів (Цетротид, Serono; Оргалутран, Organon) застосовували з моменту досягнення лідируючим фолікулом діаметра 13-14 мм. При досягненні трьома й більше фолікулами діаметра 17-18 мм вводили тригер овуляції. Через 35-36 годин після введення «овуляторної» дози хоріонічного гонадотропіну під внутрішньовенною анестезією з використанням вагінального датчика виконувалася трансвагінальна пункція преовуляторних фолікулів з отриманням яйцеклітин та наступним їх заплідненням і культивуванням з використанням стандартного протоколу ЕКЗ або ЕКЗ/ІКСІ (інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїдів). З метою підтримки лютеїнової фази застосовувався мікронізований (Крайнон, Serono; Утрожестан, BesinsHealthcare).

Запліднення та культивування ембріонів проводилося в ембріоблоці в умовах інкубатора 5% CO₂, 37°C. Запліднення проводили методом ЕКЗ або ЕКЗ (ІКСІ), залежно від якості еякуляту. Оцінку ефективності запліднення проводили через 18-19 годин. Культивування зигот з нормальним заплідненням (2 чітких пронуклеуса) здійснювали з використанням послідовної системи культуральних середовищ ISM/Blastassist. Перенесення морфологічно якісних ембріонів у порожнину матки виконували на 3-, 4- або 5-й день розвитку.

На стадії дроблення якість ембріонів оцінювалася за наявністю фрагментації цитоплазми та кількості бластомерів [104]. На третій день

переносили ембріони якості А і В з 8-10 бластомерами. Ембріон класу А - симетрично розвинений ембріон, який має не більше 10% фрагментації та кількість бластомерів, що відповідає дню культивування. Ембріон класу В - симетрично розвинений ембріон із фрагментацією не більше 20% і кількість бластомерів, що дробляться, відповідає дню культивування.

Морула третього класу - це ембріон правильної округлої форми з компактизованими бластомерами з фрагментацією не більше 10%. Морула четвертого класу - це ембріон правильної округлої форми з повністю компактизованими бластомерами без фрагментації.

На п'ятий день культивування переносили бластоцити зі ступенем експансії 3-5, з якістю розвитку трофектодерми та внутрішньоклітинної маси А і В.

Перенесення ембріонів у порожнину матки проводилось під ультразвуковим контролем з використанням абдомінального датчика на 3-5-у добу культивування залежно від їх росту та розвитку. Решта морфологічно якісних ембріонів кріоконсервувалися методом вітрифікації.

Діагностика вагітності проводилася біохімічним методом на 14-й день після перенесення ембріонів у порожнину матки та ультразвуковим методом на 21-й день.

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали за допомогою програмних пакетів Microsoft Office 2007 for Windows XP Professional, STATISTICA 6.0 (Stat. Soft. Inc. США). Достовірність різниці між вибірками для кількісних показників, що мали нормальний розподіл, оцінювали за t-критерієм Стьюдента, для показників виражених у долях використовували критерій кутового перетворення Фішера, розбіжності вважали достовірними за $p < 0,05$.

Всі результати клінічних спостережень і лабораторних досліджень було внесено в спеціально розроблену базу в форматі таблиці Excel. Обробку отриманих даних проводили за допомогою методів

параметричної та непараметричної статистики на базі стандартного статистичного пакету програм IBM SPSS Statistics v. 23.

Методи описової статистики кількісних змінних включали міри центральної тенденції — середнє арифметичне (M) та медіану (Me), а також дисперсію — стандартне відхилення (s) та інтерквартильний розмах ($Q_1 - Q_3$). Категоріальні змінні представлені як абсолютна частота та відсоток — n (%).

Перевірку нормальності розподілу кількісної вибірки здійснювали за критерієм Колмогорова-Смірнова.

Тестування відмінностей між незалежними вибірками в разі кількісних змінних здійснювали за допомогою t -тесту або рангових критеріїв Манна-Уїтні та Краскела-Уолліса, а в разі категоріальних змінних — за допомогою χ^2 -тесту або точного критерію Фішера. Для аналізу динаміки показників (до та після лікування) застосовували відповідно шкалі вимірювання та нормальності розподілу t -тест для залежних вибірок, непараметричний критерій Уїлкоксона або критерій Мак-Немара.

Наявність взаємозв'язку між параметричними змінними було перевірено за допомогою рангової кореляції Спірмена.

З метою кількісної оцінки статистично значущого зв'язку між факторними та результативними ознаками розраховували відношення шансів (ВШ) із довірчими інтервалами (ДІ). Усі ДІ побудовані для 95 % діапазону.

При виконанні всіх процедур статистичного аналізу розраховували досягнутий рівень значущості (p) для двостороннього тесту, критичний рівень значущості прийняли рівним 0,05.

Розділ 3

**КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЖІНОК З БЕЗПЛІДДЯМ
ТА ПСИХОЕМОЦІЙНИМИ РОЗЛАДАМИ**

Серед багатьох факторів, що впливають на народжуваність, суттєве місце посідають безплідні шлюби. Незважаючи на значні успіхи в діагностиці і лікуванні порушень репродуктивної функції, широке впровадження допоміжних репродуктивних технологій, проблема безплідності залишається однією з найважливіших у сучасній медицині. За даними ВООЗ, частота неплідного шлюбу коливається в широких межах, але тенденції до зниження не спостерігається [228]. І хоча показники офіційної статистики безпліддя в Україні не дуже високі (біля 3%), оцінки різних дослідників, соціологічних обстежень свідчать, що на різні форми безпліддя страждає 10-15% сімей [100], а такий рівень відносять до прямих репродуктивних втрат [142].

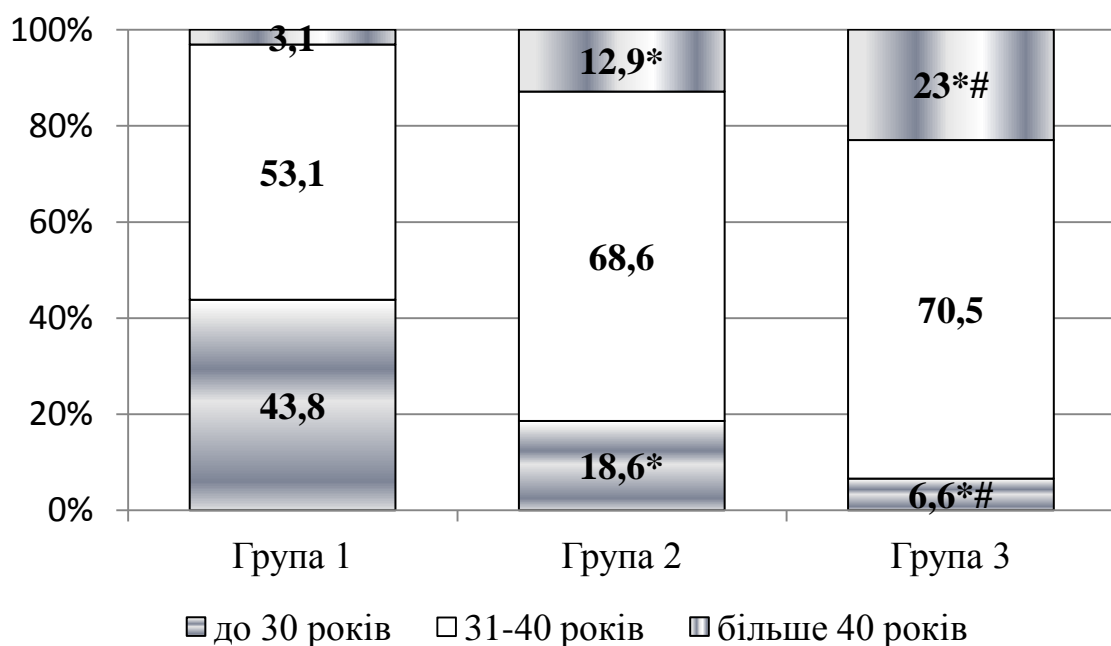
Зв'язок порушень репродуктивного здоров'я з розладами психоемоційної сфери відомий давно, а безпліддя відносять до психосоматичних захворювань [47]. В останні роки інтерес до проблеми психологічних чинників при безплідді зростає, накопичено певну кількість суперечливих даних щодо зв'язку психіки і порушення репродуктивної функції. Однозначних даних про співвідношення психічного і соматичного в гінекологічній практиці не існує.

Для покращення організації медичної допомоги сім'ям, що страждають на безпліддя, необхідний комплексний підхід, при цьому необхідно враховувати психоемоційний стан жінки, адаптаційні можливості її організму, застосовувати адекватні методи корекції порушень адаптаційних процесів, що в кінцевому результаті дозволить підвищити ефективність лікування безпліддя.

Проведено обстеження 233 жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя, які направлені на лікування безпліддя методами ДРТ. Після

проведення анкетування жінок та консультації психолога всі пацієнтки були розподілені на 3 групи залежно від наявності та вираженості психоемоційних розладів: 1 група – 32 жінки без ознак психоемоційних розладів (13,7 %); 2 група – 140 (60,1 %) жінок з психоемоційними розладами середнього ступеня вираженості; 3 група – 61 (26,2 %) жінка з вираженими психоемоційними розладами (дезадаптов). Тобто переважаюча більшість обстежених жінок (86,3 %) мала ті чи інші психоемоційні розлади різної вираженості.

Аналіз розподілу обстежених жінок за віком показав (рис. 3.1), що найбільшу частку у всіх групах склали жінки у віці від 30 до 40 років (половина жінок 1 групи та біля 70 % 2 та 3 груп, $p > 0,05$). При цьому частка жінок у віці старше 40 років при наявності психоемоційних розладів була достовірно вищою: у 4 рази при незначних порушеннях і майже у 8 разів при виражених розладах ($p < 0,05$). Відповідно частка пацієнток молодшого віку була достовірно нижчою у 2 та 5 разів ($p < 0,05$). При цьому розподіл за віком мав достовірні відмінності і між групами жінок з різною вираженістю психоемоційних розладів, що свідчить про накопичення з віком стресових та інших патологічних факторів, що негативно впливають на психоемоційний



стан жінки.

Рисунок 3.1 – Вікова характеристика досліджуваних груп жінок

Примітка. * - різниця відносно показника 1 групи достовірна ($p < 0,05$);

- різниця відносно показника 2 групи достовірна ($p < 0,05$)

При аналізі соціально-економічного статусу жінок з безпліддям встановлено, що третина жінок були домогосподарками (табл. 3.1). Частка жінок службовців та робітниць не розрізнялась у 1 та 2 групі, проте при виражених психоемоційних розладах відсоток службовців достовірно вищий (44,3 проти 31,3 та 31,4 % у 1 та 2 групі, $p < 0,05$), а робітниць – менший (13,1 проти 25,0 та 28,6 % відповідно, $p < 0,05$). Студенток у 3 групі також було достовірно менше, ніж при відсутності психоемоційних розладів (1,6 проти 9,4 %, $p < 0,05$).

Таблиця 3.1

Соціально-економічний статус обстежених пацієнток

Показник	1 група (n = 32)		2 група (n = 140)		3 група (n = 61)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Соціальний статус:						
– студентки	3	9,4	8	5,7	1	1,6*
– робітничі професії	8	25,0	40	28,6	8	13,1#
– службовці	10	31,3	44	31,4	27	44,3#
– домогосподарки	11	34,4	48	34,3	25	41,0
Економічний стан відносно прожиткового мінімуму:						
– нижче	4	12,5	28	20,0	15	24,6
– - на рівні	22	68,8	90	64,3	38	62,3
– вище	6	18,8	22	15,7	8	13,1
Куріння	9	28,1	61	43,6*	29	47,5*

Професійні шкідливості	6	18,8	37	26,4	22	36,1*
------------------------	---	------	----	------	----	-------

Примітка. * - різниця відносно показника 1 групи достовірна ($p < 0,05$);

- різниця відносно показника 2 групи достовірна ($p < 0,05$)

При опитуванні переважна більшість пацієнок оцінила свій економічний стан на рівні прожиткового мінімуму (від 62,3 до 68,8 % по групах). Частка жінок з поганим економічним станом при психоемоційних порушеннях була у 1,6 разу та майже у 2 рази вища відносно пацієнок без суттєвих психоемоційних розладів, але ця різниця не була статично достовірною. Відповідно дещо меншою у 2 та 3 групі була частка жінок з високим рівнем статків.

Що стосується такої шкідливої звички як куріння цигарок, то вона відмічена більш ніж у 40 відсотків жінок 2 та 3 групи (43,6 та 47,5 % відповідно проти 28,1 % жінок 1 групи, $p < 0,05$). Наявність різних негативних факторів, пов'язаних з професійною діяльністю (контакт з хімічними речовинами, надмірний шум, виробничий мікроклімат, неіонізуючі електромагнітні коливання, напруженість праці) відмічена більш ніж у третини (36,1 %) жінок з безпліддям та вираженими психоемоційними розладами, що у 2 рази частіше ніж у пацієнок без таких розладів (18,8 %, $p < 0,05$).

Аналіз менструальної функції та її становлення у пацієнок груп дослідження показав (табл. 3.2), що при наявності виражених психоемоційних розладів дещо вища частота раннього менархе (11,5 %), становлення менструальної функції більше року (23,0 %) та таких розладів як гіпо- (6,6 %), гіпер- (21,3 %) та аменорея, проте статистичної різниці між групами за цими показниками не виявлено. Достовірно вищою була частота пізнього менархе у жінок 3 групи відносно показника у 2 та 3 групі. Також четверта частина жінок цієї групи страждала на альгодисменорею, що достовірно частіше ніж у жінок 1 та 2 групи (26,2 проти 12,5 та 14,3 %

відповідно, $p < 0,05$), що обумовлено негативним впливом больових синдромів на психоемоційний стан людини.

Виявлена висока частота ко- та поліморбідності трубно-перитоніального безпліддя з іншою гінекологічною патологією (табл. 3.3). Сумарно найчастіше відмічались різноманітні захворювання інфекційного генезу, такі як хронічні сальпінгофорити (27,9 % у жінок 3 групи) та ендометрити (32,8 %), рецидивуючі кольпіти (21,3 %), що свідчить на певний внесок цих факторів у патогенез безпліддя.

Таблиця 3.2

Менструальна функція обстежених пацієнток

Показник	1 група (n = 32)		2 група (n = 140)		3 група (n = 61)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Раннє менархе	2	6,3	10	7,1	7	11,5
Пізнє менархе	1	3,1	8	5,7	9	14,8*#
Становлення менструальної функції більше року	5	15,6	27	19,3	14	23,0
Менструальні розлади						
– гіпоменорея	1	3,1	6	4,3	4	6,6
– гіперменорея	4	12,5	22	15,7	13	21,3
– аменорея	1	3,1	8	5,7	6	9,8
– альгодисменорея	4	12,5	20	14,3	16	26,2#

Примітка. * - різниця відносно показника 1 групи достовірна ($p < 0,05$);

- різниця відносно показника 2 групи достовірна ($p < 0,05$)

Розподіл пацієнток за відміченими факторами залежно від наявності та вираженості психоемоційних розладів не відрізнявся. Більш ніж у третини жінок всіх груп безпліддя поєднувалось з патологією шийки матки (37,7 % у

жінок 3 групи проти 34,4 та 35,0 % відповідно у жінок 1 та 2 груп, $p > 0,05$). Дещо рідше і з частотою, що не відрізнялась по групах жінок, спостерігались кісти яєчників (13,1 % жінок 3 групи), міома матки (8,2 %), гіперпластичні процеси ендометрія (9,8 %). У жінок з вираженими психоемоційними розладами достовірно частіше, ніж при їх відсутності мав місце ендометріоз (18,0 проти 6,3 %, $p < 0,05$).

Таблиця 3.3

Гінекологічний анамнез обстежених жінок

Показник	1 група (n = 32)		2 група (n = 140)		3 група (n = 61)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Хронічний сальпінгоофорит	9	28,1	31	22,1	17	27,9
Хронічний ендометрит	5	15,6	27	19,3	20	32,8*
Рецидивуючі кольпіти	6	18,8	25	17,9	13	21,3
Кісти яєчників	4	12,5	13	9,3	8	13,1
Міома матки	2	6,3	7	5,0	5	8,2
Гіперпластичні процеси ендометрія	1	3,1	6	4,3	6	9,8
Ендометріоз	2	6,3	17	12,1	11	18,0*
Патологія шийки матки	11	34,4	49	35,0	23	37,7

Примітка. * - різниця відносно показника 1 групи достовірна ($p < 0,05$)

У жінок з безпліддям обтяжений також і соматичний анамнез (табл. 3.4). Найчастіше при наявності психоемоційних розладів відмічається патологія шлунково-кишкового тракту (ШКТ) (40,0 та 44,3 % у жінок 2 та 3 групи проти 25,0 % у пацієток 1 групи, $p < 0,05$) та ожиріння (42,6 % у 3 групі проти 21,9 % у 1 групі, $p < 0,05$), що достовірно вище ніж при їх відсутності і відповідає сучасним уявленням про дану патологію як психосоматичну. У чверті жінок 3 групи спостерігалась серцево-судинна патологія (24,5 проти

9,4 % пацієток 1 групи, $p < 0,05$). У 3 рази частіше відмічені ендокринні захворювання, переважно патологія щитовидної залози (19,7 % проти 6,3 % у жінок 3 та 1 груп відповідно, $p < 0,05$). Майже у третини жінок з вираженими психоемоційними порушеннями відмічена патологія сечовидільної системи (цистити та пієлонефрити) та дихальних шляхів (хронічні тонзиліти, гайморити, бронхіти) (27,9 % та 29,5 % відповідно), що вказує на наявність персистуючої інфекції. Досить часто відмічались також анемія (19,7 %) та алергічні реакції (11,5 %).

Таблиця 3.4

Соматична патологія обстежених жінок

Показник	1 група (n = 32)		2 група (n = 140)		3 група (n = 61)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Патологія ШКТ	8	25,0	56	40,0*	27	44,3*
Патологія гепато-біліарної системи	6	18,8	32	22,9	19	31,1
Патологія сечовидільної системи	5	15,6	24	17,1	17	27,9
Захворювання дихальних шляхів	6	18,8	22	15,7	18	29,5
Ожиріння	7	21,9	42	30,0	26	42,6*
Алергічні реакції	1	3,1	10	7,1	7	11,5
Ендокринні захворювання	2	6,3	14	10,0	12	19,7*
Серцево-судинна патологія	3	9,4	17	12,1	15	24,5*
Анемія	3	9,4	20	14,3	12	19,7

Примітка. * - різниця відносно показника 1 групи достовірна ($p < 0,05$)

У половини (52,5 %) жінок з вираженими психоемоційними розладами діагностовано первинне безпліддя (табл. 3.5), що достовірно вище ніж у пацієток без таких розладів чи з незначними їх проявами (40,6 та 37,9 % відповідно, $p < 0,05$). Тривалість безпліддя більше 5 років відмічали більшість жінок всіх груп, хоча достовірної відмінності за цим показником по групах не виявлено, його частота у 3 групі більша на 12 %. Аборти в анамнезі відмічені у третини пацієток (32,8 % у жінок 3 групи), частота самовільних викиднів більше 10 % (14,8 %), завмерлих вагітностей – більше 15 % (19,7 %), пологів – 5-6 % (4,9 %).

Таблиця 3.5

Репродуктивна функція обстежених жінок

Показник	1 група (n = 32)		2 група (n = 140)		3 група (n = 61)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Первинне безпліддя	13	40,6	53	37,9	32	52,5*#
Тривалість безпліддя більше 5 років	19	59,4	90	64,3	44	72,1
Самовільний викидень	4	12,5	14	10,0	9	14,8
Завмерла вагітність	5	15,6	25	17,9	12	19,7
Аборти	9	28,1	36	25,7	20	32,8
Пологи	2	6,3	9	6,4	3	4,9

Примітка. * - різниця відносно показника 1 групи достовірна ($p < 0,05$);

- різниця відносно показника 2 групи достовірна ($p < 0,05$)

Після проведення ДРТ (екстракорпоральне запліднення) завагітніли 82 жінки з 233 (35,1 %), при цьому достовірно найнижча ефективність ДРТ встановлена у жінок з вираженими психоемоційними розладами (23,0 % проти 46,8 та 37,9 % пацієток 1 та 2 групи, у обох випадках $p < 0,05$).

Таким чином, за результатами анкетування та консультації психолога переважаюча більшість (86,3 %) жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя, які направленні на лікування методами ДРТ, мала ті чи інші психоемоційні розлади, при цьому у 26,2 % пацієнок ці розлади були вираженими.

Серед жінок з вираженими психоемоційними розладами достовірно більшою була частка пацієнок у віці старше 40 років (23,0 %). За соціальним статусом статистично вищим був відсоток службовців (44,3 %) та меншим – робітниць (13,1 %). Відмічена також висока частота негативних факторів зовнішнього середовища: куріння майже у половини (47,5 %) опитуваних та професійних шкідливостей – у третини (36,1 %).

Відмічена достовірно вища частота пізнього менархе (14,8 %) та альгодисменореї (26,2 %) у жінок з вираженими психоемоційними розладами.

Виявлена висока частота ко- та поліморбідності трубно-перитоніального безпліддя з іншою гінекологічною патологією. Сумарно найчастіше відмічались різноманітні захворювання інфекційного генезу, такі як хронічні сальпінгофорити (27,9 %) та ендометрити (24,6 %), рецидивуючі кольпіти (21,3 %), що свідчить на певний внесок цих факторів у патогенез безпліддя. У жінок з вираженими психоемоційними розладами достовірно частіше, ніж при їх відсутності мав місце едометріоз . (18,0 %)

Найчастіше серед соматичних захворювань відмічається патологія шлунково-кишкового тракту (40,0 %) та ожиріння (42,6 %), що достовірно вище ніж при відсутності психоемоційних розладів і відповідає сучасним уявленням про дану патологію як психосоматичну. У чверті жінок спостерігалась серцево-судинна патологія (24,5 %). У 3 рази частіше відмічені ендокринні захворювання, переважно патологія щитовидної залози (19,7 %). Майже у третини жінок з вираженими психоемоційними порушеннями відмічена патологія сечовидільної системи (цистити та пієлонефрити) та дихальних шляхів (хронічні тонзиліти, гайморити,

бронхіти) (27,9 % та 29,5 % відповідно), що вказує на наявність персистуючої інфекції.

У половини (52,5 %) жінок з вираженими психоемоційними розладами діагностовано первинне безпліддя, що достовірно вище ніж у пацієток без таких розладів чи з незначними їх проявами

Достовірно найнижча ефективність ДРТ встановлена у жінок з вираженими психоемоційними розладами (23,0 % проти 46,1 та 37,9 % пацієток без таких розладів та з невираженими порушеннями, у обох випадках $p < 0,05$).

Встановлені фактори, пов'язані з розвитком психоемоційних розладів у жінок з трубно-перитоніальним безпліддям, які становлять групу ризику неефективності програм ДРТ. Отримані дані вказують на необхідність психодіагностичного консультування, психологічного супроводу та відповідної корекції виявлених психоемоційних порушень у пацієток, включених до програм ДРТ.

Розділ 4

ОСОБЛИВОСТІ ПСИХОЕМОЦІЙНОЇ АДАПТАЦІЇ ЖІНОК З БЕЗПЛІДДЯМ

Під спостереженням знаходилося 233 жінки, які потребували лікування безпліддя методами ДРТ. Контрольну групу склали 90 фертильних жінок, які вже мали народжених дітей, і звернулися для передгравідарної підготовки перед запланованою черговою вагітністю. Усі жінки були оглянуті терапевтом, психоневрологом.

4.1 Психологічні та соціальні аспекти пацієнток з безпліддям в циклах допоміжних репродуктивних технологій

Для оцінки психологічного і соціального статусу застосовували: спеціально розроблену анкету, в якій жінки відповідали на питання про сімейний стан, професію, репродуктивний анамнез, наявність тютюнопаління у жінки та її сексуального партнера, відвідування жінкою психотерапевта; тестування за індивідуально-типологічним опитувальником Л. М. Собчик (ІТО) [114]. В основі теоретичного обґрунтування тесту - опора на вроджені властивості, які в процесі соціалізації трансформуються в риси характеру і потім - в особливості особистості. Кількісні показники методики дозволяють відмежувати нормальну, врівноважену особистість від акцентуованої і дезадаптованої.

Більшість жінок – 185/233 (79,4 %) суб'єктивно оцінювали психологічну атмосферу у власній родині як спокійну і доброзичливу, 31 (13,3 %) жінка відзначала наявність епізодичних конфліктів і тільки 17 (7,3 %) піддослідних скаржилися на систематичні конфлікти (рис. 4.1).

Серед психогенних факторів сімейно-побутового життя усі випробовувані перше місце відводили проблемі ненастання вагітності, далі

по значущості йшли проблеми матеріально-побутової невлаштованості, конфлікти на роботі.



Рисунок 4.1. Розподіл суб'єктивного сприйняття жінками сімейної атмосфери

При аналізі частоти тютюнопаління у жінок обстежених груп виявлено, що шкідлива звичка в групі I мала місце у 153/233 (65,7 %) жінок; в групі контролю – у 15/90 (16,7 %) обстежених ($p < 0,01$; ВШ 9,56; ДІ 5,16-17,72).

За даними анамнезу з'ясовано, що 28 (35,0 %) з 80 пацієток, що не палять, групи I припинили палити на перших етапах планування вагітності; 24/80 (30,0 %) мали в анамнезі епізоди відновлення і припинення тютюнопаління, проте, на даному етапі вони не палять. Крім того, за даними анамнезу тютюнопаління 153 жінок-курців з'ясовано, що 67 (43,8 %) з них припиняли палити на початку планування вагітності, проте в результаті багаторазових невдалих спроб і наростаючого в зв'язку з цим психоемоційного напруження відновили тютюнопаління.

За даними обробки результатів ІТО, виявлено, що недостовірність відповідей за шкалою «брехні» (більше 5 балів неадекватних відповідей) у

групі І реєструвалася у 61 (26,2 %) пацієнтки групи І та у 6 (6,7 %) групи К (ВШ 4,97; 95%ДІ 2,06-11,95). Тобто відсоток недостовірних тестів за шкалою «брехні» в групі пацієток програм ДРТ був в 3,9 рази вище, ніж в групі (К $p < 0,02$). Отримані результати говорять про тенденцію до соціальної бажаності показати себе в кращому світлі, нещирості, неготовності до відвертого діалогу жінок з тривалим періодом безпліддя в анамнезі.

Результати, отримані при дослідження індивідуально-типологічних властивостей жінок обстежених груп, наведені на рис. 4.2.

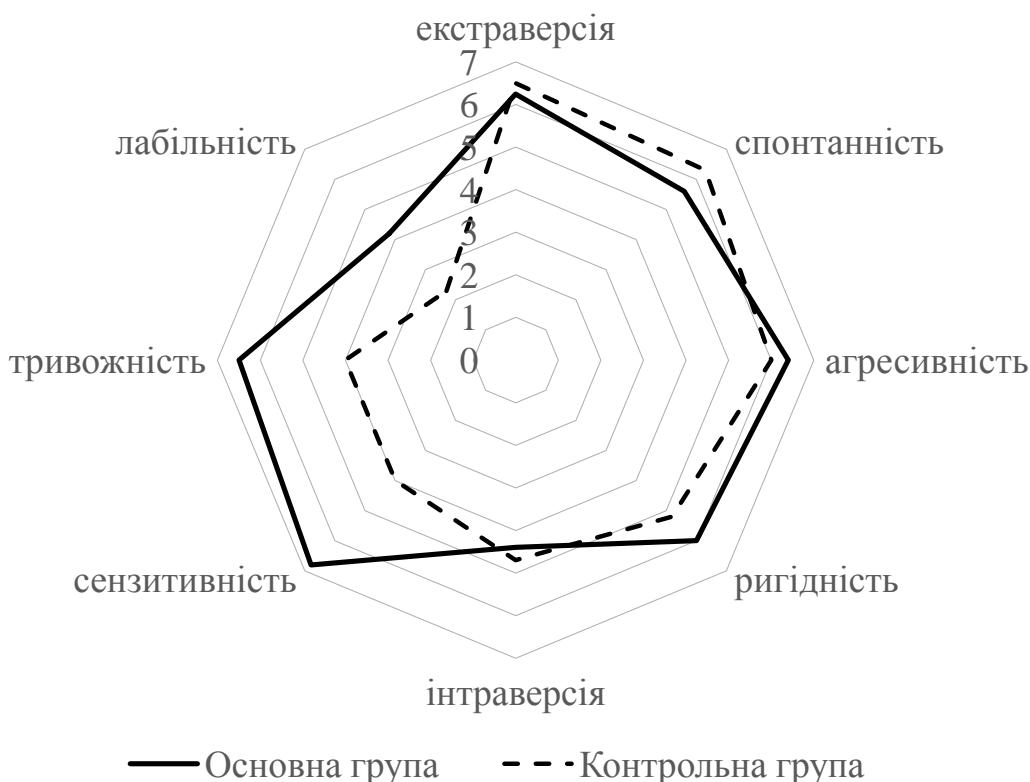


Рисунок 4.2 Графічний профіль індивідуально-типологічних властивостей жінок обстежених груп.

При порівнянні середніх результатів тестування жінок обстежених груп було з'ясовано, що показники шкал сензитивності, тривожності, лабільності у жінок програм ДРТ значимо перевищували такі в групі контролю. Причому значення середніх показників у жінок групи І перевищили норму і

відносилися до межових станів, в той час як показники групи К відповідали середньостатистичній нормі. Показники шкали ригідності в групі І також були трохи вище, ніж в контролі. Для жінок групи К спостерігали підвищення показників шкал спонтанності, екстраверсії та інтроверсії, а показники шкали агресивності не мали значущої різниці в обох групах.

Таким чином, пацієнтки циклів ДРТ характеризуються підвищеною підозрілістю, боязкістю, вразливістю і чутливістю до тиску навколишнього середовища, песимістичністю, мінливістю настрою і мотиваційної нестійкістю, при нормальному прагненні до самоствердження, самовпевненості і дещо агресивним стилем міжособистісної поведінки.

Нами був проведений аналіз результатів тестування пацієнток програм ДРТ, що значно перевищують контрольні показники і середньостатистичні норми.

Середній показник за шкалою тривожності у жінок з безпліддям склав 6,5 бала (3,9 бала в групі К). Причому, у 104 випробовуваних (44,6 %) цей показник становив від 4 до 7 балів, що говорить про наявність акцентуацій - підвищену помисливість, боязкість, незахищеність; у 96 (41,2%) піддослідних показник рівня тривожності перевищував 7 балів, що говорить про дезадаптивний стан, схильність до нав'язливих страхів і панічних реакцій. Потрібно також відзначити, що в жодній пацієнтки групи К рівень тривожності не перевищував 7 балів ($p < 0,01$); 4-7 балів набрали лише 6 (6,7 %) жінок ($p < 0,01$; ВШ 11,3; 95%ДІ 4,74-26,88).

Середній показник по шкалі сензитивності склав 6,8 бала (4,0 бала в контрольній групі). Причому у 142 (60,9 %) піддослідних показник склав 4-7 балів, що вказує на їх вразливість і чутливість до тиску навколишнього середовища, песимістичність в оцінці перспектив; у 62 (26,6 %) пацієнток - 8-9 балів, що говорить про більш виражену, невротичну структуру переживань; у 29 (12,5 %) піддослідних - менше 4 балів, тобто риса проявлялася гармонійно. У групі К гармонійний прояв сензитивності відмічався у 78 (86,7 %) осіб (показник менше 4) ($p < 0,01$; ВШ 0,24; 95% ДІ 0,08-0,71); 8-9

балів не набрав ніхто ($p < 0,01$), а від 4 до 7 балів - 12 (13,3 %) пацієток ($p < 0,01$; ВШ 10,1; 95% ДІ 5,23-19,67).

Середній показник по шкалі лабільності в групі І склав 4,2 бала (2,2 бала в контролі). Причому у 102 (43,8 %) пацієток цей показник склав 5-7 балів, що свідчить про виражену мінливість настрою, мотиваційну нестійкість, сентиментальність, прагнення до емоційної залученості; у 85 (36,5%) жінок - понад 7 балів, що говорить про надмірну емотивність, виражену демонстративність, прояви істероїдних рис. Гармонійні прояви рис (менше 5 балів) спостерігалися у 46 (19,7%) піддослідних групи І, тоді як у групі К гармонійні прояви риси за шкалою лабільності спостерігалися у 78 (86,7 %) пацієток ($p < 0,01$; ВШ 0,12; 95% ДІ 0,061-0,23).

При оцінці психологічного стану за шкалою ригідності у 57 (24,5 %) жінок програми ДРТ показник перевищував 7 балів, що говорить про інертність, тугорухливість установок, суб'єктивізм, підвищене прагнення до відстоювання своїх поглядів і принципів, критичність щодо інших думок, нестійкість до стресу.

За шкалою агресивності 55 (23,6 %) пацієток програми ДРТ отримали оцінку в 6-7 балів, що свідчить про впертість, свавілля, агресивну манеру самоствердження всупереч інтересам оточуючих; 3 (1,3 %) пацієтки - більше за 7 балів, що говорить про схильність до агресивних дій і висловлювань; 175 (75,1 %) - менше за 4 бали, що вказує на брак впевненості в собі, невміння відстоювати свою точку зору, боротися за свої інтереси. І хоча середні результати в контролі і у пацієток програми ДРТ були практично однаковими, у групі К оцінка більше за 6 балів була відсутня ($p < 0,01$).

Неможливість запліднення природним шляхом та безуспішне лікування традиційними методами призводить до формування у жінок-пацієток програм ДРТ тривожно-іпохондричного особистісного фону; найбільш значимий стресовий фактор для них - проблема ненастання вагітності, далі по значущості йдуть проблеми матеріально-побутової невлаштованості,

конфлікти на роботі; 79,4 % пацієнок суб'єктивно оцінюють психологічну атмосферу в сім'ї як спокійну і доброзичливу, отже результати дослідження обумовлені не сімейними негараздами, а саме нагальною потребою в зачатті та виношуванні дуже бажаної дитини.

Тютюнопаління, як один із проявів психологічних проблем, виявлено у 65,7 % жінок з безпліддям; 35,0 % пацієнок ДРТ, що не палять, припинили курити на перших етапах планування вагітності і лікування безпліддя; 43,8 % безплідних жінок-курців припиняли курити на початку планування вагітності, проте в результаті багаторазових невдалих спроб і наростаючого в зв'язку з цим психоемоційного напруження відновили тютюнопаління.

Для пацієнок ДРТ характерний в 3,9 раза вищий відсоток недостовірних тестів за шкалою «брехні», що характерно для тенденції до соціальної бажаності, потреби показати себе в кращому світлі, нещирості, неготовності до відвертого діалогу.

Основні параметри психологічного стану безплідних жінок-пацієнок програм ДРТ близькі до показників хворих з психосоматичними порушеннями. Показники тривожності, лабільності, сензитивності складають 6,5; 4,2; 6,8 балів відповідно і перевищують такі у здорових фертильних жінок. У пацієнок програм ДРТ відмічається підвищена підозрілість, боязкість, вразливість і чутливість до тиску навколишнього середовища, песимістичність, мінливість настрою і мотиваційна нестійкість, при нормальному прагненні до самоствердження, самовпевненості і дещо агресивному стилі міжособистісної поведінки. Такі характеристики свідчать за утруднення адаптації, невротичну структуру переживань. Навіть при однакових середніх результатах психологічного тестування з фертильними жінками у пацієнок програми ДРТ різко збільшена амплітуда коливань показників тестів в ту, чи іншу сторону від загальностатистичної норми, в той час як фертильних жінок такої тенденції не виявлено.

Виявлені особливості психологічного статусу несприятливо впливають на ефективність лікування в програмах ДРТ, і підтверджують припущення

про те, що жінка, яка перебуває в постійному стресі, не здатна самотійно впоратися з психоемоційним напруженням, що призводить до порушення процесів адаптації, невротичним проявам, піднімає питання про необхідність впровадження комплексу професійної психологічної корекції та реабілітації.

4.1 Психосоматичні порушення у пацієнток програм допоміжних репродуктивних технологій

Аналіз структури психосоматичних розладів показав, що конверсійний симптом зустрічався у 12 (5,15%) осіб; функціональний психосоматичний синдром – у 121 (51,93 %); органічне психосоматичне захворювання – у 144 (61,80 %); психосоматичні розлади, пов'язані з особливостями емоційно-особистісного реагування і поведінки, результатом яких є порушення здоров'я, – у 72 (30,90 %).

Конверсійний симптом - це символічне вираження невротичного конфлікту через тілесний симптом без патологічного порушення тканини раніше йменувалося істерією, зміна або втрата сенсорної або моторної функції, що вказує на фізичне (органічне) порушення, яке, однак, не виявляється. Такі симптоми є вираженням психологічного конфлікту або психологічної потреби (наприклад, «піти» від психосоціального стресу). Термін «конверсія» (букв. «перетворення», «перетворення») відноситься до причини розладу, яка, будучи чисто психологічним, висловлює себе не на психологічному рівні (скажімо, тривогою), а соматичними (тілесними) симптомами. Конверсійні симптоми у обстежених пацієнток в 2 (0,86 %) випадках проявився втратою нюху; у 3 (1,29 %) імітували таке неврологічне захворювання, як різке звуження поля зору; у 2 (0,86 %) виявлені скарги на відсутність чутливості в нижній частині живота та зовнішніх статевих органах; у 5 (2,15 %) – оніміння різних ділянок шкіри. Психоневролог вказував на несвідомі причини, що змушували пацієнток «утримувати» симптом при конверсійних розладах. Одна з них, полягала в захисті від

усвідомлення внутрішнього конфлікту, а друга – в можливості уникнути завдяки хворобі небезпечних ситуацій або стати предметом уваги і турботи.

Функціональний психосоматичний синдром (або органічні неврози) - комплекс симптомів, що є неспецифічним наслідком фізіологічного супроводу емоцій. Досліджувані пацієнтки з цим синдромом скаржилися на наявність кома у горлі; тахікардію; брадикардію, екстрасистолію, непостійність артеріального тиску, судинні реакції (блідість або "мармуровість" шкірних покривів, приливи, мерзлякуватість кистей і стоп); ниючий, колючий або пульсуючий біль або дискомфорт в області серця, який трудно описується, не пов'язаний з фізичним навантаженням і не проходить при прийомі нітрогліцерину; парестезії кінцівок та гіпогастрію; хекання, відчуттям нестачі повітря, затримку, неповноту або труднощі вдиху; м'язові спазми, порушення чутливості в навколоротовій області, кистях і стопах, запаморочення; спастичні та ниючі болі в нижній частині живота; часті позиви на дефекацію, здуття живота, порушення апетиту, нудоту і блювоту, дисфагію, біль і дискомфорт під ложечкою за відсутності органічного захворювання; підвищену пітливість, частіше долонь і підшов; прискорене хворобливе сечовипускання без ознак хвороби сечовидільної системи і змін в сечі; сексуальні розлади у вигляді вагінізму і аноргазмії у жінок, а також внутрішнє виснаження, зниження зосередження, депресивні прояви; симптоми страху; порушення засинання та сну.

Органічне психосоматичне захворювання (або психосоматози) - первинна тілесна реакція на конфліктні переживання з патологічним зміною в органах, в походженні якої важливе значення має емоційний фактор, проте вирішальну роль відіграють біологічні фактори, що визначають «вибір» органу поразки. У обстежених жінок групи I ми спостерігали такі психосоматичні захворювання, як артеріальна гіпертензія (3,00 %), бронхіальна астма (1,29%), виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки (2,58 %), метаболічний синдром (7,30 %), гастрит (40,34 %), ентероколіт (5,58 %), дискінезія жовчовивідних шляхів (6,87 %).

Психосоматичні розлади, пов'язані з особливостями емоційно-особистісного реагування і поведінки, результатом якого є порушення здоров'я, проявлялися у обстежених пацієнток тютюнопалінням. Тютюнопаління, як один із проявів психологічних проблем, до лікування в програмах ДРТ виявлено у 153/233 (65,67 %) жінок з безпліддям. На момент обстеження палили 72/233 (30,90%) осіб. Слід відмітити, що з жінок, які палили, при плануванні вагітності 102/153 (66,67 %) кинули цю шкідливу звичку. Але 45/102 (44,12 %) безплідних жінок-курців припиняли курити на початку планування вагітності, проте в результаті багаторазових невдалих спроб і наростання в зв'язку з цим психоемоційного напруження відновили тютюнопаління. Алкоголізм та наркоманія серед обстежених пацієнток не реєструвалася.

Неможливість запліднення природним шляхом та безуспішне лікування традиційними методами призводить до формування у жінок-пацієнток програм ДРТ тривожно-іпохондричного особистісного фону, внаслідок чого серед них широко розповсюджені психосоматичні розлади, серед яких переважають функціональні психосоматичні синдроми (51,93 %) та органічні психосоматичні захворювання (61,80 %). Виходячи з того, що стрес і психосоматичні розлади є широко поширеними проблемами в клініці безпліддя, їх профілактика та проведення необхідної корекції є критичними при проведенні програм ДРТ.

4.3 Особливості психовегетативних розладів у жінок з безпліддям

Під спостереженням знаходилося 233 жінки (основна група), яким було призначено лікування безпліддя методами ДРТ. Контрольну групу склали 90 фертильних жінок, які мали народжених дітей, і звернулися для підготовки перед запланованою вагітністю. Наявність синдрому вегетативної дисфункції (СВД) встановлювали за допомогою опитувальника О. М. Вейна. Оцінювали наявність порушення сну за таблицею О. М. Вейна. Проводили тестування за допомогою методики Ч. Д. Спілбергера, Ю.Л. Ханіна (1976).

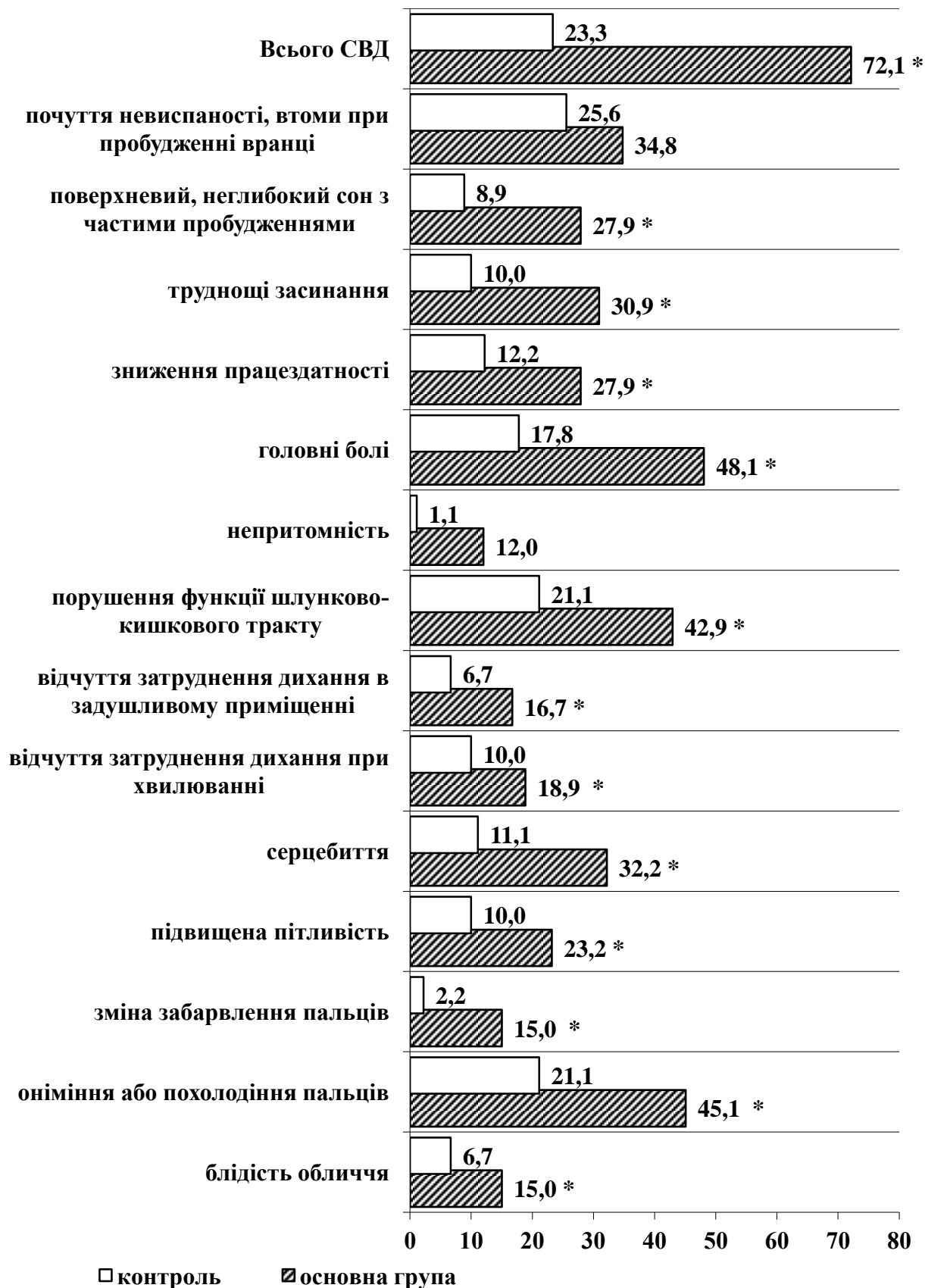
Проведена оцінка результатів тестування пацієток за опитувальником Вейна виявила значну поширеність СВД у жінок з безпліддям: сумарна оцінка вище 15 балів відмічена у 168 (72,1 %) у жінок основної групи проти 21 (23,3 %) – контрольної групи ($p < 0,05$). Отже частота СВД при безплідді зростає в 3 рази порівняно з фертильними жінками ($VШ = 8,49$; $ДІ = 4,82-14,96$; $p < 0,05$).

Інтегральна оцінка коливалась у жінок основної групи від 3 до максимально можливих 60 балів (у жінок контрольної групи від 4 до 29 балів) і в середньому склала $30,2 \pm 2,34$ балу у жінок з безпліддям проти $13,8 \pm 3,6$ балу у фертильних жінок ($p < 0,05$).

У жінок з безпліддям частота практично всіх симптомів СВД (окрім почуття невиспаності вранці) була достовірно вища відносно такої у фертильних жінок (рис.4.3).

При безплідді найчастіше (частота вище 30 %) відмічались наступні симптоми СВД:

- 1) головні болі - у 48,07 % жінок проти 17,78 % у фертильних жінок ($VШ = 4,28$; $ДІ = 2,35-7,79$; $p < 0,05$);
- 2) оніміння або похолодіння пальців – у 45,06 проти 21,11 % ($VШ = 3,06$; $ДІ = 1,73-5,41$; $p < 0,05$);
- 3) порушення функції шлунково-кишкового тракту – у 42,92 проти 21,11 % ($VШ = 2,81$; $ДІ = 1,59-4,96$; $p < 0,05$);



Примітка. * - різниця відносно показника жінок контрольної групи достовірна ($p < 0,05$, критерій Фішера).

Рисунок 4.3 Частота симптомів СВД при безплідді, %

- 4) почуття невиспаності, втоми при пробудженні вранці – у 34,76 % проти 25,56 % (ВШ = 1,55; ДІ = 0,90-2,68; $p > 0,05$);
- 5) серцебиття – у 32,19 % проти 11,11 % (ВШ = 3,80; ДІ = 1,86-7,74; $p < 0,05$);

Тоді як у фертильних жінок (контрольна група) спектр найчастіших симптомів СВД (частота більше 10 %) виявився дещо іншим:

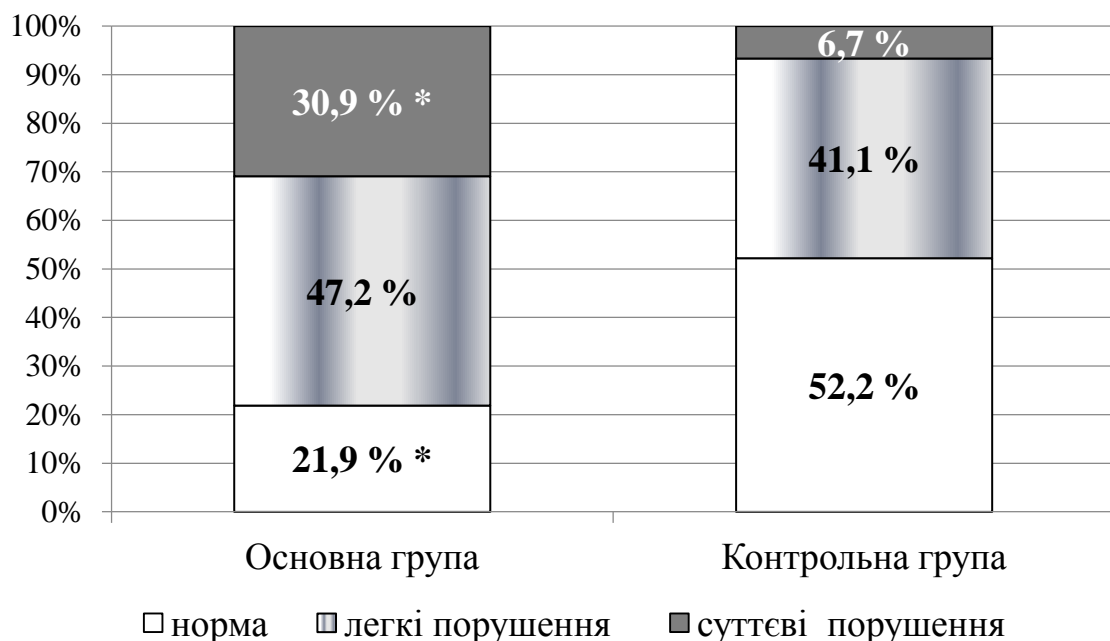
- 1) почуття невиспаності, втоми при пробудженні вранці – частота 25,56 %;
- 2) оніміння або похолодання пальців – 21,11 %;
- 3) порушення функції шлунково-кишкового тракту – 21,11 %;
- 4) головні болі – 17,78 %;
- 5) зниження працездатності – 12,22 %;
- 6) серцебиття – 11,11 %.

За нашими даними переважна більшість (67,8 %) жінок з безпліддям скаржились на ті чи інші порушення сну, тоді як у контрольній групі таких було менше третини – 28,9 % (ВШ = 5,19; ДІ = 3,05-8,83; $p < 0,05$), тобто наявність інсомнії при безплідді відіграє суттєву роль.

Отримані дані про суттєве значення інсомнії при безплідді у жінок спонукали до більш детальної оцінки якості сну, особливостей засинання і пробудження (А.М.Вейн, 1998).

Аналіз результатів показав, що при більш детальному опитуванні частота порушень сну від легких до серйозних проявів виявилась вищою в обох групах жінок (рис. 4.4): 78,1 % при безплідді проти 47,8 у фертильних жінок (ВШ = 3,90; ДІ = 2,32-6,54; $p < 0,05$). При цьому частота легких розладів сну не відрізнялась по групах, а от суттєві розлади відмічені у 4,6 рази частіше – 30,9 проти 6,7 % у жінок контрольної групи (ВШ = 6,26; ДІ = 2,61-15,00; $p < 0,05$). Відсутність порушень сну за якістю і кількістю відмітили половина жінок контрольної групи і лише п'ята частина пацієнок з безпліддям – 52,2 та 21,9 % відповідно (ВШ = 0,26; ДІ = 0,15-0,43; $p < 0,05$).

Для аналізу взаємозв'язку нейровегетативних розладів з рівнем тривожності жінок у основній групі виділено 2 підгрупи: O1 – 168 пацієнок з безпліддям та наявністю СВД і O2 – 65 жінок з безпліддям без СВД. Виявлено високий рівень особистісної тривожності при СВД у пацієнок з безпліддям – $54,73 \pm 4,51$ балу проти $41,24 \pm 3,47$ у жінок без СВД ($p < 0,05$), ще вищим виявився показник реактивної (ситуативної) тривожності – $61,26 \pm 7,81$ проти $46,25 \pm 4,37$ балу відповідно ($p < 0,05$).



Примітка. * - різниця відносно показника жінок контрольної групи достовірна ($p < 0,05$, критерій Фішера).

Рисунок 4.4. Розподіл жінок у групах залежно від наявності та вираженості розладів сну, %

Для пацієнок з безпліддям характерні порушення нейровегетативної регуляції, що підтверджено наявністю синдрому вегетативної дисфункції у 72,1 % жінок (ВШ = 8,49; ДІ = 4,82-14,96; $p < 0,05$).

У жінок з безпліддям частота практично всіх симптомів СВД достовірно вища відносно такої у фертильних жінок, при цьому найчастіше (частота вище 30 %) відмічались такі симптоми як головні болі (ВШ = 4,28;

ДІ = 2,35-7,79; $p < 0,05$), оніміння або похолодіння пальців (ВШ = 3,06; ДІ = 1,73-5,41; $p < 0,05$), порушення функції шлунково-кишкового тракту (ВШ = 2,81; ДІ = 1,59-4,96; $p < 0,05$), почуття невиспаності, втоми при пробудженні вранці (ВШ = 1,55; ДІ = 0,90-2,68; $p > 0,05$), серцебиття (ВШ = 3,80; ДІ = 1,86-7,74; $p < 0,05$), труднощі засинання (ВШ = 3,57; ДІ = 1,75-7,30; $p < 0,05$).

Особливо суттєву роль при безплідді відіграє інсомнія: переважна більшість (67,8 %) цих жінок скаржиться на ті чи інші порушення сну (ВШ = 5,19; ДІ = 3,05-8,83; $p < 0,05$). При цьому суттєві розлади сну відмічаються у 4,6 разу частіше ніж у фертильних жінок (ВШ = 6,26; ДІ = 2,61-15,00; $p < 0,05$).

Наявність СВД у жінок з безпліддям асоціюється з високим рівнем особистісної ($54,73 \pm 4,51$ бала) та ситуативної тривожності ($61,26 \pm 7,81$).

Отримані дані про високу частоту психо-вегетативних розладів у жінок, що проходять лікування безпліддя, дають підстави для включення до лікувально-реабілітаційного комплексу для таких пацієток обов'язкову консультацію психотерапевта та засобів фармакологічного та психотерапевтичного впливу.

Аналіз анкетування, консультації психолога та рівня самооцінки реактивної та особистісної тривожності у жінок з безпліддям виявив, що всі вони мали девіантне (порушене) відношення до очікуваної вагітності: 135 (57,94 %) жінок мали емоційно-відсторонений тип переживання ненастання вагітності, 98 (42,06 %) – тривожно-амбівалентний. Тоді як жінки контрольної групи характеризувались адаптивним (нормальним) ставленням до майбутньої вагітності.

Рівень особистісної тривожності складав у жінок з безпліддям $36,42 \pm 1,51$ бала, що в 1,24 раза перевищувало такий у осіб контрольної групи К ($29,43 \pm 1,54$ бала) з адаптивним відношенням до настання вагітності ($p < 0,002$) (табл. 4.1). Найвищий рівень особистісної тривожності був у жінок з тривожно-амбівалентним стилем переживання очікуваної вагітності – $50,66 \pm 0,69$ бала.

Таблиця 1

Рівень особистісної тривожності за шкалою Ч. Д. Спілбергера-Ю.Л.

Ханіна у обстежених жінок

Відношення до очікуваної вагітності	Середня кількість балів (M±m)	Кількість жінок з визначеним рівнем тривожності (абс.ч., %)		
		Низька тривожність	Помірна тривожність	Висока тривожність
Основна група - Девіантне (n=233)	36,42±1,51к	115 (49,36)	32 (13,73) к	86 (36,91) к
Емоційно-відсторонене (n=135)	25,77±0,49 к, т	115 (85,19) к, т	20 (14,81)	-
Тривожно-амбівалентне (n=98)	50,66±0,69 к, е	-	12 (12,24)	86 (87,76) к, е
Адаптивне (n=90)	29,43±1,54 д, т, е	54 (60,0) т, е	27 (30,0) д	9 (10,0) д, т, е

Примітки: д, т, е, к – різниця статистично вірогідна відносно аналогічних показників в групі жінок з девіантним, емоційно-відстороненим, тривожно-амбівалентним і адаптивним стилем переживання очікуваної вагітності ($p < 0,05$).

У жінок з емоційно-відстороненим стилем переживання очікування вагітності рівень особистісної тривожності був нижчий за такий у групі жінок з адаптивним в 1,14 раза ($p < 0,05$) і з тривожно-амбівалентним – в 1,97 ($p < 0,0001$). Для 115 (49,36 %) жінки з девіантним відношенням до очікуваної вагітності був характерний низький рівень особистісної тривожності, а високий її рівень зустрічався в 2,69 рази рідше за помірний ($p < 0,0007$). Серед

жінок з емоційно-відстороненим стилем переживання очікуваної вагітності переважав низький рівень особистісної тривожності – у 85,19 % випадків, з тривожно-амбівалентним – високий 87,76 %.

Рівень реактивної тривожності перевищував рівень особистісної в групі з девіантним відношенням до очікуваної вагітності в 1,16 раза ($p < 0,01$), в групі з емоційно-відстороненим стилем переживання безпліддя – в 1,24 ($p < 0,0001$), з тривожно-амбівалентним – в 1,10 ($p < 0,0003$), з адаптивним – в 1,35 ($p < 0,0001$) (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Рівень реактивної тривожності за шкалою Ч. Д. Спілбергера-Ю.Л.

Ханіна у обстежених жінок

Відношення до очікуваної вагітності	Середня кількість балів (M±m)	Кількість жінок з визначеним рівнем тривожності (абс.ч.,%)		
		Низька тривожність	Помірна тривожність	Висока тривожність
Девіантне (n=233)	43,21±1,12	95 (40,77)	49 (21,03)	89(38,20)
Емоційно-відсторонене (n=135)	33,39±0,52 к,т	95 (70,37) т	40 (29,63) к,т	-
Тривожно-амбівалентне (n=98)	55,63±1,11 к,е	-	9 (9,18) к,е	89 (90,82) к,е
Адаптивне (n=90)	39,97±1,13 т,е	9 (10,00) т	54 (60,00) т,е	27 (30,00) т,е

Примітки: д,т,е,к – різниця статистично вірогідна відносно аналогічних показників в групі жінок з девіантним, емоційно-відстороненим, тривожно-амбівалентним і адаптивним стилем переживання очікуваної вагітності ($p < 0,05$).

Найвищим рівень реактивної тривожності був у жінок з тривожно-амбівалентним стилем переживання вагітності – $55,63 \pm 1,11$ бала. У жінок з емоційно-відстороненим стилем переживання вагітності рівень реактивної тривожності був менше за такий у групі жінок з адаптивним стилем переживання очікуваної вагітності в 1,20 раза ($p < 0,01$), з тривожно-амбівалентним – в 1,67 ($p < 0,001$). Для 95 (40,77 %) жінок з девіантним відношенням до очікуваної вагітності був характерний низький рівень реактивної тривожності, а високий рівень зустрічався в 1,82 рази рідше за помірний ($p < 0,0003$). 95 (70,37) жінок з емоційно-відстороненим стилем переживання очікуваної вагітності демонстрували низький рівень реактивної тривожності, тоді як серед осіб з тривожно-амбівалентним стилем переважав високий рівень, який спостерігався у 89 (90,82 %) жінок.

Аналіз результатів опитування показують високий рівень порушень психологічної адаптації у респонденток з безпліддям (рис. 4.5). Половина жінок основної групи відзначили підвищений рівень стресу за останній рік (методика Холмса–Раге), частота підвищення реактивної тривожності (методика Спілбергера, Ханіна) також була достовірно більшою. Привертає увагу майже п'ятикратне зростання частоти депресивних станів (шкала депресії Бека) у пацієнток, які лікуються від безпліддя відносно фертильних жінок.

Виявлені порушення психологічної адаптації у пацієнток, які лікуються від безпліддя, зумовили актуальність дослідження рівня епіфізарного гормона – мелатоніну, який нині вважають не тільки регулятором сну, але й універсальним регулятором адаптаційних процесів організму. Рівень мелатоніну коливається у широких межах. У третини жінок з безпліддям виявили гіпомелатонію (< 8 пг/мл), у контрольній групі таких жінок лише 7,8 %. Досить часто визначали гіпермелатоніємію (> 20 пг/мл): у 20,9 % жінок основної групи, 3,3 % контрольної групи.

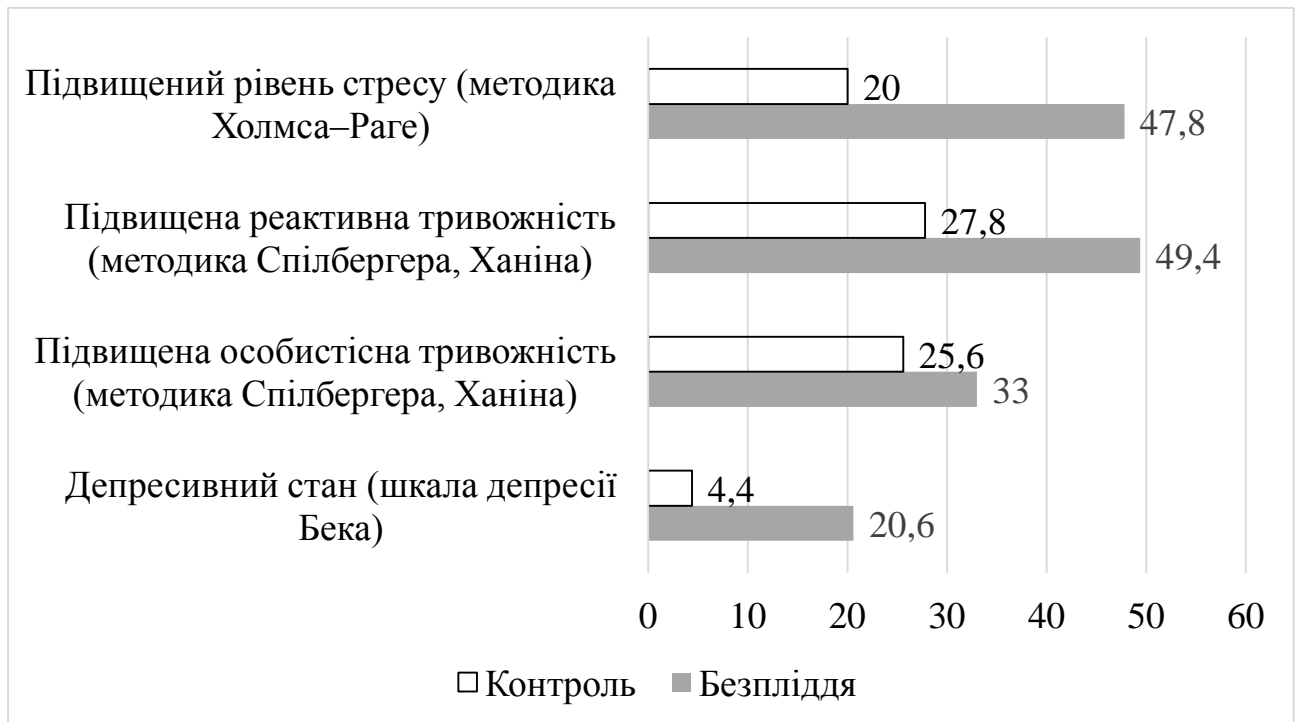


Рисунок 4.5 - Частота порушень психологічної адаптації у жінок із безпліддям

Такі різноспрямовані зміни свідчать про десинхронізацію синтезу мелатоніну і вказують на дезадаптаційні порушення при безплідді, що підтверджено наявністю зворотного зв'язку його рівня з усіма характеристиками психологічної адаптації, крім рівня депресії.

Кореляційний аналіз рівня мелатоніну з бальною оцінкою характеристик психологічної адаптації жінок з безпліддям показав наявність зворотного зв'язку з усіма характеристиками, крім рівня депресії (рис. 2). Зворотний зв'язок середньої сили виявили з порушеннями сну ($\rho = -0,51$, $p < 0,01$), рівнем стресу ($\rho = -0,39$, $p < 0,01$) та реактивною тривожністю ($\rho = -0,37$, $p < 0,01$), слабкий зворотний зв'язок – з особистісною тривожністю ($\rho = -0,26$, $p < 0,05$), слабкий прямий зв'язок – з рівнем депресії ($\rho = 0,22$, $p < 0,05$).

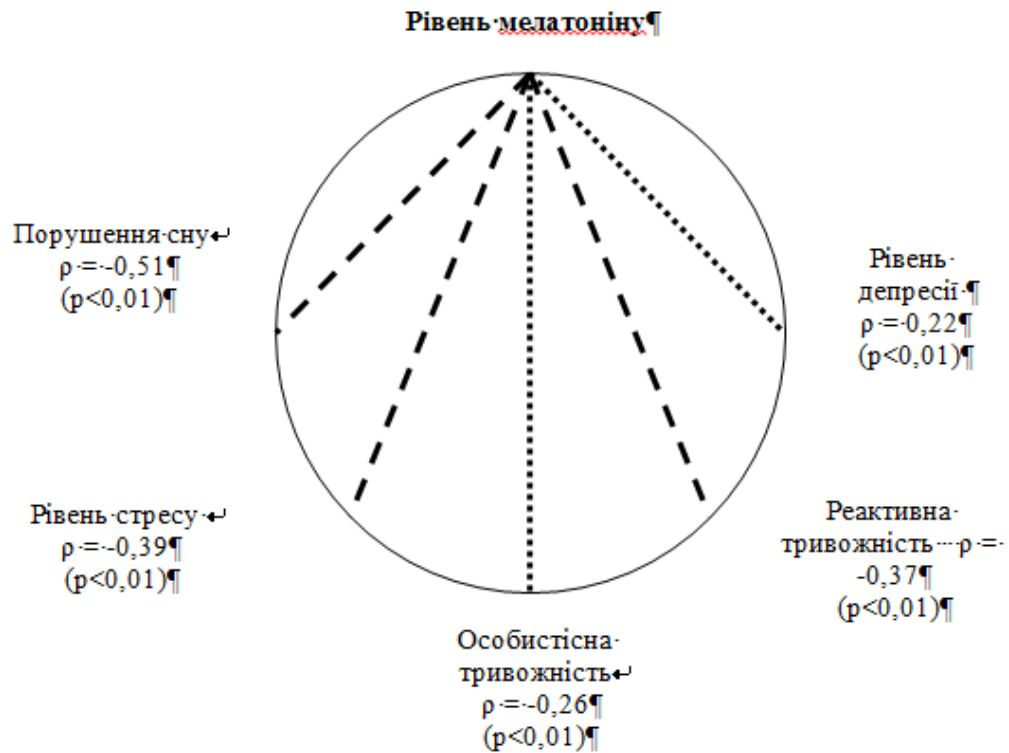


Рисунок 4.6. Кореляційний портрет жінок з безпліддям за рівнем мелатоніну та бальною оцінкою характеристик психологічної адаптації.

— — — : зв'язок середньої сили;: слабкий зв'язок.

Отримані під час опитування пацієнток з безпліддям дані щодо високого рівня порушень їхньої психологічної адаптації (розлади сну, підвищений рівень стресу за останній рік і реактивної тривожності, депресивність), частота яких у кілька разів перевищує відповідні показники фертильних жінок, відповідають сучасним уявленням про зв'язок розладів репродуктивного здоров'я з психоемоційним станом [12]. Такі зміни можуть негативно відобразитись на результатах лікування безпліддя, зокрема із застосуванням допоміжних репродуктивих технологій [2], що потребує наступних досліджень.

Отже, лікування пацієнток з безпліддям потребує індивідуалізованого підходу, враховуючи стан психологічної адаптації та застосовуючи адекватні

методики психологічної корекції та підтримки на всіх етапах лікування безпліддя [9, 13].

Дослідження рівня епіфізарного гормона мелатоніну у пацієток, які лікуються від безпліддя, показали, що значення показника значно коливаються: у частини пацієток виявлена гіпомелатоніємія (33,9 %), у частини – гіпермелатоніємія (20,9 %). Такі різноспрямовані зміни можуть свідчити про десинхронізацію синтезу мелатоніну, а отже вказувати на дезадаптаційні порушення при безплідді.

Кореляційний аналіз рівня мелатоніну з бальною оцінкою характеристик психологічної адаптації жінок із безпліддям показав наявність зворотного зв'язку з усіма характеристиками, крім рівня депресії, з яким встановлено прямий зв'язок, що свідчить про регуляційну роль цього гормона у процесах адаптації. Отримані дані відкривають можливості застосування препаратів мелатоніну не тільки для корекції розладів сну, але і для підвищення ефективності лікування безпліддя, для чого нині формується доказова база.

4.4 Особливості репродуктивних установок чоловіків і жінок при безплідді

Репродуктивна установка - психічний регулятор поведінки, схильність особистості, яка визначає узгодженість різного роду дій, зумовлених позитивним або негативним ставленням до народження дітей. Репродуктивна установка означає готовність до певного результату життєвої поведінки, прийнятність для особистості народження того чи іншого числа синів і дочок.

Репродуктивна установка складається з трьох компонентів: когнітивного (пізнавального), афективного (емоційного) і поведінкового (спонукального). Сутність репродуктивної установки виявляється у взаємодії всіх трьох компонентів і не зводиться до одного з них. Когнітивний

компонент включає в себе усвідомлення своєї батьківської/материнської ролі, знання і розуміння функцій батька/матері. Афективний - позитивні і негативні почуття і емоції, виражені в своєму ставленні до дітей, до себе як до батька/матері. Поведінковий компонент виражається у виконанні своєї батьківської/материнської ролі, самоствердженні, саморозвитку.

В рамках дослідження репродуктивних установок використовувався комплекс методів: Фрайбурзький особистісний опитувальник (FPI); тест міжособистісних відносин Лірі (кожен респондент відповідав за себе для самооцінки і для оцінки партнера); модифікована методика «Факти, що асоціюються з народженням дитини» [22]; опитувальник вивчення репродуктивних установок [105].

Репродуктивна установка безплідних жінок і чоловіків була невизначеною, оскільки існують протиріччя, амбівалентність, невизначеність у змісті компонентів. У той же час переважають пізнавальні компоненти, елементи яких простежуються в афективній складовій. Неплідні чоловіки та жінки мають амбівалентний досвід щодо народження дитини. У цьому випадку об'єктом досвіду була як дитина, так і конкретна людина. Той факт, що дитина народилася, мав практичний характер, що залишило емоційність самого факту народження. Проте процес лікування (удачі і невдачі) був досить емоційним. Образ дитини був пов'язаний, по-перше, з процесом лікування, а по-друге, з колективним іміджем чужої дитини. Сам факт народження дитини був пов'язаний, насамперед, із занепокоєнням про себе, ризиком для здоров'я (значно більший для жінки), перешкодою для подальшої професійної діяльності.

Сукупність конкретних знань про процес лікування та загальних знань про дитину була змістом когнітивного компонента, що було більш вираженим у жінок, які більше знали про процес лікування. Вони наділяли дитину важливою якістю, такими як "корисність", яка свідчила про інструментальні мотиви народження дитини.

Неплідні чоловіки та жінки були активними в процесі лікування, однак, уникали спілкування з іншими дітьми, це вплинуло на рівень та глибину знань про дитину. Усиновлення дитини вважалося самим крайнім варіантом чоловіків. Жінки говорили про страхи, пов'язані з усиновленням, які були неприйнятними для більшості з них. У той же час, у питанні про усиновлення, їх найбільше бентежила думка інших.

У безплідних жінок вольовий компонент був більш вираженим, ніж у чоловіків: контроль над процесом лікування спостерігався не тільки для неї, але і для лікування її чоловіка.

Репродуктивна установка респондентів з дітьми мала більш певний характер, тоді як емоційний компонент був головним. Чоловіки та жінки з дітьми зазнали різноманітних почуттів і емоцій, предмет яких був дитиною; факт народження дитини був емоційним, пов'язаний з дивом, що приносить радість материнства / батьківства, гордості заради виховання та, звичайно ж, хвилюванням над своєю дитиною. Образ дитини був пов'язаний з власними, конкретними дітьми; Пізнавальний компонент асоціювався зі знанням власної дитини, її потреб, особистісних характеристик. У той же час когнітивний компонент був більш вираженим у жінок, ніж у чоловіків. Фертильні жінки краще, ніж батьки-чоловіки, щоб пізнати характеристики характеру дітей. Їхні знання були більш конкретними щодо певних проблем та подій. Матері значно частіше, ніж чоловіки, безпосередньо взаємодіють з дітьми, однак їх спілкування емоційне. Чоловіки проявляють себе у вирішенні життєвих труднощів дитини, пов'язаних із зовнішнім світом.

Особливості репродуктивної системи були пов'язані з характеристиками особистості, відносинами з чоловіком / дружиною, з суспільством. Неплідні жінки мали андрогінно-чоловічу гендерну ідентичність, а чоловіки мали андрогінно-жіночу ідентичність. Жінки проявили себе як сильні, визначені, провідні, вольові, незалежні; однак чоловіки разом з цими якостями бачили у образах своїх дружин можливість співпраці, м'якості, слухняності. Чоловіки з безплідних пар

характеризувалися смиренням, сором'язливістю, недовірою. Взагалі, для безплідних чоловіків і жінок були характерні оптимізм, активність, індивідуалізм, соціальна інтроверсія. У відносинах панував сильний провідний стиль з боку неплідної жінки і покірно сором'язливий з боку безплідного чоловіка. Прояв силового стилю у людині пов'язаний із збільшенням тривожності, невпевненості. Жінки частіше, ніж чоловіки, були стурбовані процесом лікування, відповідали за виконання всіх вимог, а не тільки їх власних, а й партнера. Взагалі, відносини з подружжям були амбівалентними. Неплідні жінки та чоловіки характеризували амбівалентні стосунки з суспільством: конформізм та прагнення захищати свою позицію, що сприяло дезадаптації в суспільстві та визначало специфіку формування репродуктивної системи.

Більшість мотивів народження дитини у безплідних жінок були обумовлені впливом соціального середовища. Також панували інструментальні мотиви, в яких дитина є засобом досягнення особистих цілей: зміцнення сім'ї, збереження сім'ї. Однак безплідні чоловіки частіше, ніж жінки, мають бажання створити свою дитину. У той же час це бажання було більше пов'язано з подоланням перешкод, з вирішенням соціально значущої проблеми.

Однією з важливих сфер безплідних чоловіків і жінок була кар'єра, робота, яка, з їхньої точки зору, могла б замінити відсутність дитини. У той же час дитина сприймалася як реальна перешкода на шляху до професійної діяльності.

Для жінок, які прийшли на ДРТ, були характерні психосоматичні прояви, викликані внутрішньоособистісними конфліктами, виражені в невизначеності репродуктивної системи. У той же час, у чоловіків з безплідного шлюбу психосоматичних проявів не було виявлено.

В контрольній групі батьки-чоловіки мали андрогінно-чоловічу гендерну ідентичність, а жінки-матері мали андрогінно-жіночу ідентичність. Людина має прояв лідерських якостей, яким йому довірили включити жінку.

Жінка характеризувалася м'якістю, а також відповідальністю, жорсткістю та надмірним контролем. Взаємовідносини з подружжям чоловічих батьків і жіночих матерів характеризувалися дотриманням кордонів, наявністю контактів; дружина (чоловіки) оцінювалася як рівноправний партнер, дорослий. Проте жінки-матері в більшості своїй вважали, що заради дитини необхідно зберегти сім'ю, придушити образу, присутність батька забезпечує повний соціальний та особистий розвиток дитини. Основними мотивами для жінок матерів були власне бажання мати дитину, любов до дітей, почуття материнства та готовність стати матір'ю. Батьки в першу чергу були продовженням роду, що обумовлено гендерними особливостями. Кар'єра та професійна діяльність були сумісні з народженням і вихованням дитини. Для чоловіка основною метою було надання матеріальної підтримки для сім'ї.

Таким чином, репродуктивна установка - це особливий вид соціальної установки. Особливості репродуктивної системи визначаються факторами як об'єктивними (безплідність і стать) та суб'єктивними (особистісні характеристики, ставлення до партнера, причини народження дитини).

Репродуктивна установка безплідних пацієнтів з ДРТ є невизначеною (суперечливою) і характеризується такими особливостями: афективний компонент містить амбівалентний досвід, об'єктом якого є особистість та імідж дитини; когнітивний компонент містить набір певних знань про дитину та досвід, пов'язаний переважно з процесом лікування; вольовий компонент пов'язаний з активністю в процесі лікування та складними стосунками з іншими дітьми. Когнітивний компонент є найбільш значним у репродуктивній установці безплідних пацієнтів.

Репродуктивна установка респондентів з дітьми є визначеною, гармонійною і характеризується такими особливостями: афективна складова містить певний досвід, об'єктом якого є дитина або пов'язана з ним ситуація; образ дитини оцінюється як емоційно позитивний, різноманітний; зміст когнітивного компонента - сукупність конкретних знань про дитину; вольовий компонент виражається в активній взаємодії з дитиною, яка є

емоційно-особистісною. Афективний компонент є найбільш важливим у репродуктивному тестуванні респондентів з дітьми.

Особливості репродуктивної обстановки безпліддя та наявності дітей проявляються: у мотивах народження дитини; уявленнях, пов'язаних з народженням дитини; у відносинах з чоловіком / дружиною.

Особливості репродуктивної установки та зміст її компонентів пов'язані з гендерними ознаками: у жінок, у порівнянні з чоловіками, когнітивний компонент установки є більш вираженим (зміст якого чітко виражений); Жіночий когнітивний компонент характеризується специфічними знаннями про дітей (жінок-матерів) або процесом лікування (у стерильних жінок), їх знання більш детальні та глибокі у порівнянні з чоловіками.

Існує перетворення гендерної ідентичності у безплідних пацієнтів: жінки демонструють андрогінно-чоловічу ідентичність, чоловіки є андрогін-жіночими. Серед респондентів з дітьми жінки мають андроген-жіночу ідентичність, а чоловіки мають андрогінно-чоловічий характер.

4.5 Структура особистості та якість життя жінок з безпліддям

4.5.1 Особистісний профіль безплідних пацієнок циклів допоміжних репродуктивних технологій

У дослідження були включені 237 жінок віком 25-44 років. Безпліддя діагностовано у 103 (43,5%) жінок – ці пацієнтки склали групу Б. Решта – л 134 фертильних жінки увійшли до групи Ф.

У осіб групи Б первинне безпліддя було виявлено у 36 (15,2%) жінок (група Б1), вторинне – у 67 (28,3%) жінок (група Б2). У групі Б2 не мали дітей 26 пацієнок (група Б2н), були діти у 41 пацієнтки (група Б2д).

Для оцінки властивостей особистості пацієнок використовували Фрайбурзький особистісний опитувальник (FPI).

Більше половини пацієток були службовцями: в групі Б – 53,4% жінок, в групі Ф – 54,5% ($p>0,05$), кожна третя - домогосподарка (відповідно 30,1% і 32,1% жінки; $p>0,05$), робітничі професії були найбільш рідкісної категорією (відповідно 16,5% і 18 13,4% жінки; $p>0,05$).

Вивчення психометричних шкал FPI показало (табл. 4.3), що частота високої депресивності у респонденток з безпліддям виявилась нижчою у 8,5 раза ($p<0,001$), ніж у фертильних пацієток.

Таблиця 4.3

**Розподіл бальної оцінки шкал опитувальника FPI пацієток
циклів ДРТ, n (%)**

Шкала опитувальника FPI	Наявність безпліддя		Вид безпліддя		Наявність дітей у групі Б2	
	група Б, n=103	група Ф, n=107	група Б1, n=36	група Б2, n=67	група Б2н, n=26	група Б2д, n=41
Висока невротичність	45 (43,7)	55 (41,0)	19 (52,8)	26 (38,8)	5 (19,2) ^{2,3}	22 (53,7)
Низька спонтанна агресивність	68 (66,0)	86 (64,2)	15 (42,7)	52 (77,6) ²²	24 (92,3) ^{1,222,3}	27 (65,9)
Висока депресивність	3 (2,9) ¹¹¹	33 (24,6)	-	3 (4,5) ¹¹	-	3 (7,3)
Висока дратівливість	37 (35,9)	33 (24,6)	17 (47,2) ¹	20 (29,9)	6 (23,1)	14 (34,1)
Висока комунікабельність	40 (38,8) ¹	31 (23,1)	12 (33,3)	28 (41,8) ¹	18 (69,2) ^{111,2,33}	9 (22,0)
Низька врівноваженість	48 (46,6)	65 (48,5)	19 (52,8)	29 (43,3)	9 (34,6)	21 (51,2)
Низька реактивна агресивність	58 (56,3)	58 (43,3)	19 (52,8)	39 (58,2)	18 (69,2) ¹	21 (51,2)
Низька сором'язливість	22 (21,4)	19 (14,2)	2 (5,6)	20 (29,9) ^{1,2}	8 (30,8) ²	12 (29,3) ²
Висока відкритість	45 (43,7)	44 (32,8)	22 (61,1) ¹	23 (34,3) ¹	6 (23,1) ²	17 (41,5)
Висока інтроверсія	30 (29,1) ¹¹	57 (53,0)	7 (19,4) ¹¹	23 (34,3) ¹	3 (11,5) ^{11,3}	21 (51,2) ²
Висока емоційна лабільність	33 (32,0)	45 (33,6)	19 (52,8)	15 (22,4) ²	3 (11,5) ²²	12 (29,3)
Висока маскулітність	13 (12,6) ¹	4 (3,0)	5 (13,9) ¹	8 (11,9) ¹	6 (23,1) ¹¹¹	2 (4,9)

Примітка: ^{1, 11, 111} – значимість різниці відносно показника жінок групи Ф; ^{2, 22, 222} – групи Б1; ^{3, 33, 333} – групи Б2д відповідно $p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$ (χ^2 - критерій і точний критерій Фішера).

А ось частота високої комунікабельності, екстраверсії і маскулінності в групі Б, навпаки, істотно перевищувала таку в групі Ф: в 1,7 раза ($p < 0,03$), в 1,8 ($p < 0,002$) і в 4,2 ($p < 0,02$) відповідно.

Порівняльний аналіз профілей особистості груп Б1 і Б2 виявив, що при вторинному безплідді частіше, ніж при первинному відзначались низька спонтанна агресивність (у 1,8 раза, $p < 0,007$) та низька сором'язливість (в 6,1, $p < 0,03$), а при первинному – висока відкритість (в 1,8 раза, $p < 0,04$) та висока емоційна лабільність (в 2,4, $p < 0,007$).

У вторинно безплідних пацієнок з дітьми в порівнянні з такими без дітей в 3,1 раза частіше зустрічалася висока невротичність ($p < 0,02$), в 4,3 частіше низька екстраверсія ($p < 0,04$), а у пацієнок без дітей – в 3,4 раза частіше відмічена висока комунікабельність ($p < 0,002$) та в 1,4 – низька спонтанна агресивність ($p < 0,04$). Профіль особистості респонденток групи Б2д не мав значних відмінностей від профілю фертильних пацієнок і мало відрізнявся від показників жінок з первинним безпліддям. А ось жінки групи Б2н демонстрували найнижчу невротичність, мінімальну спонтанну агресивність, найвищу комунікабельність і найнижчу інтроверсію і емоційну лабільність серед жінок усіх досліджуваних вибірок. Такий профіль відповідає високій маскулінності, і, дійсно, кожна четверта жінка даної групи мала даний психотип. У жінок груп Б2д і Ф він спостерігався в поодиноких випадках – відповідно в 5,6 і 8,7 рази рідше, ніж у вибірці Б2н (див. табл.4.3).

Узагальнюючи результати дослідження особистісного профілю пацієнок з безпліддям, в першу чергу слід відзначити низьку частоту вираженої депресивності, яка виявлена в поодиноких випадках – 2,9 % проти 24,6 % у фертильних пацієнок (відношення шансів ВШ = 9,6; 95% ДІ 5,3-14,0). Тобто, безплідним пацієнкам були більшою мірою властиві життєрадісність, енергійність і підприємливість, гнучкість і багатосторонність психіки, невимушеність у міжособистісних відносинах, впевненість в своїх силах, успішність у виконанні різних видів діяльності, що вимагають активності, ентузіазму і рішучості.

До особливостей інфертильних жінок слід також зарахувати досить низьку інтроверсію, що характерно для осіб активних, честолюбних, що прагнуть до суспільного визнання, лідерства, не мають труднощів у встановленні контактів, охоче беруть на себе керівні ролі у взаєминах з оточуючими, що володіють високою соціальною активністю, вміло оцінюють взаємини в колективі і використовують інших людей для досягнення своїх власних цілей.

Високі значення шкали товарищкості безплідних пацієнок свідчать за властиву для них виражену потребу в спілкуванні і постійну готовність до її задоволення. Такі індивідууми легко сходяться з людьми, мають широке коло друзів, люблять працювати і відпочивати в колективі, активно допомагають ближнім, беруть активну участь в їх житті.

Ще однією відмінною особливістю безплідних жінок була підвищена частота маскулінного психотипу. Для таких респонденток була характерна психічна діяльність за чоловічим типом з притаманними їй сміливістю, підприємливістю, прагненням до самоствердження, схильністю до ризику, швидких, рішучих дій без достатнього їх обмірковування. Їх інтереси вузькі і практичні, судження тверезі і реалістичні, в поведінці бракує оригінальності. Вони намагалися уникати складних, заплутаних ситуацій, погано розбиралися в істинних мотивах своєї і чужої поведінки, поблажливо ставилися до своїх слабкостей, були не схильні щодо рефлексії та самоаналізу, любили чуттєві задоволення.

У доступній науковій літературі ми не знайшли публікацій, що підтверджують наші висновки про те, що рівні депресивності, інтроверсії і фемінності у безплідних пацієнок нижчі, а комунікабельності – вищі, ніж у фертильних жінок. Найбільш близькими до наших висновків є результати дослідження М. Bidzan et al. (2011) [154], згідно з якими спроможність репродуктивної функції не має значимого зв'язку з особистісним профілем жінок.

Поліпшення емоційно-мотиваційної сфери особистості потребують більшою мірою фертильні жінки. Профіль особистості пацієнок з безпліддям є неоднорідним. На тлі первинного безпліддя частіше спостерігається підвищена спонтанна агресивність, у таких пацієнок підвищений рівень психопатизації, що створює передумови для імпульсивної поведінки, з відсутністю соціальної конформності, з поганим самоконтролем, з невмінням або небажанням стримувати задоволення своїх бажань. Такі жінки більш сором'язливі і відкриті, тобто більш схильні до стресового реагування на звичайні життєві ситуації за пасивно-оборонним типом, більш тривожні, скуті, невпевнені, високо самокритичні, часто відчують труднощі в соціальних контактах і при цьому прагнуть до довірливо-відвертої взаємодії з оточуючими людьми. Все це поєднується з високою емоційною лабільністю, що вказує на часті коливання настрою, підвищену збудливість, дратівливість, недостатню саморегуляцію. Такі жінки мають тонку духовну організацією, чутливі, вразливі, з художнім сприйняттям навколишнього, занурені в фантазії, вірші і музику. Реальне життя легко їх ранив.

Особливим є психотип безплідних жінок, в анамнезі яких при наявності вагітностей відсутні пологи. Їх особистісний профіль виглядає досить гармонійним: товариські неагресивні екстраверти з низьким рівнем невротичності і емоційної лабільності. І тільки висока частота маскулинного психотипу певною мірою кореспондується з репродуктивними проблемами цих пацієнок. Наявність дітей тісніше асоціюється з особливостями особистості, ніж фактор безпліддя.

4.5.2 Якість життя жінок з безпліддям

Більшість авторів дотримуються точки зору, що безплідні жінки менш задоволені життям, ніж фертильні, так як їх психічне комунікативне, сексуальне і емоційне благополуччя ускладнюється [147, 240], особливо в

пізній репродуктивний період, коли збільшується частка тривожно-депресивних розладів [32].

Крім медичних аспектів, безпліддя в старшому віці має ще й соціальну обумовленість. Все більша кількість жінок задля отримання освіти, побудови кар'єри, досягнення певного соціального статусу відкладають народження дитини на більш пізній період життя, коли і тільки фізіологічні можливості, і терміни реалізації репродуктивної функції досить обмежені. У такій ситуації безпліддя вносить елемент стресу в сімейні стосунки, підвищуючи ступінь психосоціальної непристосованості, що може істотно знижувати ефективність лікування [195].

Дослідження ЯЖ показало (табл. 4.4), що пацієнтки з безпліддям в порівнянні з фертильними жінками значимо вище оцінювали і психологічний ($p < 0,008$), і фізичний компоненти свого здоров'я ($p < 0,02$). Найбільша відмінність виявлена в сфері емоційного функціонування - медіанна оцінка на 33,3 балу перевищувала таку у жінок групи Ф ($p < 0,002$). Своє соціальне функціонування вони оцінювали на 12,5 балу вище ($p < 0,05$). Зі шкал, які формують фізичний компонент здоров'я, найбільш виділялися високі оцінки за шкалою болю і рольового фізичного функціонування, що перевищують показник фертильних пацієнток на 20 ($p < 0,002$) і 25 балів ($p < 0,002$) відповідно. Статистично значимих відмінностей показників ЯЖ у первинно та вторинно безплідних жінок (групи Б1 і Б2) не виявлено (див. табл. 4.4). А ось між показниками вторинно безплідних жінок, що не мають дітей (група Б2н), та тих, що мають дітей (група Б2д), виявилися суттєві розбіжності. Найбільш значимо відрізнялися оцінки за шкалою болю: оцінка групи Б2н на 16 балів перевищувала таку в групі жінок, що мали дітей ($p < 0,003$). Ці пацієнтки також істотно вище оцінювали своє рольове ($p < 0,03$), соціальне ($p < 0,05$) та емоційне функціонування ($p < 0,04$) і в цілому фізичний компонент здоров'я ($p < 0,05$).

Виявивши такі розбіжності, ми порівняли показники ЯЖ жінок груп Б2н і Б2д з показниками жінок з первинним безпліддям (див. табл. 4.4).

Виявилось, що медіанна оцінка за шкалою болю жінок без дітей істотно вище ($p < 0,005$), а жінок з дітьми - істотно нижче ($p < 0,002$) ніж у жінок групи Б1. Крім того, респондентки групи Б2д менше відчували обмеження рольового та емоційного функціонування в порівнянні з первинно безплідними пацієнтками. Цікаво відзначити, що за оцінками ЯЖ група вдруге безплідних пацієнток з дітьми опинилась найближче до групи фертильних жінок.

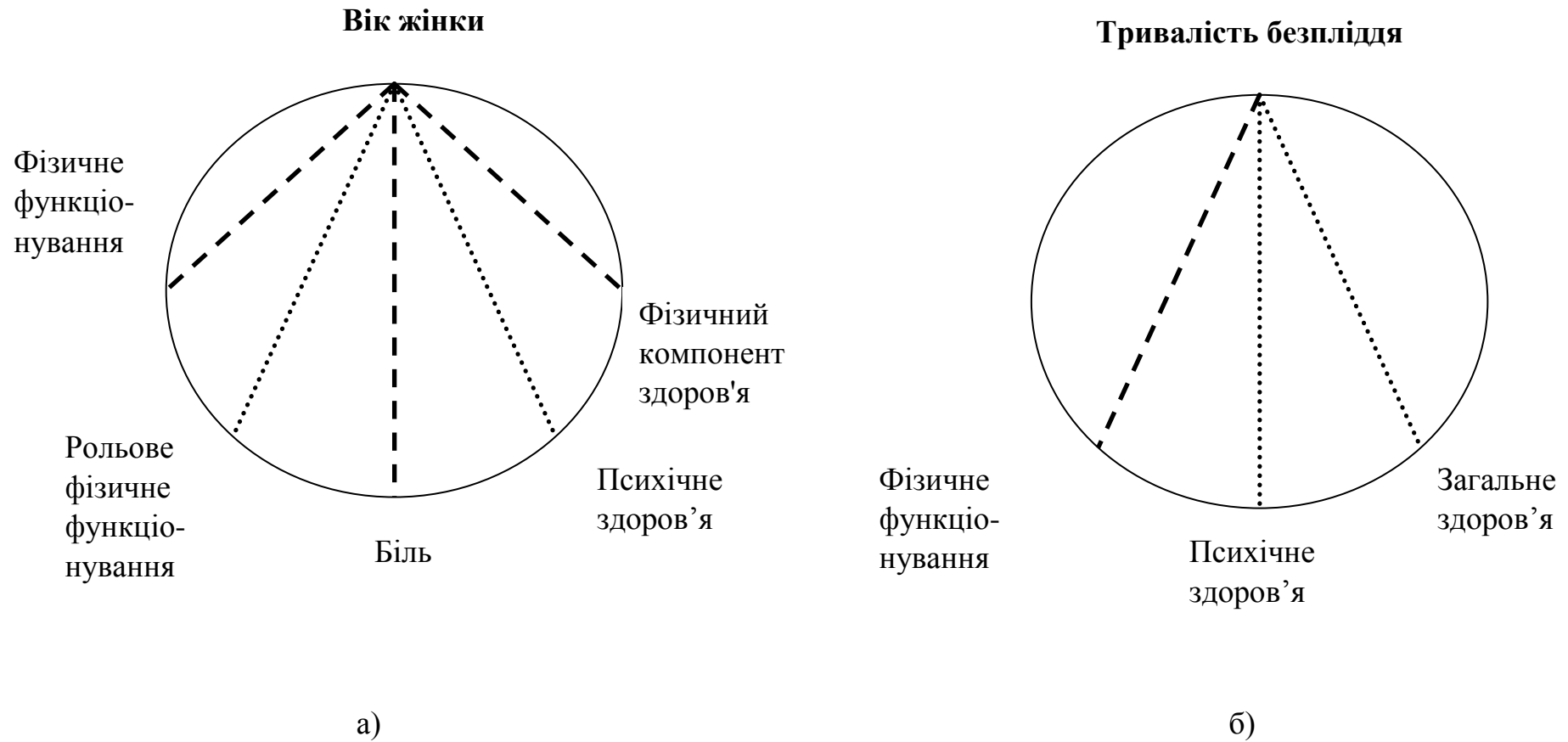
Проведена оцінка зв'язку віку і тривалості безпліддя з задоволеністю ЯЖ (рис. 4.7). Жінки старшого віку групи Б відчували обмеження при фізичному ($\rho = -0,48$; $p < 0,001$) і рольовому фізичному функціонуванні ($\rho = -0,28$; $p < 0,004$), у них сильніше виражений больовий синдром ($\rho = -0,36$; $p < 0,001$), знижені показники психічного здоров'я ($\rho = -0,28$; $p < 0,004$) і фізичний компонент здоров'я ($\rho = -0,51$; $p < 0,001$). Чим довше тривало безпліддя, тим гірше пацієнтки оцінювали своє фізичне функціонування ($\rho = -0,32$; $p < 0,001$) і психічне здоров'я ($\rho = -0,25$; $p < 0,02$) і тим вище була задоволеність загальним здоров'ям ($\rho = 0,28$; $p < 0,004$). У фертильних жінок кореляції з віком були менш виражені: з віком природньо знижувалася оцінка фізичного функціонування ($\rho = -0,21$; $p < 0,004$), а оцінка життєвої активності підвищувалася ($\rho = 0,20$; $p < 0,02$).

Отже, за нашими даними безпліддя не є суттєвим чинником, що погіршує ЯЖ пацієнток. Навпаки, ці жінки в своїй повсякденній діяльності відчують значно менші обмеження, ніж фертильні респондентки, набагато рідше страждають від больового синдрому, їх емоційний стан набагато краще, а задоволеність рівнем соціальної активності - вище. У доступній нам науковій літературі не було знайдено публікацій, які свідчать про те, що безплідні пацієнтки більш задоволені ЯЖ, ніж фертильні жінки. Найтісніше наші висновки кореспондуються з висновками [195] про те, що безпліддя не впливає на суб'єктивні оцінки ЯЖ і що бездітні жінки більш задоволені своїми професійними досягненнями, ніж жінки з дітьми.

Таблиця 4.4. Оцінка ЯЖ пацієнок з безпліддям, Me (Q₁-Q₃) в балах

Шкала опитувальника SF-36	Наявність безпліддя		Вид безпліддя		Наявність дітей у групі Б2	
	група Б,	група Ф	група Б1	група Б2	група Б2н	група Б2д
Фізичне функціонування	90 (85–95)	85 (80–95)	85 (85–95)	90 (90–95)	90 (85–95)	90 (90–95)
Рольове фізичне функціонування	100 (75–100)*	75 (50–100)	100 (62,5–100)*	100 (75–100)*	100 (75–100)* ^д	75 (50–100) ¹
Інтенсивність болю	100 (72,5–100)**	80 (62–100)	95 (84–100)*	100 (72–100)*	100 (100–100)** ^{дд 11}	84 (62–100) ¹¹
Загальне здоров'я	65 (57–77)	62 (50–75)	67 (57–82)*	62 (52,5–77)	63,5 (57–82)	62 (55–75)
Життєздатність	65 (45–75)	60 (40–70)	70 (40–75)*	65 (45–75)	62,5 (50–75)	65 (40–75)
Соціальне функціонування	87,5 (75–87,5)*	75 (62,5–87,5)	87,5 (75–87,5)*	87,5 (75–87,5)*	87,5 (75–87,5)* ^д	75 (62,5–87,5)
Рольове емоційне функціонування	100 (66,7–100)**	66,7 (33,3–100)	100 (66,7–100)*	100 (33,3–100)**	100 (66,7–100)* ^д	66,7 (33,3–100) ¹
Психологічне здоров'я	64 (48–72)	60 (48–68)	72 (48–74)	60 (44–72)	64 (48–72)	60 (44–68)
Фізичний компонент здоров'я	84,3 (70,6–88,8)*	77 (65,5–85,3)	85 (69–89)*	83,5 (71–88)*	86,5 (76,8–88)* ^д	76 (70,5–90,5)
Психологічний компонент здоров'я	74,8 (62,5–81,2)**	67,2 (53,5–78,9)	75,0 (63,5–82,4)*	73,9 (62,3–78,9)*	75,8 (63,0–78,9)*	70,7 (54,5–80,4)

Примітки: *, ** - значимість різниці відносно показників жінок групи Ф; 1,11 - групи Б1; д, дд - групи Б2д відповідно ($p < 0,05$ і $p < 0,01$, ранговий критерій Манна-Уїтні).



Примітка. — — — зв'язок середньої сили (ρ від 0,3 до 0,6);слабкий зв'язок ($\rho < 0,3$).

Рисунок 4.7 – Кореляційні портрети жінок з безпліддям за ЯЖ відносно віку жінки (а) та тривалості безпліддя (б)

Згідно з даними, отриманими в нашому дослідженні, профіль ЯЖ не залежав від виду безпліддя, але значною мірою визначався наявністю дітей. Характерні особливості профілю ЯЖ у вторинно безплідних жінок з дітьми наступні: низький рівень рольового фізичне функціонування, інтенсивний больовий синдром, обмежене соціальне і емоційне функціонування. Ядерним компонентом шкал ЯЖ, окрім шкали соціального функціонування, є оцінка впливу тих чи інших обмежень на виконання повсякденних обов'язків. Ймовірно, таке зниження ЯЖ у цих пацієнток пов'язане з надмірним обсягом побутових навантажень у жінок з дітьми і елементарною нестачею часу на виконання всіх покладених на них обов'язків, що, в свою чергу, обмежує і рівень їх соціальної і професійної активності.

Цей висновок опосередковано підтверджується і двома фактами, виявленими в нашому дослідженні: профіль ЯЖ безплідних жінок з дітьми найближчий до профілю фертильних жінок; а найбільш задоволені якістю свого життя домогосподарки, причому незалежно від фактора безпліддя. Останнє суперечить висновку А. Drosdzol [183] про те, що професійно неактивні безплідні жінки входять до групи ризику низького ЯЖ. Не підтверджується і тенденція, виявлена в дослідженнях А. Choobfroushzade і співавторів [170], А. Drosdzol [183] і J.R. Chachamovich і співавторів [170], щодо більшої задоволеності ЯЖ у жінок з більш високим професійним статусом. Навпаки, в нашому дослідженні таких пацієнток відрізняли низькі рівні загального здоров'я і емоційного функціонування.

І, нарешті, дещо перебільшено негативний вплив тривалого безпліддя на ЯЖ, який встановлено в роботах А. Choobfroushzade і співавторів [170], А. Drosdzol [183]. Нами також виявлено вплив тривалості безпліддя на деякі показники ЯЖ (зв'язок середньої і слабкої сили). Однак ми вважаємо цю залежність опосередкованою, оскільки за результатами проведеного кореляційного аналізу, вік жінки знижує оцінку ЯЖ сильніше, ніж термін безпліддя, а останній безпосередньо залежить від віку пацієнток.

Резюмуючи вищевикладене, необхідно відмітити, що питання ЯЖ даного контингенту жінок - це, перш за все, питання якості психологічної і ще більшою мірою соціальної допомоги жінкам з дітьми. У середньому віці відбувається перебудова гормональної системи і зниження фізичних сил. Працюючі жінки цього віку знаходяться на піку своєї кар'єри, і повноцінне виконання рольової материнської функції пов'язано з вираженим напруженням їх фізичних та емоційних ресурсів. Така ситуація обумовлює глибоку психологічну трансформацію і переоцінку колишніх виборів: сімейних, кар'єрних, цільових. Можливо, в сучасних умовах образ бездітної жінки-менеджера стає більш привабливим, а безумовний пріоритет материнства втрачає свої позиції в мотиваційній сфері працюючих жінок. Такі жінки, особливо з нереалізованою репродуктивною функцією, потребують корекційних програм, спрямованих на осмислення їх жіночої ідентичності.

4.5.3 Вплив особистісного профілю безплідних пацієнток циклів допоміжних репродуктивних технологій на якість їх життя

Серед особистісних корелятивів шкал самооцінки якості життя в групі Ф домінували невротичність, емоційна лабільність і депресивність. Практично ніякого впливу на якість життя не мали відкритість, екстраверсія і маскуліність. Найбільш залежними від профілю особистості фертильних пацієнток виявилися оцінки психічного здоров'я, життєздатності та загального здоров'я, а найменш залежними – оцінки больового синдрому, фізичного і емоціонального функціонування.

Особистість фертильних респонденток значимо впливала на психічний компонент їх якості життя, тоді як фізичний компонент якості життя був менш схильний до такого впливу.

Неможливість народження дитини в сім'ї – одна з найбільш важких хронічних психотравмуючих ситуацій для подружжя. В суспільстві є стійкі

соціальні установки і цінності, що звеличують роль материнства, які стверджують обов'язкове батьківство - «пронаталізм».

Рольові очікування щодо жінки міцно пов'язані з необхідністю успішної реалізації репродуктивної функції, а уявлення про жіночність зв'язується з наявністю нормативних материнських якостей, зокрема любов до дітей.

Засвоєні в процесі соціалізації пронатальні цінності, специфічні рольові приписи обумовлюють психотравмуюче сприйняття жінкою безплідного шлюбу, переживання нею фрустрації, зниження самооцінки, почуття ізоляції. Сьогодні в суспільстві існує негативний стереотип сприйняття і оцінки безпліддя, яке асоціюється з соціальним і психологічним неблагополуччям їм жінки. Є дані, що заходи, пов'язані з лікуванням безпліддя, є стресовою ситуацією [98,158, 173, 243].

Тому очікуваним є те, що у досліджуваних безплідних пацієнток циклів ДРТ особистісні риси відігравали більш значну роль у формуванні якості життя, ніж у фертильних жінок. Найбільш суттєвими особистісними детермінантами якості життя виявилися невротичність, депресивність і емоційна лабільність. Дана тріада значимо знижувала задоволеність респонденток за всіма шкалами якості життя (табл. 4.5). Найменший вплив на оцінку якості життя мали комунікабельність і врівноваженість.

Негативний вплив на фізичний компонент здоров'я надавали невротичність ($\rho=-0,55$), відкритість ($\rho=-0,50$), депресивність ($\rho=-0,48$), емоційна лабільність ($\rho=-0,43$), спонтанна агресивність ($\rho=-0,39$), дратівливість ($\rho=-0,38$), позитивний – комунікабельність ($\rho=0,23$).

Доведено статистично значимий негативний ефект на психічний компонент здоров'я таких особистісних властивостей, як невротичність ($\rho=-0,62$), депресивність ($\rho=-0,55$), відкритість ($\rho=-0,52$), емоційна лабільність ($\rho=-0,48$). Жодні характеристики особистісного профілю статистично значимо не впливали позитивно на якість життя пацієнток циклів ДРТ.

Таблиця 4.5

Кореляційні взаємозв'язки показників шкал SF-36 і FPI у пацієнток циклів ДРТ

Шкала SF-36	Група	Шкала FPI											
		невро- тичність	спонтан- на агре- сивність	депре- сивність	дратів- ливість	комуні- кабель- ність	Врівно- важе- ність	реактив- на агре- сивність	сором' язли- вість	відкри- тість	екст- раверсія	емоційн а лабіль- ність	мас- кулін- ність
Фізичне функціонування	Б	-0,39		-0,48					-0,29			-0,35	
	Ф	-0,25	-0,28		-0,33							-0,21	
Рольове фізичне функціонування	Б							0,43	-0,36				-0,35
	Ф	-0,24		-0,23				-0,20	-0,24			-0,32	
Інтенсивність болю	Б	-0,53	-0,49	-0,42	-0,62		-0,42			-0,66	-0,30	-0,48	
	Ф	-0,25											
Загальне здоров'я	Б		-0,37	-0,39	-0,34	0,28		-0,51	-0,55				
	Ф	-0,36		-0,20	-0,18	0,23		-0,29	-0,32				
Життєздатність	Б	-0,40		-0,40								-0,42	
	Ф	-0,47		-0,33	-0,33				-0,25			-0,38	
Соціальне функціонування	Б	-0,39		-0,39	-0,42					-0,53	-0,25	-0,25	-0,32
	Ф	-0,32	-0,28	-0,30					-0,26			-0,39	
Рольове емоційне функціонування	Б	-0,36		-0,33		0,28	-0,31			-0,33			
	Ф	-0,28		-0,25					-0,18			-0,29	
Психологічне здоров'я	Б	-0,62		-0,68	-0,32				-0,38	-0,51		-0,56	
	Ф	-0,43		-0,33	-0,20		0,34		-0,24			-0,42	
Фізичний компонент здоров'я	Б	-0,55	-0,39	-0,48	-0,38	0,23				-0,50		-0,43	
	Ф	-0,31			-0,18			-0,26				-0,22	
Психологічний компонент здоров'я	Б	-0,62		-0,55						-0,52		-0,48	
	Ф	-0,32	-0,24	-0,42	-0,26				-0,31			-0,42	

Примітка. Наведені тільки статистично значимі коефіцієнти кореляції.

Внаслідок тривалого лікування безпліддя ($6,41 \pm 0,25$ років) у пацієнток циклів ДРТ розвинулися риси соматизованої (катестетичної) та характерогенної дистимії.

При соматизизованій дистимії пацієнтки скаржилися на загальне погане самопочуття, серцебиття, задишку, запори, сльозливість, поганий сон з частими пробудженнями. Знижений настрій зазвичай був слабо виражений з переважанням тривоги. Нерідко тілесні відчуття перекривалися розладами настрою з формуванням загальних симптомів. При цьому пригніченість, тужливість набували фізикальний відтінок (печіння в області гортані або кишечника, «крижаний холод» під ложечкою). На перших етапах лікування безпліддя інтенсивність зниженого настрою, а також тривожне побоювання за неможливість народити дитину коливалося в зв'язку з мінливими умовами лікування та життя. Надалі зовнішні події все менше позначалися на динаміці клінічних проявів. При цьому або на перший план виступали явища астенії (тривога і неспокій заміщувалися зниженням активності, фізичним безсиллям, а напруженість – млявістю), або, навпаки, розширювалися коло аномальних тілесних відчуттів, загострювалося самоспостереження.

У жінок з проявами характерогенної дистимії у клінічній картині переважали стійкі розлади у вигляді ангедонії, схильності до «нудьги», песимізму, думок про безглуздість життя. З роками поступово формувалася депресивний світогляд, в центрі якого лежить «комплекс невдахи». Будь-яка радісна подія зараз же отруювалася для них думкою про неміцність радості, від майбутнього вони не чекають нічого, крім нещастя і труднощів, минуле ж доставляє тільки докори сумління з приводу справжніх чи уявних помилок, зроблених ними в житті та при лікуванні безпліддя. Вони буди надзвичайно чутливими до будь-яких неприємностей, іноді дуже гостро реагували на них. Яка б то ні було робота, діяльність здебільшого була їм неприємна, і вони скоро від неї втомлювалися. Крім того, в зробленому вони помічали переважно помилки, а в тому, що належить - стільки труднощів, що в передбаченні їх мимоволі опускали руки. До того ж більшість з таких

пацієнок зазвичай не була здатна до тривалого вольового напруження і легко впадала у відчай. Все це робило їх вкрай нерішучими і нездатними ні до якої дієвої ініціативи.

Таким чином, значимо вищі оцінки фізичного компоненту здоров'я у безплідних жінок детермінувалися тим, що серед них частіше зустрічалися комунікабельні особи і рідше – депресивні. Як особистісну детермінанту високих оцінок психічного компонента здоров'я безплідних пацієнок виділено лише фактор депресивності.

Хотілося б відмітити цікаву тенденцію. Ступінь особистісної детермінованості інтегральної шкали психічного компоненту здоров'я у жінок з безпліддям був подібний до такого у фертильних жінок. У безплідних пацієнок вплив особистісного профілю на фізичний компонент здоров'я був більш виражений, ніж фертильних жінок, як і в порівнянні з інтегральною психічною шкалою. У фертильних жінок профіль особистості набагато слабше детермінував фізичний, ніж психічний компонент здоров'я. Іншими словами, особистісні властивості на тлі безпліддя відіграють більш вагомую роль в зниженні якості життя, а у фертильних жінок оцінки якості життя носять менш суб'єктивний характер. Особливо це стосується фізичного аспекту якості життя. Не виключено, що певною мірою маскування дисфункціональних рис особистості безплідних жінок під функціональні фізичні розлади є зручною соціальною та емоційною позицією.

Таким чином, на тлі безпліддя у пацієнок циклів ДРТ значно рідше спостерігалася депресивність, і частіше відмічалися такі особистісні властивості, як комунікабельність, екстраверсія і маскуліність. Первинно безплідним жінкам в порівнянні з вторинно безплідними більшою мірою були притаманні спонтанна агресивність, сором'язливість, відкритість і емоційна лабільність. Дисфункціональні риси особистості найрідше зустрічалися у вторинно безплідних пацієнок, які не мали дітей. Вони були неагресивні, товариські, найменш невротичні і демонстрували невисоку емоційну лабільність. Характерною рисою цих жінок були також підвищена

екстраверсія і маскуліність. Профіль особистості вторинно безплідних пацієнок циклів ДРТ, які мали дітей, був близький до профілю особистості фертильних пацієнок такого віку.

Пацієнтки з безпліддям циклів ДРТ відмічали більшу задоволеність якістю свого життя, ніж фертильні жінки аналогічного віку. Профіль якості життя вторинно безплідних жінок, які мали дітей, був подібний до профілю якості життя фертильних пацієнок і в порівнянні з безплідними жінками без дітей відрізнявся низькими оцінками больового синдрому, рольового фізичного, соціального та емоційного функціонування.

Дисфункціональні риси особистості при безплідді більшою мірою знижували фізичні показники якості життя, особливо за шкалою болю, у фертильних жінок дисфункціональні риси особистості сильніше впливали на психічний компонент якості життя.

Тривале безпліддя з безуспішними спробами лікування є специфічною хронічною психотравмуючою ситуацією, що обумовлює формування характерних особистісних особливостей і своєрідної системи психологічного захисту. Найбільш суттєвими особистісними детермінантами якості життя є невротичність, депресивність та емоційна лабільність, які не тільки погіршують якість життя, але є також факторами ризику негативного результату ДРТ. Корекція психологічного стану пацієнок циклів ДРТ може бути резервом підвищення ефективності лікування безпліддя.

4.6 Біоелектрична активність кори головного мозку у пацієнтів циклів допоміжних репродуктивних технологій

Одним із класичних методів психофізіологічного дослідження є електроенцефалографія - метод, який полягає у запису та аналізі загальної біоелектричної активності мозку - електроенцефалограми (ЕЕГ). У літературі існують окремі повідомлення про вивчення біоелектричної активності мозку у пацієнтів з безпліддям з ЕЕГ, тому одним з завдань дослідження було оцінити біоелектричну активність кори а головного мозку в день овуляції та вікна імплантації при моделюванні емоційного стресу у здорових жінок та пацієнтів у циклах допоміжних репродуктивних технологій.

Було обстежено 64 репродуктивно здорові фертильні пацієнти (І група) та 43 жінки з трубно-перитонеальним безпліддям (група ІІ), які застосовували для лікування ДРТ.

Групи жінок були однорідними за віком, антропометричними даними, соціальним статусом, характеристиками менструальної функції, соматичними захворюваннями, інфекційним анамнезом.

Запис електроенцефалограми (ЕЕГ) проводився відповідно до системи "10-20" у фронтальній, центральній, потиличній, скроневій ділянках справа і зліва за допомогою Neuron Spectrum електроенцефалографа.

Вивчено динаміку функціонального стану центральної нервової системи з оцінкою біоелектричної активності кори головного мозку при моделюванні емоційного стресу у здорових жінок репродуктивного віку. Емоціогенне навантаження моделювали з використанням стандартних тестів «дзеркальна коордінометрія» і «падіння з колін». Домінуючий ритм ЕЕГ вивчався на 5-6-й день менструального циклу, у день овуляції та у день передбачуваного вікна імплантації. У групі І виділяють дві підгрупи: підгрупа ІСН - 33 стрес-нестійкі пацієнти та підгрупа ІСС-31 стресостійка жінка. Здійснено порівняння домінантного ритму ЕЕГ у репродуктивно здорових жінок та пацієнтів циклів ДРТ.

Аналіз електроенцефалограм у динаміці менструального циклу у пацієнтів групи І показав коливання частоти та амплітуди домінантного ритму як у стрес-резистентній групі, так і у групі стрес-нестійких фертильних жінок. Вони були середнього рівня на 5-6-й день менструального циклу, найменшими в день овуляції та досягли максимального значення в день очікуваного вікна імплантації (табл.4.6).

Таблиця 4.6

Динаміка параметрів домінантного ритму електроенцефалограми у групах стрес-резистентних та стрес-нестабільних фертильних жінок у різні періоди менструального циклу

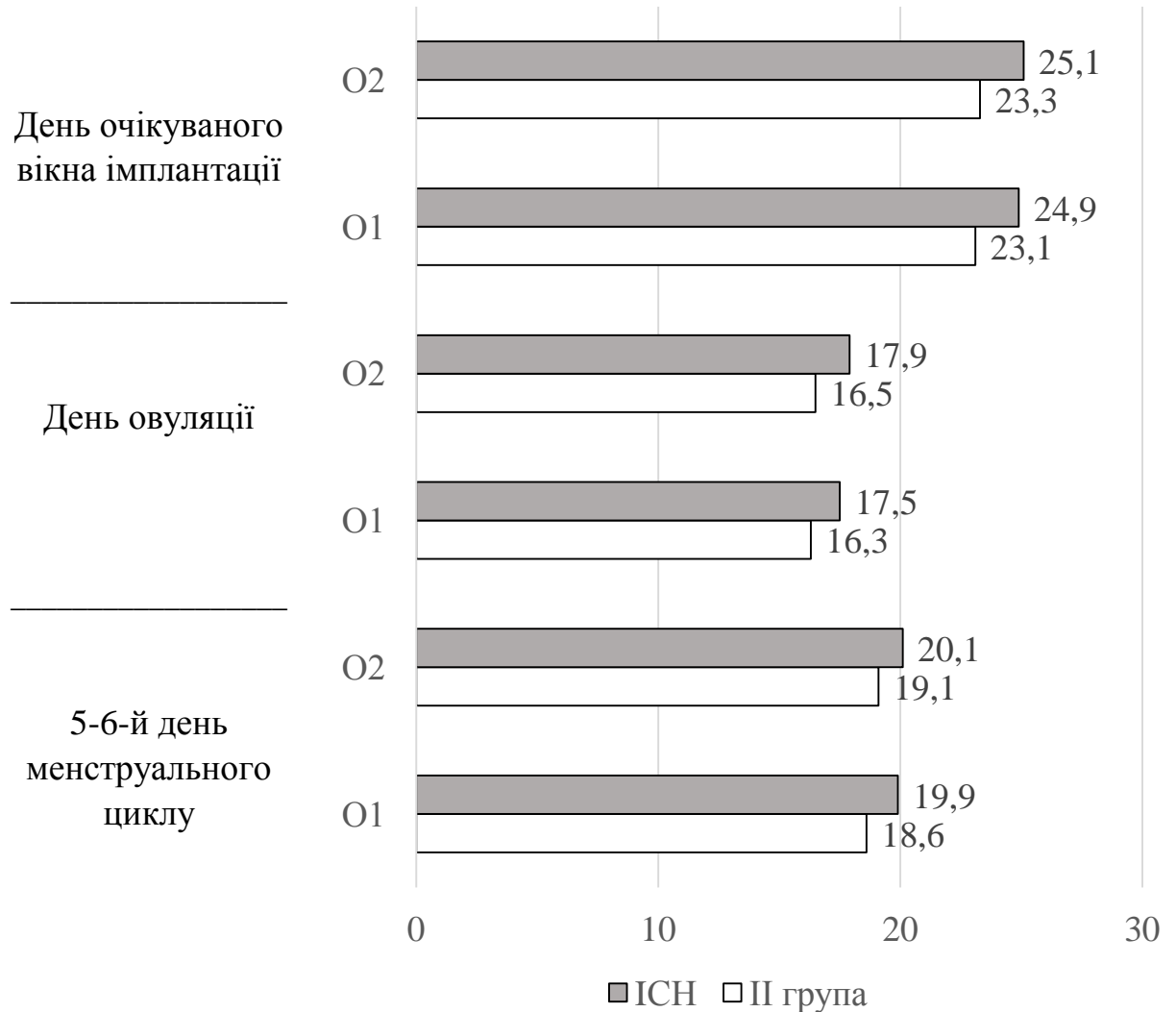
Параметр ЕЕГ		5-6-й день менструального циклу		День овуляції		День очікуваного вікна імплантації	
		O1	O2	O1	O2	O1	O2
Середня частота, Гц	ICC	10.2±0.05	10.0±0.10	9.8±0.04	9.7±0.03*	10.1±0.09*	10.3±0.12*
	ICH	10.1±0.09	10.1±0.18	9.9±0.04	9.9±0.03	10.5±0.05	10.6±0.08
Середня амплітуда, мкВ	ICC	22.8±1.10*	21.2±3.15	21.7±1.34*	20.8±0.32*	30.2±2.02*	28.5±1.14*
	ICH	19.9±0.64	20.1±2.13	17.5±1.15	17.9±0.68	24.9±1.51	25.1±1.14

Примітки: O1 – ліво-потиличний електрод; O2 – право-потиличний електрод;

* - різниця відносно показника підгрупи ICH ($p < 0,05$).

Відповідно до отриманих результатів виявлено виражену тенденцію основних показників альфа-ритму ЕЕГ у потиличних провідних групах нестабільних жінок до бета-активності (максимальна амплітуда у стрес-нестабільній групі була вищою на 68% зліва і на 46% праворуч, домінантна частота становила менше 10 Гц, $p < 0,05$). Подібна тенденція була простежена протягом менструального циклу з акцентом на очікуваний день вікна імплантації.

Як впливає з отриманих даних, параметри групи ДРТ мали динаміку, подібну до нестабільних здорових жінок під час всього менструального циклу (рис.4.8).



Примітка. O1 - лівий потиличний електрод; O2 - правий потиличний електрод.

Рисунок 4.8 Середня амплітуда домінантного ритму ЕЕГ у групі стрес-нестабільних фертильних жінок (ICH, n = 31) та групи безплідних пацієток в циклах ДРТ (II, n = 43), мкВ

Таким чином, достовірно найвищі значення частоти та амплітуди домінантного ритму також були відмічені в період вікна імплантації. У той же час не лише значне збільшення вегетативної реактивності відбулося

протягом очікуваного дня вікна імплантації, але й розпад звичайного альфа-ритму з заміною його швидшою бета-активністю. Це підтверджує гіпотезу конкретної стресової вразливості 21-22-го дня менструального циклу, оптимального для успішного очікуваного імплантації дня бластоцисти.

Як видно з наведеного рисунка, параметри середньої амплітуди домінуючого ритму ЕЕГ у пацієнтів з ДРТ-циклами при трубно перитонеальному безплідді були подібні до показників стрес-нестабільних фертильних жінок у день овуляції та вікна імплантації.

Характеристики біоелектричної активності кори головного мозку у жінок з трубно-перитонеальним безпліддям, що планують проходження циклів ДРТ, та стрес-нестабільних фертильних жінок подібні, що виявляється подібністю в параметрах домінуючої та середньої частоти ритму, максимальної та середньої амплітуди на 5-6-й день циклу менструального циклу, день овуляції, а також зростання домінуючої активності в період вікна імплантації. Розпад регулярного альфа-ритму, коли він замінюється швидшою бета-активністю, в поєднанні зі значним збільшенням вегетативної реактивності (особливо стосовно низькочастотної складової спектру), виявлений під час вікна імплантації, підтверджує гіпотезу особливої стресової вразливості 21-22-го дня менструального циклу, що є принципово важливим для успішної імплантації бластоцисти.

Таким чином, основні параметри психологічного стану більшості безплідних жінок-пацієнок програм ДРТ свідчать про наявність психосоматичних порушень і характеризують їх як акцентуовану, дезадаптовану особистість. Показники тривожності, лабільності, сензитивності складають 6,5; 4,2; 6,8 балів відповідно (для гармонійної особистості – менше 4 балів). У 41,2% жінок рівень тривожності перевищував 7 балів, що говорить про дезадаптивний стан, схильність до нав'язливих страхів і панічних реакцій, у 26,6 % пацієнок рівень сензитивності склав 8-9 балів, що говорить про більш виражену, невротичну структуру переживань, у 36,5% жінок рівень лабільності понад 7 балів

говорить про надмірну емотивність, виражену демонстративність, прояви істероїдних рис, оцінка ригідності у 24,5 % жінок вище 7 балів вказує на інертність, тугорухливість установок, суб'єктивізм, підвищене прагнення до відстоювання своїх поглядів і принципів, критичність щодо інших думок, нестійкість до стресу; показник агресивності 24,9 % пацієток отримав оцінку в більше 6 балів, що свідчить про впертість, свавілля, агресивну манеру самоствердження всупереч інтересам оточуючих. У пацієток програм ДРТ відмічається підвищена підозрілість, боязкість, вразливість і чутливість до тиску навколишнього середовища, песимістичність, мінливість настрою і мотиваційна нестійкість, при нормальному прагненні до самоствердження, самовпевненості і дещо агресивному стилі міжособистісної поведінки. Такі характеристики свідчать про утруднення адаптації, невротичну структуру переживань, приводять до психосоматичних порушень та неефективності програм ДРТ.

Для жінок з безпліддям характерні порушення психологічної адаптації, що проявляється порушеннями сну (67,0 %), підвищеним рівнем стресу (47,8 %), підвищеною реактивною тривожністю (47,0 %), депресивними станами (21,7 %). Серед психогенних факторів сімейно-побутового життя усі респондентки перше місце відводили проблемі ненастання вагітності, далі по значущості йшли проблеми матеріально-побутової невлаштованості, конфлікти на роботі, однак 13,3 % пацієток відзначає епізодичні, а 7,3 % - систематичні конфлікти в сім'ї. Для пацієток з безпліддям характерні порушення нейровегетативної регуляції, що підтверджено наявністю синдрому вегетативної дисфункції у 72,1 % жінок (ВШ = 8,49), при цьому найчастіше (частота вище 30 %) відмічались такі симптоми як головні болі, порушення функції шлунково-кишкового тракту, почуття невиспаності, втоми при пробудженні вранці, серцебиття, труднощі засинання. Особливо суттєву роль при безплідді відіграє інсомнія: переважна більшість (67,8 %) жінок скаржиться на ті чи інші порушення сну (ВШ = 5,19), що певною мірою обумовлено гіпомелатонією ($r = -0,53$).

Розділ 5

СТРЕСАСОЦІЙОВАНІ КОМОРБІДНІ СТАНИ ПРИ БЕЗПЛІДДІ

5.1 Синдром хронічного тазового болю при безплідді

Хронічний біль – одна з найбільш значущих медико-соціальних проблем. Він погано піддається лікуванню та кошовно обходиться як пацієнту так і суспільству в цілому. Хронічні больові синдроми спостерігаються в різному віці, в різних етнічних групах та виникають як у чоловіків так і у жінок. Однак епідеміологічні, клінічні та експериментальні дослідження впевнено свідчать, що біль суттєво частіше вражає жінок. Серед локалізованого болю біль в нижніх відділах живота виявляє максимальні гендерні відмінності, що дозволяє розглядати тазовий біль як виключно жіночу проблему [31, 61].

Хронічний тазовий біль (ХТБ) – складна медична категорія, яка включає в себе патологічні стани, викликані різними причинами. Це біль, який триває 6 та більше місяців та локалізується в нижніх відділах живота (нижче пупка), в паховій ділянці та/або промежині, який не пов'язаний ні з менструальним циклом, ні з сексуальною активністю. Хронічний біль втрачає зв'язок з ушкодженням тканин органів малого тазу та забезпечується за рахунок складних центральних механізмів, приймає статус власно захворювання. Механізм ноціцепції складається з «роботи» багатьох структур нервової системи від периферійних больових рецепторів до когнітивного усвідомлення болю в вищих відділах мозку. Пошкодження або дисфункція кожного з відділів ноціцептивної системи може призводити до пролонгування болю, який повністю втрачає свої корисні функції та вже самостійно починає наносити шкоду організму.

В цілому близько 60% жінок з хронічним тазовим болем не мають специфічного діагнозу та більше 20% хворих не підлягають якому-небудь обстеженню. Лапароскопічне обстеження жінок з ХТБ приблизно в 1/3

випадків не виявляють якої-небудь патології з боку органів черевної порожнини та малого тазу. Експерти вважають, що як мінімум одна з семи жінок з ХТБ, після ретельного спеціалізованого гінекологічного обстеження не мають етіологічного діагнозу. В кінці ХХ сторіччя було сформульовано визначення синдрому хронічного тазового болю як самостійної нозологічної одиниці яка характеризується наявністю болю різного ступеню вираженості за повної відсутності або в разі мінімальних проявів звичайної гінекологічної патології. Ця дисоціація між суб'єктивною важкістю болю та відсутністю доказів наявності органічної причини болю стає потужним стресором для жінок з синдромом ХТБ. Стрес є захисно-приспосувальною реакцією, що мобілізує організм на подолання різних перепон, які порушують життєдіяльність особистості, при виникненні багатьох конфліктних ситуацій. У той самий час тривалі негативні емоції, психічне напруження та хронічний стрес є найбільш частими патогенетичними чинниками порушення центральних механізмів регуляції, і як наслідок, фазової неузгодженості в репродуктивній системі жінок. Незважаючи на безсумнівні досягнення фармакотерапії в ендокринній гінекології, частота дисгормональної патології в репродуктивній системі, в патогенезі якої особливу роль відіграє психоемоційний стрес, залишається достатньо високою і не має тенденції до зниження.

Клінічними проявами впливу стресу на репродуктивне здоров'я та фертильність жінки є порушення оваріо-менструального циклу та безпліддя. Більшість жінок, які звертаються за медичною допомогою при безплідді, основною причиною патологічного стану вважають органічні захворювання свого організму. Разом з тим слід звертати увагу, наскільки важливим є психологічний стан жінки в процесі зачаття та гестації. Чітка зміна фаз менструального циклу та виробка гормонів можуть порушуватися при стресі та перешкоджати заплідненню. Якщо фізіологічні причини безпліддя діагностуються легше, то психологічні найчастіше скриті для спеціалістів, а підчас і для самих жінок. На фізіологічному рівні тривалий стрес накладає

відбиток на діяльність всіх органів та систем. Під впливом стресу послаблюється імунітет, відбуваються зміни в яєчниках, маткових трубах, шийки матки. Постійний стрес торкається вищих центрів мозку, що провокує гормональні зсуви, різко знижуючи вірогідність зачаття. Викликані стресом вегетативні реакції можуть призвести до дискоординації гладком'язевих елементів маткових труб, і як наслідок – функціональній трубній непрохідності. Ці зміни практично неможливо або дуже важко установити.

Отже, відсутність очевидного пошкодження тканин при синдромі хронічного тазового болю робить походження болю незрозумілим для пацієнтки, а іноді для лікаря. Відчуття невідомого породжує тривогу очікування важкої хвороби, а відсутність адекватного діагнозу лімітує лікування. Відчуття болю завжди емоційно зафарбовано, так як біль представлений не тільки сенсорним але і емоційним компонентом. По мірі прогресування болю емоційний компонент починає набувати все більше значення та визначати хронізацію, важкість болю, дезадаптацію пацієнтки з подальшою прямою або опосередкованою дією на репродуктивну функцію жінки та розвитком психогенного (функціонального) безпліддя. Однією з відрізняючих особливостей синдрому хронічного тазового болю є складність чіткої диференціації фізіологічних та патологічних змін в організмі, які залежать від соматичної, ендокринної патології та психоемоційного статусу. Різні патологічні процеси, які супроводжують синдром хронічного тазового болю, негативно відображаються на здоров'ї, якості життя жінки та потребують своєчасної медикаментозної корекції.

Дані сучасної літератури свідчать про те, що в більшості випадків для стресу будь-якого генезу характерна функціональна гіперпролактинемія. Підвищений вміст пролактину викликає порушення функціонування репродуктивної системи на різних рівнях. В гіпоталамусі під впливом пролактину зменшується синтез та вивільнення гонадотропного рилізингу – гормону, також знижується чутливість гіпоталамуса до естрогенів. В яєчниках пролактин гальмує гонадотропінзалежний синтез стероїдів, знижує

чутливість яєчників до екзогенних гонадотропінів та секрецію прогестерону жовтим тілом (при короткочасній стресовій дії при збереженому овуляторному циклі рівень прогестерону знижується на 50%).

Таким чином, стрес-індукована гіперпролактинемія є одним з компонентів пригнічення репродуктивної функції [25]. За даними сучасної літератури, при помірній гіперпролактинемії ефективним та виправданим є застосування фітопрепарату з легкою дофамінергічною дією, тому метою нашої роботи стало вивчення ефективності впливу препарату «Циклодіон» на психоемоційний статус жінок з синдромом хронічного тазового болю та безпліддям.

Проведено комплексне динамічне клініко-лабораторне обстеження та лікування 74 жінки з синдромом хронічного тазового болю (наявність болю в ділянці нижче пупка, вище та медіальніше пахових зв'язок, за лоном та попереково-крижовій ділянці, що існує протягом 6 місяців) та безпліддям, які склали основну групу. З дослідження були виключені пацієнтки з екстрагенітальною патологією (захворювання сечового міхура, прямої кишки, опорно-рухового апарату), варикозним розширенням вен малого тазу, міомами матки розмірами більше 8 тижнів вагітності, кістомами яєчників, ендометріозом, сактосальпінксами, запальними захворюваннями органів малого тазу. Контрольна група складалась зі 32 здорових жінок репродуктивного віку.

На підготовчому етапі дослідження у жінок досліджуваних груп був визначений рівень хронічного стресу за допомогою шкали сприйняття стресу PSS, яка є високочутливим та простим в використанні методом визначення стресової напруги. Показник адаптивного рівня стресу (помірного) знаходиться в межах 18-28 балів, показник > 28 балів відповідає неадаптивній стресовій напрузі (високий рівень стресу).

Крім цього, для оцінки динаміки стресової напруги після лікування використовували опитувальник «Визначення нервово-психічної напруги» Немчина, який дозволяє оцінити як суб'єктивні так і об'єктивні показники

стресової напруги, а також визначити їх спрямованість. Опитувальник надає змогу оцінити в динаміці зростання або зниження стресової напруги за рахунок окремих компонентів (наявність фізичного дискомфорту, наявність больових відчуттів, сприйняття зовнішніх подразників, відчуття власної впевненості, настроїв, особливості сну, емоційний стан тощо). Опитувальник складається з 30 пунктів. Мінімальна кількість балів – 30, максимальна – 90. Діапазон слабої або деінтенсивної нервово-психічної напруги відповідає проміжку 30-50 балів, помірної або інтенсивної – 51-70 балів, надмірної або екстенсивної – 71-90 балів.

Аналіз інтенсивності болю проводили за допомогою модифікованого больового тесту за методом візуально-цифрового шкалювання. Процедура дослідження складалася з вибору пацієнткою дескрипторів, які описують сенсорний або емоційний характер болю, їх оцінки за візуально-цифровою шкалою (болю немає – 0, біль дуже слабкий, швидкоплинний – 1, біль слабкий – 2, біль середньої сили – 3, біль сильний – 4, біль дуже сильний – 5, біль нестерпний – 6).

Аналіз менструальної функції включав встановлення віку менархе, тривалість та регулярність менструального циклу, ступінь крововтрати, наявність дисфункційних маткових кровотеч.

Середній вік жінок основної групи склав $28,2 \pm 3,6$ років, що було приблизно однаково з жінками групи контролю – $27,1 \pm 3,1$ років.

Середній показник за шкалою сприйняття стресу PSS в групі жінок з синдромом хронічного тазового болю та безпліддям склав $38,6 \pm 6,4$ бали, що відповідає високому рівню хронічного стресу, в контрольній групі жінок цей показник склав $21,3 \pm 3,7$ балів (рис. 5.1).

Вихідні значення стресової напруги за даними опитувальника Немчина в основній групі жінок становили $82,1 \pm 7,5$ бали, що відповідає екстенсивному ступеню нервово-психічної напруги, в контрольній групі жінок рівень нервово-психічної напруги відповідав деінтенсивному рівню – $38,1 \pm 4,3$ бали (рис.5.2).

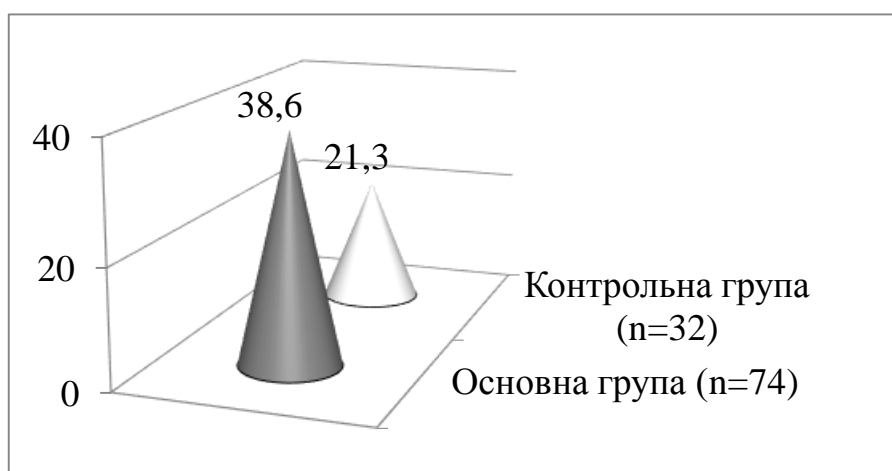


Рисунок 5.1. Рівень сприйняття стресу у жінок досліджуваних груп, бали ($p < 0,05$)

Вихідні значення стресової напруги за даними опитувальника Немчина в основній групі жінок становили $82,1 \pm 7,5$ бали, що відповідає екстенсивному ступеню нервово-психічної напруги, в контрольній групі жінок рівень нервово-психічної напруги відповідав деінтенсивному рівню - $38,1 \pm 4,3$ бали (рис.5.2).



Рисунок 5.2. Рівень нервово-психічної напруги у жінок досліджуваних груп, бали ($p < 0,05$)

Больовий синдром мав місце та був провідною скаргою у 100% жінок з синдромом хронічного тазового болю. В результаті оцінки інтенсивності болю за візуально-цифровою шкалою у 54 (72,9%) жінок основної групи спостерігався біль середньої сили, слабкий біль мав місце у 11 (14,8%) жінок, сильний біль відмічали 9 (12,3%) пацієнток(табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Оцінка інтенсивності болю у жінок основної групи за візуально-цифровою шкалою

Шкала інтенсивності болю	Основна група (n=74)	
	абс.ч.	%
Болю немає (0)	-	-
Біль дуже слабкий, швидкоплинний (1)	-	-
Біль слабкий (2)	11	14,8
Біль середньої сили (3)	54	72,9
Біль сильний (4)	9	12,3
Біль дуже сильний (5)	-	-
Біль нестерпний (6)	-	-

Середній вік настання менархе у жінок основної групи становив $14,2 \pm 1,06$ - 34 (45,9%) випадків, в контрольній групі жінок – $12,1 \pm 0,96$.

Характер менструальної функції жінок досліджуваних груп представлений в таблиці 2. Отже, менструальна функція жінок з хронічним тазовим болем характеризується пізнім початком менархе – 45,9% випадків, нерегулярним або тривалим менструальним циклом – 44,6%, менорагіями – 12,2%, періовуляторними кровотечами – 25,6%, дисменореєю та передменструальними розладами – 55,4% та 31,1% відповідно.

Таблиця 5.2

Характеристика менструальної функції жінок досліджуваних груп

	Основна група (n=74)		Контрольна група (n=32)	
	абс.ч	%	абс.ч	%
Тривалість менструації:				
- менше 3 діб	20	27,0*	2	6,3
- 3-6 діб	44	59,5*	30	93,7
- більше 6 діб	10	13,5	-	-
Крововтрата:				
- незначна	30	40,5*	4	12,5
- помірна	33	44,6*	28	87,5
- значна	11	14,9	-	-
Тривалість циклу:				
- тривалий(30-35 діб)	33	44,6*	2	6,2
- короткий(21-24 доби)	17	22,9*	4	12,5
- звичайний(27-28 діб)	24	32,5*	26	81,3
Менорагія	9	12,2	-	-
Кров'янисті виділення в овуляторний період	19	25,6	-	-
Олігоменорея	23	31,1	-	-
Регулярний МЦ	41	55,4*	32	100
Нерегулярний МЦ	33	44,6	-	-
Дисменорея	41	55,4	-	-
Передменструальні розлади	23	31,1	-	-

*Примітка: основна група/контрольна група $p < 0,05$

Концентрація естрадіолу та прогестерону в основній групі жінок складала $27,32 \pm 3,21$ пг/мл та $5,23 \pm 2,36$ нг/мл відповідно, що було в 2 рази менше ніж в контрольній групі - $51,63 \pm 3,1$ пг/мл та $13,29 \pm 2,64$ нг/мл.

Рівень пролактину в основній групі жінок склав $25,4 \pm 3,74$ нг/мл, що відповідає помірній гіперпролактинемії, в групі контролю цей показник дорівнював $13,0 \pm 3,2$ нг/мл, концентрація кортизолу у жінок основної та контрольної групи становили $16,38 \pm 2,68$ нмоль/л та $7,18 \pm 1,02$ нмоль/л відповідно (табл. 3).

Таблиця 5.3

Гормональний профіль жінок досліджуваних груп в лютеїнову фазу менструального циклу

Показник	Основна група (n=74)	Контрольна група (n=32)
ФСГ, мМО/мл	$5,09 \pm 1,93$	$4,83 \pm 1,47$
ЛГ, мМО/мл	$6,98 \pm 2,34^*$	$13,02 \pm 1,79$
Естрадіол, пг/мл	$27,32 \pm 3,21^*$	$51,63 \pm 3,1$
Прогестерон, нг/мл	$5,23 \pm 2,36^*$	$13,29 \pm 2,64$
Пролактин, нг/мл	$25,4 \pm 3,74^*$	$13,0 \pm 3,2$
Кортизол, нмоль/л	$16,38 \pm 2,68^*$	$7,18 \pm 1,02$

Примітка. * - різниця достовірна відносно показника контрольної групи ($p < 0,05$)

Крім цього, для оцінки гормонального балансу нами проведено визначення співвідношення концентрацій основних стероїдних гормонів, естрадіолу та прогестерону, в сироватці крові у жінок досліджуваних груп, яке мало суттєву відмінність. Так, у жінок з синдромом хронічного тазового болю E₂/P дорівнювало 0,52, в той час як здорових жінок становило 0,38, що свідчить про наявність відносної гіперестрадіолемії у пацієток основної групи.

5.2 Вплив хронічного стресу у пацієнок програм допоміжних репродуктивних технологій на харчову та копінг-поведінку, ліпідний і вуглеводний обмін

Досвід безпліддя, який визначається деякими дослідниками як криза безпліддя, супроводжує фізичний, економічний та соціальний стрес, який впливає на всі аспекти життя особи. Можливо сказати, що безпліддя є однією з найбільш стресових подій у житті безплідних людей [59]. Безпліддя та психологічні труднощі взаємопов'язані одна з одною. Деякі дослідники вважають психологічні труднощі чинником безпліддя, і називають це "гіпотезою напруги". Вони вважають безпліддя психосоматичною проблемою. Особливу зацікавленість представляють пацієнтки програм допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), як такі що мають найбільшу напругу внаслідок складного та вартісного лікування безпліддя.

Стресс-індукована активація нейроендокринної гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової вісі при безплідді збільшує глюкокортикоїдний синтез та доступність глюкози для метаболічних потреб інших фізіологічних та поведінкових реакцій стресу. Глюкокортикоїди також регулюють накопичення і зберігання жиру в організмі, а також можуть збільшити апетит, прийом їжі та збільшення маси тіла [225].

Порушення адаптації до хронічного стресу, медичні та соціально-економічні проблеми пов'язані з нейроендокринними та вегетативними дисрегуляціями приводять до вісцерального ожиріння, збільшення індексу маси тіла (ІМТ), розвитку метаболічного синдрому та резистентності до інсуліну. У свою чергу надлишкова маса тіла асоціюється з великою кількістю психосоматичних розладів, таких як кардіоваскулярні захворювання, діабет, бронхіальна астма, порушення сна, дисфункцію печінки та нирок, безпліддя [298].

Одним із завдань дослідження було вивчення впливу тривалого стресу при безплідді на харчову та копінг-поведінку особистості, на ліпідний і глікемічний профіль у пацієток програм допоміжних репродуктивних технологій з надмірною масою тіла.

Методом випадкової вибірки відібрано 120 пацієток програм ДРТ з надлишковою масою тіла з дотримання вимог Хельсінської декларації (1975). Тривалість реєстрації надлишкової маси тіла складала від 3 до 21 років. Обов'язковими умовами включення в досліджувані групи була стабільність стану здоров'я пацієток, здоров'я членів їх сімей за останній рік, відсутність змін у характері трудової діяльності та матеріального становища, стабільні відносини в сім'ї. Всі пацієнтки мали попередній невдалий досвід зниження маси тіла. Критерії виключення з дослідження: ендокринне ожиріння, хронічні захворювання в стадії загострення та декомпенсації, гострі захворювання протягом року.

За обліком особливостей зайнятості було утворено дві групи. В групу I увійшли 66 (55,0 %) осіб за професією, пов'язаною з регулярними стресовими ситуаціями, з них: вчителі – 9 жінок, керівники фірм – 5, медичні працівники – 15, касири – 4, підприємці – 15, секретарі – 5, співробітники ДАІ - 1, офіціантки – 3, оператори – 4, продавці – 5. Групу II склали 54 (45,0 %) особи, професія яких не мала значимого нервово-психічного компоненту, з них: 5 жінок працювали бухгалтерами, 4 – інженерами, 2 – дизайнерами, 3 – працівниками столових, 2 – статистами, 3 – психологами в школі та дитячому садку, а також 35 були домогосподарками.

Проаналізовано антропометричні показники з розрахунком ІМТ.

Психоемоційний фон оцінювався за методиками, які дозволяють ефективно дослідити стратегії поведінки особистості у стресових ситуаціях – методика багатовимірного вимірювання копіngu (Coping Inventory for Stressful Situations - CISS) або «Копінг-поведінка в стресових ситуаціях»

(Норманн С., Ендлер Д.Ф., Джеймс Д.А., Паркер М.І. в адаптації Крюкової Т.А. і Сапроновської М.В., 2001) [1], а також методика оцінки харчової поведінки «Голландський опитувальник харчової поведінки» (Dutch Eating Behavior Questionnaire - DEBQ), 1986).

Копінг-поведінка (від англ. *coping* - співволодіння) - форма поведінки, при якій є готовність індивіда вирішувати життєві проблеми. Являє собою поведінку, спрямовану на пристосування до обставин і для подолання емоційного стресу. Методика «Копінг-поведінка в стресових ситуаціях» складається з 48 тверджень, які групуються в три (по 16 тверджень) або п'ять шкал, які мають такі назви : 1 – рішення проблеми; 2 – емоції; 3 – уникнення; 4 – відволікання; 5 – соціальне відволікання. Вважається, що опитувальник надійно вимірює три основні стилі опанувальної поведінки: стиль, орієнтований на вирішення задачі, проблеми (проблемно-орієнтований стиль), емоційно-орієнтований стиль та стиль, орієнтований на уникнення. Третій стиль має дві субшкали: відволікання і соціальне відволікання.

«Голландський опитувальник харчової поведінки» створений для виявлення обмежувальної, емоціогенної та екстернальної харчової поведінки. Екстернальна поведінка трактується як така, при якій складно відмовити собі в будь-чому дуже смачному, їжа спокушає апетит запахом та видом. Емоціогенна харчова поведінка характеризується постійним заїданням проблем, поганого настрою, стресу. При обмежувальній поведінці чоловік кидається з одної крайності до другої, то дбайливо дотримується дієти, то дозволяє собі надмірності.

DEBQ слугує для отримання простого та валідизованого інструменту для якісної та кількісної самооцінки розладів харчової поведінки, пов'язаних з переїданням і супроводжуваним ожирінням, виробки диференційованої стратегії клінічної роботи з пацієнтами. Методика DEBQ складається з 33 тверджень, кожне з яких респондент повинний оцінити у відношенні до себе

як «ніколи» (1 б.), «рідко» (2 б.), «інколи» (3 б.), «часто» (4 б.) і «дуже часто» (5 б.). 31-е питання аналізується в протилежних значеннях. Кількісне значення по шкалі дорівнює середньому арифметичному значенню балів по цій шкалі. Питання 1-10 складають шкалу емоціогенної харчової поведінки (10 питань), питання 11-23 – шкалу екстернальної харчової поведінки (13 питань), питання 24-33 – шкалу обмежувальної харчової поведінки (10 питань). Нормальними значеннями обмежувальної, емоціогенної та екстернальної харчової поведінки для людей з нормальною масою тіла є 2,4; 1,8 і 2,7 бала відповідно.

У всіх пацієнток оцінювався рівень в крові загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНП), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВП), тригліцеридів, коефіцієнт атерогенності, інсулінемії (тест-система «Roche Diagnostics» (Швейцарія) та глікемії натще. Розраховували індекс інсулінорезистентності НОМА.

Середній вік пацієнток групи I склав $33,01 \pm 0,23$ років, групи II – $32,24 \pm 0,39$ і вірогідно між групами не відрізнявся. Маса жінок в групі I дорівнювала $76,94 \pm 0,51$ кг і у групі II – $78,39 \pm 0,83$ кг, зріст – відповідно $1,64 \pm 0,01$ і $1,65 \pm 0,01$ м, ІМТ – $28,49 \pm 0,20$ і $28,68 \pm 0,30$ кг/м².

Усі обстежувані неодноразово робили спроби зниження ваги: медикаментозна терапія (76,7 %), безконтрольні розвантажувальні дні і / або періодично проведені «голодні дні» (23,3 %). За консультацією до ендокринолога зверталось тільки 20 (16,7 %) осіб, до дієтолога – 3 (2,5 %) пацієнтки. У віддаленому періоді (через 3-6 міс.) результати зниження ваги у всіх обстежуваних були незадовільними з її рикошетним в кожному другому випадку зростанням. Пацієнтки поверталися до великих порцій висококалорійної (77,5 %) і / або високовуглеводної (89,2 %) їжі.

Представники «стресових» професій виявилися більш схильними до ожиріння, ніж особи, що не піддавалися постійному стресу. Провідними

мотивами зниження ваги для жінок були: бажання завагітніти, естетична незадоволеність зовнішністю і проблеми міжособистісних відносин 62/66 (93,9 %). 18 (27,3%) жінок як основний фактор прагнення схуднути відзначили проблеми зі здоров'ям.

Не зареєстровано достовірних відмінностей у пацієток I та II групи за рівнем загального холестерину, ЛПВЩ, ЛПНЩ, коефіцієнта атерогенності, глюкози крові натще, рівня інсуліну, інсулінорезистентності, гіперінсулінемії. Однак при проведенні внутрішньогрупового кореляційного аналізу виявлено, що в групі I ІМТ значимо корелював з рівнем загального холестерину ($r=0,41$; $p<0,05$), ЛПНЩ ($r=0,51$; $p<0,01$), рівнем гіперінсулінемії натщесерце ($r=0,39$; $p<0,05$). У групі II значущий взаємозв'язок виявлений між ІМТ і рівнем інсуліну крові натще ($r=0,59$; $p<0,01$), інсулінорезистентністю ($r = 0,61$; $p<0,01$) і гіперінсулінемією ($r=0,63$; $p<0,01$).

Оцінка харчової поведінки показала, що емоціогенний прийом їжі як реакція на стрес реєструвався частіше у пацієнтів групи II ($3,91\pm 0,07$ бали), ніж в групі I ($2,31\pm 0,03$ бала, $p<0,01$). Уникнення копінг-поведінки з пасивним реагуванням на стресові ситуації частіше вибиралося представниками групи I ($32,1\pm 1,1$ бала), ніж групи II ($25,7\pm 1,08$ бала, $p<0,02$). Пацієнти групи I в 3,2 рази частіше відзначали твердження «Балую себе улюбленою їжею», «Думаю про щось гарне, що було в моєму житті», «Розмовляю з тією людиною, чії поради я особливо ціную» і т. п.

Таким чином, тривала дія стресу при безплідді є фактором, що сприяє аліментарному ожирінню і дисліпідемії, при чому початковою ланкою патогенезу ожиріння виступає ліпотоксичність при вторинній ролі інсулінорезистентності. Безплідні особи, які мають додатково тривалі стресові ситуації на роботі, частіше вибирають емоційно-орієнтовану копінг-поведінку з униканням проблемної ситуації, уявним або поведінковим дистанціюванням, «заїданням» проблем, що не є продуктивним з точки зору

вирішення ситуації. Навіть незначний, але повсякденний стрес, веде до порушення адекватної секреції інсуліну і контрінсулярних гормонів, формуючи або підтримуючи інсулінорезистентність. На такому тлі споживання висококалорійної їжі погіршує вже порушений вуглеводний обмін.

Пацієнтки, які щодня піддавалися важким стресовим факторам, вибирали «уникнення» копінг-поведінки. Незважаючи на непродуктивність даного стилю поведінки, він позитивно пов'язаний із соціальною успішністю, перш за все в тому випадку, коли стресова ситуація є неконтрольованою ($p < 0,02$) або коли уникнення допомагає запобігти розростанню негативної ситуації ($p < 0,01$). Наслідком механізму психологічного самозахисту є розвиток стрес-резистентності, що захищає організм, попереджаючи соматизацію стресу, прирівнюючи його вплив до впливу незначного повсякденного фактора.

Індекс маси тіла у безплідних пацієнток з високостресогенною професією значимо корелює з рівнем загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності, гіперінсулінемії натщесерце, а у жінок з нестройовими професіями та домогосподарок існує значущий взаємозв'язок виявлений між індексом маси тіла і рівнем інсуліну крові натще, інсулінорезистентністю та гіперінсулінемією. Мотивація на зниження ваги у безплідних пацієнток циклів ДРТ з надмірною вагою тіла не є гарантією успішного результату при пролонгованому стресі, що супроводжується порушенням харчової поведінки з емоціогенним переїданням. Даний спосіб співволодіння зі стресом за часом може стати фіксованим стереотипом поведінки. Для досягнення позитивних результатів необхідно формування стрес-резистентності шляхом розробки проблемно-орієнтованої копінг-поведінки, що вказує на необхідність включення цілеспрямованої психотерапії в комплекс заходів по зниженню ваги у жінок з ожирінням в циклах ДРТ.

У пацієнок, включених до програм ДРТ, високий рівень (24,3 %) поширеного у жінок стресору - хронічного тазового болю, серед жінок з вираженими психоемоційними розладами - 44,2 %, причому у 33,3 % з них оцінює біль як сильний, що розвивається на тлі підвищеного сприйняття стресу (38,6 балів) та високої стресової напруги (82,1 балу). Виражені психоемоційні розлади та тривалий стрес провокують ожиріння – підвищення маси тіла у 42,6 % безплідних пацієнок, індекс маси тіла яких значимо корелює з рівнем загального холестерину ($r=0,41$), ліпопротеїдів низької щільності ($r=0,51$), гіперінсулінемії натщесерце ($r=0,39$). Ожиріння у цих жінок обумовлено емоційно-орієнтованою стратегією уникнення при вирішенні життєвих проблем ($32,1 \pm 1,1$ бала) та емоціогенним прийомом їжі як реакція на стрес ($3,91 \pm 0,07$ бали), що вказує на необхідність психотерапії, орієнтованої на формування стрес-резистентності у цих пацієнок шляхом розробки проблемно-орієнтованої копінг-поведінки.

Розділ 6

ПРОТРОМБОТИЧНІ СТАНИ У ЖІНОК З БЕЗПЛІДДЯМ ТА ПСИХОЕМОЦІЙНИМИ РОЗЛАДАМИ

Не дивлячись на початкові суттєві успіхи, ефективність програм екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) зупинилась на рівні 20-35 %, тобто більша частина спроб залишається невдалою, причому у деяких пацієнтів ці невдачі повторюються [273], що спонукає до подальшого пошуку причин та можливостей підвищення ефективності ЕКЗ [237]. Деякими дослідниками встановлено зв'язок рецидивуючих невдач ЕКЗ з психологічними факторами [173].

На думку низки авторів, невдачі ЕКЗ можуть бути пов'язані з підвищеною схильністю до згортання крові, протромботичними станами, циркуляцією антифосфоліпідних антитіл (АФА) [88, 117]. Виявлення одного або більше видів АФА призводить до триразового збільшення ризику невдач ЕКЗ [266], хоча деякі автори заперечують такий зв'язок [180].

Гіперкоагуляційний синдром - актуальна мультидисциплінарна проблема останнього десятиліття, під яким розуміють спадковий (первинний) або придбаний (вторинний) стан підвищеного тромбоутворення в артеріях і/або венах.. Порушення гемостазу, що призводять до гіперкоагуляційного синдрому, проявляються різними захворюваннями в неврології, акушерстві, ревматології, хірургії. Антифосфоліпідний синдром (АФС) – це найчастіша форма гіперкоагуляційного синдрому, що зазвичай розвивається в молодому віці, у дітей і навіть новонароджених, причому в осіб жіночої статі в 5 разів частіше, ніж у осіб чоловічої статі. АФС - симптомокомплекс, який характеризується венозним або артеріальним тромбозом і тромбоцитопенією, що виникають на тлі надмірного синтезу антитіл до фосфоліпідів.

Присутність АФА може супроводжуватися різними клінічними ситуаціями. При «класичному» АФС виникають рецидивуючі судинні тромбози (венозні або артеріальні). Іншим варіантом, обмеженим патологією

вагітності, є акушерський АФС. Можливо безсимптомне «носіїство АФА» або розвиток нетромботичних клінічних проявів АФС [244].

У 1999 р після семінару експертів в Саппоро (Японія) були створені попередні класифікаційні критерії АФС. У 2004 р в Сіднеї (Австралія) на 11 інтернаціональному конгресі по АФА експерти запропонували деякі зміни попередніх критеріїв, такі як включення антитіл до $\beta 2$ глікопротеїну I [198].

Діагноз визначеного антифосфоліпідного синдрому встановлюється при наявності одного з клінічних критеріїв і одного з лабораторних критеріїв у тому випадку, якщо перше лабораторне дослідження виконано протягом 12 тижнів від моменту клінічних проявів.

Клінічні критерії:

1. Судинний тромбоз. Один (або більше) клінічний епізод артеріального, венозного тромбозу або тромбозу дрібних судин, які живлять будь-який орган і тканину. Наявність тромбів має бути підтверджено методами візуалізації або доплеровським дослідженням, або патогістологічно, за винятком тромбозу поверхневих вен. При підтвердженні діагнозу патогістологічним дослідженням, тромбоз повинен бути присутнім без суттєвих запальних процесів в стінці судини.

2. Патологія вагітності:

(а) Один або більше випадків незрозумілої смерті морфологічно нормального плода на 10-й або більш тижні вагітності, при наявності нормальної морфології плода, зареєстрованої при ультразвуковому дослідженні або прямим обстеженням, або

(b) Одні або більш передчасні пологи морфологічно нормального новонародженого до 34-го тижня вагітності внаслідок: (а) еклампсії або тяжкої прееклампсії, визначеної згідно зі стандартними критеріями, або (b) очевидних ознак фетоплацентарної недостатності, або

(c) Три або більше не пояснених наступних один за одним спонтанних абортів до 10-го тижня вагітності, при виключенні анатомічних або гормональних відхилень у матері і хромосомних аномалій у батька і матері.

Пацієнток, що мають більш ніж один тип патології вагітності, настійно рекомендується стратифікувати у а, b або с групу.

Лабораторні критерії:

1. Антикardıоліпінові антитіла IgG і (або) IgM ізотипів в сироватці або плазмі крові, присутні в середньому або високому титрі, виявлені в 2 або більше випадках протягом 12 тижнів стандартизованим методом імуноферментного аналізу.

2. Вовчаковий антикоагулянт в плазмі крові, виявлений у 2 або більше випадках протягом 12 тижнів методом, що відповідає нормативам Міжнародного товариства тромбозу і гемостазу (Наукова підкомісія з антикоагулянту червоного вовчачка / фосфоліпід-залежних антитіл).

3. Антитіла до $\beta 2$ глікопротеїну I IgG і (або) IgM ізотипів, виявлені в сироватці або плазмі крові в 2 або більше випадках протягом 12 тижнів стандартизованим методом імуноферментного аналізу відповідно до рекомендованих методик.

Порушення системи гемостазу не тільки можуть бути однією з причин безпліддя, а і обумовлювати успішність програм ДРТ, збереження індукованої вагітності, ускладнення її перебігу, перинатальні наслідки. Усі ці порушення можуть бути обумовлені генетичною схильністю, зокрема поліморфізмами гену фібриноген β , які вважають одними з первинних маркерів тромбофілії і пов'язують з невиношуванням вагітності та прееклампсією [161].

Фібриноген - глікопротеїн гострої фази, що синтезується в печінці. Він складається з трьох поліпептидів $A\alpha$, $B\beta$ і γ , які кодуються альфа (FGA), бета (FGB) і гамма (FGG) генами, відповідно (van 't Hoof et al., 1999). Фібриноген є важливим компонентом згортання крові і основним чинником, що визначає в'язкість крові та агрегацію тромбоцитів. Під дією ферменту тромбіну цей білок здатний перетворюватися на фібрин і утворювати тромб. Він модулює функцію ендотелію і сприяє проліферації клітин гладких м'язів і міграції. Локалізація гену фібриноген бета (FGB) - 4q28.

Ділянка ДНК у регуляторній області гена FGB, в якому відбувається заміна гуаніну (G) на аденін (A) у позиції -455, позначається як генетичний маркер G (-455) A. Наявність заміни впливає на інтенсивність синтезу білка фібриногену. Частота зустрічання мінорного (A) алеля в європейській популяції становить, за даними різних авторів, від 5 до 10%.

Мутація -455A бета фібриногену (FGB) супроводжується підвищеною експресією гена, що призводить до підвищеного рівня фібриногену в крові і збільшує ймовірність утворення тромбів, що може призводити до тромбозів і кардіоваскулярних захворювань та акушерських ускладнень. У дослідженні групи здорових донорів було встановлено, що мутація -455A призводить до підвищеного вмісту фібриногену в крові (van 't Hoof et al., 1999).

Поліморфізм -156C> T гена FGB полягає у нуклеотидній заміні цитозину (C) на тимін (T) в промоторній ділянці гена. Варіант T супроводжується підвищеною експресією гена, що призводить до збільшення вмісту фібриногену в крові і підвищує ймовірність утворення тромбів. За рахунок цього носії варіанту T мають більший ризик захворювань серцево-судинної системи, порушень плацентазії та інших акушерських ускладнень.

Наявність алельних варіантів генів є преморбідним тлом, на якому можуть розвинути репродуктивні порушення, оцінка генетичного статусу жінки дозволить прогнозувати ефективність програм ДРТ, здійснювати прегравідарну підготовку для запобігання можливих акушерських і перинатальних ускладнень.

Антифосфоліпідні антитіла впливають на всі ланки системи гемостазу, пошкоджуючи всі його захисні ланки: ендотеліальний бар'єр, функцію природних антикоагулянтів, ендогенний фібриноліз, і активують тромбоцитарну ланку гемостазу і прокоагулянтні фактори. Це явище отримало назву «потрійний удар». Одночасно пригнічуючи фібриноліз за рахунок інгібування TFPI - найважливішого інгібітора тканинного фактора, тканинного активатора плазміногену і функції плазміну, порушуючи функцію всіх природних антикоагулянтів, включаючи систему протеїну С,

протеїну S, антитромбін III, активуючи коагуляцію і тромбоцит-тарне ланка гемостазу, АФА є потужним протромботичним стимулом.

Важливим фактором репродуктивних та акушерських порушень є гіпергомоцистеїнемія, яка призводить до пошкодження та активації ендотеліальних клітин, що значно підвищує ризик розвитку тромбозів (Lai & Kan, 2015). З іншого боку, гіпергомоцистеїнемія може супроводжуватися розвитком вторинних аутоімунних реакцій і в даний час розглядається як одна з причин АФС (de Souza, 2007). Гомоцистеїн індукує апоптоз клітин трофобласта і значно знижує вироблення хоріонічного гонадотропіну, що може бути причиною розвитку акушерських ускладнень, пов'язаних із порушенням імплантації (Furness et al., 2013, Yajnik et al., 2014).

З іншого боку, тромботичні ускладнення є найбільш серйозними, потенційно смертельно небезпечними ускладненнями ДРТ, що пов'язано із застосуванням високих доз гормональних препаратів. Для максимального збільшення кількості хороших ембріонів, перенесення і кріоконсервування в процесі протоколу ЕКО жінки піддаються впливу високих доз екзогенних гонадотропінів, агоністів або антогоністів ГнРГ, що викликає викид надфізіологічних рівнів естрадіолу, асоційованих з прокоагулянтними змінами в системі гемостазу, і супроводжується підвищеним тромботичесним ризиком. Протягом 2 тижнів концентрація естрадіолу підвищується більш ніж в 100 разів, а його рівень корелює з рівнем фібриногену, D-димера і активованого протеїну С. Стимуляція овуляції супроводжується підвищенням деяких циркулюючих коагуляційних факторів: фактора V, фібриногену, фактора Віллебранда, маркерів тромбофілії, порушенням функції ендогенних антикоагулянтів, зниженням рівнів природних антикоагулянтів - антитромбіну III і протеїну S. Фактично паралельно активується процес хронічного внутрішньосудинного згортання крові. У жінок з надмірною реакцією на екзогенні гонадотропіни може розвиватися синдром гіперстимуляції яєчників (СГЯ), який асоціюється з більш

глибокими змінами в системі гемостазу і вираженою гіперкоагуляцією (Chan, 2009; Kasum et al., 2014).

Наявність недиагностованих процесів активації згортання крові перед проведенням програми ЕКЗ є фактором розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників і тромбозів (Levy & Lucidi, 2011; Rovaet et al., 2012). Ризик венозної тромбоемболії після ЕКЗ зростає в 20-30 разів у порівнянні із загальною популяцією (Rao et al., 2005), що свідчить про необхідність оцінювати такий ризик при підготовці до ДРТ та проводити необхідні профілактичні заходи (Nelson, 2013; Sennström, 2017).

Наявність у жінки з безпліддям психосоматичних розладів також може бути пов'язана з АФС, адже у теперішній час під антифосфоліпідним синдром (АФС) розуміють симптомокомплекс, що поєднує клінічні ознаки та лабораторні дані: циркуляція АФА в поєднанні з артеріальними і венозними тромбозами, синдромом втрати плода, імунної тромбоцитопенією і / або неврологічними розладами (Negrini, 2017). Неврологічні розлади відносяться до найбільш поширених проявів АФС. Перший опис захворювання, зроблений G. R. Hughes, включав патологію нервової системи. Передбачається можливість АФА безпосередньо зв'язуватися з нервовими тканинами, тим самим порушуючи їх функцію. Хоча в останніх оновлених Критеріях класифікації АФС (2006 р.) неврологічні прояви охоплюють лише транзиторні ішемічні атаки та інсульт, відомі різноманітні "некритеріальні" неврологічні розлади або прояви: головний біль, мігрень, біполярний розлад, мієлопатії, деменція, хорея, епілептичні напади, розсіяний склероз, психоз, когнітивні порушення, синдром Турета, паркінсонізм, дистонія, транзиторна глобальна амнезія, розлади зору та ін. (Islam et al., 2016; Yelnik et al., 2016).

Тому одним із завдань нашого дослідження стало - встановити значення антифосфоліпідних антитіл у ефективності лікування безпліддя методами допоміжних репродуктивних технологій у жінок з психоемоційними розладами.

У Клініці репродуктивних технологій Українського державного інституту репродуктології НМАПО імені П. Л. Шупика обстежили 93 жінки з трубно-перитонеальним фактором безпліддя, які направленні на лікування безпліддя методами ДРТ (основна група). Контрольну групу склали 30 фертильних жінок, які мали народжених дітей, і звернулися до жіночої консультації Київського міського центру репродуктології та перинатології для передгравідарної підготовки перед запланованою вагітністю.

Усі жінки були оглянуті терапевтом, психоневрологом. Для оцінки психологічного і соціального статусу застосовували спеціально розроблену анкету, в якій жінки відповідали на питання про сімейний стан, професію, репродуктивний анамнез, наявність шкідливих звичок.

Після проведення анкетування жінок та консультації психолога пацієнтки основної групи були розподілені на 2 групи залежно від наявності та вираженості психоемоційних розладів: 1 група – 32 жінки без виражених психоемоційних розладів; 2 група – 61 жінка з вираженими психоемоційними розладами.

Визначення у сироватці периферичної венозної крові рівня антифосфоліпідних антитіл (АФА) до мембранних фосфоліпідів (фосфатидилетаноламіну PE, фосфатидилсерину PS, кардіоліпіну CL) проводили методом імуноферментного аналізу з використанням набору антитіл “Nobiwell” до двох класів імуноглобулінів: Ig G та IgM (“Amersham Pharmacia Biotech”, Великобританія). Підвищеним вважали рівень АФА більше 20 Од/мл. Визначали також антитіла до кофактора АФА β 2-глікопротеїна (β 2-GPI) двох класів імуноглобулінів: Ig G та IgM (підвищений рівень більше 20 Од/мл).

Дослідження системи гемостазу (кількість тромбоцитів, індекс АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів, концентрація фібриногену, протромбіновий індекс, активований частковий тромбопластиновий час - АЧТЧ, D-димер) проводили із застосуванням біохімічного аналізатора.

Також здійснювали тест на розчинні фібрин-мономерні комплекси (РФМК-тест).

Рівень гомоцистеїну визначався методом ферментативної циклічної реакції, за допомогою набору *Diasyis* (Німеччина) з використанням аналізатора «Respons 920» (Німеччина) за методикою виробника.

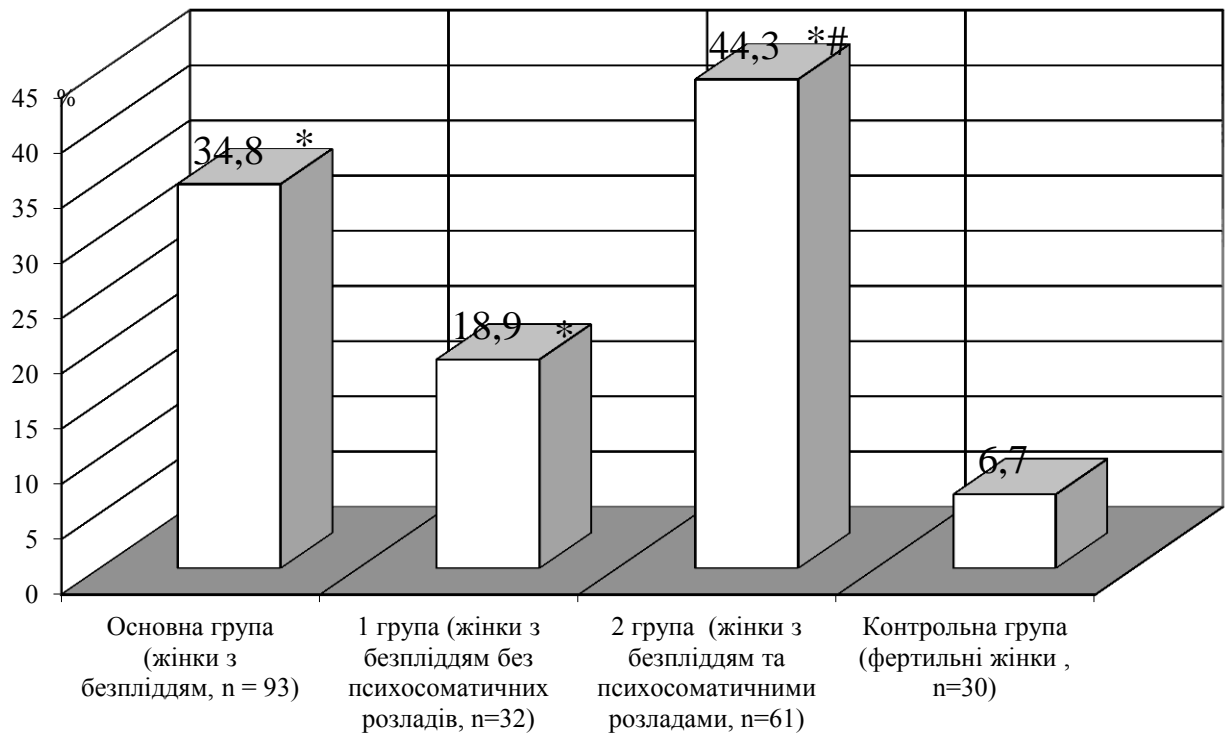
Молекулярно-генетичне дослідження поліморфних варіантів за генами β -fibrinogen (*C148T*, *-455GA*) проводилось в молекулярно-генетичній лабораторії Державного закладу «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України». Для генотипування венозну кров набирали в стерильних умовах в моновети об'ємом 2,7 мл з калієвою сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти в якості антикоагулянту («Sarstedt», Германія), заморожували та зберігали при $t -20^{\circ}\text{C}$. Із зразків крові проводили виділення геномної ДНК за допомогою комерційного набору «ДНК-сорб-В» (відповідно до інструкції наданої виробником). Для визначення *C148T* та *-455GA* гена β -fibrinogen використовували протокол з олігонуклеотидними праймерами з застосуванням методу ПЛР з наступним аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ). Для цього ампліфікували специфічні ділянки генів за допомогою пари специфічних праймерів («Metabion», Німеччина). Для ампліфікації брали 3 мкл ДНК та додавали до суміші, що містить 12,5 мкл Dream Taq Green PCR робочого розчину, по 20 pmol праймеру 1 та 2, об'єм доводили до 25 мкл деіонізованою водою. ПЛР проводили в термоциклері «FlexCycler BU» (Analytik Jena (Німеччина). Продукти ампліфікації фрагментів ДНК гену β -fibrinogen (*C148T*, *-455GA*) підлягали гідролітичному розщепленню за допомогою ендонуклеаз рестрикції *HindIII*. Стан ампліфікаційних та рестрикційних фрагментів аналізували за допомогою горизонтального електрофорезу в 2% агарозному гелі (160 V протягом 40 хвилин). Візуалізацію отриманих результатів проводили за допомогою транслюмінатора та за молекулярною вагою фрагментів ДНК досліджуваних генів визначали генотип особи.

Підвищений рівень АФА (більше 10 GPL-U-ml для IgG та більше 10 MPL-U-ml для IgM) виявлено лише у 2 (6,7 %) жінок контрольної групи і у третини жінок з безпліддям (34 пацієнтки, 36,6 %, $p < 0,05$), тобто встановлено більш ніж п'ятикратне підвищення даного показника, що вказує на можливість аутоімунних та тромбоваскулярних порушень, які обумовлюють ризик неефективності ДРТ та невиношування вагітності (рис.6.1). При цьому у спектрі виявлених АФА переважала частка антикардіоліпінових антитіл (76,5 % проти 35,8 та 27,2 % АФА до PE та PS відповідно).

При цьому антитіла до кофактору АФА $\beta 2$ -GPI виявили у 18 (19,4 %) пацієнток і лише у однієї (3,3 %) жінки контрольної групи ($p < 0,05$).

Аналіз виявлення АФА залежно від наявності та вираженості психоемоційних порушень показав (див. рис. 6.1), що частота значимих титрів АФА у 1-групі була 18,9 %, а при психоемоційних розладах вона була більш ніж у два рази вищою і склала 44,3 % ($p < 0,05$). Частота виявлення $\beta 2$ -GPI у 1 групі склала 9,6 % проти 24,5 % у жінок 2-ї групи.

Поглиблений аналіз анамнестичних даних показав, що лише у 7 (11,5 %) жінок 2 групи підвищений рівень АФА сполучався з наявністю значимого рівня $\beta 2$ -GPI та/або одним або кількома клінічними критеріями АФС (випадки підтвердженого інструментально або морфологічно судинного тромбозу, втрата морфологічно нормального плода після 10 тижнів вагітності, передчасні пологи до 34 тижнів вагітності внаслідок прееклампсії або вираженої плацентарної недостатності, 3 і більше послідовних випадки спонтанних абортів до 10 тижнів вагітності без анатомічних аномалій матки або хромосомних порушень). У цих випадках діагноз АФС вважали підтвердженим, у інших 23 (37,7 %) жінок 2 групи та всіх 7 (18,9 %) жінок 1 групи не підтверджений клінічно підвищений рівень АФА визначають терміном «сумнівний АФС».



Примітки: * - різниця достовірна щодо показника жінок контрольної групи ($p < 0,05$);

- різниця достовірна щодо показника жінок групи 1 ($p < 0,05$).

Рисунок 6.1. Частота зустрічання АФА у жінок з безпліддям залежно від наявності та вираженості психоемоційних порушень

Дослідження системи гемостазу (табл. 6.1) виявило у пацієток з безпліддям та психоемоційними розладами підвищення агрегації тромбоцитів на тлі відносної тромбоцитопенії (кількість тромбоцитів $231,4 \pm 15,5$ проти $278,2 \pm 17,4$ та $341,3 \pm 18,4$ $10^9/\text{л}$ у жінок 1-ї та контрольної груп, $p < 0,05$), достовірно вищий ніж у 1-й групі та в контролі рівень фібриногену, розчинних фібрин-мономерних комплексів ($8,4 \pm 1,2$ проти $4,8 \pm 0,76$ та $3,7 \pm 0,32$ мг/мл відповідно, $p < 0,05$), суттєво подовжений АЧТЧ (до $34,9 \pm 1,2$ с відносно $29,2 \pm 1,0$ та $26,3 \pm 1,2$ с у жінок 1-ї та контрольної груп, $p < 0,05$) при достовірно підвищеному рівні D-димеру ($328,1 \pm 37,6$ відносно $186,2 \pm 15,4$ та $158,3 \pm 18,4$ нг/мл, $p < 0,05$). Такі зміни вказують на певну

схильність до гіперкоагуляції і тромбоутворення та часто асоціюють з АФС. При цьому відмітили також гіпергомоцистеїнемію у частини пацієток даної групи: середнє значення концентрації показника склало $10,5 \pm 0,36$ мкмоль/л проти $5,7 \pm 0,32$ та $5,0 \pm 0,24$ мкмоль/л у 1-й та контрольній групі ($p < 0,05$), що вказує на можливість пошкодження ендотелію судин і також асоціюється з АФС.

Таблиця 6.1

Показники системи гемостазу та рівень гомоцистеїну у жінок з безпліддям ($M \pm m$)

Показник	Група жінок		
	1 група (жінки з безпліддям без психоемоційних розладів, n=32)	2 група (жінки з безпліддям та психоемоційними розладами, n=61)	Контрольна група (фертильні жінки, n=30)
Кількість тромбоцитів, 10^9 /л	$(278,2 \pm 17,4)^*$	$(231,4 \pm 15,5)^* \#$	$341,3 \pm 18,4$
Індекс АДФ-індукованої агрегації, %	$48,3 \pm 6,2$	$(58,8 \pm 4,6)^*$	$39,7 \pm 6,8$
Фібриноген, г/д	$3,0 \pm 0,21$	$(4,2 \pm 0,26)^* \#$	$2,8 \pm 0,40$
Протромбіновий індекс, %	$92,2 \pm 8,5$	$107,4 \pm 13,6$	$85,1 \pm 6,7$
АЧТЧ, с	$29,2 \pm 1,0$	$(34,9 \pm 1,2)^* \#$	$26,3 \pm 1,2$
РФМК-тест, мг/мл	$4,8 \pm 0,76$	$(8,4 \pm 1,2)^* \#$	$3,7 \pm 0,32$
D-димер, нг/мл	$186,2 \pm 15,4$	$(328,1 \pm 37,6)^* \#$	$158,3 \pm 18,4$
Гомоцистеїн, мкмоль/л	$5,7 \pm 0,32$	$(10,5 \pm 0,36)^* \#$	$5,0 \pm 0,24$

Примітки: * - різниця достовірна щодо показника жінок контрольної групи ($p < 0,05$);

- різниця достовірна щодо показника жінок групи 1 ($p < 0,05$).

За отриманими даними у жінок з безпліддям та психоемоційними розладами встановлена вища частота патологічних поліморфізмів *C148T* гену β -fibrinogen (рисунок 6.2).



Примітка: * - різниця достовірна щодо показника жінок групи 1 ($p < 0,05$)

Рисунок 6.2 - Частоти генотипів поліморфізму *C148T* гену β -fibrinogen в досліджуваних групах

Так, нормальний варіант поліморфізму у гомозиготній формі *CC* зустрічався у половини (54,1 %) обстежених проти 75,0 % жінок з безпліддям без психоемоційних проявів ($p < 0,05$). Гетерозиготна форма поліморфізму *CT* відмічена 21,9 % жінок 1 групи та третини (29,5 %) жінок 2 групи. Мутантний варіант поліморфізму, пов'язаний зі збільшенням ризику тромбозів та інших патологічних станів, у гомозиготній формі відмітили лише у 1 (3,7 %) жінки 1-ї групи, а серед жінок 2-ї групи таких було 10, що склало 16,4 % ($p < 0,05$).

Провівши дослідженнями розподілу частот варіантів генотипів за поліморфізмом $-455GA$ гену β -fibrinogen у жінок з безпліддям при порушеннях печінки, встановили деяке зниження частоти протективного алелю G і збільшення частоти алелю A , відповідального за ризик розвитку тромбозів та акушерських ускладнень (рис. 6.3) переважно за рахунок гетерозиготної форми (GA), частка носіїв якої у 1 групі склала 31,3 %. Досить рідкісний у загальній популяції гомозиготний варіант AA спостерігався у 9,8 % жінок 2-ї групи.

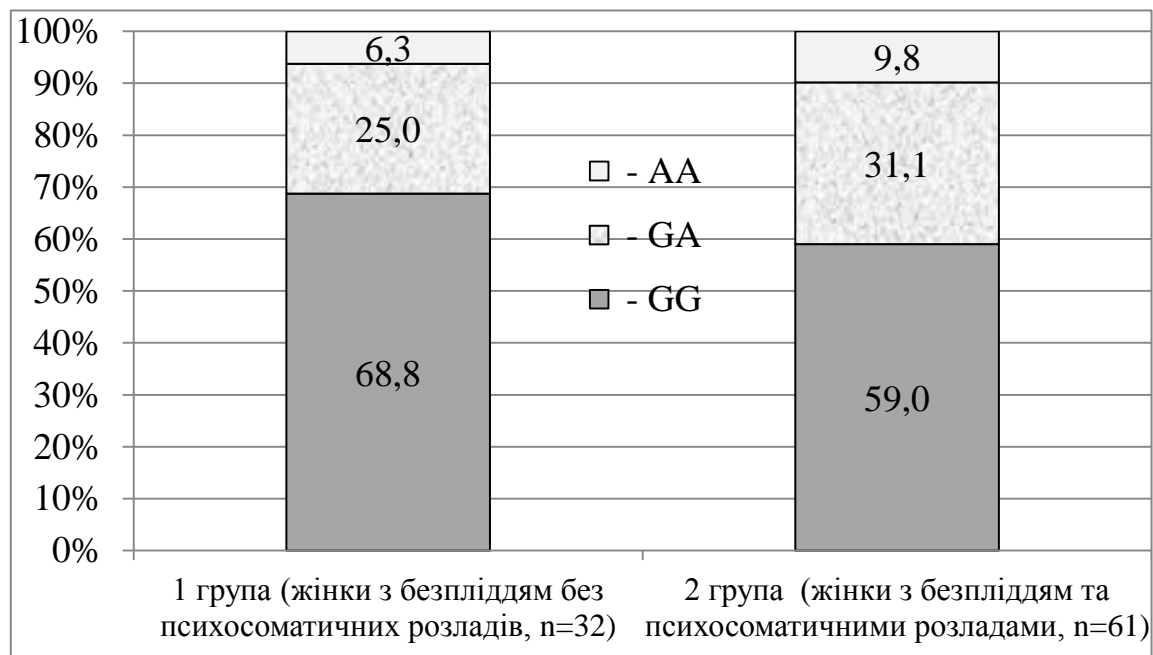


Рис. 3. Частоти генотипів поліморфізму $-455GA$ гену β -fibrinogen в досліджуваних групах

Таким чином, проведене нами генетичне дослідження поліморфних локусів $C148T$ та $-455GA$ гену β -fibrinogen, які асоціюють з АФС та репродуктивними розладами у жінок, встановило, що у групі жінок з безпліддям без психоемоційних розладів частота мінорних алелів даних локусів була у межах чисел загальної популяції (табл.6.2), відомих з літературних джерел (16-29 %), тоді як у пацієток з психоемоційним розладами вона перевищувала 40 %, так частота мінорного алеля T

поліморфного локусу C148T склала 45,9 проти 25,0 % у жінок 1 групи ($p < 0,05$).

Таблиця 6.2

Частота мутантних алелей поліморфних локусів гену β -fibrinogen у жінок з безпліддям

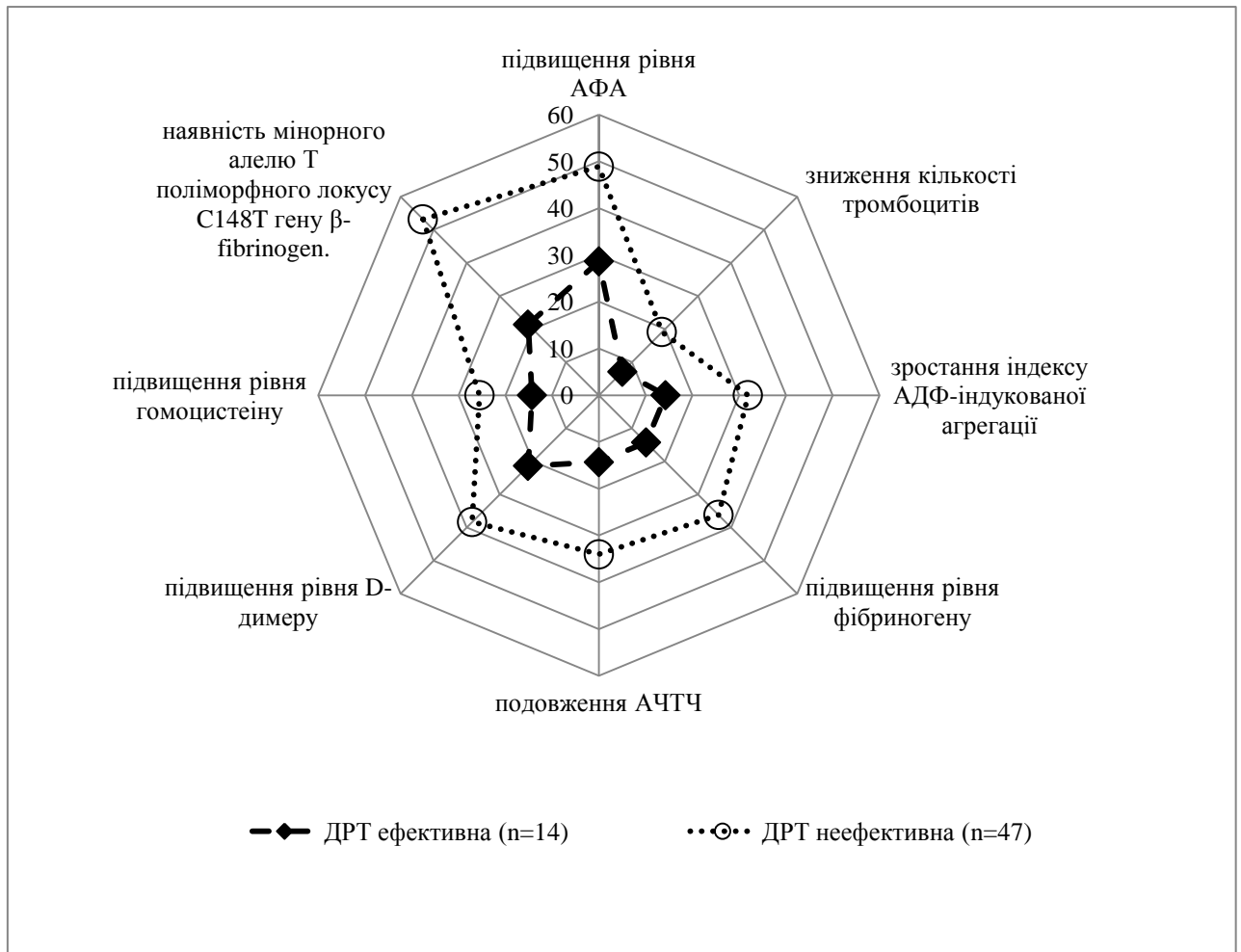
Показник	Група жінок			
	1 група (жінки з безпліддям без психоемоційних розладів, n=32)		2 група (жінки з безпліддям та психоемоційними розладами, n=61)	
	абс.ч	%	абс.ч	%
мінорний алель Т поліморфного локусу C148T	8	25,0	28	45,9*
мінорний алель А поліморфного локусу -455GA	10	31,3	25	41,0

Примітка: * - різниця достовірна щодо показника жінок групи 1 ($p < 0,05$).

Аналіз ефективності застосування ДРТ у пацієнок обстежених груп показав наступне: вагітність настала майже у половини жінок 1 групи (46,8 %) і лише у 14 (23,0 %) пацієнок з психоемоційними розладами ($p < 0,05$), що може бути обумовлено високою частотою встановлених у них протромботичних показників, які асоціюються з АФС і можуть бути прогностичними факторами ризику неефективності ДРТ(рис.6.4):

- підвищення рівня АФА (відношення шансів ВШ = 2,4; довірчий інтервал ДІ 0,7–8,7, $p > 0,05$);
- зниження кількості тромбоцитів (ВШ = 3,1; ДІ 0,4 – 26,7, $p > 0,05$);
- зростання індексу АДФ-індукованої агрегації (ВШ = 2,8; ДІ 0,6 – 14,2, $p > 0,05$);

- підвищення рівня фібриногену (ВШ = 3,4; ДІ 0,7 – 17,0, $p > 0,05$);
- подовження АЧТЧ (ВШ = 3,1; ДІ , 0,6 – 15,6, $p > 0,05$);
- підвищення рівня D-димеру (ВШ = 1,3; ДІ 0.3 – 5.3, $p > 0,05$);
- підвищення рівня гомоцистеїну (ВШ = 2,8; ДІ 0,6 – 14.2, $p > 0,05$);
- наявність мінорного алелю Т поліморфного локусу С148Т гену β -



fibrinogen (ВШ = 4.2; ДІ 1,0 – 16.9, $p < 0,05$).

Рисунок 6.4. Частота факторів, асоційованих з неефективністю ДРТ у жінок з безпліддям та психоемоційними розладами, %

Як видно з даних рисунку та розрахунку відношення шансів найбільш значимий вплив на ефективність ДРТ у жінок з безпліддям та психоемоційними розладами серед розглянутих показників має генетична

обумовленість – наявність мінорного алелю T поліморфного локусу C148T гену β -fibrinogen (ВШ = 4.2; ДІ 1,0 – 16.9, $p < 0,05$).

Нами встановлено більш ніж п'ятикратне підвищення частоти виявлення значимих титрів АФА у жінок з безпліддям, що вказує на можливість аутоімунних та тромбоваскулярних порушень, які обумовлюють ризик неефективності ДРТ та невиношування вагітності, що відповідає результатам інших досліджень (Sauer et al., 2010; Mashkova, 2015; Stuleva et al., 2015; Saccone et al., 2017; Song et al., 2017).

Аналіз виявлення АФА залежно від наявності та вираженості психоемоційних порушень показав, що частота значимих титрів АФА при психоемоційних розладах у пацієнток з безпліддям більш ніж у два рази вищою і склала 44,3 % проти 18,9 % ($p < 0,05$), подібних даних у доступній нам літературі ми не виявили, але такий результат може пояснюватись тісною сполученістю з різною соматичною патологією, зокрема ендокринною та кардіоваскулярною (Mehdi et al., 2011; da Silva et al., 2014).

Поглиблений аналіз анамнестичних даних показав, що лише у 11,5 % цих жінок підвищений рівень АФА сполучався з одним або кількома клінічними критеріями АФС та/або високим рівнем антитіл до кофактору АФА $\beta 2$ -GPI, у цих випадках діагноз АФС вважають підтвердженим (Chighizola et al., 2015), у 18,9 % жінок не підтверджений клінічно підвищений рівень АФА визначають терміном «сумнівний АФС», однак авторами показано (Chernyshov et al., 2011), що у цих випадках мова йде про так звані «кофакторнезалежні антифосфоліпідні антитіла», які все ж асоціюються з підвищеним ризиком характерних репродуктивних та акушерських ускладнень, вказують на певні імунорегуляційні порушення та ризик аутоімунних змін у майбутньому.

Дослідження системи гемостазу виявили у пацієнток з безпліддям та психоемоційними розладами певну схильність до гіперкоагуляції і тромбоутворення, що асоціюють з АФС (Masliah-Planchon & Darnige, 2012; Bao et al., 2017; Fabris et al., 2017). При цьому у частини пацієнток даної

групи відмітили гіпергомоцистеїнемію, яка вказує на можливість пошкодження ендотелію судин (Lai & Kan, 2015) і також асоціюється з АФС (de Souza, 2007).

При дослідженні поліморфних локусів С148Т та -455GA гену β -fibrinogen, які ряд дослідників пов'язують з АФС та репродуктивними розладами у жінок (Aléssio et al., 2008; Jeddi-Tehrani et al., 2011; Tatarchuk et al., 2015), ми встановили, що у групі жінок з безпліддям без психоемоційних розладів частота мінорних алелів даних локусів була у межах чисел, відомих з літературних джерел (16-29 %) (Rupert et al., 1999; Madjunkova et al., 2012; Oszajca et al., 2012), тоді як у пацієток з психоемоційним розладами вона перевищувала 40 %.

Провівши аналіз відношення шансів досліджених протромботичних показників, ми показали їх вплив на ефективність ДРТ у жінок з безпліддям та психоемоційними розладами, що співвідноситься з даними інших дослідників, які проте при цьому не враховували наявності психоемоційних розладів (Sauer et al., 2010; Mashkova, 2015; Stuleva et al., 2015). Найбільше значення серед розглянутих показників, за нашими даними, має генетична обумовленість – наявність мінорного алелю Т поліморфного локусу С148Т гену β -fibrinogen (ВШ = 4.2; ДІ 1,0 – 16.9, $p < 0,05$).

Для жінок з безпліддям та психоемоційними розладами характерна висока частота підвищення рівня антифосфоліпідних антитіл, антитіл до антитіла до β 2-глікопротеїну та інших протромботичних станів (зрушення в системі гемостазу в бік тромбоутворення та підвищення коагуляційного потенціалу, гіпергомоцистенемія, носійство мутантних алелей поліморфних локусів гену β -fibrinogen), що асоціюються з антифосфоліпідним синдромом. Виділені фактори, що негативно впливають на ефективність застосування допоміжних репродуктивних технологій у пацієток з психоемоційними розладами: підвищення рівня АФА (ВШ = 2,4); зниження кількості тромбоцитів (ВШ = 3,1); зростання індексу АДФ-індукованої агрегації (ВШ = 2,8); підвищення рівня фібриногену (ВШ = 3,4), подовження АЧТЧ (ВШ =

3,1); підвищення рівня D-димеру (ВШ = 1,3); підвищення рівня гомоцистеїну (ВШ = 2,8); наявність мінорного алелю Т поліморфного локусу С148Т гену β -fibrinogen (ВШ = 4.2). Найбільше значення серед розглянутих показників, за нашими даними, має генетична обумовленість – наявність мінорного алелю Т поліморфного локусу С148Т гену β -fibrinogen. Перераховані показники можуть бути прогностичними маркерами неефективності допоміжних репродуктивних технологій у пацієток з психоемоційними розладами. Наявність протромботичних станів, що асоціюються з АФС, необхідно враховувати при підготовці до допоміжних репродуктивних технологій та проводити відповідну їх відповідну корекцію.

Розділ 7

ГОРМОНАЛЬНИЙ ФОН У ЖІНОК З БЕЗПЛІДДЯМ ТА ПСИХОСОМАТИЧНИМИ ПОРУШЕННЯМИ

Психогенно спровоковані порушення функції репродуктивної системи розглядаються як психосоматичні розлади, що формуються в результаті двонаправленої взаємодії психічних / характерологічних розладів з ендокринними / соматичними захворюваннями [284]. Психосоціальні стреси сприяють порушенню функції репродуктивної системи, в свою чергу розвиток або погіршення перебігу ендокринних захворювань негативно впливають на психічний стан [259].

Діагноз безпліддя та його лікування є досить стресовими подіями для пари і можуть спровокувати ряд негативних симптомів, таких як депресія, тривога та психосоматичні симптоми, які можуть перешкоджати медичним терапевтичним процедурам, особливо методом запліднення *in vitro*. Взаємозв'язок між безпліддям та психологічними факторами не вивчено повністю. Однак існуючі висновки можна звести до трьох основних гіпотез; а саме, вплив психологічних факторів на появу безпліддя, психологічні наслідки безпліддя у пари та взаємовплив психологічних чинників та безпліддя [238, 255]. Стрес і тривога активують гіпоталамо-надниркову вісь (НРА), і ця активація може порушити гормони фертильності. Наявність симптомів депресії / тривоги негативно впливає на лікування безпліддя і може бути фактором ризику зниження його ефективності [176, 222].

При потужному стресовому впливі або декомпенсації адаптивних механізмів попередніми стресами можливий зрив адаптації з формуванням патологічної стресової (дистресової) відповіді, яка може маніфестувати порушеннями менструального циклу. Менструальна дисфункція, будучи

наслідком дезадаптивних стресозадежних реакцій, сама стає сильним стресором для організму, порушуючи психічний і вегетативний статус жінки і замикаючи хибне коло наростанням дезадаптації з високим ризиком соматизації стресу і формуванням патології як репродуктивної системи, так і інших систем організму жінки. Статеві гормони (естроген, прогестерон, тестостерон) впливають на поведінку і модулюють нейрональну активність як в фізіологічних, так і патологічних умовах [153]. Статеві стероїди за сутністю їх втручання в стресові реакції можна умовно розділити на стресори і адаптогени. Головний жіночий стероїд естрадіол, безперечно, виконує стресову функцію, фізіологічно спрямовану на зростання і розмноження, нездійсненну в умовах спокою. Прогестагени, зокрема сам прогестерон, відносяться до антистресових гормонів - адаптогенів [70].

Складні нейрогормональні взаємодії в ході адаптації до стресу неминуче втягують дофамінергічні нейрони, і зміни секреції пролактину, які мабуть, мають адаптивну функцію. Поряд з кортизолом і адреналіном пролактин секретується у відповідь на епізоди нервового напруження [82]. Клінічно значуща гіперпролактинемія може бути пов'язана з надмірною реакцією на стрес середньої інтенсивності. При цьому слід пам'ятати, що незалежно від етіології будь-яка форма гіперпролактинемії може супроводжуватися порушеннями менструального циклу. Бере участь пролактин і в розвитку інших порушень, які називаються узагальненим терміном вегетативна дистонія [71].

Отже, ми поставили собі завдання визначити специфіку гормональних змін у жінок з безпліддям та психосоматичними порушеннями.

Аналіз вмісту гонадотропних гормонів у сироватці крові пацієнток у фолікулінову фазу менструального циклу (табл. 7.1) не виявив суттєвих

відмінностей рівня ФСГ по групах ($p > 0,05$), концентрація ЛГ у пацієток 1 та 2 групи суттєво підвищена, найбільше – у жінок з вираженими психосоматичними розладами ($8,70 \pm 0,11$ проти $6,35 \pm 0,23$ та $5,03 \pm 0,15$ МО/л у жінок 2-ї та контрольної групи, $p < 0,05$).

Таблиця 7.1

Рівні гонадотропінів у обстежених пацієток в динаміці МЦ

Показник	День цикла	Група обстежених		
		1, n = 61	2, n= 32	Контроль, n=30
ФСГ, МО/л	5	$4,47 \pm 0,10$	$4,28 \pm 0,12$	$4,21 \pm 0,13$
	14	$11,21 \pm 0,12^{1,2}$	$11,86 \pm 0,17^1$	$12,83 \pm 0,33$
	21	$3,52 \pm 0,03$	$3,56 \pm 0,05$	$3,58 \pm 0,11$
ЛГ, МО/л	5	$8,82 \pm 0,14^{1,2}$	$6,22 \pm 0,18^1$	$5,05 \pm 0,13$
	14	$35,91 \pm 0,41^1$	$38,42 \pm 0,52^1$	$45,50 \pm 1,17$
	21	$6,12 \pm 0,15^1$	$6,53 \pm 0,24$	$6,88 \pm 0,27$
ЛГ/ФСГ	5	$1,90 \pm 0,07^{1,2}$	$1,51 \pm 0,08^1$	$1,19 \pm 0,08$
	14	$3,60 \pm 0,10$	$3,41 \pm 0,14$	$3,66 \pm 0,11$
	21	$1,79 \pm 0,07$	$1,85 \pm 0,11$	$1,92 \pm 0,08$
ПРЛ, нг/мл	5	$9,23 \pm 0,14^1$	$8,85 \pm 0,20$	$8,25 \pm 0,17$

Примітки: ¹ – різниця відносно показника жінок контрольної групи достовірна ($p < 0,05$);

² – різниця відносно показника пацієток 2-ї групи достовірна ($p < 0,05$).

Важливо оцінювати не лише абсолютні величини рівнів гормонів ФСГ та ЛГ, а і їх баланс в організмі. Нами відмічено достовірне зростання співвідношення ЛГ/ФСГ у жінок основних груп в фолікулінову фазу МЦ ($1,90 \pm 0,07$ МО/л у пацієток з вираженими психосоматичними розладами

проти $1,47 \pm 0,06$ та $1,19 \pm 0,08$ МО/л у жінок 2-ї та контрольної групи відповідно, $p < 0,05$). Такі зміни гонадотропних гормонів вказують на ознаки гіперандрогенемії.

Аналіз рівня гонадотропних гормонів у період овуляції показав, що і ФСГ, і ЛГ у жінок з безпліддям обох груп достовірно менший за відповідні значення жінок контрольної групи ($p < 0,05$). У середню лютеїнову фазу МЦ відмічено достовірне зниження ЛГ у жінок з безпліддям та психосоматичними розладами. Не зареєстровано достовірних відмінностей співвідношення ЛГ/ФСГ у періоді овуляції та ранню лютеїнову фазу МЦ між групами жінок

Рівень ПРЛ (на 5-й день), за нашими даними, достовірно підвищений у пацієток 1-ї групи у порівнянні з жінками контрольної групи ($9,23 \pm 0,14$ проти $8,25 \pm 0,17$ нг/мл, $p < 0,05$), що відповідає даним літератури про підвищення пролактину при стресах та депресивних станах, що дало підстави віднести даний гормон до стресових. Також є відомості про зв'язок гіперпролактинемії з оваріальними гіперандрогенеміями.

Спостерігаються певні відхилення рівня статевих гормонів у пацієток з безпліддям, особливо в середню лютеїнову фазу (табл. 7.2). Так, на 5-й день МЦ зареєстровано достовірно підвищений рівень E_2 у сироватці крові пацієток основної групи ($p < 0,05$), на 21-й день МЦ рівень показника підвищився у жінок контрольної групи і жінок другої групи, тоді як пацієток з психосоматичними розладами навіть знизився і склав $0,358 \pm 0,012$ проти $0,408 \pm 0,016$ та $0,441 \pm 0,019$ нмоль/л у 2-й та контрольній групах відповідно ($p < 0,05$).

На 5-й день МЦ не виявлено різниці у концентрації П по групах обстежених жінок, тоді як на 21-й день МЦ у жінок 1-ї та 2-ї групи показник був достовірно знижений відносно пацієток контрольної групи

($p < 0,05$), причому у групі пацієток з психосоматичними порушеннями його рівень був найнижчим ($p < 0,05$). Співвідношення основних статевих П/Е₂ у пацієток з безпліддям на 5-й день МЦ було дещо меншим за відповідне значення жінок контрольної групи, тоді як в ранню лютеїнову фазу (21 день МЦ) воно було суттєво зниженим як у жінок обох основних груп ($p > 0,05$), так і у жінок 1-ї групи відносно жінок 2-ї групи ($p < 0,05$), що свідчить про дисбаланс статевих гормонів (деяка прогестеронова недостатність на тлі гіперестрогенемії). Встановлено також суттєво вищий рівень тестостерону Тв у жінок з безпліддям: $2,21 \pm 0,10$ та $1,95 \pm 0,12$ нг/мл у пацієток 1-ї та 2-ї групи відповідно проти $1,61 \pm 0,11$ нг/мл жінок контрольної групи ($p < 0,05$).

Таблиця 7.2

Рівні статевих стероїдів у обстежених пацієток в динаміці МЦ

Показник	День цикла	Група обстежених		
		1, n = 61	2, n = 32	Контроль, n = 30
Е ₂ , нмоль/л	5	$0,418 \pm 0,011^1$	$0,395 \pm 0,010^1$	$0,329 \pm 0,015$
	21	$0,358 \pm 0,012^{1,2}$	$0,408 \pm 0,016$	$0,441 \pm 0,019$
П, нмоль/л	5	$2,18 \pm 0,06$	$2,28 \pm 0,15$	$2,34 \pm 0,20$
	21	$36,18 \pm 0,52^{1,2}$	$45,25 \pm 0,93^1$	$54,88 \pm 1,22$
П/Е ₂	5	$5,31 \pm 0,7$	$5,92 \pm 0,9$	$7,11 \pm 0,7$
	21	$101,37 \pm 1,8^{1,2}$	$117,3 \pm 2,5^1$	$128,7 \pm 4,2$
Тв, нг/мл	5	$2,21 \pm 0,10^1$	$1,95 \pm 0,12^1$	$1,61 \pm 0,11$

Примітки: ¹ – різниця відносно показника жінок контрольної групи достовірна ($p < 0,05$);

² – різниця відносно показника пацієток 2-ї групи достовірна ($p < 0,05$).

До переваг гормональної кольпоцитології відносно кількісного визначення гормонів слід віднести те, що це неінвазивний чутливий метод, який дозволяє часто проводити контроль лікування. Включення будь-якої гормональної фракції відразу дзеркально (звідси і назва методу «гормональне дзеркало») відбивається змінами клітинного складу та індексів бічного склепіння піхви. Величини ж кількісного визначення гормонів дуже варіабельні і з великим діапазоном значень, неоднозначно інтерпретуються.

Прийнято вважати, що для кольпоцитограми овуляторного циклу характерні наступні ознаки: кількість поверхневих клітин до 14-го дня різко зростає до 96 %, до 80 % зростає КІ та до 72 % ЕІ, обов'язковою умовою для овуляції є різке падіння цих величин у ранню лютеїнову фазу: поверхневих до 34 %, КІ до 24 %, важливим проявом лютеїнових перетворень є високий індекс складчастості та скученості. Усі ці ознаки овуляторного циклу з повноцінною I та II фазою (табл. 7.3) спостерігались лише у 47,5 % жінок 1 групи проти 59,3 % жінок 2-ї групи.

На ановуляторний МЦ по гіперестрогеновому типу з недостатністю лютеїнової фази у 62,5 % жінок з безпліддям та психосоматичними порушеннями та 40,7 % пацієнток при відсутності цих порушень вказує відсутність різкого зниження індексів та проявів лютеїнових перетворень у лютеїнову фазу МЦ (індекс дозрівання складав 0-20-80 та 0-27-76 у жінок 1-ї та 2-ї групи відповідно, КІ – $69,3 \pm 2,2$ та $65,4 \pm 1,7$ %, ЕІ – $65,5 \pm 1,4$ та $62,3 \pm 1,2$ %, індекс складчастості – «0» і «+», індекс скученості – «0» і «+»).

Наявний переважно поверхневий епітелій з високим еозинофільним та каріопікнотичним індексом (ЕІ 72 %, КІ 75 %). Відсутні ознаки характерні для лютеїнової фази (незначне зменшення ЕІ та КІ, мінімальний індекс скученості та складчастості).

Таблиця 7.3

Результати кольпоцитологічного дослідження жінок

Індекси	День циклу	1, n = 61		2, n = 32		Контрольна, n = 30
		овуляторний цикл, n = 29	ановуляторний цикл, n = 32	овуляторний цикл, n = 19	ановуляторний цикл, n = 13	
Скученості	7-й	0	0	0	0	0
	14-й	0	0	0	0	0
	21-й	+++	0	+++	+	+++
Складчастості	7-й	0	0	0	0	0
	14-й	0	0	0	0	0
	21-й	++	0	+++	+	+++
Дозрівання	7-й	0-25-75	0-25-75	0-25-75	0-25-75	0-25-75
	14-й	0-4-96	0-4-96	0-4-96	0-4-96	0-4-96
	21-й	0-66-34	0-20-80	0-66-34	0-27-76	0-66-34
КІ	7-й	37,5±0,73	37,1±0,79	36,9±0,82	37,3±1,07	37,2±0,87
	14-й	78,9±1,5	80,5±1,3	80,5±1,0	79,6±1,4	80,4±1,4
	21-й	31,1±1,5	(69,3±2,2)*	32,1±1,7	(65,4±1,7)*	30,9±1,8
ЕІ	7-й	31,4±1,6	31,1±1,1	31,5±1,8	31,2±1,5	31,6±1,3
	14-й	72,7±0,85	72,5±1,06	72,6±1,1	71,9±1,02	72,3±0,92
	21-й	23,8±1,7	(65,5±1,4)*	24,2±1,5	(62,3±1,4)*	24,7±1,5

Примітка. * - різниця достовірна відносно показника жінок з овуляторним циклом (p < 0.05)

Дана кольпоцитологічна картина вказує на ановуляторний цикл по гіперестрогенному типу, зниження прогестерону (недостатність II-ї фази). Дана кольпоцитодіаграма була характерна для більшості жінок з психосоматичними порушеннями, що корелювало з отриманими результатами дослідження гіпофізарних та стероїдних гормонів і свідчило про негативний вплив психосоматичних порушень на репродуктивну функцію жінки.

Таким чином, при дослідженні гормонального статусу за рівнем гормонів у сироватці крові жінок з безпліддям та психосоматичними розладами встановлено дисбаланс гонадотропних та статевих гормонів, який проявлявся відносною прогестероновою недостатністю, ознаками гіперестрогенемії, гіперандрогенемії та гіперпролактинемії. Такі зміни підтверджено кольпоцитологічними дослідженнями, за якими ановуляторний менструальний цикл по гіперестрогенному типу діагностовано у 62,5 % жінок з безпліддям та психосоматичними порушеннями та 40,7 % пацієнок при відсутності цих порушень. Отримані дані відкривають перспективи для застосування методів психокорекції у програмах лікування безпліддя.

Розділ 8

МЕДИКО-СОЦІАЛЬНІ ТА ПСИХО-СОМАТИЧНІ ФАКТОРИ НЕЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ

Демографічна ситуація в сучасній Україні залишається несприятливою, як в кількісному відношенні (зменшення чисельності населення і надвисока смертність при низькій народжуваності), так і в якісному (низький рівень очікуваної тривалості життя, демографічне старіння населення, збільшення захворюваності всіх категорій населення, зокрема дітей). За прогнозами ООН, населення України за 10 років скоротиться до 36-38 млн осіб, а через 50 років знизиться до 12 мільйонної позначки [277].

В умовах прогнозованого подальшого зниження чисельності населення України, посилення негативної динаміки його вікової структури і зростання економічного навантаження на працездатне населення, найважливішою проблемою демографічної політики і необхідною умовою забезпечення національної безпеки країни є підвищення репродуктивного потенціалу і збереження здоров'я народжується покоління. Інтегральним показником стану репродуктивного здоров'я є безпліддя. Безпліддя подружньої пари, за даними численних дослідників, має явну тенденцію до зростання в більшості європейських країн. В результаті ця проблема набуває не тільки медико-біологічне, а й соціально-економічне значення. Частота безплідних серед шлюбів осіб репродуктивного віку становить 12-18,0% [228].

Наукові дослідження останніх років свідчать, що соціальна значимість безплідного шлюбу проявляється в зниженні соціальної активності, працездатності населення, психологічному неблагополуччя, нестійких сімейних відносинах [213].

Допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) є сучасним, високотехнологічним і найбільш дієвим засобом вирішення проблеми

безпліддя, їх результативність залишається недостатньо високою і протягом останніх років становить близько 30% [142, 159]. Крім того дані методики фізично, психологічно і фінансово є високовитратного як для конкретної сім'ї, так і для держави [49]. З огляду на це актуальним є пошук факторів ризику неефективності програм ДРТ [160, 285, 295].

Корекція факторів ризику неефективності програм ДРТ, диференційоване супровід жінок груп ризику, що мають некеровані несприятливі фактори, є резервом підвищення ефективності ДРТ і збереження ресурсів.

Одним із завдань дослідження було - встановити медико-соціальні та психо-соматичні фактори неефективності лікування безпліддя.

Проведено обстеження 233 жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя, які спрямовані на лікування безплідності методами ДРТ.

Після проведення ДРТ (екстракорпоральне запліднення) завагітніли 82 жінки з 233 (35,1%). Для досягнення мети дослідження виділено 2 групи пацієнток: 1 група - 151 жінка, у яких позитивний ефект лікування на даному етапі ми не отримали і 2 група - 82 жінки, у яких лікування безпліддя виявилось ефективним.

Всім жінкам в ході підготовки до ДРТ був проведений повний комплекс обстежень відповідно до наказів МОЗ України та додатково анкетування для оцінки їх психо-емоційного стану, виявлення психосоматичних порушень і консультація психолога.

Для оцінки психологічного і соціального статусу застосовували спеціально розроблену анкету, в якій жінки відповідали на питання про сімейний стан, професії, репродуктивний анамнез, наявність шкідливих звичок.

Наявність синдрому вегетативної дисфункції (СВД) встановлювали за допомогою опитувальника А.М. Вейна (1998) з оцінкою в балах вегетативних симптомів (11 показників). Для кількісної оцінки ознак СВД була проведена їх експертна оцінка шляхом присвоєння відповідного бали (від 1 до 10) за

питомою вагою у всій сукупності симптомів СВД. Якщо загальна сума балів досягає 15 і вище, діагностують наявність СВД.

Оцінювали наявність порушення сну по таблиці А.Н. Вейна, що містить 6 питань, за якими респондент оцінює час засипання, тривалість сну, нічні пробудження, сновидіння, якість сну, якість пробудження, вибираючи одне з можливих значень з бальною оцінкою кожного значення від 1 до 5. При оцінці результатів згідно А.М. Вейну як норму приймають загальну суму > 22 балів, легкі порушення діагностують при 18-22 балах, істотні порушення - <18 балів.

Для оцінки рівня стресу використовували методику Холмса-Раге, яка містить 43 важливих життєвих подій за останній рік, кожному з яких відповідає певна кількість балів (від 11 до 100) в залежності від ступеня його стрессогенности. Загальна сума менше 150 балів - не значний рівень стресу, від 150 до 300 балів - підвищений рівень стресу (50% ймовірність виникнення певного психосоматичного захворювання) 300 балів і вище - високий рівень стресу (90% ймовірність захворювання).

Для самооцінки рівня тривожності в даний момент (реактивна або ситуативна тривожність, як стан) і особистісної тривожності (як стійка характеристика людини) проводили тестування за допомогою методики Ч. Д. Спілбергера, Ю. Л. Ханіна (1976).

Для якісної і кількісної оцінки депресії використовували шкалу депресії Бека, яка містить 21 групу тверджень, що відбивають деякі особливості розумової, емоційної і тілесної сфери психіки людини. Опитуваний визначає в кожній групі одне твердження, яке найкраще відповідає тому, як він себе відчуває в даний момент. За кожну відповідь А виставляється 0 балів, відповідь Б - 1 бал, В - 2 бали, Г - 3 бали. Сума отриманих балів дозволяє оцінити ступінь депресії: 0-4 бали - депресія відсутня; 5-7 балів - легка депресія 8-15 балів середній рівень депресії; 16 і більше балів - високий рівень депресії.

У наших попередніх дослідженнях було показано, що у жінок з безпліддям трубно-перитонеального генезу високий рівень психосоматичних порушень, що спонукало нас оцінити внесок медико-соціальних і психосоматичних чинників в неефективність лікування безпліддя методами ДРТ у цій категорії жінок.

Очікувано важливим фактором для ефективності лікування безпліддя виявився вік жінки (табл.8.1), так вік старше 35 років в 7 разів збільшує шанс негативного результату (ВШ = 7,1; 95% ДІ - 3,8 - 13,2), більше ніж в 2 рази погіршать прогноз така шкідлива звичка як куріння, а також наявність різних негативних факторів, пов'язаних з професійною діяльністю (контакт з хімічними речовинами, надмірний шум, виробничий мікроклімат, неіонізуючі електромагнітні коливання, напруженість праці)

Таблиця 8.1

Поширеність медико-соціальних чинників неефективності лікування безпліддя

Показник	Група 1, n = 151		Група 2, n = 82		ВШ	НДІ	ВДІ
	абс.ч.	%	абс.ч.	%			
Вік старше 35 років	109	70,9*	21	25,6	7,1	3,8	13,2
Куріння	76	50,3*	23	28,1	2,6	1,4	4,7
Професійні шкідливості	42	27,8*	13	15,8	2,1	1,0	4,1

Примітки: * - різниця між групами достовірна ($p < 0,05$);

ВШ - відношення шансів;

НДІ - нижня межа довірчого інтервалу;

ВДІ - верхня межа довірчого інтервалу

З показників акушерсько-гінекологічного анамнезу найбільш значущим виявилось первинне безпліддя (табл. 8.2), при якому ризик неефективності застосування ДРТ підвищується в 4 рази (ВШ = 4,0; 95% ДІ - 2,2 - 7,4).

Другим за значимістю з даної групи факторів була альгодісменорея (ВШ = 3,7; 95% ДІ - 1,5 - 8,9). Наявність ендометріозу знижує ймовірність успіху в лікуванні безпліддя в 3,1 рази, а гінекологічних захворювань запального генезу - в 2,6 рази.

Таблиця 8.2

Поширеність акушерсько-гінекологічних факторів неефективності лікування безпліддя,%

Показник	Група 1, n = 151		Група 2, n = 82		ВШ	НДІ	ВДІ
	абс.ч.	%	абс.ч.	%			
Альгодисменорея	34	22,5*	6	7,3	3,7	1,5	8,9
Гінекологічні захворювання запального генезу	61	40,4*	17	20,7	2,6	1,4	4,9
Ендометріоз	25	16,6*	5	6,1	3,1	1,2	8,1
Первинне безпліддя	80	53,0*	18	22,0	4,0	2,2	7,4

Примітки: * - різниця між групами достовірна ($p < 0,05$);

ВШ - відношення шансів;

НДІ - нижня межа довірчого інтервалу;

ВДІ - верхня межа довірчого інтервалу

Безпліддя часто поєднується, а іноді і обумовлюється цілою низкою соматичних захворювань (табл. 8.3), які можуть також визначати неуспішність його лікування. Найбільш значущим виявилось наявність ендокринної патології, переважно захворювань щитовидної залози (ВШ = 3,1; 95% ДІ - 1,3 - 7,7). Близьким за значимістю є також ожиріння (ВШ = 2,9; 95% ДІ - 1,5 - 5,6). Більш ніж в 2 рази знижує ймовірність успішного

лікування безпліддя такий об'єктивний психосоматичний фактор як патологія шлунково-кишкового тракту (ШКТ).

Таблиця 8.3

Поширеність соматичних чинників неефективності лікування безпліддя

Показник	Група 1, n = 151		Група 2, n = 82		ВШ	НДІ	ВДІ
	абс.ч.	%	абс.ч.	%			
Патологія ШКТ	64	42,4*	20	24,4	2,3	1,2	4,2
Патологія гепато- билиарної системи	41	27,2*	14	17,1	1,8	0,9	3,6
Патологія сечо-видільної системи	34	22,5	12	14,6	1,7	0,8	3,5
Захворювання дихательних шляхів	33	21,9	13	15,9	1,5	0,7	3,0
Ожиріння	60	39,7*	15	18,3	2,9	1,5	5,6
Ендокринні захворювання	30	19,9*	6	7,3	3,1	1,3	7,7
Серцевоо-судинна патологія	26	17,2	9	11,0	1,7	0,7	3,8

Примітки: * - різниця між групами достовірна ($p < 0,05$);

ВШ - відношення шансів;

НДІ - нижня межа довірчого інтервалу;

ВДІ - верхня межа довірчого інтервалу

Синдром вегетативної дисфункції (СВД), широко поширений у жінок з трубно-перитоніальною фактором безпліддя (табл. 8.4), істотно знижує

ймовірність успіху при ДРТ (ВШ = 3,6; 95% ДІ - 1,9 - 6,8). Негативний вплив на ефективність застосування методик ДРТ багатодітній родині і підвищений рівень стресу, порушення сну і депресивні стани. Трохи менш значущими факторами в наших дослідженнях виявилися підвищення ситуаційної та особистісної тривожності.

Таблиця 8.4

Поширеність психологічно-адаптаційних факторів неефективності лікування безпліддя

Показник	Група 1, n = 151		Група 2, n = 82		ВШ	НДІ	ВДІ
	абс.ч.	%	абс.ч.	%			
СВД	123	81,5*	45	54,9	3,6	1,9	6,8
Порушення сну	118	78,1*	45	54,9	2,9	1,6	5,4
Підвищений рівень стресу	81	53,6*	23	28,0	3,0	1,6	5,3
Підвищена особистісна тривожність	51	33,8*	18	22,0	1,8	1,0	3,4
Підвищена реактивна тривожність	78	51,7*	26	31,7	2,3	1,3	4,1
Депресивний стан	47	31,1*	11	13,4	2,9	1,4	6,0

Примітки: * - різниця між групами достовірна ($p < 0,05$);

ВШ - відношення шансів;

НДІ - нижня межа довірчого інтервалу;

ВДІ - верхня межа довірчого інтервалу

Нами визначена наступна ланцюжок значущих медико-соціальних чинників неефективності лікування безпліддя в порядку убавання значущості:

- Вік старше 35 років (ВШ = 7,1; 95% ДІ - 3,8 - 13,2);

- Первинне безпліддя (ВШ = 4,0; 95% ДІ - 2,2 - 7,4);
- Альгодисменорея (ВШ = 3,7; 95% ДІ - 1,5 - 8,9);
- СВД (ВШ = 3,6; 95% ДІ - 1,9 - 6,8);
- Ендометріоз (ВШ = 3,1; 95% ДІ - 1,2 - 8,1);
- Ендокринні захворювання (ВШ = 3,1; 95% ДІ - 1,3 - 7,7);
- Підвищений рівень стресу (ВШ = 3,0; 95% ДІ - 1,6 - 5,3);
- Ожиріння (ВШ = 2,9; 95% ДІ - 1,5 - 5,6);
- порушення сну (ВШ = 2,9; 95% ДІ - 1,6 - 5,4);
- Депресивний стан (ВШ = 2,9; 95% ДІ - 1,4 - 6,0).

Такі результати підтверджують істотне значення психосоматичних факторів, пов'язаних з безпліддям трубно-перитонеального генезу, і свідчать про необхідність їх діагностувати і коригувати при підготовці до проведення циклів ДРТ.

Визначено ланцюжок значущих медико-соціальних чинників неефективності лікування безпліддя в порядку убавання значущості: вік старше 35 років (ВШ = 7,1), первинне безпліддя (ВШ = 4,0), альгодисменорея (ВШ = 3,7), синдром вегетативної дисфункції (ВШ = 3,6), ендометріоз (ВШ = 3,1), ендокринні захворювання (ВШ = 3,1), підвищений рівень стресу (ВШ = 3,0), ожиріння (ВШ = 2,9), порушення сну (ВШ = 2,9), депресивний стан (ВШ = 2,9).

Підтверджено істотне значення психосоматичних факторів, пов'язаних з безпліддям трубно-перитонеального генезу, що свідчить про необхідність їх діагностувати і коригувати при підготовці до проведення циклів ДРТ.

Розділ 9

ДІАГНОСТИКА СТАНУ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ НА ЕТАПІ ПІДГОТОВКИ ДО ДРТ

Ефективність лікування за методами ДРТ в Україні складає у середньому 33,53% на цикл. Успішність програми ДРТ залежить від низки факторів, зокрема висхідного імунного та гормонального гомеостазу пацієнток, кількості й якості отриманих ооцитів та ембріонів, стану ендометрія та методів контрольованої оваріальної гіперстимуляції (КОГ) тощо [55, 142].

Одним із важливих факторів, що визначають ефективність програми ДРТ, є рецептивність ендометрія, його зрілість і готовність до імплантації ембріону [35]. Слід відмітити, що поряд із досягненням певних успіхів в оцінці та покращенні якості ембріонів на сьогодні відсутні стандартизовані підходи щодо визначення періоду оптимальної для ембріотрансферу імплантаційної здатності ендометрія. Не вивченими залишаються механізми порушення фертильності на етапі так званого «імплантаційного вікна», забезпечення адекватного ступеню васкуляризації та процесів ангіогенезу, які тісно пов'язані із синхронізацією морфологічної, гормональної, цитокінової та імунологічної регуляції. Також відсутні методи прогнозування ефективності лікування методами ДРТ і чіткі критерії вибору оптимальних лікувально-оздоровчих заходів перед проведенням наступних циклів.

Однією з головних причин неуспішності циклів ЕКЗ є матково-ендометріальний фактор (56,7%). Механізмами реалізації його є патологічна/запальна структура ендометрія, порушення у каскаді ендометріальних подій “імплантаційного вікна” та регуляції ендометріального апоптозу [282]. В умовах постійної присутності пошкоджуючого агента в тканині не відбувається завершення заключної фази запалення (регенерація), відбувається порушення тканинного гомеостазу та формується цілий каскад вторинних пошкоджень. Порушення

мікроциркуляції в ендометрії призводить до ішемії та гіпоксії тканин, активовані макрофаги в вогнищі запалення виступають джерелом активних радикалів кисню та закису водню і запускають процес перекисного окислення ліпідів та пошкодження клітинних мембран. Довготривала та часто безсимптомна ішемія та гіпоксія тканин в ендометрії призводить до виражених змін в тканинній структурі, зокрема в рецептивному апараті (гестагенорезистентність), що в свою чергу викликає порушення проліферації та нормальної циклічної трансформації ендометрія [166]. Як наслідок розвивається гіпоплазія ендометрія, як біологічний процес, який поєднує всі ланки нейрогуморальної регуляції (генетичні та імунологічні), роль яких вивчена недостатньо. Все це заважає нормальній імплантації та плацентації.

На підставі власних спостережень S.L. Chen зі співавторами (2010) вказують, що наявність в преовуляторному періоді 3-шарового (замість моношарового) ендометрія за даними трансвагінальної сонографії асоціюється з більш високою ймовірністю успішної імплантації [166]. Значимість тришарового паттерна ендометрія для успіху імплантації підтверджують і інші автори [282]. Таким чином, структуру (вираженість шарів) ендометрія в преовуляторний період ймовірно можна розглядати як маркер його рецептивності.

У науковій літературі, присвяченій проблемам неефективності ДРТ і невиношування вагітності, описані різні позанозологічні структурно-функціональні порушення в ендометрії, які можуть бути самостійною причиною порушення репродуктивної функції. До них відносять: розлад субендометріального кровотоку, невідповідність структури ендометрія дню менструального циклу, зокрема, неповноцінна секреторна трансформація ендометрію при відсутності істотних відхилень секреції прогестерону у 48-52% хворих з невдалими ЕКЗ; склеротичні та імунологічні зміни в ендометрії; зміна співвідношення імунокомпетентних клітин з підвищенням в 1,5-2 рази вмісту НК-клітин і зниженням Т-супресорів у хворих з

синдромом звичної втрати вагітності і пацієнок, асоційованих в програмах ДРТ [168, 174, 204].

9.1 Ультразвукові та доплерометричні маркери рецептивності ендометрія

Як видно з даних результатів ультразвукового сканування органів малого таза пацієнок (табл. 9.1), ультразвукові параметри жінок досліджуваних груп достовірно відрізнялися між собою.

Таблиця 9.1

Частота несприятливих факторів успішності застосування ДРТ за результатами ультразвукового сканування органів малого таза, абс.ч. (%)

Показник	Група обстежених		
	1, n = 61	2, n= 32	Контроль, n=90
Затримка розвитку ендометрія (М-ехо <7 мм)	22 (36,1) *#	6 (18,8)*	3 (3,3)
Відсутність чіткої тришарової структури	26 (42,6) *#	5 (15,6)*	2 (2,2)
Розширення порожнини матки	23 (37,7) *#	1 (3,1)	1 (1,1)
Наявність у порожнині матки газу або вільної рідини	16 (26,3) *#	3 (9,3)*	2 (2,2)
Змінення перехідної зони	20 (32,8) *#	4 (12,5)	4 (4,4)
Нерівномірне стовщення функціонального шару ендометрія	17 (27,9)*	5 (15,6)*	4 (4,4)

Примітка. * - різниця відносно показника контрольної групи достовірна ($p < 0,05$);

- різниця відносно показника 2 групи достовірна ($p < 0,05$)

При трансвагінальній ехографії матки на 7-10-й день менструального циклу затримка розвитку ендометрія (М-ехо <7 мм) достовірно частіше відмічена у 1 групі жінок (36,2 %). Відсутність чіткої тришарової структури ендометрія (ультразвукова ознака повноцінності лютеїнової фази) була виявлена у 26 (42,6%) пацієток 1 групи, 5 (15,6 %) випадків у 2 групі та 2 (2,2%) групи контролю ($p < 0,05$).

У пацієток з трубно-перитонеальним фактором безпліддя було виявлено змінення кількісних показників кровотока в маткових, аркуатних і радіальних артеріях, більш виражені при значних психоемоційних розладах. Індeksi резистентності в I групі пацієток були достовірно знижені в маткових, аркуатних і радіальних артеріях (табл. 9.2), що вказує зниження тканинної перфузії в матці. При цьому у 10,0 % у пацієток I групи був відсутній кінцевий діастолічний кровотік у маткових артеріях, у однієї - у радіальних.

Таблиця 9.2

Показники кровотока в маткових, аркуатних і радіальних артеріях

Показник	Група обстежених		
	1, n = 61	2, n= 32	Контроль, n=30
Маткові артерії			
Систоло-діастолічне відношення (S/D)	4,92±0,15*	3,10±0,3*	2,64±0,14
Індекс резистентності (IR)	0,82±0,04*	0,88±0,03	0,90 ±0,09
Пульсаційний індекс (PI)	2,5±0,6	2,1 ±0,23	1,7±0,4
Аркуатні артерії			
Систоло-діастолічне відношення (S/D)	5,25±1,01*#	2,85±0,9*	2,0±0,6
Індекс резистентності (IR)	0,66±0,03*#	0,79±0,05*	0,85±0,05
Пульсаційний індекс (PI)	2,35±0,4*#	2,12±0,3*	1,43±0,4

Радіальні артерії			
Систоло-діастолічне відношення (S/D)	3,4±1,09*	2,7±0,8	2,1±0,7
Індекс резистентності (IR)	0,61±0,02*#	0,73±0,04	0,79±0,06
Пульсаційний індекс (PI)	1,46±0,6	1,52±0,2	1,38±0,3

Примітка. * - різниця відносно показника контрольної групи достовірна ($p < 0,05$);

- різниця відносно показника 2 групи достовірна ($p < 0,05$)

9.2 Дослідження цитотоксичності природних кілерів

Певна роль у неефективності ЕКЗ відводиться природним кілерам (НК) [174]. Рецептори природних кілерів контролюють їх активність шляхом балансу сигналіngu між активуючими і інгібуючими рецепторами, так званими KIR рецепторами. Цей баланс порушується при відторгненні плода організмом матері, спонтанних абортах та неплідді [248]. Підвищення цитотоксичності природних кілерів є незалежним фактором ризику при неплідді і не асоціюється з віком, тривалістю непліддя, депресією, лікуванням гіперпролактинемії або ендометріозу [231].

НК-лімфоцити (природні кілери) – це «ключові клітини вагітності» людини. Під час кожного менструального циклу вони формують рецептивний ендометрій, до функцій якого належать розпізнавання ембріона, його селекція та ініціація процесів імплантації та інвазії. Фактично, це перевірка ембріона щодо генетичної нормальності та «якості», при якій система ендометрій-НКлімфоцити «дозволяє» імплантацію (або не «дозволяє», у випадках невідповідності ембріона імунним критеріям чи власної імунної некомпетентності).

Завданнями імунної системи для нормального настання та перебігу вагітності є збалансування всіх факторів та компенсування невідповідностей, що можуть стати перешкодою фізіологічному перебігу імплантації та

плацентації. Дослідниками показано, що підвищений рівень НК-цитотоксичності несприятливий для настання вагітності і застосування ДРТ-технологій [167].

Дослідження НК-цитотоксичності (табл. 9.3), незалежного маркера безпліддя, виявило нормальні показники у 62,3 проти 79,1 % у жінок з вираженими психоемоційними порушеннями та без них відповідно ($p < 0,05$, рис.9.1). При цьому серед жінок з психосоматичними порушеннями спостерігались суттєво вищі рівні НК-цитотоксичності (рис. 9.1, 9.2).

Таблиця 9.3

Результати дослідження НК-цитотоксичності

Показник	1, n = 61	2, n= 32
Підвищення НК-цитотоксичності	23 (37,7)*	7 (21,9)
НК лізис 1:10 >30 %	8 (13,1)	2 (6,3)
НК лізис 1:20 >40 %	11 (18,0)	4 (12,5)
Підвищені обидва показники	4 (6,5)	1 (3,1)

Примітка. * - різниця відносно показника 2 групи достовірна ($p < 0,05$)

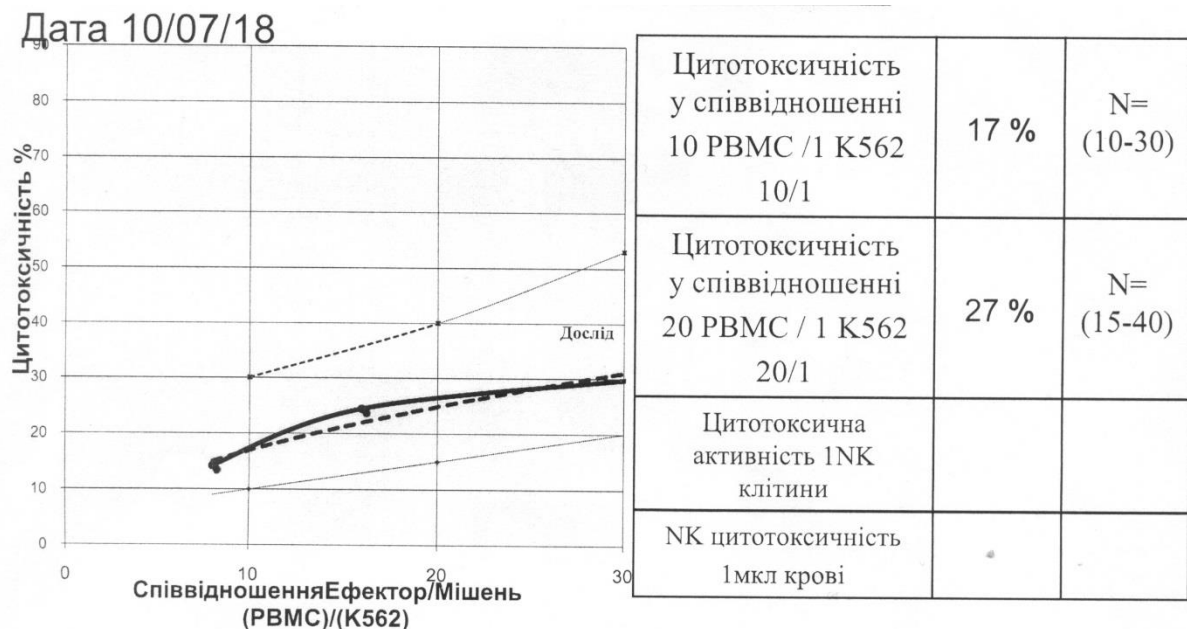


Рисунок 9.1 - Протокол аналізу НК цитотоксичності. Пацієнтка групи 2. НК цитотоксичність у нормі

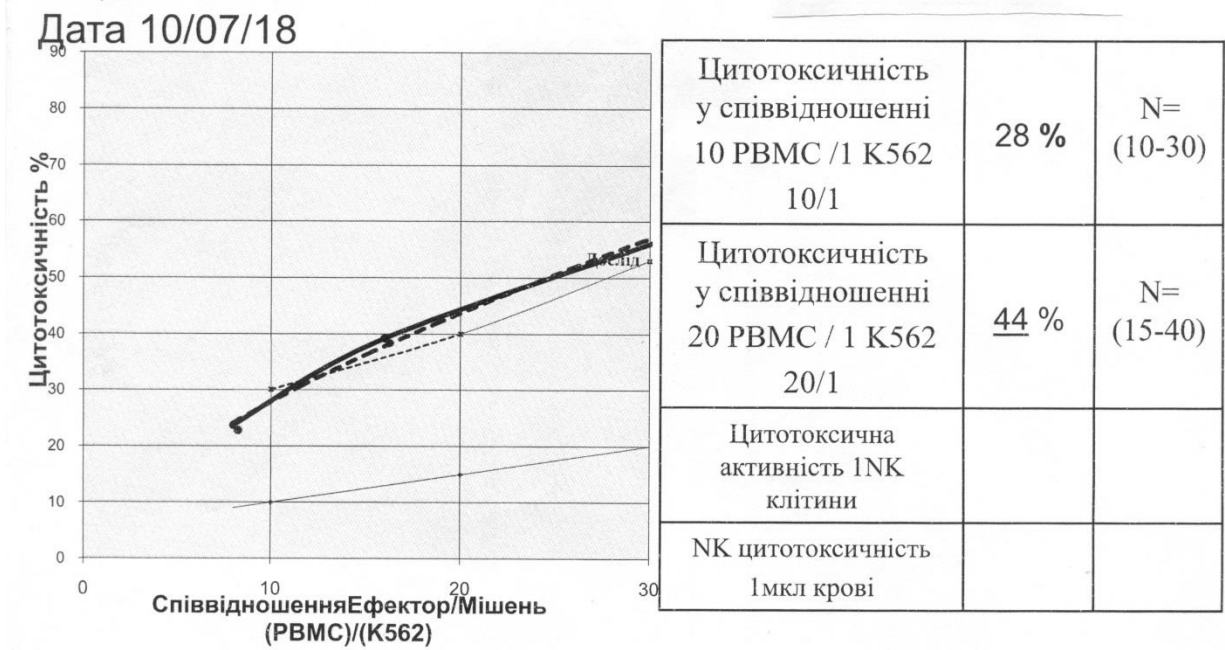


Рисунок 9.2 - Протокол аналізу NK цитотоксичності. Пацієнтка групи 2
Підвищення NK цитотоксичності за показником NK лізис 1:20

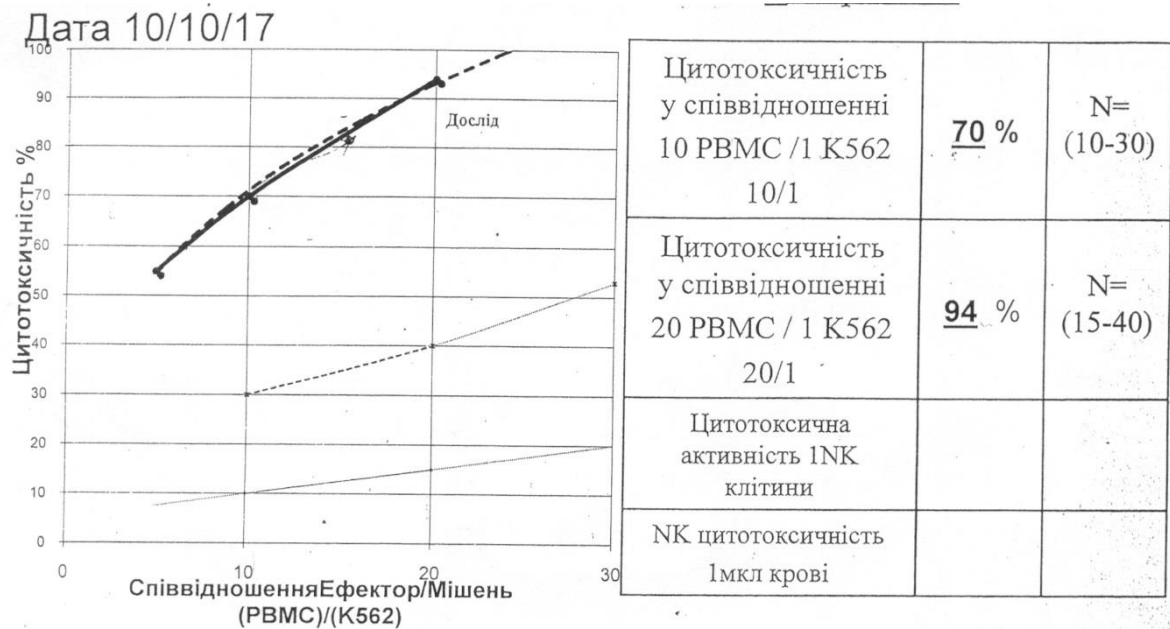


Рисунок 9.3 - Протокол аналізу NK цитотоксичності. Пацієнтка групи 1.
Значне підвищення NK цитотоксичності за показниками NK лізис 1:10 та NK лізис 1:20

9.3 Морфофункціональні особливості ендометрія

9.3.1 Гістологічне дослідження ендометрію

При гістологічному дослідженні зразків ендометрія встановлено, що у 23 (39,3 %) пацієток ендометрій за критеріями R.W. Noyes не відповідав фазі і дню МЦ. Ця невідповідність у 20 (32,8 %) випадків проявилась відставанням морфофункціонального розвитку: у 12 (19,7 %) жінок ендометрій на 21-й день МЦ був у фазі проліферації (рис. 9.4), у 8 (13,1 %) - ранньої секреції (рис. 9.5). У 3 (4,9 %) зразках діагностовано прискорення функціональної активності ендометрія, що призводить до передчасного секреторного перетворення – ендометрій був у фазі пізньої секреції (рис. 9.6). У 147 (63,1 %) жінок ендометрій за вищевказаними критеріями відповідав середній секреторній фазі і 21-ому дню МЦ (рис. 9.7).

Таблиця 9.4

Відповідність ендометрія дню і фазі МЦ, абс.ч. (%)

Показник	Підгрупа 1, n=61	Підгрупа 2, n=32
Не відповідав фазі і дню МЦ	23 (39,3)*	4 (12,5)
У фазі проліферації	12 (19,7)*	1 (3,1)
У фазі ранньої секреції	8 (13,1)*	3 (9,4)
У фазі пізньої секреції	3 (4,9)	-

Примітка. * - різниця відносно показника 2 групи достовірна ($p < 0,05$)

У 6 (9,8 %) пацієток з підгрупи 1 при гістологічному дослідженні виявлено гіперпластичні процеси ендометрія (рис. 9.8).

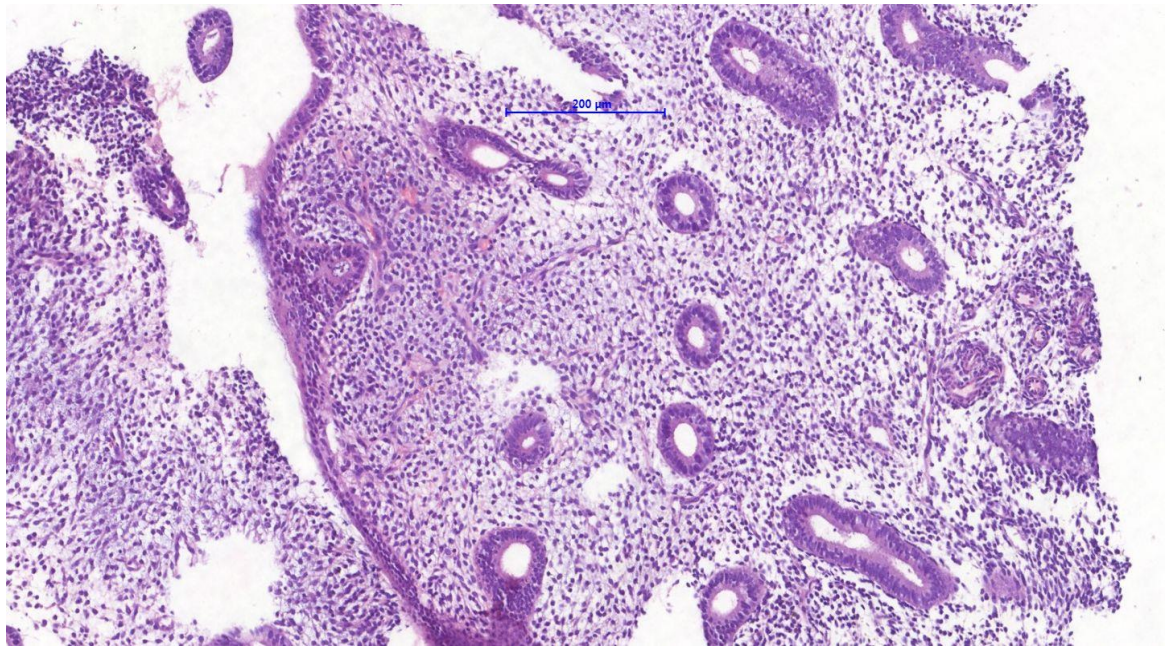


Рисунок 9.4. Пацієнтка підгрупи 1. Ендометрій з ознаками порушення фази проліферації внаслідок порушення відторгнення у попередньому циклі. Забарвлення гематоксилін та еозин. Зб.100.

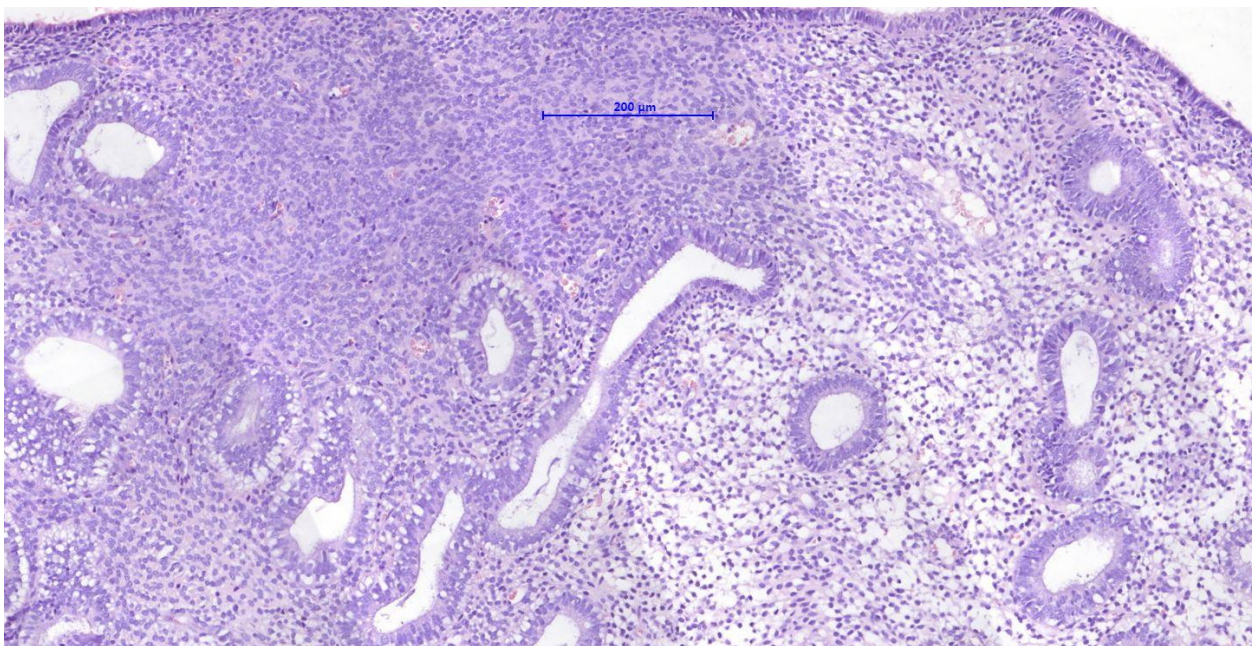


Рисунок 9.5. Пацієнтка підгрупи 1. Ендометрій у фазі ранньої секреції (17-18 день за критеріями Noyes). В ендометріальній стромі наявна помірна вогнищева лімфогістіоцитарна інфільтрація. Підозра на хронічний ендометрит. Забарвлення гематоксилін та еозин. Зб.100.

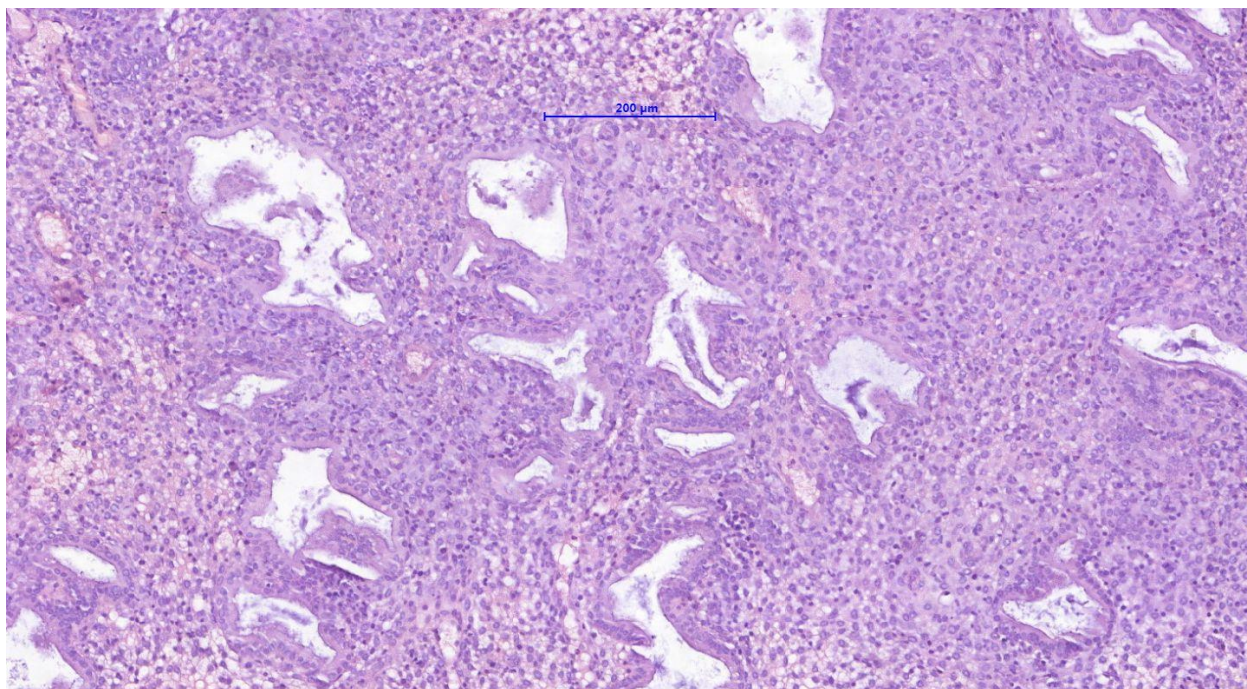


Рисунок 9.6. Пацієнтка підгрупи 1. Ендометрій у фазі пізньої секреції (25 день за критеріями Noyes). Забарвлення гематоксилін та еозин. Зб.100.

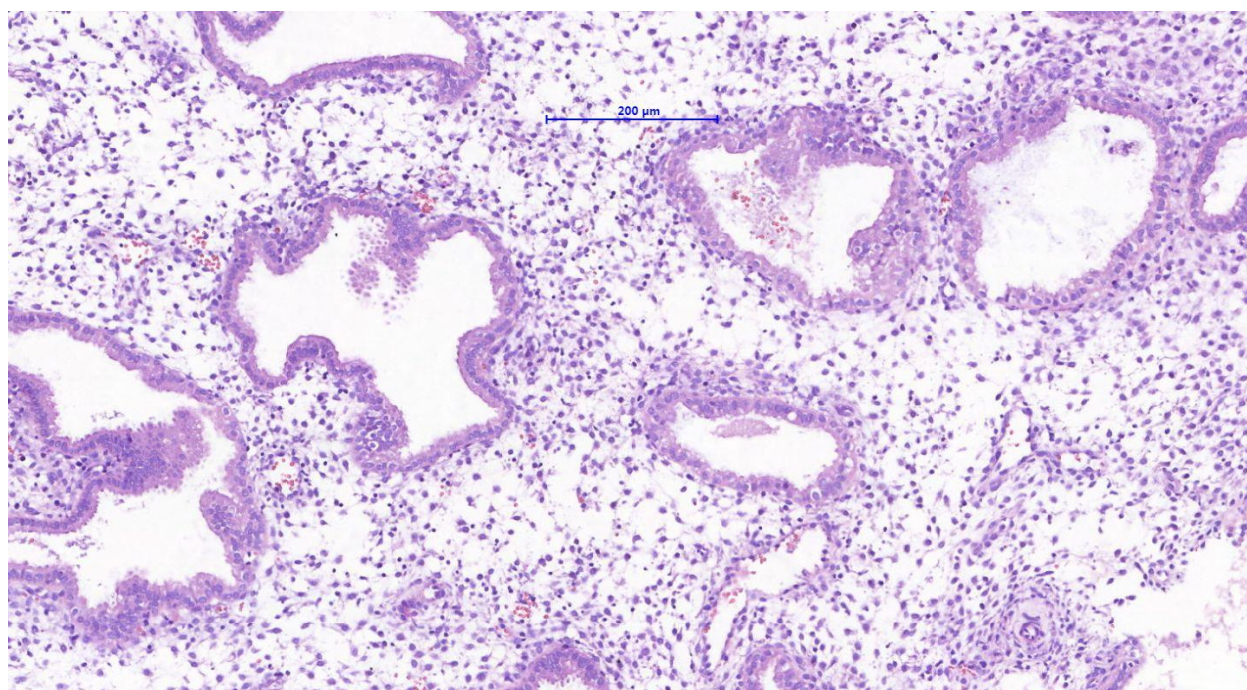


Рисунок 9.7. Пацієнтка підгрупи 2. Ендометрій у фазі середньої секреції (20-21 день за критеріями Noyes). Забарвлення гематоксилін та еозин. Зб.100.

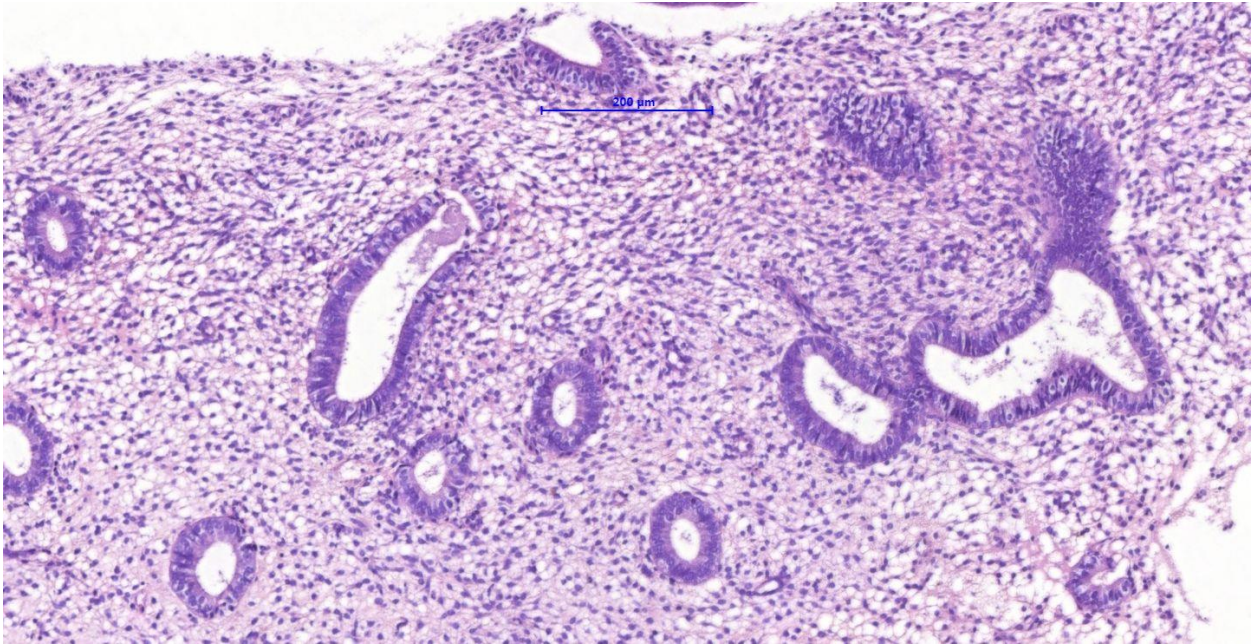


Рисунок 9.8. Пацієнтка підгрупи 1. Гіперплазія ендометрію без атипії. Забарвлення гематоксилін та еозин. Зб.100.

9.3.2 Імуногістохімічне дослідження експресії маркера плазматичних клітин – сіндекану-1 (CD138)

Хронічний ендометрит (ХЕ) посідає важливе місце в структурі захворювань жіночої статеві сфери та є найпоширенішою причиною невдалої імплантації в жінок із безпліддям [35, 60, 282].

Хронічний ендометрит може бути причиною порушення менструального циклу, безпліддя, невдалих спроб ЕКЗ, невиношування вагітності, ускладнень перебігу вагітності та пологів [166, 204]. За даними деяких дослідників жінки з ХЕ становлять біля 80 % серед жінок репродуктивного віку. У 60 % жінок з ХЕ діагностується безпліддя: у 25 % - первинне, в 35% - вторинне, з невдалими спробами ЕКЗ і перенесення ембріонів в анамнезі у 60 % з них [17, 95]. Дослідження останніх років

показали, що на тлі хронічного ендометриту відбуваються зміни локального імунітету.

Максимальна частота ХЕ (97,6%) припадає на віковий інтервал 26-35 років, найбільш важливий в реалізації репродуктивної функції [132].

Виявлення плазматичних клітин в стромі ендометрія, на думку багатьох морфологів, є обов'язковим критерієм для постановки діагнозу ХЕ, для чого використовували імуногістохімічний метод з визначенням експресії маркера плазматичних клітин – сіндекан-1 – CD138. Цей маркер є поверхневим глікопротеїдом на плазматичних клітинах і відіграє роль рецептора для зв'язування клітин із інтерстиціальним колагеном, фібронектином [166].

Морфофункціональною особливістю ендометрію при ХЕ, є мозаїчність будови слизової оболонки матки з чергуванням вогнищ фіброзу, атрофії і поліпозу, вираженою експресією естрогенових рецепторів (ЕР) і зниження або відсутність експресії до прогестеронові рецепторів (ПР).

Імуногістохімічними дослідженнями (рис. 9.9, 9.10) підтверджено наявність ХЕ у 20 (32,8 %) безплідних жінок з вираженими психоемоційними розладами проти 5 (15,6 %) жінок без таких розладів ($p < 0,05$). У деяких зразках серед ендометріальної стромі відсутні позитивно забарвлені плазматичні клітини, визначається позитивне забарвлення міжепітеліальних проміжків в ендометріальних залозах (рис. 9.11-9.13), що не дає підстав для встановлення діагнозу ХЕ. У жінок підгрупи О1 спостерігалась більша кількість імунопозитивних клітин до сіндекану-1 $15,7 \pm 0,94$ проти $10,82 \pm 0,92$ ‰, $p < 0,05$).

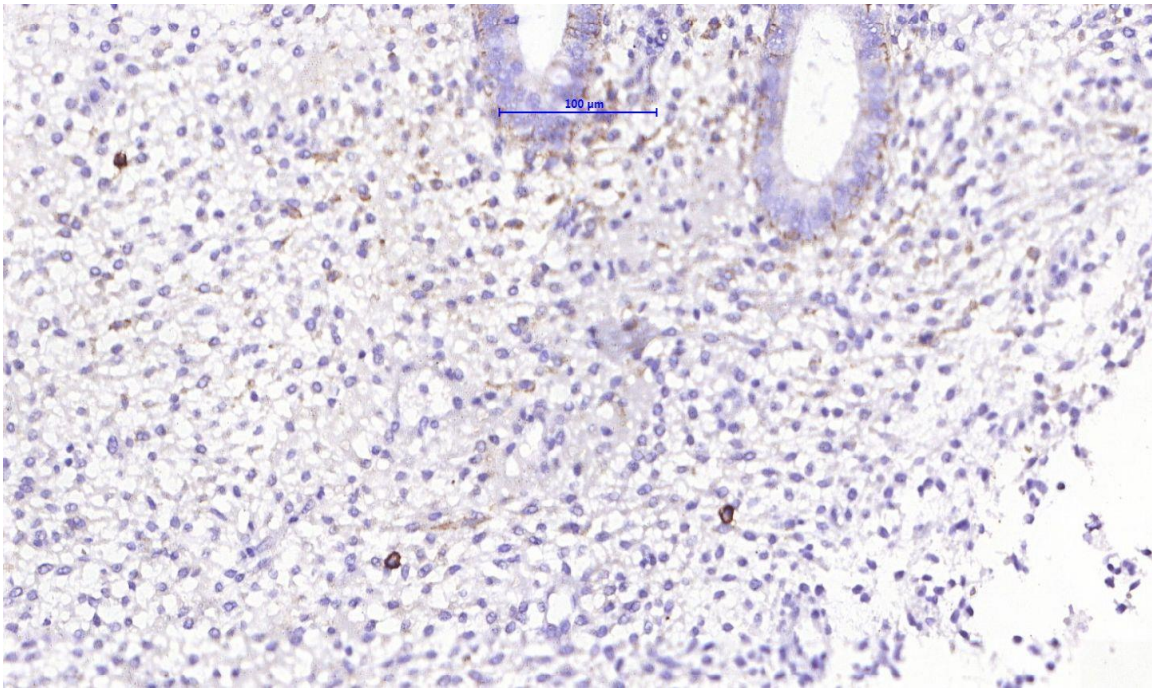


Рисунок 9.9. Пацієнтка підгрупи O2. Імуногістохімічне дослідження з використанням МАТ до CD138. Серед ендометріальної стромі присутні позитивно забарвлені плазматичні клітини. Зб.200.

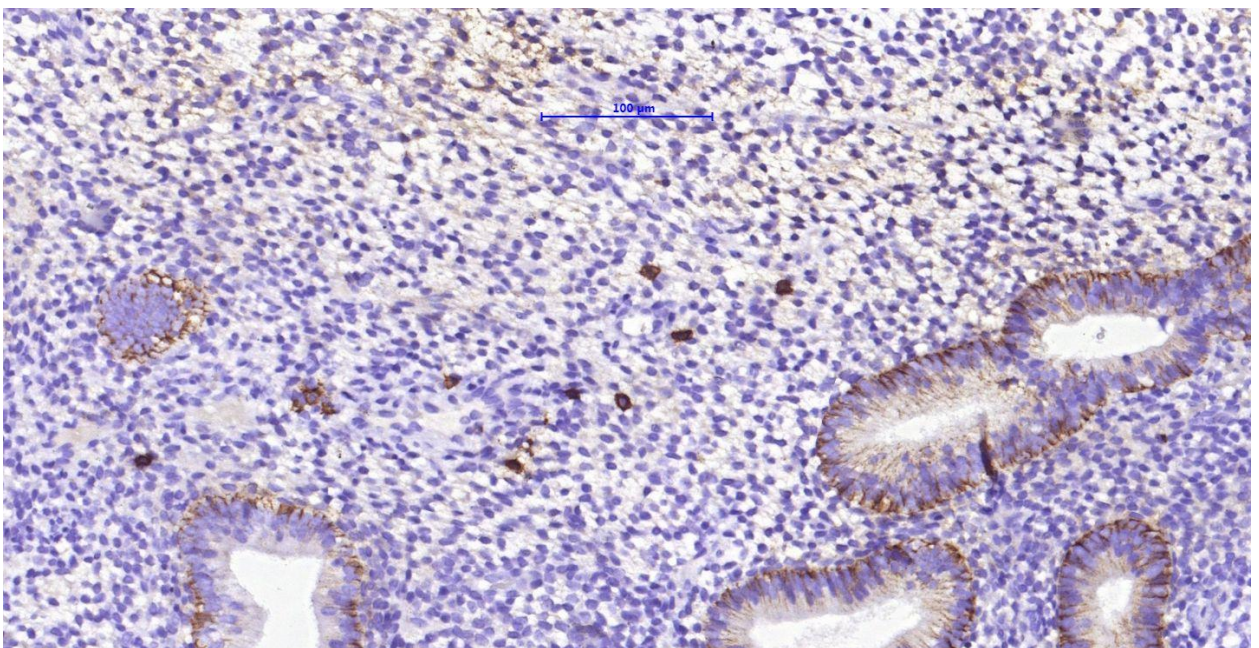


Рисунок 9.10. Пацієнтка підгрупи O1. Імуногістохімічне дослідження з використанням МАТ до CD138. Серед ендометріальної стромі присутні множинні позитивно забарвлені плазматичні клітини. Зб.200.

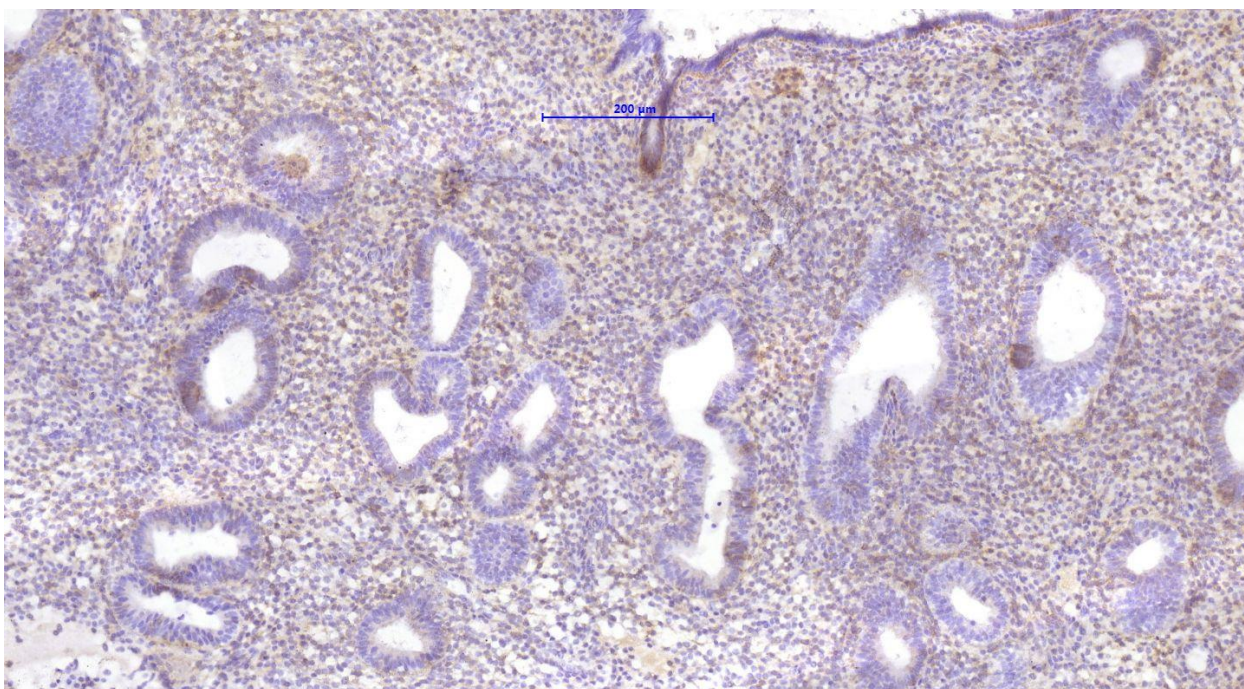


Рисунок 9.11. Пацієнтка підгрупи O1. Імуногістохімічне дослідження з використанням МАТ до CD138. Серед ендометріальної стромі відсутні позитивно забарвлені плазматичні клітини, визначається позитивне забарвлення міжепітеліальних проміжків в ендометріальних залозах. Зб.100.

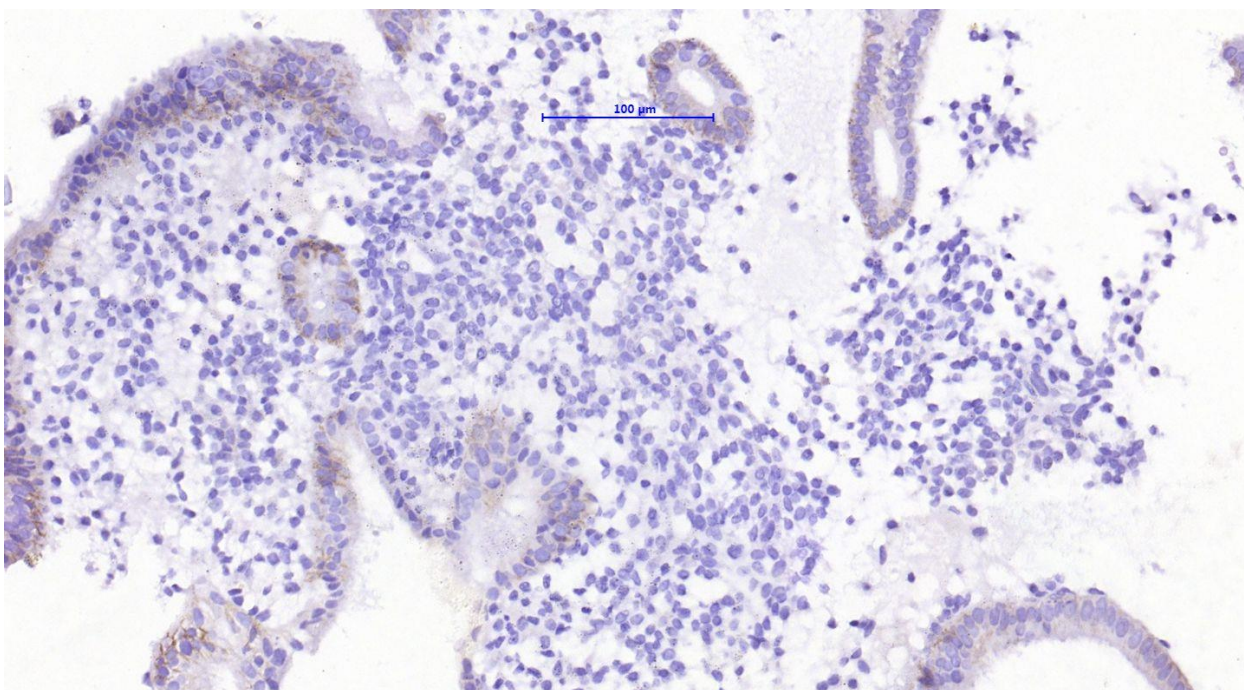


Рисунок 9.12. Пацієнтка підгрупи O2. Імуногістохімічне дослідження з використанням МАТ до CD138. Серед ендометріальної стромі відсутні позитивно забарвлені плазматичні клітини, визначається позитивне забарвлення міжепітеліальних проміжків в ендометріальних залозах. Зб.200.

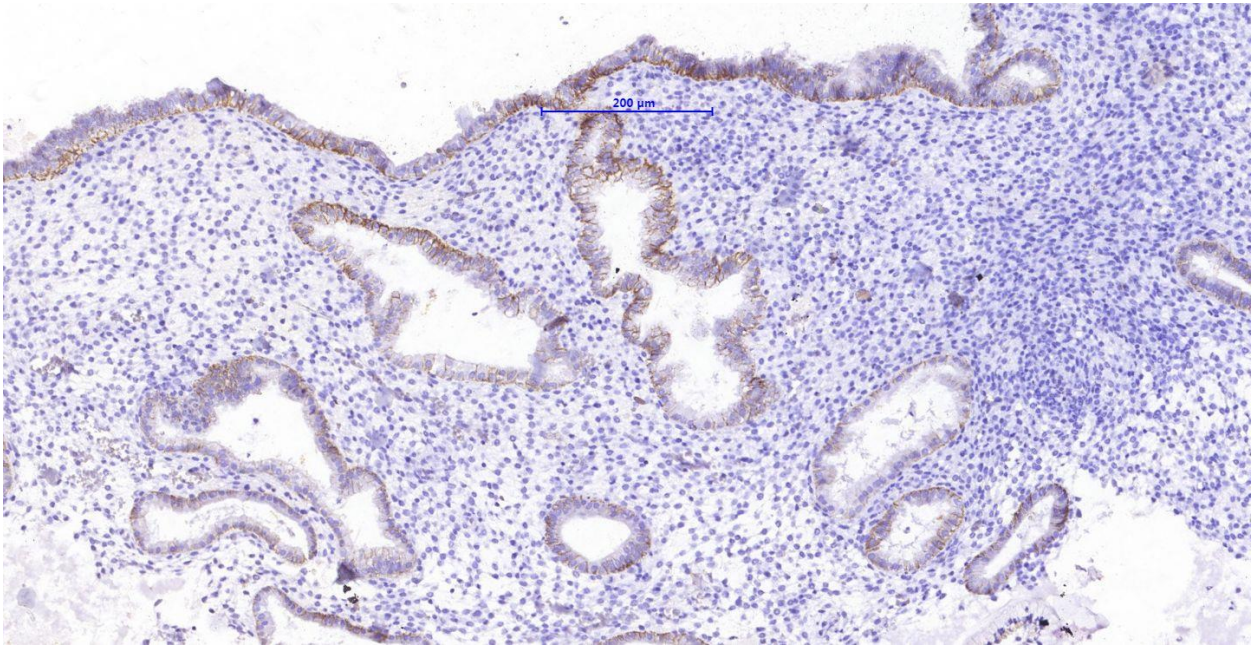


Рисунок 9.13. Пацієнтка підгрупи O2. Імуногістохімічне дослідження з використанням МАТ до CD138. Серед ендометріальної стромати відсутні позитивно забарвлені плазматичні клітини, визначається позитивне забарвлення міжепітеліальних проміжків в ендометріальних залозах. Зб.100.

9.3.3 Стан рецепторів до статевих гормонів в ендометрії жінок з ТПБ запального генезу в період вікна імплантації

Ендометрій є органом-мішенню для статевих гормонів через присутність в ньому специфічних рецепторів. Функціональна повноцінність і адекватне дозрівання ендометрія здійснюється за допомогою рецепторів клітин ендометрія і є важливою умовою для настання вагітності.

Експресія рецепторів до стероїдних гормонів в клітинах залоз і стромати ендометрія в різні стадії проліферації і секреції при нормальному менструальному циклі різна. Рання фаза проліферації залозистого епітелію характеризується помірною експресією рецепторів до естрогенів і прогестерону. У середню і пізню фази проліферації спостерігається виражена максимальна експресія цих рецепторів. На 5-8 день, після преовуляторного

піку секреції ЛГ, спостерігається повторне підвищення рівня естрогенів в крові, але під впливом прогестерону зміст ЕР в тканини ендометрія знижується. Рання і середня стадії секреції характеризується різким зниженням експресії рецепторів до естрогенів і більш тривалим зниженням експресії до прогестерону. У пізню фазу секреції експресія рецепторів до естрогену і прогестерону знижується. В стромі спостерігається інша картина. У ранню і середню фази проліферації експресія рецепторів до естрогенів збільшується, а потім поступово знижується до пізньої фази секреції. Експресія ПР має два типи максимальних значень: в пізній фазі проліферації і середній фазі секреції.

У пацієнок з ТПБ спостерігається порушення стероїдної рецептивності в ендометрії в період вікна імплантації, що є важливим фактором порушення фертильності (табл. 9.5).

Таблиця 9.5

Імунореактивність стероїдних рецепторів в ендометрії в період вікна імплантації, ум.од.

IRS		Група		
		O2	O1	Контроль
естрогенів	залози	70,68±7,14*	86,06±5,25*	42,73±0,92
	строма	67,31±5,06#	95,52±4,44*	65,43±1,86
прогестерону	залози	125,41±8,13*	131,38±4,90*	85,50±2,14
	строма	106,86±6,99*	103,12±3,61*	155,96±2,31

Примітка. * - різниця відносно показника контрольної групи достовірна ($p < 0,05$);

- різниця відносно показника O2 групи достовірна ($p < 0,05$)

Відмічається підвищена експресія стероїдних рецепторів естрогенів- α (рис. 9.14 – 9.17) в залозах, порівняно з контрольними показниками. Експресія прогестеронових рецепторів (рис. 9.18 – 9.22) в ендометрії суттєво знижена, що може відобразити центральні ланки порушення фертильності.

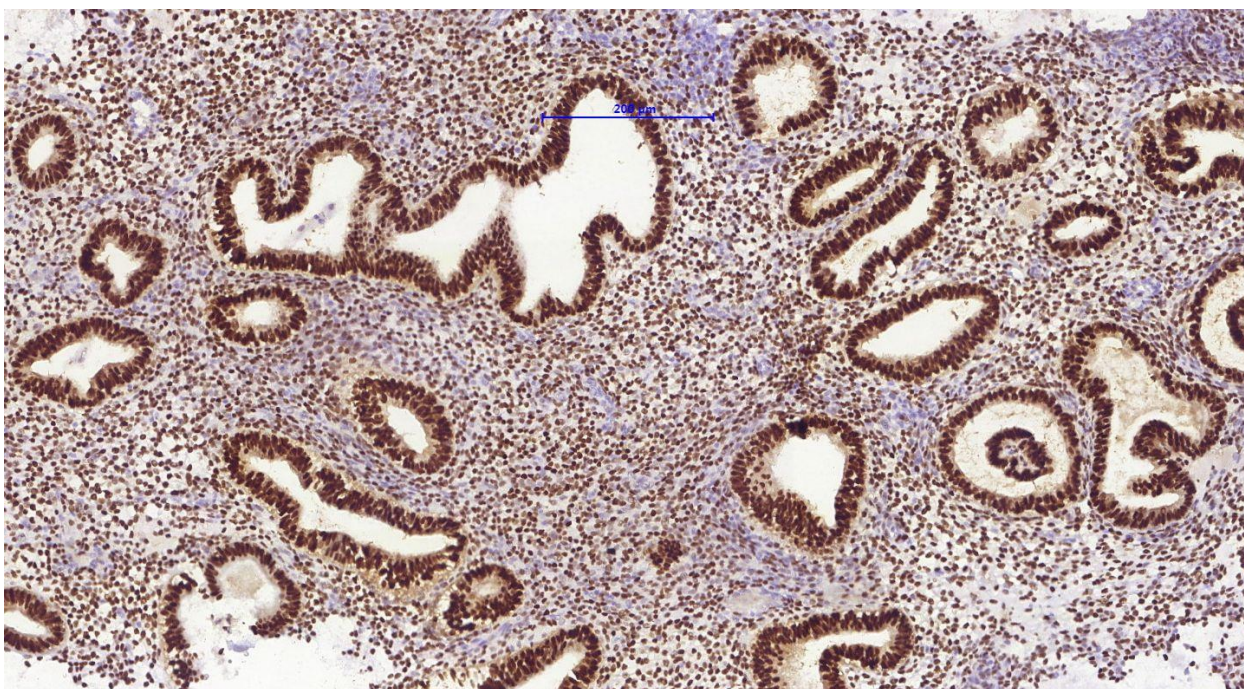


Рисунок 9.14. Пацієнтка підгрупи O1. Імуногістохімічне дослідження з використанням МАТ до рецепторів естрогену: позитивна реакція високої інтенсивності у 100% клітин залоз; позитивна реакція високої інтенсивності у 90% клітин строми. Зб.100.

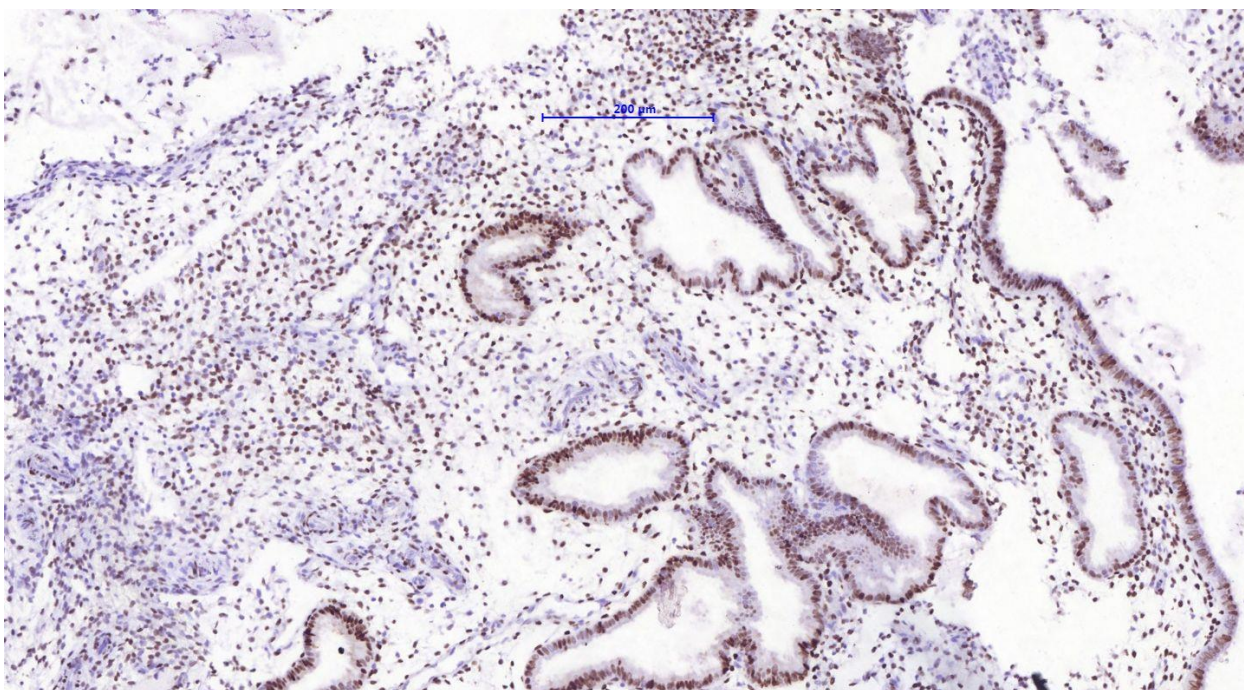


Рисунок 9.15. Пацієнтка підгрупи O1. Імуногістохімічне дослідження з використанням МАТ до рецепторів естрогену: позитивна реакція помірної інтенсивності у 80% клітин залоз; позитивна помірної інтенсивності у 90% клітин строми. Зб.100.

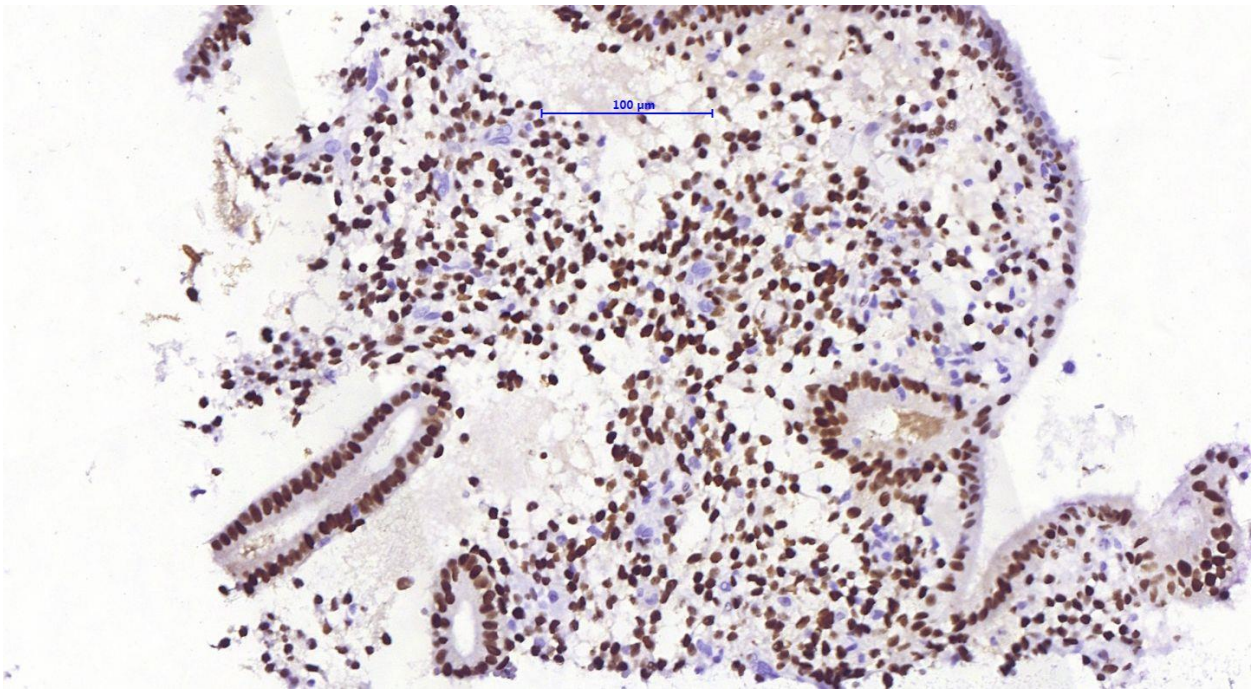


Рисунок 9.16. Пацієнтка підгрупи O2. Імуногістохімічне дослідження з використанням МАТ до рецепторів естрогену: позитивна реакція високої інтенсивності у 100% клітин залоз; позитивна помірної інтенсивності у 95% клітин стромы. Зб.200.

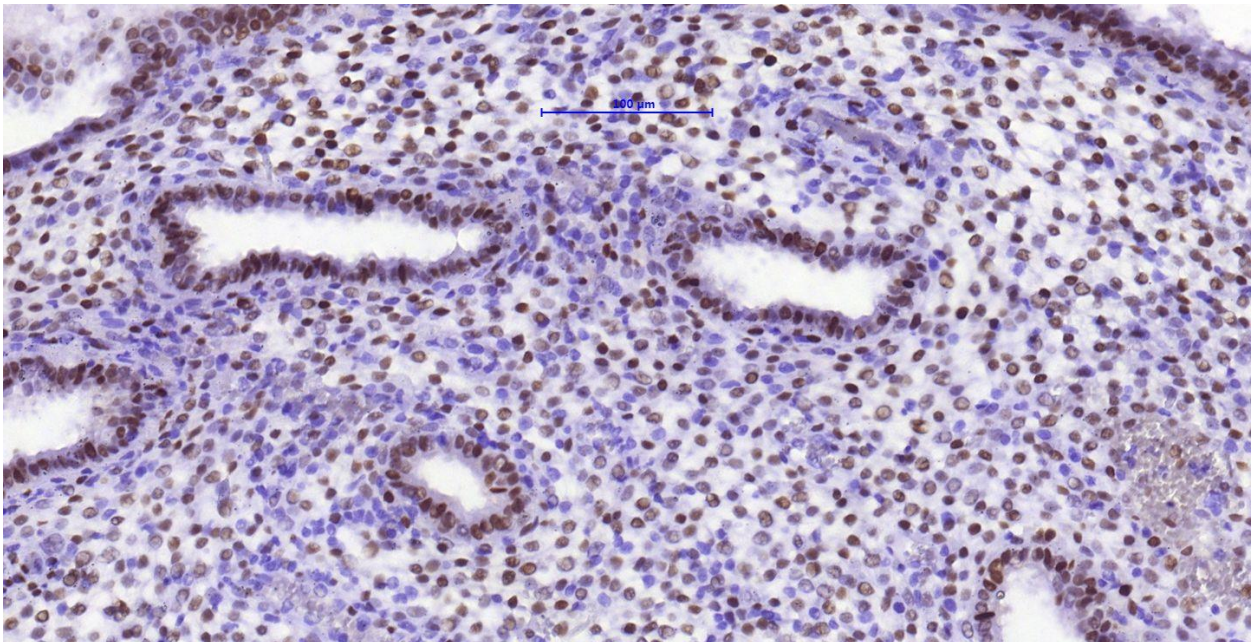


Рисунок 9.17. Пацієнтка підгрупи O1. Імуногістохімічне дослідження з використанням МАТ до рецепторів естрогену: позитивна реакція помірної інтенсивності у 90% клітин залоз; позитивна помірної інтенсивності у 60% клітин стромы. Зб.200.

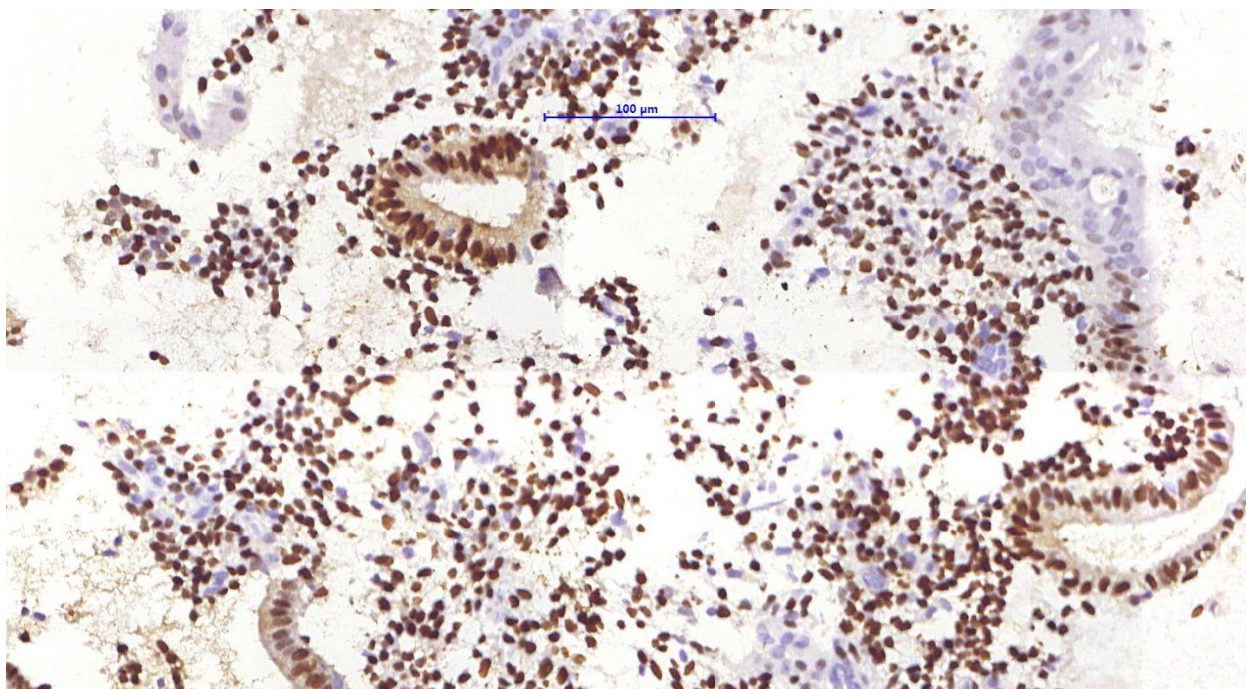


Рисунок 9.18. Пацієнтка підгрупи O2. Імуногістохімічне дослідження з використанням МАТ до рецепторів прогестерону: позитивна реакція помірної інтенсивності у 90% клітин залоз; позитивна високої інтенсивності у 90% клітин строми. Зб.200.

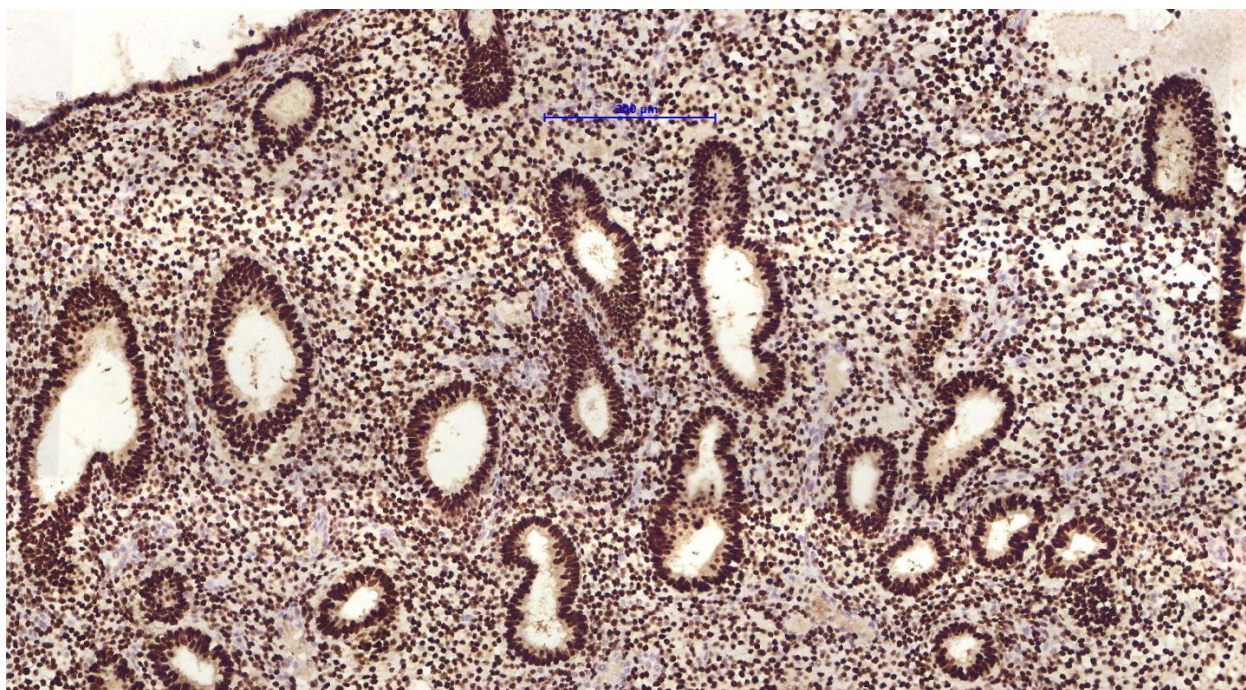


Рисунок 9.20. Пацієнтка підгрупи O2. Імуногістохімічне дослідження з використанням МАТ до рецепторів прогестерону: позитивна реакція високої інтенсивності у 100% клітин залоз, позитивна реакція високої інтенсивності у 100% клітин строми. Зб.100.

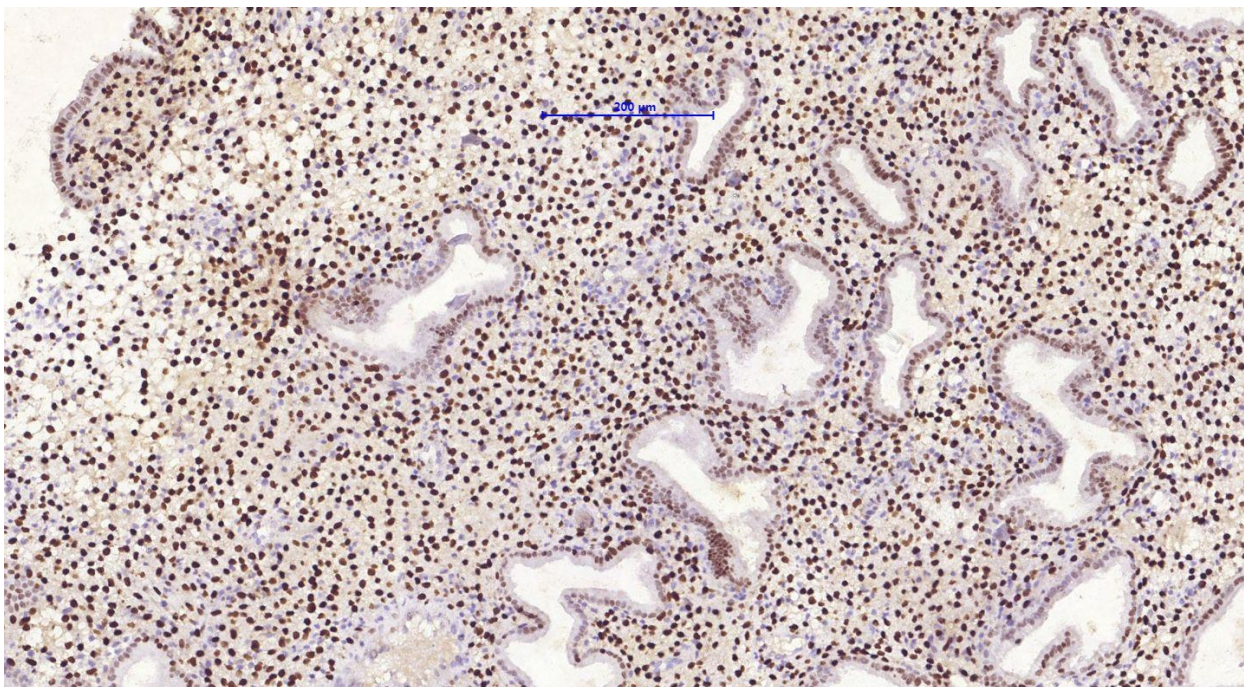


Рисунок 9.21. Пацієнтка підгрупи O1. Імуногістохімічне дослідження з використанням МАТ до рецепторів прогестерону: позитивна реакція помірної інтенсивності у 90% клітин залоз; позитивна помірної інтенсивності у 95% клітин стромы. Зб.100.

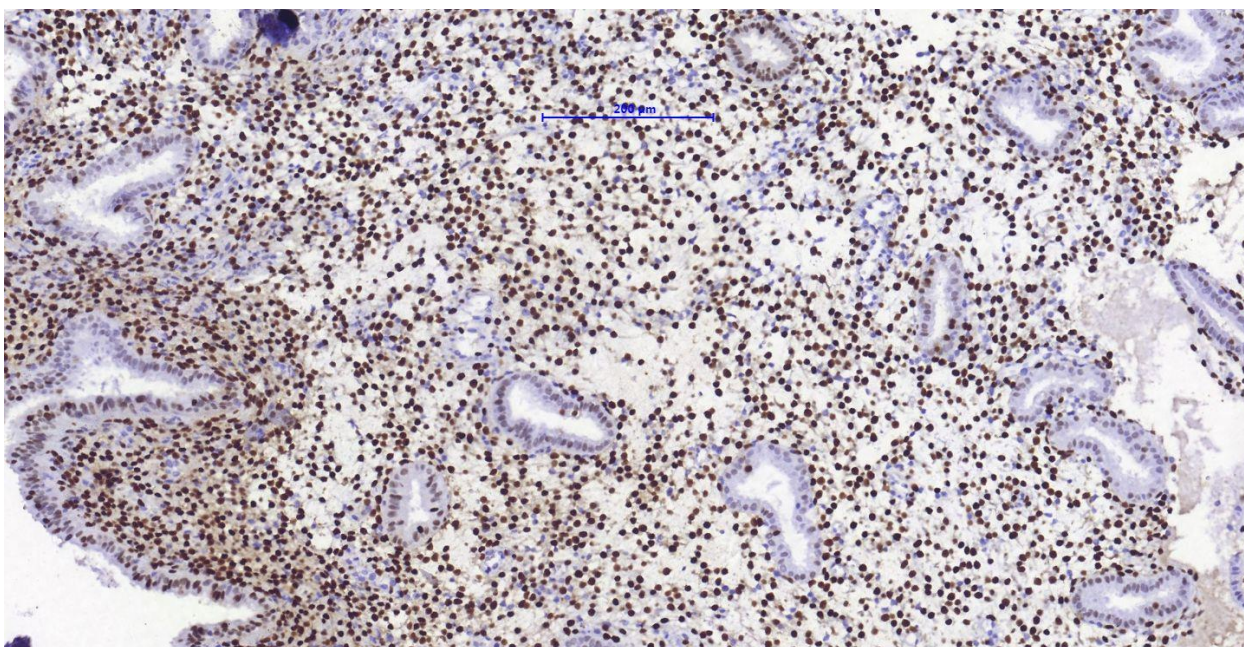


Рисунок 9.22. Пацієнтка підгрупи O1. Імуногістохімічне дослідження з використанням МАТ до рецепторів прогестерону: позитивна реакція слабкої інтенсивності у 30% клітин залоз; позитивна помірної інтенсивності у 80% клітин стромы. Зб.100.

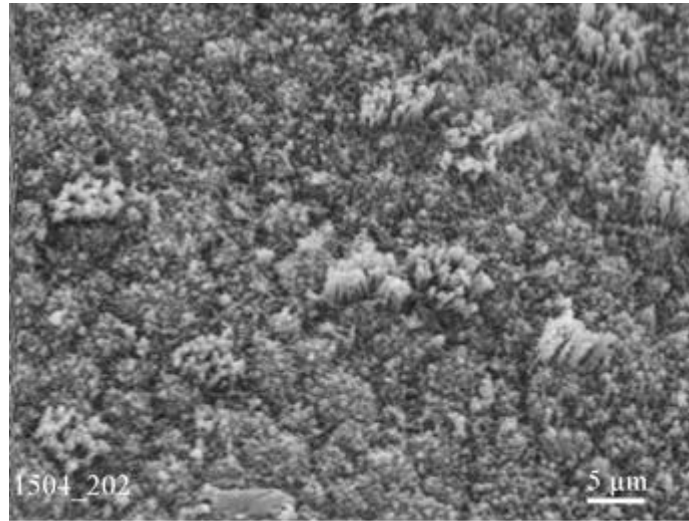
9.3.4 Особливості ендометріальних піноподій в період вікна імплантації у жінок з безпліддям

Активізація вікна імплантації (періоду, протягом якого ендометрій залишається рецептивним для нідації ембріона) в ендометрії характеризується значними ультраструктурними змінами ендометріальних епітеліальних клітин. Сканування електронним мікроскопом (СЕМ) поверхневого епітелію демонструє появу розвинених ектоплазматичних протрузій ендометріальних епітеліальних клітин (піноподій) в короткий часовий період вікна імплантації. Саме піноподії вступають в контакт з трофобластичною поверхнею бластоцисти, тобто їх наявність, вираженість та особливості можуть бути морфологічними маркерами потенційної імплантації в ендометрії.

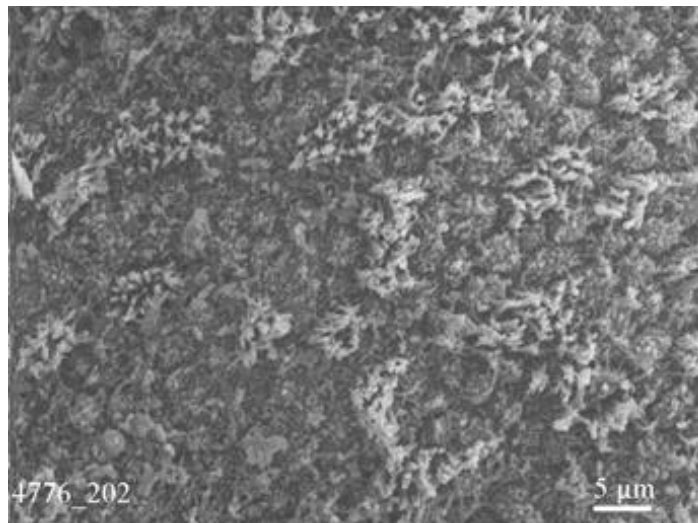
Вивчення ендометріальних піноподій було проведено у 40 жінок основної групи (ОГ): підгрупа О1 – 20 жінок з вираженими психоемоційними змінами і підгрупа О2 - 20 жінок без виражених психоемоційних змін. Контролем слугували 10 зразків ендометрія від жінок групи контрольної групи (КГ): умовно соматично та гінекологічно здорові жінки, що обстежувались у програмі сурогатного материнства і мали в анамнезі вагітності, що закінчилися пологамі. Забір матеріалу виконувався методом пайпель-біопсії у середній лютеїновій фазі циклу замісної гормональної терапії. Усім жінкам проводилася подвійна біопсія в лютеїновій фазі: в основній групі на П+6 та П+8 день (6 та 8-й день після призначення прогестерону відповідно), у контрольній групі на ЛГ+6 та ЛГ+8 (20-22 день МЦ).

У нашому дослідженні при проведенні СЕМ на шостий день призначення прогестерону (П+6) у 25 (62,5 %) пацієток ОГ була картина «до початку розвитку» — пінопоїдальні структури не визначались (рис. 9.23): 14 (70,0 %) та 11 (55,0 %) пацієток підгрупи О1 та О2 відповідно. У

жінок КГ біоптатів з відсутністю ознак росту піноподій на ЛГ+6 день не виявлено.



а) Пацієнтка Л. Підгрупа О1. Відсутність ознак формування піноподій



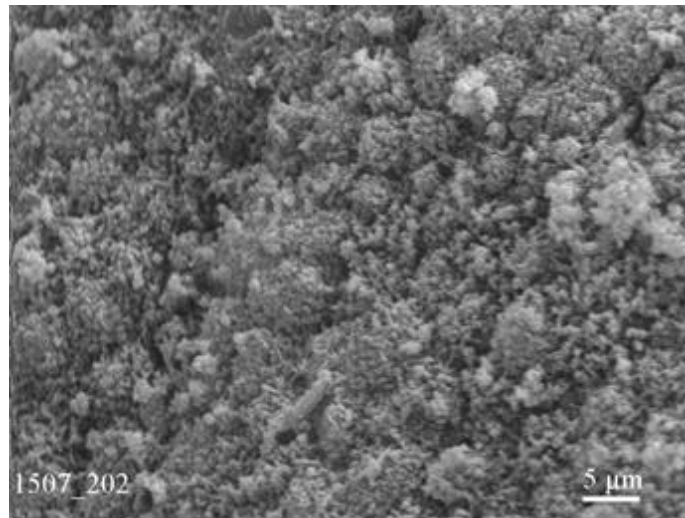
б) Пацієнтка О. Підгрупа О1. Картина «до початку росту піноподій».

Рисунок 9.23. Скануюча електронна мікроскопія, збільшення 2000.
День П+6

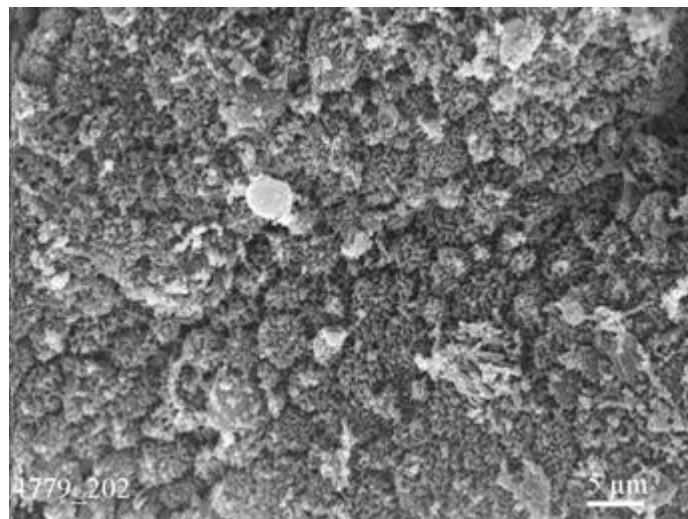
Картина «до початку росту» та мізерні піноподії навколо устя залоз спостерігались у 2 (5,0 %) пацієток ОГ (обидві з підгрупи О2 – 10,0 %) та в 1 (10,0 %) - жінок КГ. Рясні піноподії, що розвиваються, відмічено у 7 (17,5 %) зразків ОГ: 2 (10,0 %) та 5 (25,0 %) пацієток підгрупи О1 та О2 відповідно, та у 7 (70,0 %) пацієток КГ ($p < 0,05$). Піноподії, що

розвиваються, та поодинокі розвинені виявлено у 4 (10,0 %) біоптатах ОГ, по 2 (10,0 %) в підгрупах O1 та O2. Ділянки відсутності піноподій при наявності піноподіальних структур виявлялись у 6 (15,0 %) пацієток ОГ та у 1 (10,0 %) пацієтки КГ.

На восьмий день призначення прогестерону (П+8) піноподії були відсутні у 8 (20,0 %) пацієток основної групи: 5 (25,0 %) та 3 (15,0 %) пацієток підгрупи O1 та O2 відповідно (рис. 9.24).



а) Пацієнтка Л. Підгрупа O1. Відсутність ознак формування та росту піноподій.



б) Пацієнтка О. Підгрупа O1. Відсутність ознак формування та росту піноподій.

Рисунок 9.24. Скануюча електронна мікроскопія, збільшення 2000. День П+8

Біоптатів пацієток КГ з відсутністю піноподіальних структур на ЛГ+8 день не виявлено. При чому розвинуті піноподії відмічені у 90,0 % зразків КГ та лише 25 % - ОГ (табл. 9.6), тобто у переважної більшості пацієток ОГ спостерігались піноподії що розвиваються (75,0 %), а у 15,0 % навіть такі, що регресують.

Таблиця 9.6

**Особливості піноподій в ендометрії жінок обстежених жінок П+8
день, абс.ч. (%)**

Показник	ОГ, n=40	Підгрупа О1, n=20	Підгрупа О2, n=20	Контрольна група,n=10
Ділянки відсутності	20 (50,0)	12 (60,0)	8 (40,0)	-
Такі, що розвиваються	30 (75,0)*	14 (70,0)*	16 (80,0) *	1 (10,00-)
Розвинуті	10 (25,0) *	2 (4,0) *	8 (16,0) *	9 (90,00-)
Такі, що регресують	6 (15,00)	4 (20,0)	2 (10,0)	-
Дрібних розмірів	29 (72,5)	17 (85,0) *#	12 (60,0) *	-
Середніх розмірів	25 (62,5) *	13 (65,0) *	12 (60,0) *	3 (30,00-)
Великих розмірів	14 (35,0) *	4 (20,0) *#	10 (50,0)	7 (70,00)
Різні розміри	27(67,5)	15 (75,0)	13 (65,0)	-
Різна форма	26 (65,0)	15 (75,0)	11 (55,0)	-

Примітка. * - різниця відносно показника контрольної групи достовірна ($p < 0,05$);

- різниця відносно показника підгрупи О2 достовірна ($p < 0,05$)

У більшості зразків (70,0 %) пацієток КГ виявлені піноподії великих розмірів (рис. 9.25), дрібні – взагалі не спостерігались, тоді як у зразках жінок ОГ переважали дрібні (72,5 % спостережень) та середніх розмірів (62,6 %) піноподії. Більше ніж у половини біоптатів жінок ОГ одночасно відмічені піноподії різного розміру та форми, чого не спостерігалось у зразках

ендометрія жінок КГ. У ендометрії пацієток КГ спостерігалась незначна кількість мікроворсинок, тоді як у 75,0 % зразків пацієток ОК відмічена значна або помірна їх кількість: 80,0 % - у підгрупі О1 та 70,0 % - у підгрупі О2. Слід відмітити, що більш виражені порушення морфологічної структури ендометрію відмічені у підгрупі О1, при чому спостерігалась суттєва різниця у розмірах піноподій.

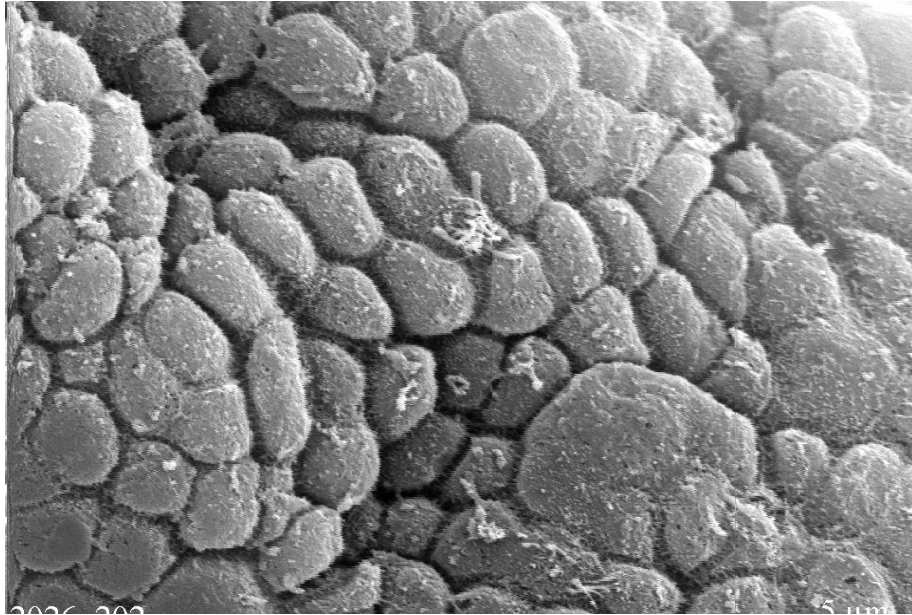


Рисунок 9.25. Скануюча електронна мікроскопія, збільшення 2000. Добре розвинені піноподії у пацієтки контрольної групи на ЛГ+8 день. Поодинокі мікроворсинки.

Таким чином, нами виявлені зміни формування піноподій у ендометрії пацієток з безпліддям, більш виражені у жінок з психо-емоційним дезадаптомом, що вказує на порушення рецептивності ендометрію у цих жінок, яке вимагає відповідної корекції до проведення циклу ЕКЗ.

9.4 Особливості вагінальної мікрофлори у жінок з безпліддям та психосоматичними порушеннями

Незважаючи на значні успіхи в діагностиці та лікуванні порушень репродуктивної функції, широке впровадження допоміжних репродуктивних технологій, проблема безплідності залишається однією з найважливіших у сучасній медицині. Пацієнти з діагнозом «безпліддя» піддаються істотному психологічному стресу під час процесів комплексного довготривалого обстеження, лікування та періоду очікування позитивного результату у вигляді довгоочікуваної вагітності. В переліку діагностичних обстежень у жінок з безпліддям одним з первинних методів є виявлення характеру порушення вагінальної мікрофлори.

Бактеріальний вагіноз (БВ) є найбільш поширеним захворюванням нижніх відділів статевих шляхів у вагітних і невагітних жінок репродуктивного віку [23].

У нормі вагінальна флора складається з аеробних та анаеробних бактерій, з домінуванням видів *Lactobacillus* (> 95% присутніх бактерій). Лактобактерії, як вважається, забезпечують захист від інфекції, зокрема, шляхом підтримання кислого рН піхви і забезпечення наявності перекису водню у середовищі статевого тракту. Бактеріальний вагіноз є полімікробним синдромом, що призводить до зниження концентрації лактобацил і збільшення числа патогенних бактерій, головним чином, анаеробних або мікроаерофільних. До них відносяться *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus species*, *Bacteroides* та фузіоподібні палички [148].

Відомо, що зміна вагінальної екосистеми у європейських жінок з превалюванням умовно-патогенної мікрофлори на фоні відсутності лактобактерій може призвести до відчутних проблем з їх здоров'ям. До найбільш небезпечних ускладнень бактеріального вагінозу відносять наступні:

- запальні захворювання органів малого таза: матки, труб, яєчників;

- післяопераційні ускладнення: запалення в порожнині матки та ін .;
- ускладнення вагітності: мимовільні викидні, передчасні пологи, гіпотрофія плода, хоріоамніоніт.

Найчастішими причинами бактеріального вагінозу є:

- ендокринні розлади;
- безсистемна антибактеріальна терапія;
- зміни стану імунітету;
- супутні / перенесені хвороби жіночих статевих органів запального походження;
- використання контрацептивів;
- часті спринцювання;
- діагностичні хірургічні втручання;
- дисбактеріоз кишечника, медикаментозні алергічні реакції.

БВ характеризується надзвичайною варіабельністю нозологій і, відповідно, різною тяжкістю перебігу супутніх чи опосередкованих гінекологічних або акушерських ускладнень, зумовлюючи найчастіше запальні процеси в органах тазу жінок будь-якого віку, інфікування (у випадку хірургічних втручань), безплідність і дострокові пологи у вагітних .

В теперішній час бактеріальний вагіноз вважають фактором ризику запалення придатків матки, жіночої безплідності, ускладнень вагітності, передчасних пологів [23].

Дослідження проводили на кафедрі акушерства, гінекології та репродуктології УДІР НМАПО імені П.Л. Шупика та в Клініці репродуктивних технологій УДІР НМАПО імені П.Л. Шупика. В дослідження було включено 233 пацієнтки з діагнозом безпліддя, яких розподілили в наступні групи: основна – 61пацієнтка з безпліддям на фоні виражених психосоматичних порушень;порівняння – 172 пацієнтки з безпліддям без виражених психосоматичних порушень.

Критеріями включення в дослідження були: вік пацієток в обох групах від 22 до 40 років, встановлений діагноз «Безпліддя», встановлені психосоматичні порушення різного ступеня вираженості.

Критерії виключення: наявність інфекцій, що передаються статевим шляхом, наявність інфекцій вірусної етіології (HSV, ВПЧ, CMV); важка екстрагенітальна патологія, вагітність.

Враховували також наявність скарг пацієток на свербіж, печію в ділянці зовнішніх статевих органів, наявність рясних рідких патологічних виділень із статевих шляхів з неприємним запахом, диспареунію.

Всім включеним у дослідження було проведено комплексне обстеження, яке передбачало збір анамнезу, оцінку скарг, клінічний огляд, огляд в дзеркалах, проводили кольпоскопію, цитологічне, бактеріоскопічне та бактеріологічне дослідження виділень.

Бактеріоскопічно та бактеріологічно підтверджували виявлення *Mobiluncus*, *Gardnerella* spp., фузобактерії та відсутність /або невелику кількість лактобактерій в складі мікробних асоціацій.

Фарбування мазків проводили за Папенгеймом, Папаніколау, Грамом. Використовували високочутливий і високо специфічний метод Ньюджента (табл.1). При цьому виділяли три бактеріальні морфотипи: 1 тип – крупні грам позитивні палички (палички Додерлейна), 2 – грамваріабельні та грамнегативні коки, кокобактерії, «ключові клітини», 3 тип – грамваріабельні та грамнегативні тонкі зігнуті палички (мобілюнкусформні, бактероїдоформні та фузобактеріоформні мікроорганізми). В залежності від суми балів, оцінювали характер змін вагінальної мікрофлори: від 0 до 3 – фізіологічний мікробіоциноз, від 4 до 6 балів – проміжний варіант мікробіоценоза, бактеріальний вагіноз – від 7 до 10 балів.

Один з високочутливих та високо специфічних методів діагностики БВ є метод Ньюджента, який заснований на виявленні трьох бактеріальних морфотипів

Для бактеріологічного дослідження використовували модифікований метод Gold (залежність інтенсивності росту на поверхні щільного поживного середовища від вихідного вмісту мікроорганізмів в клінічному матеріалі).

Пацієнткам обох груп призначали системний антибактеріальний препарат, що містить метронідазол два рази на добу курсом 7 днів, місцевий препарат, що містить кліндаміцин 1 раз на добу (на ніч) протягом 7 днів на фоні стандартної протигрибкової терапії. Враховуючи наявність у жінок безпліддя, обтяжений гінекологічний та акушерський анамнез пацієнток досліджуваних груп, другим етапом призначали імунотерапію з використанням interferon alfa та interferon alfa-2b, комплексну вітамінотерапію, фізіотерапевтичні методи лікування.

При обстеженні пацієнток досліджуваних груп виявлено наступні зміни вагінальної мікрофлори (табл.9.7).

Таблиця 9.7

Розподіл пацієнток досліджуваних груп до лікування за станом мікробіоцинозу (за критерієм Ньюджента)

Бали за Ньюджентом	Оцінка	Основна група n=61		Порівняння група n=172	
		Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
від 0 до 3	фізіологічний мікробіоциноз	11	18	64	37
від 4 до 6	проміжний варіант мікробіоценоза	7	11,5*	37	21,5
від 7 до 10	бактеріальний вагіноз	43	70,5*	71	41,3

Примітка. * - різниця відносно показника групи порівняння достовірна (p < 0,05)

I – основна група (n=61):

- ✓ N – мікрофлора (переважають лактобактерії - цитоліз) – 11 жінок,
- ✓ виявлено банальну мікрофлору (St. Aureus, Es. Coli, St. faecalis та гриби рода Candida) – 7
- ✓ анаеробні бактерії, які є ознакою бактеріального вагінозу –43

II – група порівняння (n=172):

- ✓ N – мікрофлора (переважають лактобактерії - цитоліз) – 64 жінок,
- ✓ виявлено банальну мікрофлору (St. Aureus, Es. Coli, St. faecalis) –37
- ✓ анаеробні бактерії, які є ознакою бактеріального вагінозу – 71

При цитологічному дослідженні I морфотип визначається наявністю плоского епітелію, великою кількістю лактобактерій та поодинокими лейкоцитами (рис.9.26, 9.27).



Рисунок 9.26. Цитограма. I морфотип. Базофільний плоский епітелій, велика кількість лактобактерій, лейкоцити поодинокі. Фарбування за Папаніколау $\times 600$.

II морфотип за Ньюджендом цитологічно характеризується наявністю великої кількості грамваріабельних кокобактерій, наявністю «ключових клітин» та відсутністю лактобактерій (рис. 9.28).



Рис.9.27. Цитограма. I морфотип. Плоский епітелій, велика кількість грампозитивних лактобактерій. Фарбування за Папенгеймом $\times 1000$.

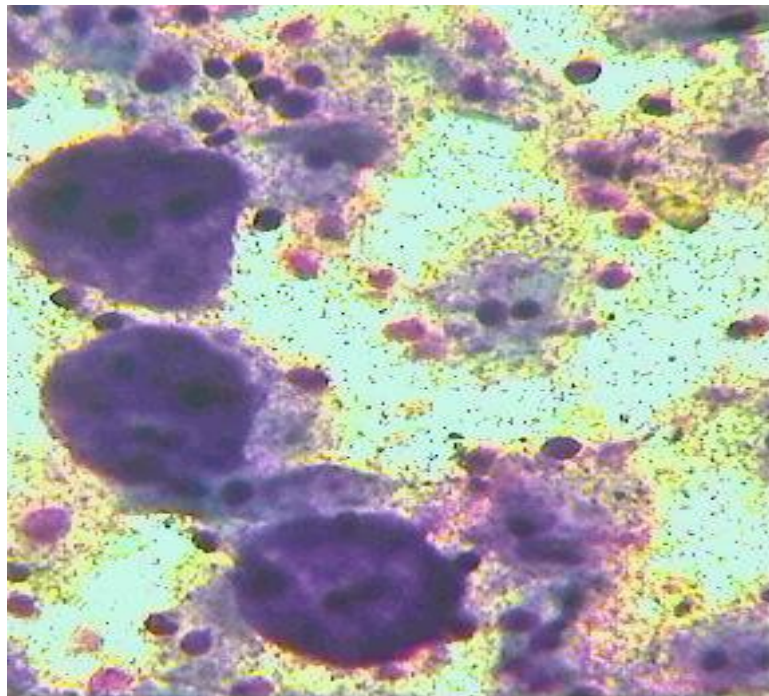


Рис.9.28 Цитограма. II морфотип. Велика кількість грамваріабельних кокобактерій, темні «ключові клітини», відсутність лактобактерій. Фарбування за Папенгеймом $\times 600$.

Цитологічна картина III морфотипу визначається наявністю Mobiluncus, великою кількістю грамваріабельних кокобактерій (рис.9.29, 9.30), тонких зігнутих мобілюнкусформних та бактеріодиформних паличок (рис.9.30, 9.31), довгих фузобактеріоформних паличок (рис.9.32, 9.33) лейкоцитів та відсутністю лактобактерій.

Контрольний огляд пацієток обох груп проводили через 1 місяць після проведеного лікування. Оцінювали наявність скарг (табл.9.8), дані гінекологічного огляду, результати цитологічного, бактеріоскопічного та бактеріологічного дослідження.

Таблиця 9.8

Частота симптомів бактеріального вагінозу у пацієток обох груп до та після лікування, абс.ч. (%)

Симптоми	До лікування		Після лікування	
	Основна n=43	Порівняння n=71	Основна n=43	Порівняння n=71
Патологічні виділення з неприємним запахом	37(86,0)*	49(69,0)	7(16,3)	5(7,0)
Свербіж статевих органів	21(48,8)	27(38,0)	4(9,0)	3(4,2)
Печія	19(44,2)	22(31,0)	3(7,0)	2(2,8)
Диспареунія	14(32,6)	19(26,8)	5(11,6)	4(5,6)

Примітка. * - різниця відносно показника групи порівняння достовірна ($p < 0,05$)

Через місяць після проведеного курсу лікування цитологічний контроль показав відновлення біоценозу – переважно наявність I морфотипу за критерієм Ньюджента, наявністю лактобактерій, відсутністю або малою кількістю лейкоцитів у 49(80,3%) пацієток основної та 159 (92,4%) в групі порівняння (табл.9.9).

Таблиця 9.9

Розподіл пацієнток досліджуваних груп після лікування за станом мікробіоцинозу (за критерієм Ньюджента)

Бали за Ньюджентом	Оцінка	Основна група n=61		Порівняння група n=172	
		абс. ч.	%	абс. ч.	%
від 0 до 3	фізіологічний мікробіоциноз	49	80,3*	159	92,4
від 4 до 6	проміжний варіант мікробіоценоза	3	4,9	6	3,5
від 7 до 10	бактеріальний вагіноз	9	14,8*	7	4,0

Примітка. * - різниця відносно показника групи порівняння достовірна ($p < 0,05$)

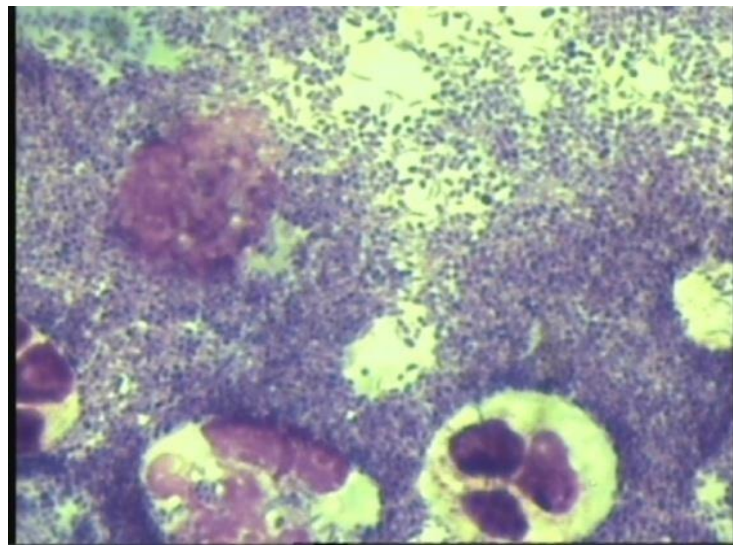


Рис.9.29. Цитограма. III морфотип. Велика кількість грамваріабельних кокобактерій, лейкоцити, відсутність лактобактерій. Фарбування за Папенгеймом $\times 600$

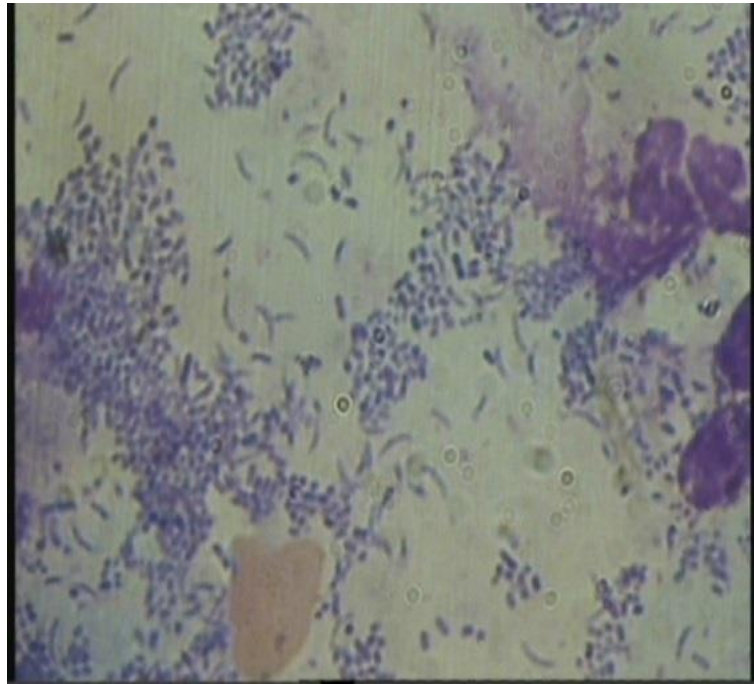


Рис.9.30. Цитограма. III морфотип. Mobiluncus, велика кількість кокобактерій, тонких зігнутих мобілюнкусформних та бактероїдоформних паличок, поодинокі лейкоцити, відсутність лактобактерій. Фарбування за Папенгеймом $\times 1000$.

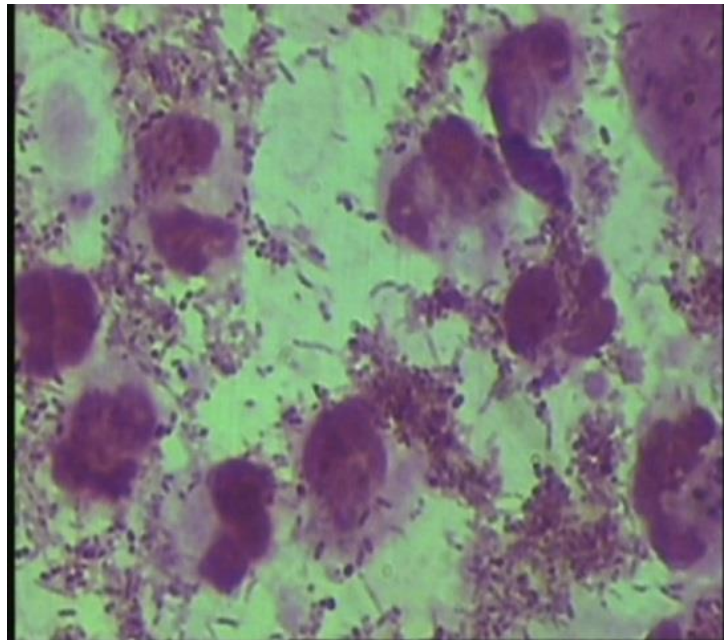


Рис.9.31. Цитограма. III морфотип. Mobiluncus, велика кількість кокобактерій, тонких зігнутих мобілюнкусформних та бактероїдоформних паличок, поодинокі лейкоцити, відсутність лактобактерій. Фарбування за Грамом $\times 1000$.

Виявлено більший відсоток рецидиву бактеріального вагінозу у пацієток основної групи з безпліддям на фоні виражених психосоматичних порушень відносно групи порівняння. Пацієткам був призначений додатковий курс терапії.

Результати нашого дослідження показали, що у жінок основної групи з бактеріальним вагінозом переважає III морфотип без ключових клітин, що утруднює діагностику з використанням стандартних методик фарбування і потребує проведення більш глибокої діагностики зазначеного порушення вагінальної мікрофлори за допомогою критеріїв Ньюджента.

У пацієток з безпліддям на фоні виражених психосоматичних порушень спостерігається більша частота виявлення та рецидивів бактеріального вагінозу, що може бути пов'язано з супутніми соматичними захворюваннями у таких жінок, такими як патологія ШКТ, ендокринні захворювання, метаболічні розлади та ін., що потребує проведення додаткових курсів лікування.

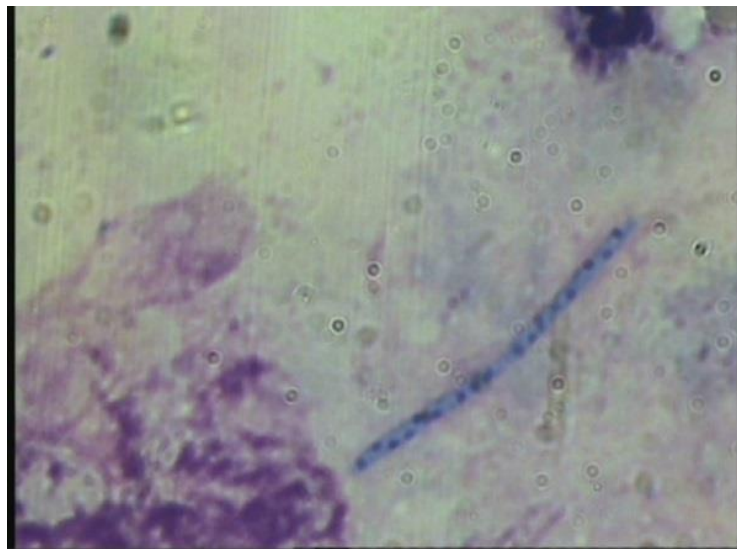


Рис.9.32. Цитограма. III морфотип. Фузобактерії, наявна товста, довга, фузобактеріоформна паличка. Фарбування за Папенгеймом $\times 1000$.

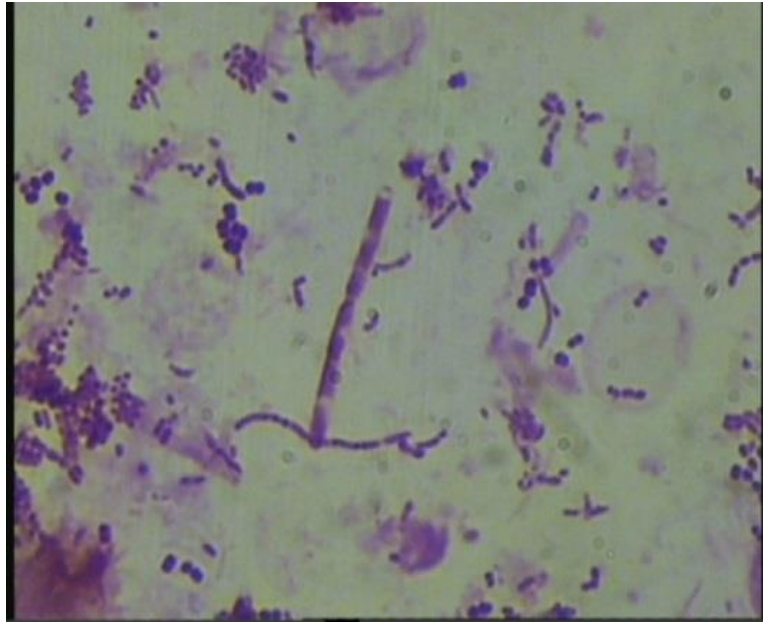


Рис.9.33 Цитограма. III морфотип. Грамнегативна фузобактерія, наявна товста, довга, фузобактеріоформна паличка, грамваріабельні кокі, кокобактерії. Фарбування за Грамом $\times 1000$.

Таким чином, неефективність ДРТ у пацієток з безпліддям та психоемоційними розладами обумовлена цілою низкою факторів, дія яких посилюється внаслідок нейроендокринних порушень. Хронічне запалення органів малого тазу: наявність хронічного ендометриту у 34,4 % пацієток підтверджено позитивною імуногістохімічною реакцією на CD138+. У 37,7 % жінок виявлено підвищення маркеру неефективності ДРТ – НК-цитотоксичності. Характерні морфофункціональні порушення ендометрію: у 36,1 % пацієнтів УЗ-ознаки затримки розвитку ендометрію, у 42,6 % – відсутність чіткої тришарової структури, у 39,3 % – ендометрій не відповідає фазі і дню МЦ. Ознаками порушення рецептивності ендометрія є зміни формування піноподій (розвинуті піноподії лише у 4 % зразків, переважання дрібних розмірів, мозаїчність форми) та дисбаланс стероїдних рецепторів (виражене зниження експресії рецепторів прогестерону на фоні незначного підвищення кількості рецепторів до естрогенів у стромі ендометрія). Наслідком даних змін є несприятливі умови для прикріплення та інвазії ембріону.

Розділ 10

ДІАГНОСТИЧНО-ЛІКУВАЛЬНИЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ ПАЦІЄНТОК З БЕЗПЛІДДЯМ У СТАНІ ПСИХОЕМОЦІЙНОЇ ДИЗАДАПТАЦІЇ

Так як репродуктивна сфера являє собою систему фізіологічних і психічних механізмів, об'єднаних для реалізації завдання репродукції [39, 72], то безпліддя привносить в цю систему дизадаптацію і часто супроводжується розвитком психоемоційних та психосоматичних патологічних станів. Психологічне неблагополуччя у свою чергу посилює фізичне нездоров'я, що приводить до формування хибного кола. Тому жінки з безпліддям вимагають надання психологічної допомоги у вигляді психотерапії, психологічного консультування, психокорекції та інш.

Проведений комплекс досліджень дозволив науково обґрунтувати, розробити і апробувати діагностично-лікувальний комплекс для пацієнток з безпліддям та психоемоційними розладами, який включає обов'язкове тестування психофізичного стану, консультацію психолога, застосування ноотропних, імунорегулюючих засобів, мелатоніну, психокоригуючих методик.

Діагностичний комплекс для оцінки ризику неефективності ДРТ:

- Збір анамнезу виявлення коморбідних станів
- Психологічне інтерв'ю, психодіагностика (методика ІТО Собчик, опитувальник Вейна, діагностика порушень сну Вейна, оцінка рівню стреса Холмса-Раге, депресивності шкала Бека)
- При порушеннях сну – рівень мелатоніну
- Виявлення протромботичних станів (рівень АФА, система гемостазу)
- Цитологічна оцінка мікробіоцинозу для виявлення безсимптомного баквагінозу (критерії Ньджента)

- Виявлення хронічного тазового болю, оцінка його інтенсивності (Вербальна дескрипторська шкала, рівень сприйняття стресу SPSS, нервово-психічної напруги Немчин)
- Виявлення ожиріння (ІМТ, оцінка копінг-стратегій у стресових ситуаціях, Голландський опитувальник харчової поведінки DEBQ)

Лікувально-профілактичний комплекс підвищення ефективності ДРТ:

- Психологічне консультування, психокорекція (метод символдрами - кататимно-імагінативна психотерапія, музикотерапія, сімейна та групова терапія)
- Дотримання гігієни сну, аутотренінг, препарати мелатоніну (регулятор сну та адаптоген)
- Препарати L-аргініну (глутаргін – покращення кровотоку, метаболічний регулятор обмінних процесів, підвищення адаптивності)
- Імуномодулятори (прискорення лікування запальних процесів, при підвищенні АФА)
- Пробіотики у комплексній терапії порушень мікробіоценозу
- Циклодінон при лікуванні дисгормональних розладів на фоні латентної гіперпролактинемії, альгодисменореї, хронічного тазового болю
- небензодіазепинові анксиолітики Стрезам при психовегетативних розладах, депресивних станах
- Ожиріння - дієтотерапія, психотерапія, орієнтована на формування стрес-резистентності шляхом розробки проблемно-орієнтованої копінг-поведінки

Можна виділити етапи психологічного супроводу пацієнток програм ДРТ. Перший етап - зниження тривожності, другий - нейтралізація негативних переживань, що стосуються безпліддя і минулого досвіду лікування, третій - корекція мотивації вагітності. четвертий - досягнення

психоемоційного рівноваги в період з дня перенесення ембріонів до дня діагностики вагітності.

Пацієнтам з інсомнією рекомендують дотримання гігієни сну, яка регламентує організацію середовища проживання і поведінки людини з метою досягнення максимальної якості сну.

Основними рекомендаціями в рамках підтримки правильної гігієни сну є: забезпечення комфортного оточення сну; зниження рівня фізичної та розумової активності в період, що передує сну; виключення прийому стимулюючих речовин і харчових продуктів; встановлення та дотримання регулярного розпорядку підйому і відходу до сну (режим сну); використання ліжка тільки для сну [189].

До переваг поведінкової терапії інсомнії відносяться відсутність будь-яких негативних небажаних явищ, неспецифічність (можливе застосування при будь-якій формі інсомнії) і тривалість позитивного ефекту після закінчення лікування в порівнянні з іншими методами.

При лікуванні хронічних форм інсомнії або вираженій гіпомелатонії, яка за нашими даними притаманна пацієнткам з безпліддям, також застосовують синтетичні аналоги гормону шишкоподібної залози мелатоніну. Мелатонін має легкий снодійний і значно більш виражений хронобіотичний (регулюючий циркадні ритми) вплив. [27, 28].

Мелатонін не тільки відновлює сон людини. Його клінічний ефект складається з антиоксидантного, седативного і адаптогенного ефектів.

Мелатонін має кілька функцій, пов'язаних з жіночою репродуктивною системою [144]. В даний час йдуть активні дослідження цієї теми, тому можна рекомендувати включення мелатоніну в клінічні рекомендації. Зокрема мелатонін вже рекомендований Національним консенсусом щодо ведення пацієнток в клімактерії як препарат додаткової негормональної терапії [235]. Існуючий досвід дозволяє рекомендувати мелатонін off-label в складі комплексної терапії при лікуванні безпліддя. Його призначення в дозі 3 мг терміном на три місяці дозволяє нормалізувати рівні естрадіолу,

пролактину і прогестерону, стабілізувати коливання тестостерону, покращити загальне самопочуття та якість життя [281]. Для застосування обрано препарат Віта-Мелатонін.

Основний ефект мелатоніну полягає в гальмуванні секреції гонадотропінів, дещо менше він гальмує секрецію інших гормонів аденогіпофіза - кортикотропіну, тиреотропіну, соматотропіну. Крім того, в середньому мозку і гіпоталамусі підвищується вміст ГАМК і серотоніну.

Препарат має антиоксидантні властивості, що обумовлює його мембраностабілізуючу дію. Нормалізує проникність судинної стінки і підвищує її резистентність до пошкоджень, покращує мікроциркуляцію. Мелатонін знижує систолічний артеріальний тиск (АТ) і частоту серцевих скорочень, знижує підвищений АТ при психоемоційному навантаженні. Мелатонін, стимулюючи реакції клітинного імунітету, має імуномодулюючу дію на організм [281].

Враховуючи встановлене нами значення вегетативних порушень, невротичних розладів, особливостей психотипу (висока невротичність, депресивність; емоційна лабільність; підвищена спонтанна агресивність; маскулітний психотип) у жінок з безпліддям та негативний вплив гормонального лікування ми рекомендуємо застосування психотерапевтичних методів (музикотерапії та кататимно-імагінативної психотерапії), а при виражених тривожно-депресивних порушеннях – медикаментозної терапії з використанням небензодіазепінових анксиолітиків нового покоління.

Музична терапія - це психотерапевтичний метод, який використовує музику в якості лікарського засобу. Пацієнтка лягає або сідає в крісло в будь-якому зручному для відпочинку приміщенні. Лікар пояснює, що музику не слід аналізувати, а потрібно тільки слухати. При цьому бажано закрити очі, розслабитися, можна спати. Пацієнтка одягає навушники і включає запис музики П. Хюбнера (час прослуховування 40-70 хв). Курс лікування

музикотерапією становить 10-12 сеансів з 2-3-х кратним прослуховуванням щодня (рекомендований час - після сніданку, обіду, перед сном).

Музика має релаксуючий, тонізуючий і регенеруючий вплив, сприяє відновленню порушених біоритмів, працездатності, підвищує резистентність до патологічних процесів, активізує захисні сили. Резонансна музика є одним з найбільш дієвих засобів так званої Holistis-медицини, яка розглядає людину як єдине ціле [15].

У комплексі реабілітаційних заходів пацієнток з метою психологічної адаптації рекомендовано використовувати метод символдрами (кататимно-імагінативна психотерапія).

Символдрама, або кататимно-імагінативна психотерапія (кататимне переживання образів або метод «сновидінь наяву») – це метод глибинно-психологічно орієнтованої психотерапії, що виявився клінічно високоефективним при короткостроковому лікуванні неврозів і психосоматичних захворювань, а також при психотерапії порушень, пов'язаних з невротичним розвитком особистості.

Метод розроблений відомим німецьким психотерапевтом професором Ханскарлом Льойнером (1919-1996). Появі символдрами як самостійного напрямку в психотерапії передувала тривала експериментальна робота, проведена Х. Льойнером на базі психіатричної клініки Марбургського університету наприкінці 40-их – початку 50-их років. Сьогодні символдрама поширена в більшості країн Європи, а також у Північній і Південній Америці й деяких країнах Азії. Метод офіційно визнаний системою медичного страхування ряду європейських країн [74].

З відомих на сьогоднішній день близько п'ятнадцяти напрямків психотерапії, що використовують образи в лікувальному процесі, символдрама є найбільше глибоко й системно опрацьованим і технічно організованим методом, що має фундаментальну теоретичну базу. В основі методу лежать як концепції класичного психоаналізу, так і його сучасного розвитку. Проте, символдрама – це не комбінація із суміжних

психотерапевтичних методів, а самостійна, оригінальна дисципліна, багато елементів якої виникли задовго до того, як вони з'явилися в інших напрямках психотерапії. У символдрамі успішно поєдналися переваги багатого спектру психотерапевтичних технік: класичного і юнгіанського аналізу, поведінкової психотерапії, гуманістичної психології, аутотренінгу [74].

Методика символдрами полягає в наступному. Пацієнта, що лежить із закритими очима на кушетці або сидить в зручному кріслі вводять у стан розслаблення. У роботі з дорослими для цього використовується техніка, близька до двох перших ступенів аутогенного тренінгу за Й.Х. Шульцом. Як правило, буває достатньо кількох простих навіювань стану спокою, розслабленості, тепла, важкості й приємної втоми послідовно в різних ділянках тіла. Після досягнення пацієнтом стану розслаблення йому пропонується уявити образи на задану психотерапевтом тему – стандартний мотив. Уявляючи образи, пацієнт розповідає про свої переживання психотерапевту, який «супроводжує» пацієнта в його образах і, якщо необхідно, направляє їх протікання у відповідності зі стратегією лікування.

Тривалість уявлення образів залежить від віку пацієнта й характеру мотиву, становить в середньому близько 20 хвилин. Курс психотерапії складається, як правило, 8 – 15 сеансів. Однак істотні поліпшення наступають уже після кількох перших сеансів, іноді навіть один єдиний сеанс може позбавити пацієнта від хворобливого симптому .

Як основні мотиви символдрами Х. Льюїнер пропонує наступні: луг, як вихідний образ кожного психотерапевтичного сеансу; підйом у гору, щоб побачити з її вершини панораму ландшафту; проходження вздовж струмка нагору або вниз за течією; обстеження будинку; спостереження узлісся й очікування істоти, що вийде з темряви лісу.

Всі мотиви мають, як правило, широкий діапазон діагностичного й терапевтичного застосування. Можна говорити про особливу ефективність деяких мотивів при певних захворюваннях і патологічних симптомах. Висока ефективність символдрами доведена численними дослідженнями [75].

Судячи з даних літератури, при використанні даного методу у жінок ефективними можуть бути мотиви, які підвищують резервні сили особи при лікуванні захворювань, зокрема в реабілітації після хірургічних втручань [74]. Це мотиви, які належать до основного ступеня символдрами (луг, струмок, квітка, будівництво будинку). Ці мотиви дозволяють провести в символічній формі трансформацію несвідомих страхів, побоювань жінки стосовно прогнозу захворювання, підсилюючи почуття гармонії, врівноваженості, підготовленість особи до ускладнень, які можуть виникнути, підвищували особисту стійкість, оптимізм, позитивно позначались на самопочутті жінок.

Складність патогенезу і різноманітність клінічних проявів тривожних розладів передбачає серйозне обґрунтування доцільності вибору лікарського засобу. Серед психотропних засобів при лікуванні депресивно-тривожних розладів провідне місце займають транквілізатори - похідні бензодіазепіну, які мають широкий спектр дії: анксиолітичну, седативну, міорелаксуючу, протисудомну, снодійну і вегетостабілізуючу [136, 137]. Однак, застосування бензодіазепінів має цілий ряд недоліків і обмежень, таких як: психомоторну загальмованість, млявість, сонливість; міорелаксацію, фізичну слабкість; когнітивні порушення; порушення координації, запаморочення; депресію; толерантність і залежність (після 1-2 місяців прийому); синдром відміни; тератогенну дію; високий потенціал межлікарськлі взаємодії; складності в прописуванні.

Тому в даний час бензодіазепінові анксиолітики не можуть розглядатися як препарати першого вибору при тривожно-депресивному синдромі. Як альтернатива запропонований анксиолітик нового покоління небензодіазепінового походження – етіфоксину. Він зберігає потужний протитривожний ефект, властивий бензодіазепінам, але володіє істотно більш сприятливим профілем безпеки, забезпечує максимальний комплайенс в процесі лікування.

Ефективність та безпечність етіфоксину обумовлена його специфічним подвійним механізмом, спрямованим на ГАМК–рецептори β -2 і β -3, що забезпечує анксиолітичний ефект. Він підсилює вплив інгібуючої ГАМК–ергічної системи, яка бере участь в регуляції тривоги. Володіючи спорідненістю до хлорного каналу, з'єданого з комплексом ГАМК–А рецептора, етіфоксин зв'язується з цими рецепторами шляхом алостеричної взаємодії на ділянках, відмінних від місця зв'язування бензодіазепінів (діють на ГАМК–А–рецептори α -1). Іншим механізмом етіфоксину є стимуляція бензодіазепінових рецепторів мітохондріального типу, які контролюють синтез нейростероїдів, що мають анксиолітичний ефект.

При виражених тривожно-депресивних порушеннях рекомендовано застосування небензодівзипінових анксиолітиків нового покоління, наприклад, стрезаму (етіфоксин), що мають низку переваг порівняно з седативними засобами та іншими анксиолітиками: усунення всього комплексу тривожно-невротичних проявів - тривоги, напруження, страху, психовегетативних розладів, порушень сну; забезпечення підтримки звичного ритму життя, соціальної активності (робота, навчання і т.д.); безпечність (мінімальна кількість або відсутність серйозних побічних ефектів, відсутність звикання); сполучуваність з іншими сомато- і психотропними засобами; зручність застосування; економічна доступність.

Внутрішньовенний імуноглобулін Біовен (Біовен Моно® ПрАТ «Біофарма») застосовували при підвищеному рівні АФА та НК-цитотоксичності.

Препарат Біовен Моно не має тератогенного впливу, володіє подвійною вірусінактивацією і відповідає вимогам ВООЗ щодо внутрішньовенних імуноглобулінів (ВВІГ).

Імуномодуюча і протизапальна дія ВВІГ заснована на вплив на імунну систему за допомогою антиідіотипових антитіл, що містяться в цих препаратах; зменшення вироблення аутоантитіл в результаті придушення активності В-клітин; нейтралізація аутоантитіл і аутоантигенів; часткове

відновлення імунного балансу; вплив на активність ендотелію; придушення запальних реакцій за рахунок короткочасної ретикулоендотеліальної блокади рецепторів і зменшення вивільнення запальних медіаторів; зменшення утворення нових або елімінування наявних ускладнень імунних комплексів.

Препарати, що містять аргінін (тивортин або глутаргін) призначали у комплексній терапії пацієток з метою покращення кровотоку, для метаболічної регуляції обмінних процесів, підвищення адаптивності, відновлення морфофункціонального потенціалу тканини ендометрія і усунення наслідків вторинного пошкодження, відновлення гемодинаміки і активності рецептивного апарату ендометрія.

ТИВОРТИН® (TIVORTIN) (виробництво ООО «Юрия-Фарм», Україна). Фармакологічні властивості: Активна діюча речовина препарату – аргінін – амінокислота, яка відноситься до класу незамінних амінокислот і є активним і різностороннім клітинним регулятором численних життєво важливих функцій організму, має протекторні властивості. Аргінін володіє антигіпоксичним, мембраностабілізуючим, цитопротекторним, антиоксидантним, дезінтоксикаційним ефектом, проявляє себе як активний регулятор проміжного обміну і процесів енергозабезпечення, виконує певну роль в підтримці гормонального балансу в організмі.

Аргінін є субстратом для NO-синтетази – ферменту, який каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах. Препарат знижує активацію і адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, запобігаючи, таким чином, утворенню і розвитку атеросклерозних бляшок, пригноблює синтез ендотеліна-1, який є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації і міграції гладком'язових клітин судинної стінки.

Глутаргін є поєднанням аргініну та глутамінової кислоти, які відіграють важливу роль у забезпеченні біохімічних процесів нейтралізації і виведення з організму високотоксичного метаболіту обміну азотистих речовин – аміаку. Завдяки цим властивостям препарату знижуються загальнотоксичні, у т. ч. нейротоксичні ефекти аміаку.

Глутаргін має також гепатопротекторну дію завдяки своїм антиоксидантним, антигіпоксичним та мембраностабілізуючим властивостям, позитивно впливає на процеси енергозабезпечення у гепатоцитах.

Завдяки ендотелійпротективній дії препарат зменшує порушену проникність та тромборезистентність судин, попереджає гіперкоагуляцію, знижує чутливість судин до судинозвужувальних агентів (ендотелін, ангіотензин, тромбоксан), що спричиняють генералізований вазоспазм. Аргінін після попередньої біотрансформації в оксид азоту проявляє судинорозширювальну дію, позитивно впливає на згортання крові та функціональні властивості циркулюючих елементів крові. У результаті судинорозширювальних та антигіпоксичних ефектів препарату поліпшується гемодинаміка. Знижується рівень імунних комплексів, що циркулюють у крові, зменшується вираженість синдрому «метаболічної» інтоксикації та імунотоксикозу, підвищуються компенсаторно-приспосувальні реакції організму. В фармакодинаміціє глутамінової кислоти присутні ознаки ноотропної активності.

Для жінок з безпліддям характерна висока частота хронічних запальних захворювань малого тазу, зокрема хронічного ендометриту, я як наслідок- гіперплазія ендометрію (ГЕ) .

В умовах постійної присутності пошкоджуючого агента в тканині ендометрію не відбувається завершення заключної фази запалення (регенерація), відзначається порушення тканинного гомеостазу та формується цілий каскад вторинних пошкоджень. Порушення мікроциркуляції в ендометрії призводить до ішемії та гіпоксії тканин, активовані макрофаги в вогнищі запалення виступають джерелом активних радикалів кисню та закису водню і запускають процес перекисного окислення ліпідів та пошкодження клітинних мембран. Довготривала та часто безсимптомна персистенція інфекційних агентів в ендометрії

призводить до виражених змін в тканинній структурі, заважаючи нормальній імплантації та плацентації, формуючи патологічну відповідь на вагітність, а також викликає порушення проліферації та нормальної циклічної трансформації ендометрію. Як наслідок хронічних запальних захворювань малого тазу згодом з'являються гіперпластичні процеси ендометрію, як біологічний процес, який поєднує всі ланки нейрогуморальної регуляції (генетичні та імунологічні), роль яких вивчена недостатньо. Основними причинами їх розвитку можуть бути ановуляція та дефіцит прогестерону, порушення процесів проліферації, пригнічення процесів апоптозу і зміни рецепторного фенотипу ендометрію. Порушення в рецептивному апараті можуть привести до недостатності сприятливості ендометрію до екзогенного гормонального впливу [282].

Численні дослідження підтверджують, що в патогенезі ГЕ важливе місце посідають нейроендокринні та імунні чинники. Останніми роками велике значення надається процесам апоптозу, який відіграє провідну роль у функціонуванні жіночої репродуктивної системи. Зміни експресії рецепторів статевих стероїдних гормонів в ендометрії при простій типовій гіперплазії ендометрію вимагає необхідність призначення в комплексній терапії лікування препаратів з рецепторо-корегуючою дією, яка сприяє клітинній проліферації та імуно-корегуючими властивостями. Стандартна медикаментозна терапія недостатньо результативна, а саме ефективність лікування складає від 18% до 73 % [166] та зазвичай залежить від комбінації декількох різних методів лікування, або лікування в кілька етапів. Було вирішено додавати в комплексну терапію простої типової гіперплазії ендометрію, як наслідка хронічного ендометриту, внутрішньоматкових зрошень (інстиляцій) препаратом Філстім (ПрАТ «Біофарма»), який містить рекомбінантний Г-КСФ (гранулоцитарний колонійстимулюючий фактор).

У пацієнток репродуктивного віку рівень Г-КСФ низький в першій фазі циклу, а підвищується після овуляції і залишається відносно високим майже

до кінця менструального циклу, знижуючись з початком менструації до базального рівня. Ці дані з'явилися першими вказівками на ймовірну роль фактора росту в імплантації. Ці дані дають можливість припустити, що Г-КСФ може надавати прямий вплив аутопаракринним механізмом на епітелій ендометрію і таким чином модулювати рівень рецептивності ендометрію та покращувати його імплантаційну здатність [282].

Філстім (ПрАТ «Біофарма») містить рекомбінантний Г-КСФ, помітно збільшує число нейтрофільних гранулоцитів та знижує частоту інфекційних ускладнень та рецидивів захворювання. Нейтрофільні гранулоцити - найчисленніша популяція лейкоцитів. Вони грають принципово важливу, визначальну роль в протизапальному захисті тканини. Активовані нейтрофіли продукують ферменти (кислі протеази, мієлопероксидазу), агресивні форми кисню, які не тільки знищують мікроорганізми, а й ушкоджують тканини господаря при імунному запаленні. Нейтрофіли приймають участь в реалізації імунотоксичних ушкоджень тканин і в антитілозалежних цитотоксичних реакціях.

Пацієнткам основної групи після стандартної комплексної терапії простої типової гіперплазії ендометрію проводились внутрішньоматкові зрошення (інстиляції) препаратом, який містить рекомбінантний Г-КСФ, на 12-й, 16-й та 20-й день менструального циклу. Зрошення проводили в менструальному циклі, який передував циклу з наступною спробою лікування методами ДРТ.

Проведена перевірка застосування даного комплексу у жінок з безпліддям та психоемоційним розладами (I основна група 40 жінок з застосуванням розробленого комплексу, II група порівняння – 40 пацієнток з традиційною прегравідарною підготовкою). Контрольну групу К склали 90 фертильних жінок, які вже мали народжених дітей, і звернулися для передгравідарної підготовки перед запланованою черговою вагітністю.

Пацієнткам I групи на передконцепційному етапі та під час ДРТ проводилося психологічне консультування. Психологічне консультування включало сукупність процедур, метою яких було допомогти жінкам у вирішенні проблем запліднення та виношування дитини, прийнятті рішень щодо професійної кар'єри, шлюбу, сім'ї, вдосконалення особистості та міжособистісних відносин. На консультації жінці намагалися надати відповіді на питання про її стан, його причини та можливі шляхи його нормалізації, а також приблизно позначити необхідний час обстеження, передконцепційної підготовки і прогнози щодо репродуктивних результатів. Клінічна бесіда будувалася в формі напівструктурованого інтерв'ю з використанням технік «слухання», «психологічної підтримки пацієнта», «насичення паузи» [122]. Інтерв'ю містило перелік обов'язкових аспектів, щодо яких жінка була повинна отримати інформацію. Під час бесіди з пацієнткою та її чоловіком обговорювали проблеми, які хвилюють пацієнтку; проводили діагностику емоційного стану жінки; змісту материнської сфери та її онтогенезу; виявлення змісту цінності дитини, «впроваджували» цінності, типи та тенденції інтерференції цінностей; визначали особливості передконцепційного етапу і розвитку материнської сфери; обговорення подання про дитину. Вважали за доцільне з метою зниження ситуативної тривожності давати домашнє завдання за підсумками першої зустрічі.

При проведенні консультування враховували можливий вплив негативних емоційних переживань жінок на соматичну систему. Ще З. Фрейд спільно з Й. Брейером довели, що «пригнічена емоція», «психологічна травма» шляхом «конверсії» можуть проявлятися соматичними симптомами. Б. Д. Карвасарский [57] серед причин виникнення різних соматичних захворювань також зазначає психологічні чинники. Отже, психологічне консультування в цьому випадку було направлено на профілактику виникнення або стабілізацію психосоматичних захворювань.

При роботі з жінками ураховували особливості консультування жінок з порушенням репродуктивної функції: облік високого рівня тривожності первинних пацієнок; проведення первинної консультації в формі напівструктурованого інтерв'ю, що складається із спеціальних тематичних блоків; облік впливу емоційних переживань жінок на соматичну систему; корекція на всіх щаблях консультування негативних емоційних переживань; подолання пасивної позиції жінок і орієнтація на роботу з собою, особистісну відповідальність; облік критерію часу; підвищення ефективності психологічного впливу через роботу з обома подружжям [81].

Проведене консультування пацієнок привело до вірогідного зниження рівня високої особистісної тривожності в 11,49 (табл. 10.1) і високої реактивної тривожності в 1,47 раза (табл. 10.2).

Таблиця 10.1

Рівень особистісної тривожності за шкалою Ч. Д. Спілбергера-Ю.Л. Ханіна у обстежених жінок на початок контрольованої стимуляції овуляції

Група	Середня кількість балів (M±m)	Розподіл за рівнем тривожності (абс.ч.,%)		
		Низька тривожність	Помірна тривожність	Висока тривожність
I (n=40)	38,05±0,33 ^к	20 (50,0)	18 (45,0) ^{II}	2(5,0) ^{II}
II (n=40)	43,55±1,49 ^к	6 (15,0) ^к	9 (22,5)	25 (62,5) ^к
K (n=90)	29,43±1,54	54 (60,0)	27 (30,0)	9 (10,0)

Примітки: к, II – різниця статистично вірогідна відносно аналогічних показників в групі K, II (p<0,05).

Емоційні переживання жінок з порушенням репродуктивної функції та пов'язані з ними психосоматичні порушення виступають об'єктом психологічного впливу, в якому консультування може бути одним з основних

його напрямків. Переваги психологічного консультування полягають в його короткостроковості і особистісної спрямованості в зв'язку зі станом репродуктивного здоров'я жінок, установками на ситуацію, в якій вони опинилися, психологічною підготовкою до медичних процедур. Психологічне консультування жінок з порушенням репродуктивної функції повинно ураховувати високий рівень тривожності первинних пацієнок, яка тягне за собою соціальне фрустрування, депресивні реакції.

Таблиця 10.2

Рівень реактивної тривожності за шкалою Ч. Д. Спілбергера-Ю.Л. Ханіна у обстежених жінок на початок контрольованої стимуляції овуляції

Група	Середня кількість балів (M±m)	Розподіл за рівнем тривожності (абс.ч.,%)		
		Низька тривожність	Помірна тривожність	Висока тривожність
I (n=40)	42,82±0,34 ^{II}	15 (11,72)	54 (42,19) ^{II}	59(46,09) ^{II}
II (n=40)	50,27±1,78 ^K	9 (8,57)	25 (23,81) ^K	71(67,62) ^K
K (n=90)	39,97±1,13	9 (10,00)	54 (60,00)	27 (30,00)

Примітки: к, II – різниця статистично вірогідна відносно аналогічних показників в групі К, II (p<0,05).

Застосування рекомендованого комплексу з включенням психокорекції, аутотренінгів, музикотерапії, адаптогенів дозволило зменшити частоту порушень адаптації у пацієнок основної групи (табл. 10.3).

Таблиця 10.3

**Частота порушень психологічної адаптації у жінок із безпліддям
в динаміці лікування, абс.ч (%)**

Показник	I підгрупа (n=40)		II підгрупа (n=40)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
СВД (опитувальник О.М.Вейна)	33 (82,5)	18 (45,0)*	31 (77,5)	27 (67,5) #
Виражені порушення сну (О.М.Вейн, 1998)	24 (60,0)	11 (27,5)*	24 (60,0)	19 (47,5) #
Депресивні стани (шкала депресії Бека)	14 (35,0)	6 (15,0)*	16 (40,0)	13 (32,5) #

Примітки: * різниця відносно показника до лікування достовірна ($p < 0,05$);

різниця відносно показника I підгрупи достовірна ($p < 0,05$).

Зниження частоти порушень сну частково обумовлено лікуванням препаратами мелатоніну, що дозволило підвищити його рівень у більшості пацієток з гіпомелатонією з $5,4 \pm 1,3$ пг/мл до $14,2 \pm 2,1$ пг/мл ($p < 0,05$).

Пацієтки групи порівняння з тазовим болем (18 жінок) отримували лікування синдрому хронічного тазового болю та безпліддя в об'ємі антистресової, гормональної, антигіпоксичної терапії, а жінки основної підгрупа (19 жінок) які поряд з даним лікуванням отримували «Циклодіон» («Біоноріка SE», Німеччина) за стандартною схемою 3 місяці.

Багаторічний досвід застосування препарату «Циклодіон» («Біоноріка SE», Німеччина), численні преклінічні та клінічні дослідження продемонстрували ефективність Циклодіону при лікуванні

дисгормональних розладів на фоні латентної гіперпролактинемії. Діюча речовина лікарського засобу – спеціальний екстракт *Agnuscastus*BNO 1095 зі стандартизованим вмістом специфічних де терпінів, що мають тропність до дофамінових рецепторів нейронів гіпоталамуса, які регулюють синтез пролактину у гіпофізі. В процесі досліджень встановлено, що ці де терпіни мають високу спорідненість до D₂-допамінових рецепторів, інгібують виділення пролактину з культури пролактотрофних клітин гіпофізу. Такий вплив приводить до нормалізації ритмічної секреції гонадотропних гормонів гіпофізу, усунення естроген-прогестеронового дисбалансу.

Ефективність призначеного лікування у жінок виділених підгруп основної групи досліджували за рівнем нервово-психічного напруження, вираженості больових відчуттів та динаміки показників гормонального профілю.

Згідно опитувальнику Немчинова після трьохмісячного курсу терапії ступінь нервово-психічного напруження достовірно знизився в обох підгрупах основної групи. При цьому звертають на себе увагу різні темпи зниження в різних підгрупах. Так, в I підгрупі основної групи, жінки якої поряд з розробленою схемою лікування синдрому хронічного тазового болю приймали препарат Циклодіон, відмічалось зниження нервово-психічної напруги вже через місяць лікування, в той час як в II підгрупі основної групи достовірне зниження цього показника відмічалось в кінці 2 та на початку 3 місяця лікування (рис. 10.1).

При аналізі складових опитувальника Немчинова в динаміці лікування в I та II підгрупах основної групи було відмічено, що зниження загальної кількості балів через 1 місяць лікування в I підгрупі основної групи відбувалося за рахунок таких показників, як «наявність фізичного дискомфорту», «наявність больових відчуттів», «особливості сну», тоді як через 2-3 місяці лікування – за рахунок покращення показників «настрій», «чутливість», «увага» тощо.

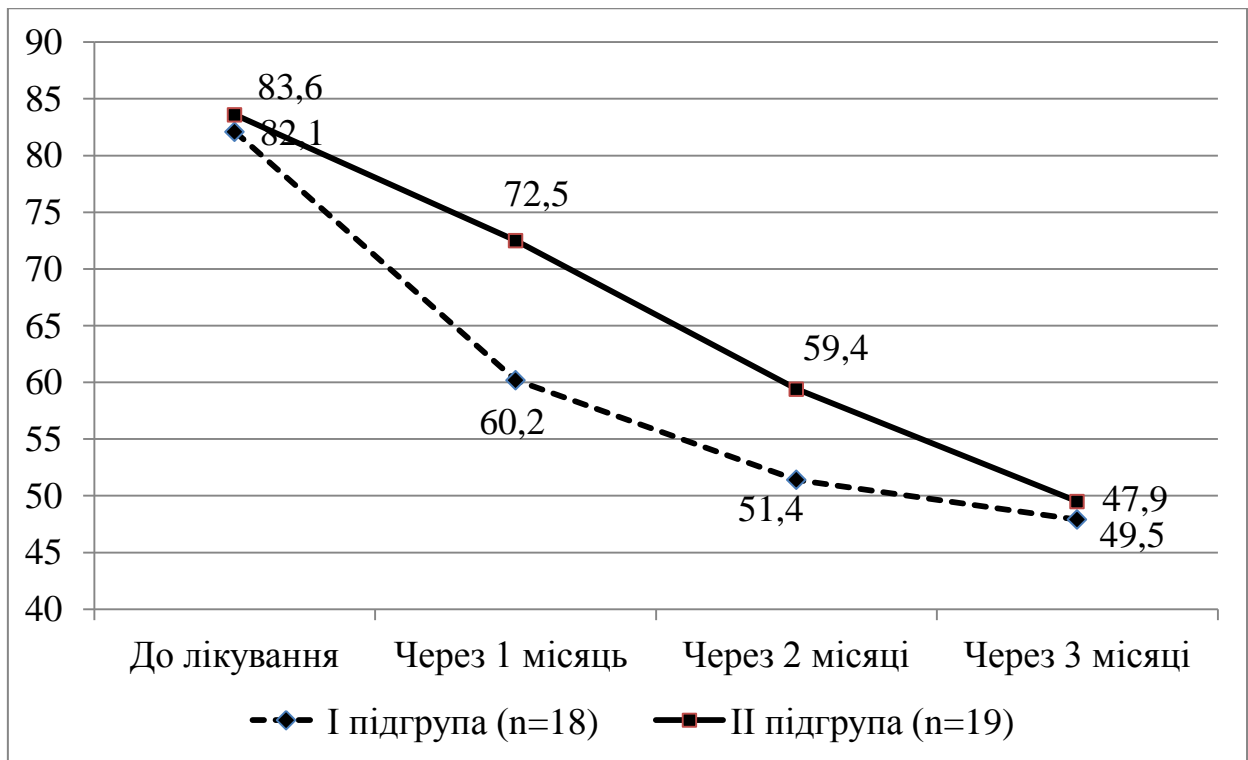


Рисунок 10.1. Динаміка показників нервово-психічного напруження в підгрупах основної групи на фоні лікування

На наявність больового синдрому слабкої сили після 3 місяців комплексного лікування з застосуванням Циклодінону скаржилося 27 (71,1%) жінок I підгрупи основної групи, що достовірно вірогідно більше ніж жінок II підгрупи основної групи – 15 (41,7%), на біль середньої сили скаржилися лише 11 (28,9%) пацієнток I підгрупи основної групи та 21 (58,3%) жінок II підгрупи основної групи (табл. 10.3).

Отже, через 3 місяці терапії показники візуально-цифрової шкали оцінки болю свідчать про більше ніж 50% зниження його інтенсивності в підгрупі жінок, які в схемі лікування отримували препарат «Циклодінон».

Щодо концентрації гормонів в плазмі крові, то через 3 місяці отриманого лікування, то рівень ЛГ, естрадіолу та прогестерону в обох підгрупах основної групи статистично вірогідно збільшився (табл. 10.4). Однак концентрація пролактину в плазмі крові достовірно зменшилася лише в I підгрупі та дорівнювала $14,2 \pm 1,2$ нг/мл проти $21,3 \pm 0,21$ нг/мл в II підгрупі. Така ж тенденція спостерігалась щодо рівня кортизолу, який в групі жінок,

що отримували Циклодіон, статистично вірогідно зменшився та дорівнював $8,12 \pm 1,32$ нмоль/л проти $13,4 \pm 0,11$ нмоль/л у пацієток II підгрупи.

Таблиця 10.4

Динаміка показників інтенсивності болю за візуально-цифровою шкалою у жінок основної групи після 3 місяців лікування, абс.ч/%

Інтенсивність болю	I підгрупа (n=19)		II підгрупа (n=18)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Біль слабкий	1 / 5,6	14 / 73,7*#	2 / 10,5	8 / 44,4#
Біль середньої сили	16 / 84,2	5 / 26,3*#	14 / 79,0	10 / 55,6
Біль сильний	2 / 11,1	-	2 / 10,5	-

Примітки: * - різниця відносно показника II підгрупи достовірна ($p < 0,05$);

- різниця відносно показника до лікування достовірна ($p < 0,05$)

Отже, через 3 місяці терапії показники візуально-цифрової шкали оцінки болю свідчать про більше ніж 50% зниження його інтенсивності в підгрупі жінок, які в схемі лікування отримували препарат «Циклодіон».

Щодо концентрації гормонів в плазмі крові, то через 3 місяці отриманого лікування, то рівень ЛГ, естрадіолу та прогестерону в обох підгрупах основної групи статистично вірогідно збільшився (табл. 10.5). Однак концентрація пролактину в плазмі крові достовірно зменшилася лише в I підгрупі та дорівнювала $14,2 \pm 1,2$ нг/мл проти $21,3 \pm 0,21$ нг/мл в II підгрупі. Така ж тенденція спостерігалась щодо рівня кортизолу, який в групі жінок, що отримували Циклодіон, статистично вірогідно зменшився та дорівнював $8,12 \pm 1,32$ нмоль/л проти $13,4 \pm 0,11$ нмоль/л у пацієток II підгрупи.

Проведене дослідження підтвердило клінічну ефективність та доцільність використання препарату «Циклодіон» в схемі лікування жінок з синдромом хронічного тазового болю та стрес-індукованим безпліддям.

Особливість Циклодінону полягає в тому, що цей фітопрепарат по ефективності усунення латентної гіперпролактинемії дорівнює синтетичним інгібіторам секреції пролактину та на фоні хронічного стресу позитивно діє на симптоми психоемоційної адаптації.

Таблиця 10.5

Динаміка показників гормонального профілю жінок основної групи після 3 місяців лікування

Показник	I підгрупа (n=19)		II підгрупа (n=18)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ФСГ, мМО/мл	5,09±1,93	4,61±1,24	5,26±1,82	6,12±2,18
ЛГ, мМО/мл	6,98±2,34	11,12±1,19*	7,31±2,28	10,37±2,03
Естрадіол, пг/мл	27,32±3,21	49,23±2,1*	25,41±2,47	50,2±3,1*
Прогестерон, нг/мл	5,23±2,36	12,09±1,24*	5,74±1,96	12,13±0,72*
Пролактин, нг/мл	25,4±3,74	14,2±1,2*	23,4±3,55	21,3±0,21 ^{#*}
Кортизол, нмоль/л	16,38±2,68	8,12±1,32*	15,91±2,73*	13,4±0,11 [#]

Примітки: * різниця відносно показника до лікування достовірна (p<0,05);

[#] різниця відносно показника I підгрупи достовірна (p<0,05).

Крім цього, рослинні компоненти, які входять в його склад, мають здатність підтримувати жовте тіло та чинять позитивну дію на функцію яєчників. Тому поряд з традиційною терапією, яка нажаль не завжди спричинює відновлення репродуктивної функції та гормонального гомеостазу на фоні хронічного стресу, доцільним є використання препарату «Циклодінон», дія якого спрямована на активацію стрес-лімітуючих систем і локальних нейроендокринних модуляторів, реадaptaцію і відновлення фазової неузгодженості біоритмів організму жінки.

Частота значимих титрів АФА після лікування у I групі знизилась до 17,5 % проти 42,5 % до лікування та 35,0 % у групі порівняння ($p < 0,05$).

Показники системи гемостазу та рівень гомоцистеїну після рекомендованого лікування свідчать про зниження прокоагуляційного потенціалу та ризику тромбоутворення (табл. 10.6).

Таблиця 10.6

Показники системи гемостазу та рівень гомоцистеїну жінок з безпліддям в динаміці лікування

Показник	I підгрупа (n=40)		II підгрупа (n=40)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Кількість тромбоцитів, 10^9 /л	230,3±14,9	(311,3±14,6)*	242,1±16,5	(268,2±17,4)#
Індекс АДФ-індукованої агрегації, %	55,4±3,7	(42,6±5,2)*	58,8±4,6	49,3±7,2
Фібриноген, г/д	4,2±0,26	(2,9±0,60)*	4,0±0,26	3,6±0,21
Протромбіновий індекс, %	105,1±14,5	87,2±13,3	102,9±10,6	95,7±18,9
АЧТЧ, с	35,4±1,5	(25,7±1,1)*	34,5±1,4	(29,8±1,1)*#
РФМК-тест, мг/мл	8,8±1,3	(3,5±0,36)*	8,4±1,2	(5,2±0,76)*#
D-димер, нг/мл	315,1±31,6	(187,3±28,8)*	328,1±37,6	(256,2±25,7)*#
Гомоцистеїн, мкмоль/л	11,3±0,25	(5,3±0,21)*	10,5±0,36	(9,7±0,32)#

Примітки: * різниця відносно показника до лікування достовірна ($p < 0,05$);

різниця відносно показника I підгрупи достовірна ($p > 0,05$).

У результаті рекомендованого лікування вдалось дещо знизити частоту затримки розвитку ендометрія (М-ехо <7 мм) з 30,0 % до 22,5 % та покращити показники кровотока в маткових, аркуатних і радіальних артеріях, про що свідчить підвищення індексів резистентності в маткових, аркуатних і радіальних артеріях.

Таблиця 10.7

Індекс резистентності (IR) у жінок з безпліддям в динаміці лікування

Показник	I підгрупа (n=40)		II підгрупа (n=40)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Маткові артерії	0,81±0,04	(0,88±0,03)*	0,82±0,03	(0,84±0,02)#
Аркуатні артерії	0,66±0,02	(0,79±0,04)*	0,63±0,03	(0,65±0,05)#
Радіальні артерії	0,60±0,03	(0,77±0,04)*	0,61±0,04	(0,67±0,02)#

Примітки: * різниця відносно показника до лікування достовірна (p<0,05);

різниця відносно показника I підгрупи достовірна (p<0,05).

Лікування з використанням імунокоригуючої терапії дозволило досягти зниження НК-цитотоксичності у жінок основної групи, що створює сприятливі умови для настання вагітності (рис. 10.2).

Також після рекомендованого лікування спостерігалось покращення стероїдної рецептивності в ендометрії в період вікна імплантації: знизилась експресія рецепторів естрогенів- α в залозах з 75,23±6,11 до 54,25±4,64 ум.од. (p<0,05) та зросла експресія прогестеронових рецепторів в ендометрії (133,22±4,27 проти 112,16±3,68 ум.од. до лікування, p<0,05).

В динаміці лікування покращився і стан ендометріальних піноподій в період вікна імплантації: на П+8 день МЦ ділянки відсутності піноподій спостерігались лише у 1 (5,0 %) жінки основної групи проти 10 (25,0 %) у групі порівняння (p<0,05), причому переважали розвинуті піноподії великих розмірів з незначною кількістю мікроросинок.

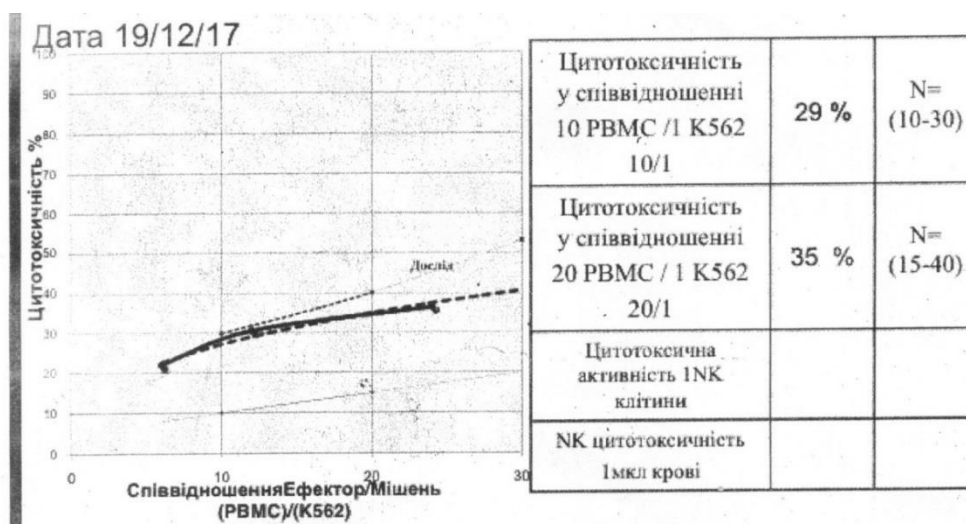
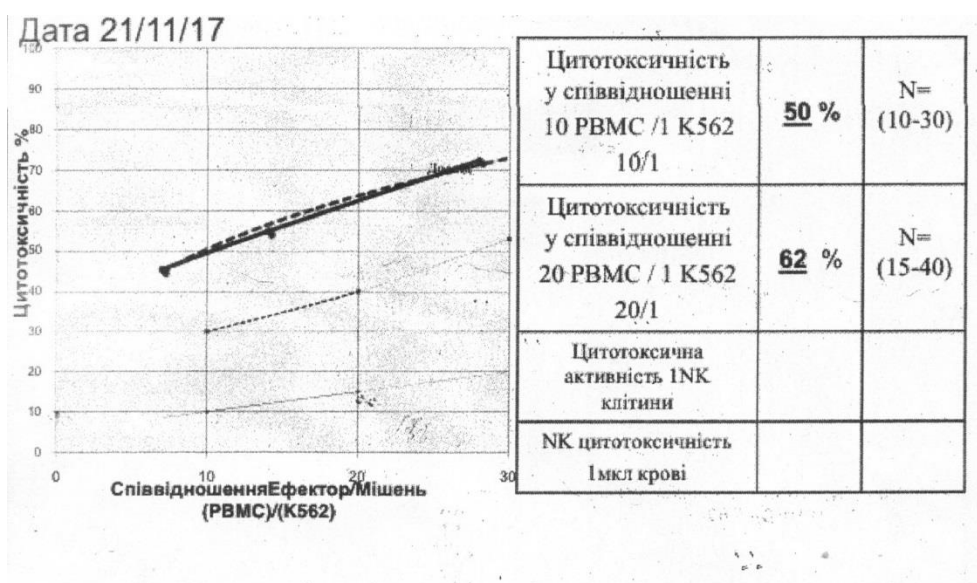
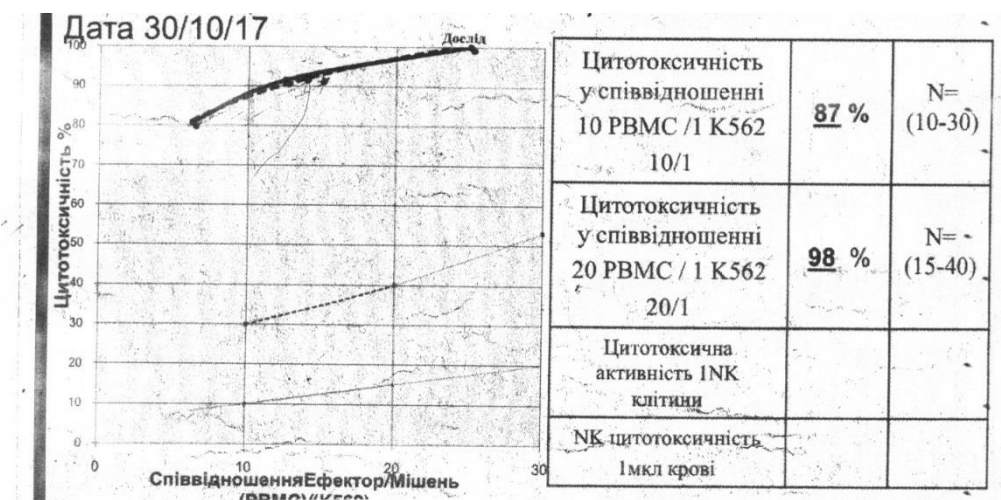


Рисунок 10.2 Протокол аналізу NK цитотоксичності. Пацієнтка групи І.

Після прекоцепційної підготовки і лікування виявлених при обстеженні порушень всім пацієнтам обох груп була проведена процедура ЕКЗ, настання вагітності в основній групі відмічено у 15 (37,5 %) пацієнток та у 9 (22,5 %) жінок групи порівняння (рис. 10.3).

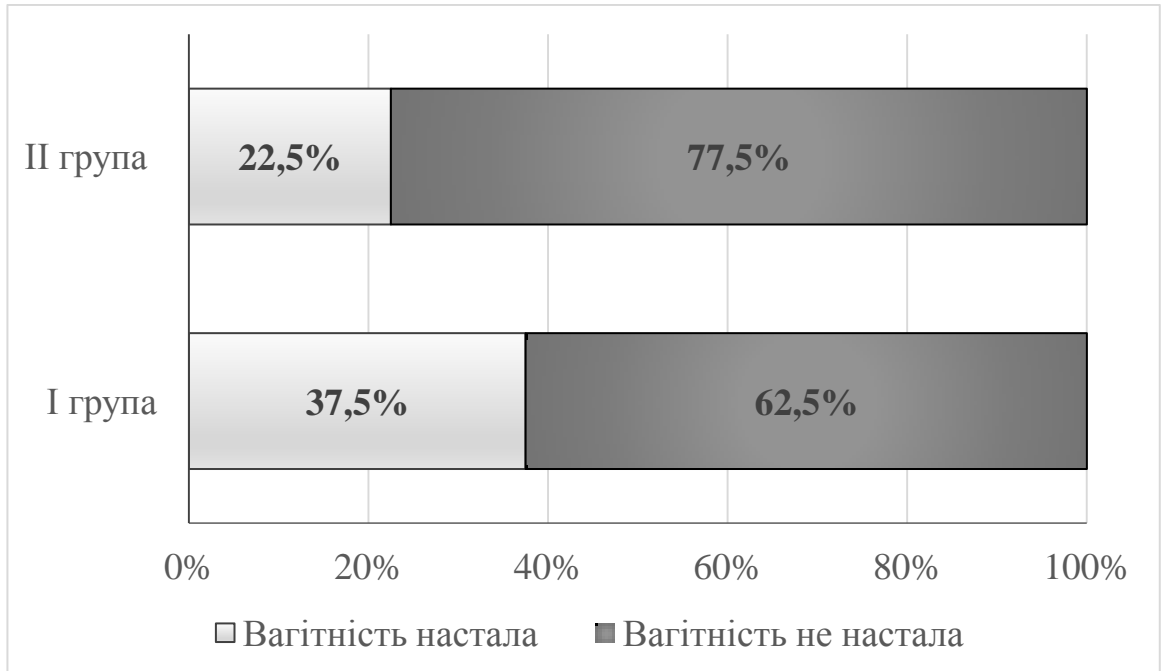


Рисунок 10.3 – Частота настання вагітності залежно від проведеного лікування

Таким чином, розроблений патогенетично обґрунтований диференційований відносно виявлених порушень діагностично-лікувальний комплекс для пацієнток з безпліддям та психоемоційними розладами, який включає обов'язкове тестування психофізичного стану, консультацію психолога, застосування ноотропних, імунорегулюючих засобів, мелатоніну, психокоригуючих методик. Проведена перевірка застосування даного комплексу у жінок з безпліддям та психосоматичним розладами (основна група 40 жінок з застосуванням розробленого комплексу, група порівняння – 40 з традиційною прегравідарною підготовкою) показала що рекомендований комплекс дозволяє покращити психічний та загальносоматичний стан, збалансувати гормональний фон, оптимізувати умови настання вагітності, що підвищує ефективність проведення програм ДРТ з 22,5 до 37,5 %.

Розділ 11

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Діагноз безпліддя та його лікування є досить стресовими подіями для пари і можуть спровокувати ряд негативних симптомів, таких як депресія, тривога та психосоматичні симптоми, які можуть перешкоджати медичним терапевтичним процедурам, особливо методом запліднення *in vitro*. Взаємозв'язок між безпліддям та психологічними факторами не вивчено повністю. Однак існуючі висновки можна звести до трьох основних гіпотез; а саме, вплив психологічних факторів на появу безпліддя, психологічні наслідки безпліддя у пари та взаємовплив психологічних чинників та безпліддя [3]. Стрес і тривога активують гіпоталамо-надниркову вісь (НРА), і ця активація може порушити гормони фертильності. Наявність симптомів депресії / тривоги негативно впливає на лікування безпліддя і може бути фактором ризику зниження його ефективності [4, 5, 196].

Нові підходи до ДРТ характеризує те, що лікування починається задовго до першої ін'єкції гормонів. Збільшується розуміння того, що на успіх в природній концепції і в програмах ДРТ суттєвий вплив має стиль життя. Поки що прекоцептуальна підготовка для пар, що почали лікування безпліддя, була спорадичною і погано структурованою. Тепер, коли стають ясно визначені негативні ефекти токсинів (наприклад, лікарських препаратів, засобів побутової хімії, нікотину, алкоголю або інших психотропних речовин) на якість статевих клітин, імплантацію, вагітність і стан здоров'я, виконавці програм ДРТ почали більше використовувати профілактичний підхід до оптимізації умов до концепції [190, 199, 279]

Одним з серйозних завдань залишаються не тільки нарощування числа високоспеціалізованих клінік репродукції, зниження вартості процедур і підвищення їх доступності для пацієнтів, а й підвищення ефективності програм ДРТ з одночасним зниженням ризиків. Традиційно прийнято вважати, що на ефективність програм ДРТ впливає вік пари, параметри

сперми і оваріального резерву, наявність поєднаної патології, обтяжений анамнез.

Відсутність єдиного погляду на принципи діагностики і терапії безпліддя приводять до невиправданих затримок пацієнтів на різних етапах обстеження та лікування, збільшує стресове навантаження на пацієнтів і, в кінцевому рахунку, негативно відбивається на результатах лікувальних заходів [113].

Тому метою дослідження стало підвищити ефективність застосування допоміжних репродуктивних технологій лікування безпліддя шляхом розробки і впровадження патогенетично спрямованого диференційованого відносно виявлених психосоціальних розладів комплексу прогностичних, діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Для досягнення мети було вирішено наступні завдання дослідження: встановити частоту психосоматичних розладів у жінок з безпліддям та визначити клініко-анамнестичні особливості та частоту ефективності лікування безпліддя пацієнок програм ДРТ з такими розладами; оцінити основні параметри психологічного стану безплідних жінок-пацієнок програм ДРТ, їх вплив на виникнення психосоматичних розладів та неефективність лікування безпліддя; визначити порушення та структуру психологічної адаптації у жінок з безпліддям за оцінкою стану вегетативної регуляції, наявності порушень сну, стресогенного навантаження, рівня тривожності та депресивних станів; оцінити поширеність та роль у неефективності лікування безпліддя різних стресасоційованих станів (хронічний тазовий біль, ожиріння); визначити наявність та вплив на лікування безпліддя протромботичних станів (рівень АФА, стан систему гемостазу, поліморфізми гену β -fibrinogen); оцінити роль гормональних порушень у неефективності лікування безпліддя; встановити медико-соціальні та фактори неефективності лікування безпліддя; розробити патогенетично обґрунтований диференційований відносно виявлених порушень діагностично-лікувальний комплекс для пацієнок з безпліддям та

психосоматичними розладами; оцінити ефективність розробленого діагностично-лікувального комплексу для пацієнток з безпліддям та психосоматичними розладами.

У Клініці репродуктивних технологій Українського державного інституту репродуктології НМАПО імені П. Л. Шупика обстежили 233 жінки з трубно-перитонеальним фактором безпліддя, які направлені на лікування безпліддя методами ДРТ (основна група). Контрольну групу склали 90 фертильних жінок, які мали народжених дітей, і звернулися до жіночої консультації Київського міського центру репродуктології та перинатології для передгравідарної підготовки перед запланованою вагітністю.

Усі жінки були оглянуті терапевтом, психоневрологом. Для оцінки психологічного і соціального статусу застосовували спеціально розроблену анкету, в якій жінки відповідали на питання про сімейний стан, професію, репродуктивний анамнез, наявність шкідливих звичок.

Після проведення анкетування жінок та консультації психолога всі пацієнтки були розподілені на 3 групи залежно від наявності та вираженості психосоматичних розладів: 1 група – 32 жінки без виражених психосоматичних розладів (13,7 %); 2 група – 140 жінок з психосоматичними розладами середнього ступеня вираженості (60,1 %); 3 група – 61 жінка з вираженими психосоматичними розладами (26,2 %). Тобто переважаюча більшість обстежених жінок (86,3 %) мала ті чи інші психосоматичні розлади різної вираженості.

Аналіз розподілу обстежених жінок за віком показав, що найбільшу частку у всіх групах склали жінки у віці від 30 до 40 років. При цьому частка жінок у віці старше 40 років при наявності психосоматичних розладів була достовірно вищою: у 4 рази при незначних порушеннях і майже у 8 разів при виражених розладах ($p < 0,05$). Розподіл за віком мав достовірні відмінності і між групами жінок з різною вираженістю психоемоційних розладів, що свідчить про накопичення з віком стресових та інших патологічних факторів, що негативно впливають на психоемоційний стан жінки.

При виражених психосоматичних розладах відсоток службовців достовірно вищий, а робітниць – менший. Студенток у 3 групі також було достовірно менше, ніж при відсутності психосоматичних розладів

Що стосується такої шкідливої звички як куріння цигарок, то вона відмічена більш ніж у 40 відсотків жінок 2 та 3 групи. Наявність різних негативних факторів, пов'язаних з професійною діяльністю (контакт з хімічними речовинами, надмірний шум, виробничий мікроклімат, неіонізуючі електромагнітні коливання, напруженість праці) відмічена більш ніж у третини (36 %) жінок з безпліддям та вираженими психосоматичними розладами, що у 2 рази частіше ніж у пацієток без таких розладів.

Аналіз менструальної функції та її становлення у пацієток груп дослідження показав, що при наявності виражених психосоматичних розладів четверта частина жінок страждала на альгодисменорею, що обумовлено негативним впливом больових синдромів на психо-емоційний стан людини.

Виявлена висока частота ко- та поліморбідності трубно-перитоніального безпліддя з іншою гінекологічною патологією. Сумарно найчастіше відмічались різноманітні захворювання інфекційного генезу, такі як хронічні сальпінгофорити та ендометрити, рецидивуючі кольпіти, що свідчить про певний внесок цих факторів у патогенез безпліддя. У жінок з вираженими психосоматичними розладами достовірно частіше, ніж при їх відсутності мав місце едометріоз (18,0 проти 6,3 %).

У жінок з безпліддям обтяжений також і соматичний анамнез. Найчастіше при наявності психоемоційних розладів відмічається патологія шлунково-кишкового тракту (ШКТ) (40,0 та 44,3 % у жінок 2 та 3 групи проти 25,0 % у пацієток 1 групи, $p < 0,05$) та ожиріння (42,6 % у 3 групі проти 21,9 % у 1 групі, $p < 0,05$), що достовірно вище ніж при їх відсутності і відповідає сучасним уявленням про дану патологію як психосоматичну. У чверті жінок 3 групи спостерігалась серцево-судинна патологія (24,5 проти 9,4 % пацієток 1 групи, $p < 0,05$). У 3 рази частіше відмічені ендокринні

захворювання, переважно патологія щитовидної залози (19,7 % проти 6,3 % у жінок 3 та 1 груп відповідно, $p < 0,05$). Майже у третини жінок з вираженими психоемоційними порушеннями відмічена патологія сечовидільної системи (цистити та пієлонефрити) та дихальних шляхів (хронічні тонзиліти, гайморити, бронхіти) (27,9 % та 29,5 % відповідно), що вказує на наявність персистуючої інфекції. Досить часто відмічались також анемія (19,7 %) та алергічні реакції (11,5 %).

У половини (52,5 %) жінок з вираженими психосоматичними розладами діагностовано первинне безпліддя), що вище ніж у пацієток без таких розладів чи з незначними їх проявами. Тривалість безпліддя більше 5 років відмічали більшість жінок всіх груп, хоча достовірної відмінності за цим показником по групах не виявлено, його частота у 3 групі більша на 12 %. У третини жінок в анамнезі – аборти.

Найнижча ефективність ДРТ встановлена у жінок з вираженими психоемоційними розладами (23,0 % проти 46,1 та 37,9 % пацієток без таких розладів та з невираженими порушеннями), тобто жінки з вираженими психосоматичними розладами входять у групу ризику неефективності лікування безпліддя. Отримані дані вказують на необхідність психодіагностичного консультування, психологічного супроводу та відповідної корекції виявлених психоемоційних порушень у пацієток, включених до програм ДРТ.

За результатами анкетування серед психогенних факторів сімейно-побутового життя усі випробовувані перше місце відводили проблемі ненастання вагітності, далі по значущості йшли проблеми матеріально-побутової невлаштованості, конфлікти на роботі.

Більшість жінок (79 %) суб'єктивно оцінювали психологічну атмосферу у власній родині як спокійну і доброзичливу, проте 13 % відзначила наявність епізодичних конфліктів, а 7 % піддослідних скаржилися на систематичні конфлікти

Аналіз опитування за індивідуально-типологічним опитувальником (ІТО) Л. М. Собчик показав, що відсоток недостовірних тестів за шкалою «брехні» в групі пацієток програм ДРТ був в 3,9 рази вище, що свідчить про бажання показати себе в кращому світлі, нещирість, неготовність до відвертого діалогу.

Показники тривожності, лабільності, сензитивності складають 6,5; 4,2; 6,8 балів відповідно (для гармонійної особистості – менше 4 балів). У 41,2% жінок рівень тривожності перевищував 7 балів, що говорить про дезадаптивний стан, схильність до нав'язливих страхів і панічних реакцій, у 26,6 % пацієток рівень сензитивності склав 8-9 балів, що говорить про більш виражену, невротичну структуру переживань, у 36,5% жінок рівень лабільності понад 7 балів говорить про надмірну емотивність, виражену демонстративність, прояви істероїдних рис, оцінка ригідності у 24,5 % жінок вище 7 балів вказує на інертність, тугорухливість установок, суб'єктивізм, підвищене прагнення до відстоювання своїх поглядів і принципів, критичність щодо інших думок, нестійкість до стресу; показник агресивності 24,9 % пацієток отримав оцінку в більше 6 балів, що свідчить про впертість, свавілля, агресивну манеру самоствердження всупереч інтересам оточуючих.

Отже, у пацієток програм ДРТ відмічається підвищена підозрілість, боязкість, вразливість і чутливість до тиску навколишнього середовища, песимістичність, мінливість настрою і мотиваційна нестійкість, при нормальному прагненні до самоствердження, самовпевненості і дещо агресивному стилі міжособистісної поведінки. Такі характеристики свідчать про утруднення адаптації, невротичну структуру переживань, приводять до психосоматичних порушень та неефективності програм ДРТ.

Виявлені особливості психологічного статусу несприятливо впливають на ефективність лікування в програмах ДРТ, і підтверджують припущення про те, що жінка, яка перебуває в постійному стресі, не здатна самотійно впоратися з психоемоційним напруженням, що призводить до порушення

процесів адаптації, невротичним проявам, піднімає питання про необхідність впровадження комплексу професійної психологічної корекції та реабілітації.

Неможливість запліднення природним шляхом та безуспішне лікування традиційними методами призводить до формування у жінок-пацієнок програм ДРТ тривожно-іпохондричного особистісного фону, внаслідок чого серед них широко розповсюджені психосоматичні розлади, серед яких переважають функціональні психосоматичні синдроми (51,93 %) та органічні психосоматичні захворювання (61,80 %). Виходячи з того, що стрес і психосоматичні розлади є широко поширеними проблемами в клініці безпліддя, їх профілактика та проведення необхідної корекції є критичними при проведенні програм ДРТ.

Проведена оцінка результатів тестування пацієнок за опитувальником Вейна виявила значну поширеність синдрому вегетативної дисфункції СВД у жінок з безпліддям: сумарна оцінка вище 15 балів відмічена у 72 % у жінок основної групи проти 23 % контрольної групи. У жінок з безпліддям частота практично всіх симптомів СВД була достовірно вища відносно такої у фертильних жінок. При безплідді найчастіше відмічались наступні симптоми СВД: головні болі; оніміння або похолодіння пальців; порушення функції шлунково-кишкового тракту; почуття невиспаності, втоми при пробудженні вранці; серцебиття.

Частота порушень сну за таблицею О. М. Вейна від легких до серйозних проявів при безплідді склала 78,1 % проти 47,8 % у фертильних жінок. При цьому суттєві розлади сну відмічені у 4,6 рази частіше.

Аналіз анкетування, консультації психолога та рівня самооцінки реактивної та особистісної тривожності у жінок з безпліддям виявив, що всі вони мали девіантне (порушене) відношення до очікуваної вагітності: 135 (57,94 %) жінок мали емоційно-відсторонений тип переживання ненастання вагітності, 98 (42,06 %) – тривожно-амбівалентний. Тоді як жінки контрольної групи характеризувались адаптивним (нормальним) ставленням до майбутньої вагітності. Найвищим рівень реактивної тривожності був у

жінок з тривожно-амбівалентним стилем переживання вагітності – $55,63 \pm 1,11$ бала.

Рівень особистісної тривожності складав у жінок з безпліддям $36,42 \pm 1,51$ бала, що в 1,24 раза перевищувало такий у осіб контрольної групи К ($29,43 \pm 1,54$ бала) з адаптивним відношенням до настання вагітності ($p < 0,002$)

Аналіз результатів опитування показують високий рівень порушень психологічної адаптації у респонденток з безпліддям. Половина жінок основної групи відзначили підвищений рівень стресу за останній рік (методика Холмса–Раге), частота підвищення реактивної тривожності (методика Спілбергера, Ханіна) також була достовірно більшою. Привертає увагу майже п'ятикратне зростання частоти депресивних станів (шкала депресії Бека) у пацієток, які лікуються від безпліддя відносно фертильних жінок.

Виявлені порушення психологічної адаптації у пацієток, які лікуються від безпліддя, зумовили актуальність дослідження рівня епіфізарного гормона – мелатоніну, який нині вважають не тільки регулятором сну, але й універсальним регулятором адаптаційних процесів організму. Рівень мелатоніну коливається у широких межах. У третини жінок з безпліддям виявили гіпомелатонію (< 8 пг/мл), у контрольній групі таких жінок лише 7,8 %. Досить часто визначали гіпермелатоніємію (> 20 пг/мл): у 20,9 % жінок основної групи, 3,3 % контрольної групи.

Такі різноспрямовані зміни свідчать про десинхронізацію синтезу мелатоніну і вказують на дезадаптаційні порушення при безплідді, що підтверджено наявністю зворотного зв'язку його рівня з усіма характеристиками психологічної адаптації, крім рівня депресії.

Кореляційний аналіз рівня мелатоніну з бальною оцінкою характеристик психологічної адаптації жінок із безпліддям показав наявність зворотного зв'язку з усіма характеристиками, крім рівня депресії, з яким встановлено прямий зв'язок, що свідчить про регуляційну роль цього

гормона у процесах адаптації [14,15,17]. Отримані дані відкривають можливості застосування препаратів мелатоніну не тільки для корекції розладів сну [16], але і для підвищення ефективності лікування безпліддя, для чого нині формується доказова база [19,20].

Отримані під час опитування пацієнок з безпліддям дані щодо високого рівня порушень їхньої психологічної адаптації (розлади сну, підвищений рівень стресу за останній рік і реактивної тривожності, депресивність), частота яких у кілька разів перевищує відповідні показники фертильних жінок, відповідають сучасним уявленням про зв'язок розладів репродуктивного здоров'я з психоемоційним станом [5–13]. Такі зміни можуть негативно відобразитись на результатах лікування безпліддя, зокрема із застосуванням допоміжних репродуктивих технологій [4,10,12], що потребує наступних досліджень.

Особливості репродуктивної установки та зміст її компонентів пов'язані з гендерними ознаками: у жінок, у порівнянні з чоловіками, когнітивний компонент установки є більш вираженим (зміст якого чітко виражений); Жіночий когнітивний компонент характеризується специфічними знаннями про дітей (жінок-матерів) або процесом лікування (у стерильних жінок), їх знання більш детальні та глибокі у порівнянні з чоловіками. Існує перетворення гендерної ідентичності у безплідних пацієнтів: жінки демонструють андрогінно-чоловічу ідентичність, чоловіки є андрогін-жіночими. Серед респондентів з дітьми жінки мають андроген-жіночу ідентичність, а чоловіки мають андрогінно-чоловічий характер.

Згідно з отриманими даними профіль ЯЖ не залежав від виду безпліддя, але значною мірою визначався наявністю дітей. Характерні особливості профілю ЯЖ у вторинно безплідних жінок з дітьми наступні: низький рівень рольового фізичне функціонування, інтенсивний больовий синдром, обмежене соціальне і емоційне функціонування. Ядерним компонентом шкал ЯЖ, окрім шкали соціального функціонування, є оцінка впливу тих чи інших обмежень на виконання повсякденних обов'язків.

Дещо перебільшено негативний вплив тривалого безпліддя на ЯЖ, який встановлено в роботах А.Choobforoushzade і співавторів [9], А.Droszol [10], G.Ragni і співавторів [11]. Нами також виявлено вплив тривалості безпліддя на деякі показники ЯЖ (зв'язок середньої і слабкої сили). Однак ми вважаємо цю залежність опосередкованою, оскільки за результатами проведеного кореляційного аналізу, вік жінки знижує оцінку ЯЖ сильніше, ніж термін безпліддя, а останній безпосередньо залежить від віку пацієнток.

Тривале безпліддя з безуспішними спробами лікування є специфічною хронічною психотравмуючою ситуацією, що обумовлює формування характерних особистісних особливостей і своєрідної системи психологічного захисту. Найбільш суттєвими особистісними детермінантами якості життя є невротичність, депресивність та емоційна лабільність.

Дослідженнями біоелектричної активності кори головного мозку під час вікна імплантації виявлений розпад регулярного альфа-ритму, коли він замінюється швидшою бета-активністю, в поєднанні зі значним збільшенням вегетативної реактивності (особливо стосовно низькочастотної складової спектру), що підтверджує гіпотезу особливої стресової вразливості 21-22-го дня менструального циклу, що є принципово важливим для успішної імплантації бластоцисти.

Наявність такої поширеної жіночої проблеми, як тазовий біль без органічної причини, стає потужним стресором для жінок з безпліддям. У пацієнток, включених до програм ДРТ, високий рівень (24,3 %) хронічного тазового болю (наявність болю в ділянці нижче пупка, вище та медіальніше пахових зв'язок, за лоном та попереково-крижовій ділянці, що існує протягом 6 місяців), а серед жінок з вираженими психоемоційними розладами - 44,7 %, причому у 31,2 % з них оцінює біль як сильний, що розвивається на тлі підвищеного сприйняття стресу (38,6 балів) та високої стресової напруги (82,1 балу).

Виражені психоемоційні розлади та тривалий стрес провокують ожиріння – підвищення маси тіла у 42,6 % безплідних пацієнток, індекс маси

тіла яких значимо корелює з рівнем загального холестерину ($r=0,41$), ліпопротеїдів низької щільності ($r=0,51$), гіперінсулінемії натщесерце ($r=0,39$).

Ожиріння у жінок з вираженими психосоматичними розладами обумовлено емоційно-орієнтованою стратегією уникнення при вирішенні життєвих проблем (32,1 бала) (методика Копінг-поведінки) та емоціогенним прийомом їжі як реакція на стрес (3,9 бали) (Голландський опитувальник харчової поведінки DEBQ), що вказує на необхідність психотерапії, орієнтованої на формування стрес-резистентності у цих пацієнток шляхом розробки проблемно-орієнтованої копінг-поведінки.

Підвищений рівень антифосфоліпідних антиті (АФА) виявлено лише у 6 % жінок контрольної групи і у третини жінок з безпліддям, тобто встановлено більш ніж п'ятикратне підвищення показника, що вказує на можливість аутоімунних та тромбоваскулярних порушень, які обумовлюють ризик неефективності ДРТ та невиношування вагітності. При психосоматичних розладах частота підвищення АФА була більш ніж у два рази вищою ніж без цих розладів склала 44,3 %. Лише у 7 (11 %) жінок підвищений рівень АФА сполучався з наявністю значимого рівня бета2-глікопротеїну $\beta 2$ -GPI та/або одним або кількома клінічними критеріями АФС, у цих випадках діагноз АФС вважали підтвердженим, у інших пацієнток такий стан визначають терміном «сумнівний АФС».

Дослідження системи гемостазу виявило у пацієнток з безпліддям та психосоматичними розладами підвищення агрегації тромбоцитів на тлі відносної тромбоцитопенії, вищий рівень фібриногену, розчинних фібрин-мономерних комплексів, подовжений АЧТЧ при підвищеному рівні D-димеру. Такі зміни вказують на схильність до гіперкоагуляції і тромбоутворення та часто асоціюють з АФС. При цьому відмітили зростання гомоцистеїну, що пошкоджує ендотелій судин і також асоціюється з АФС.

Генетичне дослідження поліморфних локусів C148T та 455GA гену β -fibrinogen, які асоціюють з АФС та репродуктивними розладами, встановило,

що у групі жінок з безпліддям без психосоматичних розладів частота мінорних алелів даних локусів була у межах чисел загальної популяції, відомих з літературних джерел (16-29 %), тоді як у пацієток з психосоматичним розладами вона перевищувала 40 %.

Після застосування ДРТ: вагітність настала майже у половини жінок без психосоматичних розладів (46,8 %) і лише у 23,0 % пацієток з такими розладами, що може бути обумовлено високою частотою протромботичних показників, які можуть бути прогностичними факторами ризику неефективності ДРТ: підвищення рівня АФА; зниження кількості тромбоцитів; зростання індексу АДФ-індукованої агрегації); підвищення рівня фібриногену, подовження АЧТЧ; підвищення рівня D-димеру; підвищення рівня гомоцистеїну; наявність мінорного алелю Т поліморфного локусу С148Т гену β -fibrinogen.

Нами встановлено більш ніж п'ятикратне підвищення частоти виявлення значимих титрів АФА у жінок з безпліддям, що вказує на можливість аутоімунних та тромбоваскулярних порушень, які обумовлюють ризик неефективності ДРТ та невиношування вагітності, що відповідає результатам інших досліджень (Sauer et al., 2010; Mashkova, 2015; Stuleva et al., 2015; Saccone et al., 2017; Song et al., 2017).

Аналіз виявлення АФА залежно від наявності та вираженості психоемоційних порушень показав, що частота значимих титрів АФА при психоемоційних розладах у пацієток з безпліддям більш ніж у два рази вищою і склала 44,3 % проти 18,9 % ($p < 0,05$), подібних даних у доступній нам літературі ми не виявили, але такий результат може пояснюватись тісною сполученістю з різною соматичною патологією, зокрема ендокринною та кардіоваскулярною (Mehdi et al., 2011; da Silva et al., 2014).

Поглиблений аналіз анамнестичних даних показав, що лише у 11,5 % цих жінок підвищений рівень АФА сполучався з одним або кількома клінічними критеріями АФС та/або високим рівнем антитіл до кофактору АФА $\beta 2$ -GPI, у цих випадках діагноз АФС вважають підтвердженим

(Chighizola et al., 2015), у 18,9 % жінок не підтверджений клінічно підвищений рівень АФА визначають терміном «сумнівний АФС», однак авторами показано (Chernyshov et al., 2011), що у цих випадках мова йде про так звані «кофакторнезалежні антифосфоліпідні антитіла», які все ж асоціюються з підвищеним ризиком характерних репродуктивних та акушерських ускладнень, вказують на певні імунорегуляційні порушення та ризик аутоімунних змін у майбутньому.

Дослідження системи гемостазу виявили у пацієток з безпліддям та психоемоційними розладами певну схильність до гіперкоагуляції і тромбоутворення, що асоціюють з АФС (Masliah-Planchon & Darnige, 2012; Bao et al., 2017; Fabris et al., 2017). При цьому у частини пацієток даної групи відмітили гіпергомоцистеїнемію, яка вказує на можливість пошкодження ендотелію судин (Lai & Kan, 2015) і також асоціюється з АФС (de Souza, 2007).

При дослідженні поліморфних локусів С148Т та -455GA гену β -fibrinogen, які ряд дослідників пов'язують з АФС та репродуктивними розладами у жінок (Aléssio et al., 2008; Jeddi-Tehrani et al., 2011; Tatarchuk et al., 2015), ми встановили, що у групі жінок з безпліддям без психоемоційних розладів частота мінорних алелів даних локусів була у межах чисел, відомих з літературних джерел (16-29 %) (Rupert et al., 1999; Madjunkova et al., 2012; Oszajca et al., 2012), тоді як у пацієток з психоемоційним розладами вона перевищувала 40 %.

Провівши аналіз відношення шансів досліджених протромботичних показників, ми показали їх вплив на ефективність ДРТ у жінок з безпліддям та психоемоційними розладами, що співвідноситься з даними інших дослідників, які проте при цьому не враховували наявності психоемоційних розладів (Sauer et al., 2010; Mashkova, 2015; Stuleva et al., 2015). Найбільше значення серед розглянутих показників, за нашими даними, має генетична обумовленість – наявність мінорного алелю Т поліморфного локусу С148Т гену β -fibrinogen (ВШ = 4.2; ДІ 1,0 – 16.9, $p < 0,05$).

Для жінок з безпліддям та психоемоційними розладами характерна висока частота підвищення рівня антифосфоліпідних антитіл, антитіл до антитіла до β 2-глікопротеїну та інших протромботичних станів (зрушення в системі гемостазу в бік тромбоутворення та підвищення коагуляційного потенціалу, гіпергомоцистенемія, носійство мутантних алелей поліморфних локусів гену β -fibrinogen), що асоціюються з антифосфоліпідним синдромом. Виділені фактори, що негативно впливають на ефективність застосування допоміжних репродуктивних технологій у пацієток з психоемоційними розладами. Найбільше значення серед розглянутих показників, за нашими даними, має генетична обумовленість – наявність мінорного алелю T поліморфного локусу C148T гену β -fibrinogen. Перераховані показники можуть бути прогностичними маркерами неефективності допоміжних репродуктивних технологій у пацієток з психоемоційними розладами. Наявність протромботичних станів, що асоціюються з АФС, необхідно враховувати при підготовці до допоміжних репродуктивних технологій та проводити відповідну їх відповідну корекцію.

Аналіз вмісту гонадотропних гормонів у крові пацієток у фолікулінову фазу менструального циклу показав, що концентрація ЛГ у пацієток при безплідді підвищена, найбільше – у жінок з вираженими психосоматичними розладами. Відмічено зростання співвідношення ЛГ/ФСГ. Такі зміни гонадотропних гормонів вказують на ознаки гіперандрогенемії. У період овуляції рівень ФСГ, і ЛГ менший за відповідні значення жінок контрольної групи. У середню лютеїнову фазу МЦ відмічено достовірне зниження ЛГ у жінок з психосоматичними розладами.

Рівень пролактину ПРЛ (на 5-й день МЦ), за нашими даними, достовірно підвищений у пацієток 1-ї групи, що відповідає даним літератури про підвищення пролактину при стресах та депресивних станах. Також є відомості про зв'язок гіперпролактинемії з оваріальними гіперандрогенеміями.

На 21-й день МЦ у жінок концентрація прогестерону П знижена у групі пацієнток з психосоматичними порушеннями. Співвідношення прогестрон/естрадіол П/Е2 в ранню лютетінову фазу (21 день МЦ) було суттєво зниженим, що свідчить про дисбаланс статевих гормонів (деяка прогестеронова недостатність на тлі гіперестрогенемії). Встановлено також суттєво вищий рівень тестостерону. Такі зміни підтверджено кольпоцитологічними дослідженнями, за якими ановуляторний менструальний цикл по гіперестрогенному типу діагностовано у 62,5 % жінок з безпліддям та психосоматичними порушеннями.

Одним із важливих факторів, що визначають ефективність програми ДРТ, є рецептивність ендометрія, його зрілість і готовність до імплантації ембріону [6]. Не вивченими залишаються механізми порушення фертильності на етапі так званого «імплантаційного вікна», забезпечення адекватного ступеню васкуляризації та процесів ангиогенезу, які тісно пов'язані із синхронізацією морфологічної, гормональної, цитокінової та імунологічної регуляції. Також відсутні методи прогнозування ефективності лікування методами ДРТ і чіткі критерії вибору оптимальних лікувально-оздоровчих заходів перед проведенням наступних циклів.

Однією з головних причин неуспішності циклів ЕКЗ є матково-ендометріальний фактор (56,7%). Механізмами реалізації його є патологічна/запальна структура ендометрія, порушення у каскаді ендометріальних подій “імплантаційного вікна” та регуляції ендометріального апоптозу [6, 8, 15]. В умовах постійної присутності пошкоджуючого агента в тканині не відбувається завершення заключної фази запалення (регенерація), відбувається порушення тканинного гомеостазу та формується цілий каскад вторинних пошкоджень. Порушення мікроциркуляції в ендометрії призводить до ішемії та гіпоксії тканин, активовані макрофаги в вогнищі запалення виступають джерелом активних радикалів кисню та закису водню і запускають процес перекисного окислення ліпідів та пошкодження клітинних мембран. Довготривала та

часто безсимптомна ішемія та гіпоксія тканин в ендометрії призводить до виражених змін в тканинній структурі, зокрема в рецептивному апараті (гестагенорезистентність), що в свою чергу викликає порушення проліферації та нормальної циклічної трансформації ендометрія [6, 8, 13, 16]. Як наслідок розвивається гіпоплазія ендометрія, як біологічний процес, який поєднує всі ланки нейрогуморальної регуляції (генетичні та імунологічні), роль яких вивчена недостатньо [2,7,10,12]. Все це заважає нормальній імплантації та плацентації.

На підставі власних спостережень S.L. Chen зі співавторами (2010) вказують, що наявність в преовуляторному періоді 3-шарового (замість моношарового) ендометрія за даними трансвагінальної сонографії асоціюється з більш високою ймовірністю успішної імплантації [9]. Значимість тришарового паттерна ендометрія для успіху імплантації підтверджують і інші автори [9, 14, 17]. Таким чином, структуру (вираженість шарів) ендометрія в преовуляторний період ймовірно можна розглядати як маркер його рецептивності [9, 14, 18].

У науковій літературі, присвяченій проблемам неефективності ДРТ і невиношування вагітності, описані різні позанозологічні структурно-функціональні порушення в ендометрії, які можуть бути самостійною причиною порушення репродуктивної функції. До них відносять: розлад субендометріального кровотоку [3], невідповідність структури ендометрія дню менструального циклу, зокрема, неповноцінна секреторна трансформація ендометрію при відсутності істотних відхилень секреції прогестерону у 48-52% хворих з невдалими ЕКЗ [14]; склеротичні та імунологічні зміни в ендометрії [20, 21]; зміна співвідношення імунокомпетентних клітин з підвищенням в 1,5-2 рази вмісту НК-клітин і зниженням Т-супресорів у хворих з синдромом звичної втрати вагітності і пацієнток, асоційованих в програмах ДРТ [10].

При трансвагінальній ехографії матки на 7-10-й день менструального циклу затримка розвитку ендометрія (М-ехо <7 мм) достовірно частіше

відмічена у 1 групі жінок (36,2 %). Відсутність чіткої тришарової структури ендометрія (ультразвукова ознака повноцінності лютеїнової фази) була виявлена у 26 (42,6%) пацієток 1 групи, 5 (15,6 %) випадків у 2 групі та 2 (2,2%) групи контролю ($p < 0,05$).

У пацієток з трубно-перитонеальним фактором безпліддя було виявлено змінення кількісних показників кровотока в маткових, аркуатних і радіальних артеріях, більш виражені при значних психоемоційних розладах. Індeksi резистентності в I групі пацієток були достовірно знижені в маткових, аркуатних і радіальних артеріях, що вказує на зниження тканинної перфузії в матці. При цьому у 10,0 % у пацієток I групи був відсутній кінцевий діастолічний кровотік у маткових артеріях, у однієї - у радіальних.

Певна роль у неефективності ЕКЗ відводиться природним кілерам (НК) [Coulam C.V., 2003]. Рецептори природних кілерів контролюють їх активність шляхом балансу сигналіну між активуючими і інгібуючими рецепторами, так званими KIR рецепторами. Цей баланс порушується при відторгненні плода організмом матері, спонтанних абортів та неплідді [Ntrivals E.I., 2005]. Підвищення цитотоксичності природних кілерів є незалежним фактором ризику при неплідді і не асоціюється з віком, тривалістю непліддя, депресією, лікуванням гіперпролактинемії або ендометріозу [Matsubayashi H., 2001].

Дослідниками показано, що підвищений рівень НК-цитотоксичності несприятливий для настання вагітності і застосування ДРТ-технологій [Chernyshov V.P., Sudoma I.O., ... 2010, Донской

Дослідження НК-цитотоксичності, незалежного маркера безпліддя, виявило нормальні показники у 62,3 проти 79,1 % у жінок з вираженими психоемоційними порушеннями та без них відповідно ($p < 0,05$). При цьому серед жінок з психосоматичними порушеннями спостерігались суттєво вищі рівні НК-цитотоксичності.

При гістологічному дослідженні зразків ендометрія встановлено, що у 23 (39,3 %) пацієток ендометрій за критеріями R.W. Noyes не відповідав

фазі і дню МЦ. Ця невідповідність у 20 (32,8 %) випадків проявилась відставанням морфофункціонального розвитку: у 12 (19,7 %) жінок ендометрій на 21-й день МЦ був у фазі проліферації, у 8 (13,1 %) - ранньої секреції. У 3 (4,9 %) зразках діагностовано прискорення функціональної активності ендометрія, що призводить до передчасного секреторного перетворення – ендометрій був у фазі пізньої секреції. У 147 (63,1 %) жінок ендометрій за вищевказаними критеріями відповідав середній секреторній фазі і 21-ому дню МЦ.

У 6 (9,8 %) пацієток з підгрупи 1 при гістологічному дослідженні виявлено гіперпластичні процеси ендометрія.

Хронічний ендометрит (ХЕ) посідає важливе місце в структурі захворювань жіночої статевої сфери та є найпоширенішою причиною невдалої імплантації в жінок із безпліддям [Кишакевич Troedsson, Гюльмамедова]. Максимальна частота ХЕ (97,6%) припадає на віковий інтервал 26-35 років, найбільш важливий в реалізації репродуктивної функції [32].

Виявлення плазматичних клітин в стромі ендометрія, на думку багатьох морфологів, є обов'язковим критерієм для постановки діагнозу ХЕ, для чого використовували імуногістохімічний метод з визначенням експресії маркера плазматичних клітин – сіндекан-1 – CD138 [7].

Імуногістохімічними дослідженнями підтверджено наявність ХЕ у 20 (32,8 %) безплідних жінок з вираженими психоемоційними розладами проти 5 (15,6 %) жінок без таких розладів ($p < 0,05$). У деяких зразках серед ендометріальної стромі відсутні позитивно забарвлені плазматичні клітини, визначається позитивне забарвлення міжепітеліальних проміжків в ендометріальних залозах, що не дає підстав для встановлення діагнозу ХЕ. У жінок підгрупи О1 спостерігалась більша кількість імунопозитивних клітин до сіндекану-1 $15,7 \pm 0,94$ проти $10,82 \pm 0,92$ %, $p < 0,05$).

Ендометрій є органом-мішенню для статевих гормонів через присутність в ньому специфічних рецепторів. Функціональна повноцінність і

адекватне дозрівання ендометрія здійснюється за допомогою рецепторів клітин ендометрія і є важливою умовою для настання вагітності.

У пацієнок з ТПБ спостерігається порушення стероїдної рецептивності в ендометрії в період вікна імплантації, що є важливим фактором порушення фертильності.

Активізація вікна імплантації (періоду, протягом якого ендометрій залишається рецептивним для нідації ембріона) в ендометрії характеризується значними ультраструктурними змінами ендометріальних епітеліальних клітин. Сканування електронним мікроскопом (СЕМ) поверхневого епітелію демонструє появу розвинених ектоплазматичних протрузій ендометріальних епітеліальних клітин (піноподій) в короткий часовий період вікна імплантації. Саме піноподії вступають в контакт з трофобластичною поверхнею бластоцисти, тобто їх наявність, вираженість та особливості можуть бути морфологічними маркерами потенційної імплантації в ендометрії.

У нашому дослідженні при проведенні СЕМ на шостий день призначення прогестерону (П+6) у 25 (62,5 %) пацієнок ОГ була картина «до початку розвитку» — пінопоїдальні структури не визначались: 14 (70,0 %) та 11 (55,0 %) пацієнок підгрупи О1 та О2 відповідно. У жінок КГ біоптатів з відсутністю ознак росту піноподій на ЛГ+6 день не виявлено.

Картина «до початку росту» та мізерні піноподії навколо устя залоз спостерігались у 2 (5,0 %) пацієнок ОГ (обидві з підгрупи О2 – 10,0 %) та в 1 (10,0 %) - жінок КГ. Рясні піноподії, що розвиваються, відмічено у 7 (17,5 %) зразків ОГ: 2 (10,0 %) та 5 (25,0 %) пацієнок підгрупи О1 та О2 відповідно, та у 7 (70,0 %) пацієнок КГ ($p < 0,05$). Піноподії, що розвиваються, та поодинокі розвинені виявлено у 4 (10,0 %) біоптатах ОГ, по 2 (10,0 %) в підгрупах О1 та О2. Ділянки відсутності піноподій при наявності пінопоїдальних структур виявлялись у 6 (15,0 %) пацієнок ОГ та у 1 (10,0 %) пацієнтки КГ.

На восьмий день призначення прогестерону (П+8) піноподії були відсутні у 8 (20,0 %) пацієток основної групи: 5 (25,0 %) та 3 (15,0 %) пацієток підгрупи О1 та О2 відповідно.

Біоптатів пацієток КГ з відсутністю піноподіальних структур на ЛГ+8 день не виявлено. При чому розвинуті піноподії відмічені у 90,0 % зразків КГ та лише 25 % - ОГ, тобто у переважної більшості пацієток ОГ спостерігались піноподії що розвиваються (75,0 %), а у 15,0 % навіть такі, що регресують.

У більшості зразків (70,0 %) пацієток КГ виявлені піноподії великих розмірів, дрібні – взагалі не спостерігались, тоді як у зразках жінок ОГ переважали дрібні (72,5 % спостережень) та середніх розмірів (62,6 %) піноподії. Більше ніж у половини біоптатів жінок ОГ одночасно відмічені піноподії різного розміру та форми, чого не спостерігалось у зразках ендометрія жінок КГ. У ендометрії пацієток КГ спостерігалась незначна кількість мікрворсинок, тоді як у 75,0 % зразків пацієток ОК відмічена значна або помірна їх кількість: 80,0 % - у підгрупі О1 та 70,0 % - у підгрупі О2. Слід відмітити, що більш виражені порушення морфологічної структури ендометрію відмічені у підгрупі О1, при чому спостерігалась суттєва різниця у розмірах піноподій. Нами виявлені більш виражені зміни формування піноподій у ендометрії пацієток з безпліддям та психо-емоційним дезадаптозом, що вказує на порушення рецептивності ендометрію, яке вимагає відповідної корекції до проведення циклу ЕКЗ.

В переліку діагностичних обстежень у жінок з безпліддям одним з первинних методів є виявлення характеру порушення вагінальної мікрофлори. Бактеріальний вагіноз (БВ) є найбільш поширеним захворюванням нижніх відділів статевих шляхів у вагітних і невагітних жінок репродуктивного віку [5, 6].

Результати бактеріоскопічного та бактеріологічного дослідження показали, що баквагіноз, який є фоном для розвитку запальних захворювань та негативно впливає на застосування ДРТ, відмічено у третини жінок з

безпліддям та психосоматичними розладами (підрахунок морфотипів та бальна оцінка за методом Ньюджента), а фізіологічний тип лише у 16,4 %. Значно частіше у цій групі відмічались клінічні прояви баквагінозу (патологічні виділення, свербіж та печія, диспареунія) та його рецидивуюча форма, що додатково обтяжувало психічний стан пацієнток.

Проведений математичний аналіз дозволив встановити низку значущих медико-соціальних чинників неефективності лікування безпліддя: вік старше 35 років (ВШ = 7,1); первинне безпліддя (ВШ = 4,0); альгодисменорея (ВШ = 3,7); СВД (ВШ = 3,6); ендометріоз (ВШ = 3,1); ендокринні захворювання (ВШ = 3,1); підвищений рівень стресу (ВШ = 3,0); ожиріння (ВШ = 2,9); порушення сну (ВШ = 2,9); депресивний стан (ВШ = 2,9).

Такі результати математично підтверджують істотне значення психосоматичних факторів, пов'язаних з безпліддям трубно-перитонеального генезу, і свідчать про необхідність їх діагностувати і коригувати при підготовці до проведення циклів ДРТ.

Проведений комплекс досліджень дозволив науково обґрунтувати, розробити і апробувати діагностично-лікувальний комплекс для пацієнток з безпліддям та психосоматичними розладами, який включає обов'язкове тестування психофізичного стану, консультацію психолога, застосування ноотропних, імунорегулюючих засобів, мелатоніну, психокоригуючих методик.

Можна виділити етапи психологічного супроводу пацієнток програм ДРТ. Перший етап - зниження тривожності, другий - нейтралізація негативних переживань, що стосуються безпліддя і минулого досвіду лікування, третій - корекція мотивації вагітності. четвертий - досягнення психоемоційного рівноваги в період з дня перенесення ембріонів до дня діагностики вагітності.

Проведена перевірка застосування даного комплексу у жінок з безпліддям та психоемоційним розладами (I основна група 40 жінок з застосуванням розробленого комплексу, II група порівняння – 40 пацієнток з

традиційною прегравідарною підготовкою). Контрольну групу К склали 90 фертильних жінок, які вже мали народжених дітей, і звернулися для передгравідарної підготовки перед запланованою черговою вагітністю.

Пацієнткам I групи на передконцепційному етапі та під час ДРТ проводилося психологічне консультування.

Проведене консультування пацієнток привело до вірогідного зниження рівня високої особистісної тривожності в 11,49 і високої реактивної тривожності в 1,47 рази.

Застосування рекомендованого комплексу з включенням психокорекції, аутотренінгів, музикотерапії, адаптогенів дозволило зменшити частоту порушень адаптації у пацієнток основної групи (СВД майже у 2рази, виражених порушень сну та депресивних станів більш ніж у 2 рази).

Зниження частоти порушень сну частково обумовлено лікуванням препаратами мелатоніну, що дозволило підвищити його рівень у більшості пацієнток з гіпомелатонією з $5,4 \pm 1,3$ пг/мл до $14,2 \pm 2,1$ пг/мл ($p < 0,05$).

Пацієнтки групи порівняння з тазовим болем (18 жінок) отримували лікування синдрому хронічного тазового болю та безпліддя в об'ємі антистресової, гормональної, антигіпоксичної терапії, а жінки основної підгрупа (19 жінок) які поряд з даним лікуванням отримували «Циклодінон» («Біоноріка СЕ», Німеччина) за стандартною схемою 3 місяці, дозволило швидше знизити нервово-психічне напруження, інтенсивність болю на 50,0 %, нормалізувати гормональний фон.

Частота значимих титрів АФА після лікування у I групі знизилась до 17,5 % проти 42,5 % до лікування та 35,0 % у групі порівняння ($p < 0,05$).

Показники системи гемостазу та рівень гомоцистеїну після рекомендованого лікування свідчать про зниження прокоагуляційного потенціалу та ризику тромбоутворення.

У результаті рекомендованого лікування вдалось дещо знизити частоту затримки розвитку ендометрія (М-ехо < 7 мм) з 30,0 % до 22,5 % та

покращити показники кровотока в маткових, аркуатних і радіальних артеріях, про що свідчить підвищення індексів резистентності в маткових, аркуатних і радіальних артеріях.

Лікування з використанням імунокоригуючої терапії дозволило досягти зниження НК-цитотоксичності у жінок основної групи, що створює сприятливі умови для настання вагітності.

Також після рекомендованого лікування спостерігалось покращення стероїдної рецептивності в ендометрії в період вікна імплантації: знизилась експресія рецепторів естрогенів- α в залозах з $75,23 \pm 6,11$ до $54,25 \pm 4,64$ ум.од. ($p < 0,05$) та зросла експресія прогестеронових рецепторів в ендометрії ($133,22 \pm 4,27$ проти $112,16 \pm 3,68$ ум.од. до лікування, $p < 0,05$).

В динаміці лікування покращився і стан ендометріальних піноподій в період вікна імплантації: на П+8 день МЦ ділянки відсутності піноподій спостерігались лише у 1 (5,0 %) жінки основної групи проти 10 (25,0 %) у групі порівняння ($p < 0,05$), причому переважали розвинуті піноподії великих розмірів з незначною кількістю мікрворсинок.

Після преконцепційної підготовки і лікування виявлених при обстеженні порушень всім пацієнтам обох груп була проведена процедура ЕКЗ, настання вагітності в основній групі відмічено у 15 (37,5 %) пацієнток та у 9 (22,5 %) жінок групи порівняння.

Таким чином, комплекс проведених досліджень дозволив представити нове вирішення наукової проблеми, що полягає у теоретичному узагальненні результатів вивчення психоемоційних розладів у жінок з безпліддям, оптимізації умов настання вагітності і на цій основі – патогенетичному обґрунтуванні та розробці патогенетично спрямованого диференційованого відносно виявлених психоемоційних розладів комплексу прогностичних, діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Встановлена низка значущих медико-соціальних та психологічних чинників неефективності лікування безпліддя в порядку, серед яких суттєве значення психосоматичних факторів, пов'язаних з безпліддям трубно-

перитонеального генезу, що свідчить про необхідність їх діагностики та корекції при підготовці до проведення циклів ДРТ.

Розроблений патогенетично обґрунтований диференційований відносно виявлених порушень діагностично-лікувальний комплекс для пацієнток з безпліддям та психосоматичними розладами, який включає обов'язкове тестування психофізичного стану, консультацію психолога, застосування ноотропних, імунорегулюючих засобів, мелатоніну, психокоригуючих методик, дозволяє покращити психічний та загальносоматичний стан, збалансувати гормональний фон, оптимізувати умови настання вагітності, що дозволяє підвищити ефективність проведення програм ДРТ з 22,5 до 37,5 %.

ВИСНОВКИ

1. Оцінки різних дослідників свідчать, що на безпліддя в Україні страждає 10-15 % сімей, а такий рівень відносять до прямих репродуктивних втрат. Накопичено певну кількість суперечливих даних щодо зв'язку психіки і репродуктивної функції, проте однозначних даних про співвідношення психічного і соматичного в гінекологічній практиці не існує. Для покращення організації медичної допомоги сім'ям, що страждають на безпліддя, необхідний комплексний підхід, що враховує психоемоційний стан жінки, адаптаційні можливості її організму, включає застосування адекватних методів корекції порушень, що дозволить підвищити ефективність лікування безпліддя.

2. Переважаюча більшість (86,3 %) жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя мають психоемоційні розлади, при цьому у 26,2 % пацієнток ці розлади виражені. Серед жінок з вираженими психоемоційними розладами більша частка пацієнток у віці старше 40 років (23,0 %), вищий відсоток службовців (44,3 %). Висока частота негативних факторів зовнішнього середовища (у 47,5 % – куріння, у 36,1 % – професійні шкідливості), ко- та поліморбідності з іншою гінекологічною (альгодисменорея, захворювання інфекційного генезу, ендометріоз) та соматичною патологією (патологія ШКТ, ожиріння, серцево-судинна та ендокринна патологія). Найнижча ефективність ДРТ встановлена у жінок з вираженими психоемоційними розладами (23,0 % проти 46,1 % у пацієнток без таких розладів).

3. Параметри психоемоційного стану більшості безплідних жінок характеризують їх як акцентуовану, дезадаптовану особистість. Показники тривожності, лабільності, сензитивності складають 6,5; 4,2; 6,8 балів відповідно. При цьому від 25, % до 40,0 % пацієнток за окремими параметрами отримують оцінку 7 і більше балів, що відображає підвищену підозрілість, боязкість, вразливість, песимістичність, мінливість настрою при

нормальному прагненні до самоствердження, самовпевненості і дещо агресивному стилі міжособистісної поведінки.

4. Для жінок з безпліддям характерні підвищений рівень стресу (47,8 %), реактивна тривожність (47,0 %) , депресивні стани (21,7 %). Серед психогенних факторів сімейно-побутового життя усі респондентки перше місце відводять проблемі ненастання вагітності, однак 13,3 % пацієнок відзначає епізодичні, а 7,3 % – систематичні конфлікти в сім'ї. Синдром вегетативної дисфункції відмічається у 72,1 % жінок з безпліддям (ВШ = 8,49), при цьому найчастіше зустрічаються такі симптоми як головні болі, порушення функції шлунково-кишкового тракту, почуття невиспаності, серцебиття. Переважна більшість (67,8 %) жінок скаржиться на ті чи інші порушення сну (ВШ = 5,19), що певною мірою обумовлено гіпомелатонією ($r = -0,53$).

5. У пацієнок програм ДРТ високий рівень (24,3 %) поширеного серед жінок стресору – хронічного тазового болю, якій відмічають 44,2 % жінок з вираженими психоемоційними розладами, 33,3 % з них оцінює біль як сильний, що розвивається на тлі підвищеного сприйняття стресу (38,6 балів) та високої стресової напруги (82,1 балу). Виражені психоемоційні розлади та тривалий стрес провокують аліментарне ожиріння у 42,6 % безплідних пацієнок, яке обумовлено емоційно-орієнтованою стратегією уникнення при вирішенні життєвих проблем ($32,1 \pm 1,1$ бала) та емоціогенним прийомом їжі як реакція на стрес ($3,91 \pm 0,07$ бали), що вказує на необхідність психотерапії, орієнтованої на формування стрес-резистентності шляхом розробки проблемно-орієнтованої копінг-поведінки.

6. Для жінок з безпліддям та психоемоційними розладами характерні протромботичні стани, що асоціюються з антифосфоліпідним синдромом та негативно впливають на ефективність застосування допоміжних репродуктивних технологій: підвищення рівня АФА (ВШ = 2,4); зниження кількості тромбоцитів (ВШ = 3,1); зростання індексу АДФ-індукованої агрегації (ВШ = 2,8); підвищення рівня фібриногену (ВШ = 3,4),

подовження АЧТЧ (ВШ = 3,1); підвищення рівня D-димеру (ВШ = 1,3); підвищення рівня гомоцистеїну (ВШ = 2,8); наявність мінорного алелю Т поліморфного локусу С148Т гену β -fibrinogen (ВШ = 4.2).

7. Гормональний статус жінок з безпліддям та психоемоційними розладами характеризується дисбалансом гонадотропних та статевих гормонів, який проявляється відносною прогестероновою недостатністю, ознаками гіперестрогенемії, гіперандрогенемії та гіперпролактинемії. Такі зміни підтверджено кольпоцитологічними дослідженнями, за якими ановуляторний менструальний цикл по гіперестрогенному типу діагностовано у 62,5 % жінок з безпліддям та психоемоційними порушеннями. Дисбаланс синтезу мелатоніну та стресрегулюючих гормонів обумовлює як психоемоційні розлади, так і неуспішність застосування ДРТ-технологій.

8. Неефективність ДРТ у пацієток з безпліддям та психоемоційними розладами обумовлена цілою низкою факторів, дія яких посилюється внаслідок нейроендокринних порушень. Хронічне запалення органів малого тазу: наявність хронічного ендометриту у 34,4 % пацієток підтверджено позитивною імуногістохімічною реакцією на CD138+. У 37,7 % жінок виявлено підвищення маркеру неефективності ДРТ – НК-цитотоксичності. Характерні морфофункціональні порушення ендометрію: у 36,1 % пацієнтів УЗ-ознаки затримки розвитку ендометрію, у 42,6 % – відсутність чіткої тришарової структури, у 39,3 % – ендометрій не відповідає фазі і дню МЦ. Ознаками порушення рецептивності ендометрія є зміни формування піноподій (розвинуті піноподії лише у 4 % зразків, переважання дрібних розмірів, мозаїчність форми) та дисбаланс стероїдних рецепторів (виражене зниження експресії рецепторів прогестерону на фоні незначного підвищення кількості рецепторів до естрогенів у стромі ендометрія). Наслідком даних змін є несприятливі умови для прикріплення та інвазії ембріону.

9. Окрім маркерів рецептивності ендометрія до значущих медико-

соціальних та психоемоційних чинників неефективності лікування безпліддя можна віднести: вік старше 35 років (ВШ = 7,1), первинне безпліддя (ВШ = 4,0), альгодисменорея (ВШ = 3,7), синдром вегетативної дисфункції (ВШ = 3,6), ендометріоз (ВШ = 3,1), ендокринні захворювання (ВШ = 3,1), підвищений рівень стресу (ВШ = 3,0), ожиріння (ВШ = 2,9), порушення сну (ВШ = 2,9), депресивний стан (ВШ = 2,9), що підтвердило необхідність їх діагностики та корекції при підготовці до проведення циклів ДРТ.

10. Розроблений патогенетично обґрунтований диференційований відносно виявлених порушень діагностично-лікувальний комплекс для пацієнток з безпліддям та психоемоційними розладами, який включає обов'язкове тестування психофізичного стану, консультацію психолога, застосування ноотропних, імунорегулюючих засобів, мелатоніну, психокоригуючих методик, покращує психоемоційний та загальносоматичний стан, збалансовує гормональний фон, оптимізує умови настання вагітності, що дозволяє підвищити ефективність проведення програм ДРТ з 22,5 до 37,5 %.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Жінки з трубно-перитонеальним фактором безпліддя та вираженими психоемоційними розладами відносяться до групи ризику неефективності застосування ДРТ.

2. Медико-соціальними та психоемоційними факторами ризику неефективності застосування ДРТ є:

- Вік старше 35 років (ВШ = 7,1).
- Наявність мінорного алелю Т поліморфного локусу С148Т гену β -fibrinogen (ВШ = 4.2).
- Первинне безпліддя (ВШ = 4,0).
- Альгодисменорея (ВШ = 3,7).
- СВД (ВШ = 3,6).
- підвищення рівня фібриногену (ВШ = 3,4).
- Ендометріоз (ВШ = 3,1).
- Ендокринні захворювання (ВШ = 3,1).
- підвищення рівня фібриногену (ВШ = 3,4).
- Підвищений рівень стресу (ВШ = 3,0).
- Ожиріння (ВШ = 2,9).
- порушення сну (ВШ = 2,9).
- Депресивний стан (ВШ = 2,9).
- підвищення рівня гомоцистеїну (ВШ = 2,8).
- підвищення рівня АФА (ВШ = 2,4).

3. Діагностичний комплекс для оцінки ризику неефективності ДРТ:

- Збір анамнезу та виявлення коморбідних станів.
- Психологічне інтерв'ю, психодіагностика (методика ІГО Собчик, опитувальник Вейна, діагностика порушень сну Вейна, оцінка рівню стреса Холмса-Раге, шкала депресивності Бека).
- При порушеннях сну – рівень мелатоніну.

- Виявлення протромботичних станів (рівень АФА, система гемостазу).
- Цитологічна оцінка мікробіоцинозу для виявлення безсимптомного баквагінозу (критерії Ньюджента).
- Виявлення хронічного тазового болю, оцінка його інтенсивності (Вербальна дескрипторська шкала, рівень сприйняття стресу SPSS, нервово-психічної напруги Немчин).
- Виявлення ожиріння (ІМТ, оцінка копінг-стратегій у стресових ситуаціях, Голландський опитувальник харчової поведінки DEBQ).

4. Лікувально-профілактичний комплекс підвищення ефективності ДРТ:

- Психологічне консультування, психокорекція (метод символдрами -кататимно-імагінативна психотерапія, музикотерапія. сімейна та групова терапія).
- Дотримання гігієни сну, аутотренінг, препарати мелатоніну (регулятор сну та адаптоген).
- Препарати L-аргініну (покращення кровотоку, метаболічний регулятор обмінних процесів, підвищення адаптивності).
- Імуномодулятори (прискорення лікування запальних процесів, при підвищенні АФА, НК-цитотоксичності).
- Пробіотики у комплексній терапії порушень мікробіоценозу .
- Рослинний лікарський засіб на основі екстракту плодів прутняку звичайного при лікуванні дисгормональних розладів на фоні латентної гіперпролактинемії, альгодисменореї, хронічного тазового болю.
- Небензодіазепинові анксиолітики при психовегетативних розладах, депресивних станах.
- Ожиріння – дієтотерапія, психотерапія, орієнтована на формування стрес-резистентності шляхом розробки проблемно-

орієнтованої копінг-поведінки.

5. Психологічний супровід пацієнок програм ДРТ проводиться поетапно. Перший етап – зниження тривожності, другий – нейтралізація негативних переживань, що стосуються безпліддя і минулого досвіду лікування, третій – корекція мотивації вагітності, четвертий – досягнення психоемоційного рівноваги в період з дня перенесення ембріонів до дня діагностики вагітності.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абдуева Ф. М., Каменская Э. П. Вегето-сосудистая дистония или соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы сердца?". *Вестник Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина. Серия «Медицина»*. 2012. № 23 (998). С. 102–105.
2. Адамов М. М. Психологическая характеристика женщин, у которых для лечения бесплодия использовали вспомогательные репродуктивные технологии. *Здоровье женщины*. 2012. № 8. С. 198–200.
3. Александер Ф. Психосоматическая медицина. Принципы и практическое применение. М.: Эксмо-пресс, 2002. 352 с.
4. Алешина Ю. Е. Индивидуальное и семейное психологическое консультирование. М.: Независимая фирма «Класс», 1999. 208 с.
5. Андреева Т. В. Социальная психология семейных отношений. Спб.: Питер, 2014. 415 с.
6. Аникина Е. А., Балабина Н. М. Распространенность, факторы риска и клиническое течение синдрома вегетативной дисфункции. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2011. №102 (3). С. 23–27.
7. Апресян С. В., Абашидзе А. А., Аракелян В. Ф. Медико-психологические аспекты бесплодия. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2013. №1. С. 8–10
8. Астахов В. М., Бацылева О. В., Пузь И. В. Психодиагностика в репродуктивной медицине. Винница : Нилан ЛТД, 2016. 380 с.
9. Бакуридзе Э. М., Шевелева Г. А., Данилов А. С., Быкова К. Ге. Изменение нейровегетативной регуляции у женщин, оперированных по поводу трубно-перитонеального бесплодия, под влиянием плазмафереза и озонотерапии. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2013. № 1. С. 10–14
10. Балабанова Л. М. Психосоматическая специфичность стереотипов реагирования человека: психотерапевтический аспект. *Медицинская психология*. 2006. №4. С. 56–58.

11. Бацилева О. В. Психология репродуктивного здоровья: медико-психологичні та соціальні аспекти: монографія. Донецьк: Донбас, 2011. 236 с.
12. Бацилева О.В. Індивідуально-психологічні особливості жінок із порушенням репродуктивного здоров'я. *Науковий вісник Херсонського державного університету. Серія «Психологічні науки»*. 2014. Вип.2, т. 2. С. 90–94.
13. Бежина Х.В. Структура социальной идентичности женщин с нарушениями репродуктивной функции: автореф. дис. ... канд. психол. наук. Ярославль, 2012.
14. Бесплодие – тенденции мировые и российские. Экспертный сайт Высшей школы экономики. URL: <http://opes.ru/1554305.html> (дата обращения: 7.10.15).
15. Бизунков А. Б. Психосоматические заболевания: от фармакотерапии – к музыке. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2011. № 6/7. С. 30–36.
16. Бирюков В. С. Био-психосоматическая парадигма как инновационный элемент в профилактической стратегии здравоохранения. *Східноєвропейський журнал громадського здоров'я*. 2011. № 1. С. 62–65.
17. Блесманович А. Е., Алехина А. Г. Хронический эндометрит как причина бесплодия. *Молодой ученый*. 2016. №22.1. С. 1–3.
18. Близнюк А.И. Психосоматическая патология, классические теории и современные концепции. *Медицинские новости*. 2014. №10. С.10–15.
19. Блох М. Е., Добряков И.В. Психологическая помощь в комплексном подходе к решению проблем репродуктивного здоровья. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2013.Т.LXII, № 3. С.16–19
20. Блох М. Е. Личностные и социально-психологические характеристики женщин репродуктивного возраста с гинекологической патологией на этапе планирования беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2012. 20 с.

21. Бобров А. Е. Проблема психосоматических соотношений и некоторые методологические вопросы психопатологии. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2017. Т. 27, № 1. С. 98–103.
22. Бойко В. В. Малодетная семья (социально-психологический аспект). М.: Мысль, 2000. 237 с.
23. Бойко Г.Б. Бактеріальний вагіноз: сучасний погляд на проблему. *Український медичний часопис*. 2012. 5 (91). С. 91-93.
24. Булавенко О. В., Левкина Е.Л. Психологические аспекты в возникновении стресс-индуцированного бесплодия у женщин. *Biomedical and biosocial anthropology*. 2011. №17. С. 210–214.
25. Булавенко О. В. Стрес-індукована гіперпролактинемія у жінок репродуктивного віку з недостатністю лютеїнової фази. *З турботою про жінку*. 2012. №6 (36). С. 48–50.
26. Бурлака О. В., Жданова М. П., Стеблюк В.В. Програма психофізичної корекції в реабілітації пацієнток зі стрес-індукованими розладами репродуктивного здоров'я. *Здоров'я жінки*. 2009. № 9(45). С. 141–143.
27. Бурчаков Д. И. Мелатонин – адаптоген женской репродуктивной системы. *Эффективная фармакотерапия*. 2015. №5. С. 14–18.
28. Бурчаков Д. И. Суточный ритм секреции и метаболические эффекты мелатонина. *Ожирение и метаболизм*. 2015. № 12 (1). С. 46–51.
29. Василенко Т. Д., Денисова О. В. Особенности эмоционально-смысловой сферы беременных женщин, имеющих опыт незавершенной беременности. *Медицинская психология в России*. 2010. № 1. <http://medpsy.ru> (дата обращения: 30.05.2013).
30. Вовк І. Б., Корнацька А. Г. Корекція гормональних порушень при поєднаних формах неплідності. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2011. № 4. С. 147–149.
31. Воробйова О. В. Хронічний тазовий біль: фокус на міофасціальний больовий синдром м'язів тазового дна. *Здоров'я жінки*. 2012. № 10 (76). С. 70–74.

32. Гарданова Ж. Р. Тревожно-депрессивные расстройства у женщин в программе экстракорпорального оплодотворения. *Вестник ОГУ*. 2006. 12. С.171-177.
33. Грищенко Н. Г., Мерцалова О. В., Лазуренко В. В. Особенности психонейроиммунологических процессов у женщин при бесплодии. *Український вісник психоневрології*. 2011. Т.19, № 4 (69). С.67–69
34. Гуменюк Л. Н., Симачева С. А. Психокоррекция психической дезадаптации в комплексном лечении женщин с генитальным эндометриозом. *Таврический медико-биологический вестник*. 2017. Т. 20, № 1. С.11–15.
35. Гюльмамедова І. Д. Результати практичного застосування лікувально-діагностичного комплексу для оптимізації рецептивності ендометрія до імплантації ембріона. *Медико-соціальні проблеми сім'ї*. 2012. Т. 17, №2. С. 17–20.
36. Давыдов Ю. Н. История теоретической социологии. В 5 томах. Том 2. Социология XIX века (Профессионализация социально-научного знания) Научное издание. М.: Магистр, 1997. 448 с.
37. Дементьева Н. О., Бочаров В. В. Психологические аспекты исследования женского бесплодия «Неясной этиологии». *Вестник СПбГУ*. Серия 12. Социология. 2010. №1. С.131–139.
38. Демографічний щорічник "Населення України" за 2016 рік – Київ, Державна служба статистики України, 2017. http://database.ukrcensus.gov.ua/PXWEB2007/ukr/publ_new1/2017/naselen_2016.pdf
39. Допоміжні репродуктивні технології лікування безпліддя: навч. посіб. / за ред. Ф. В. Дахна, В. В. Камінського, О. М. Юзька. К., 2011. 338 с.
40. Дороженок И. Клинико-терапевтические аспекты психосоматических расстройств / И. Дороженок. *Врач*. 2011. № 9. С. 14–20.
41. Дробижев М., Федотова А., Кикта С. Психоневрология и психосоматика. Современные тенденции. *Врач*. 2014. № 3. С. 2–6.
42. Дьячкова Е. С. Психологические особенности семей с нарушениями репродуктивного здоровья. *Вестник Тамбовского университета. Серия: Гуманитарные науки*. 2013. №9 (125). С. 199–207.

43. Елисеев Ю. Ю. Психосоматические заболевания: полн. справ. / Бочанова Е.В. и др.; ред. Ю.Ю. Елисеев. Москва: ЭКСМО, 2003. 604 с.
44. Ермошенко Б. Г., Крутова В. А. Роль психологических факторов при бесплодии (обзор литературы). *Успехи современного естествознания*. 2005. №8. С.17–20.
45. Жук С. І., Воробей-Вихівська В. М., Атаманчук І. М. Корекція проявів гіперкоагуляції у жінок з повторними невдачами використання допоміжних репродуктивних технологій. *Здоровье женщины*. 2015. № 6. С. 172–174.
46. Жук С. І., Ночвіна О. А. Нові підходи у лікуванні первинної дисменореї в аспекті психосоматичного розладу. *Здоровье женщины*. 2014. № 7. С. 118–122.
47. Жук С. І. Передгравідарна підготовка у жінок з дисгормональними порушеннями репродуктивної системи. *Здоровье женщины*. 2017. № 2. С. 17–21.
48. Жук С. І., Щуревська О. Д., Шляхтіна А. О. Психологічні аспекти роботи акушера-гінеколога у випадку перинатальних втрат (Клінічна лекція). *Здоровье женщины*. 2017. № 1. С. 11–14.
49. Заліська О. М., Гуз В. С. Допоміжні репродуктивні технології у світі й Україні та їхні фармакоеконімічні аспекти. *Раціональна фармакотерапія*. С.35–37
50. Захаренко И. Л. Влияние вспомогательных репродуктивных технологий на психологический статус женщины. *Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: збірник наукових праць*. 2011. Вип. 21. С. 144–151.
51. Зинченко С., Чурсина Л. Психосоматические расстройства у детей и подростков. Психологическая характеристика. *Бібліотека сімейного лікаря та сімейної медсестри*. 2010. № 1. С. 68–71.
52. Иванова А. Р. Медико-психологические особенности женщин и психокоррекция в комплексном лечении бесплодия. *МиД*. 2010. №3. С.13–17.

53. Информативность психологических методов оценки психокоррекции у женщин с идиопатическим бесплодием / В. А. Крутова, Т. Г. Мелконьянц, Е. А. Горб, А. В. Ефименко. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2013. №5 (140). С. 115–120.
54. Іванюта Л. І., Іванюта С. О. Поетапна діагностика та лікування безплідності в шлюбі. *Нова медицина*. 2012. № 4. С. 28–31.
55. Інформаційно-статистичний довідник про допоміжні репродуктивні технології в Україні: ред. В. М. Заболотько. К.: ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України», 2017. 28 с.
56. Кабанов М. М., Личко А. Е., Смирнов В. М. Методы психологической диагностики и коррекции в клинике. Ленинград: Медицина, 1983. 308 с.
57. Карвасарский Б. Д. Неврозы. М.: Медицина, 1990. 576 с.
58. Карелин А. Большая энциклопедия психологических тестов. М.: Эксмо, 2007. 416 с.
59. Карымова О. С., Сукнина О. А. Бесплодие как трудная жизненная ситуация: постановка проблемы. *Наука и современность*. 2011. №14. С. 122–127.
60. Кишакевич І. Т., Коцабин Н. В., Радченко В. В. Ендометрій у фокусі уваги гінеколога: роль гістероскопії та імуногістохімії в діагностиці хронічного ендометриту, вибір лікування. *Репродуктив. ендокринологія*. 2017. № 2. С. 24–27.
61. Козак А. В., Коваль І. А. Психологічні особливості жінок репродуктивного віку з синдромом хронічного тазового болю. *Здоров'я жінки*. 2011. № 10 (66). С. 102–103.
62. Колесников Д. Б., Рапопорт С. И., Вознесенская Л. А. Современные взгляды на психосоматические заболевания. *Клиническая медицина*. 2014. Т. 92, № 7. С. 12–18.
63. Колесников Д. Б., Ермоленко К. С., Соловьева А. В. Психическое состояние женщин с бесплодием в старшем репродуктивном возрасте. *Клиническая медицина*. 2013. №6. С. 38–41.

64. Корнієнко І. О. Копінг-поведінка особистості у стресових ситуаціях у процесі розвитку сімейних відносин. *Науковий вісник Херсонського державного університету*. Серія: Психологічні науки. 2016. Вип. 1(2). С. 39–45.
65. Косырев В. Н. Клиническая психология. Тамбов, 2005. С. 43–45.
66. Кошкин К.А. Семейная психотерапия. Диагностика и системные модели. М.: Смысл, 2005. 289 с.
67. Крутова В. А., Мелконьянц Т. Г., Горб Е. А., Ефименко А. В. Информативность психологических методов оценки психокоррекции у женщин с идиопатическим бесплодием. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2013. №5 (140) С.115–120.
68. Крюкова Т. Л. О методологии исследования и адаптации опросников диагностики совладающего поведения. Кострома: Костромской государственный университет им. Некрасова, 2001. С.66–72.
69. Кузнецов Н. Н., Плаксина А. Н., Ковтун О. П. и др. Молекулярно-генетическая диагностика тромбофилических состояний — генетические основы материнской, плодовой и неонатальной патологии. *Системная интеграция в здравоохранении*. 2012. №3. С. 40–51.
70. Кузнецова И. В., Коновалов В. А. Нарушения менструального цикла и их гормональная коррекция в контексте стрессозависимых психовегетативных расстройств. *Медицинский совет*. 2014. № 9. С.12–16.
71. Кузнецова И. В., Рагимов А. А. Берегись хронического стресса! Функциональная гиперпролактинемия у молодых женщин. *Status Praesens*. 2015. № 12. С. 56–61.
72. Кулаков В. И., Маргиани Ф. А., Назаренко Т. А. и др. Структура женского бесплодия и прогноз восстановления репродуктивной функции при использовании современных эндоскопических методов. *Акушерство и гинекология*. 2001. № 3. С. 33–36.
73. Курило Т. В. Особливості правового регулювання репродуктивних прав фізичної особи. *Порівняльно-аналітичне право*. 2017. №2. С. 66-68.

74. Кутбиддинова Р. А. Инструменты практикующего психолога в работе с психосоматическими проблемами. Современные проблемы науки, технологий, инновационной деятельности. Сборник научн. трудов по матер. Междунар. научно-практ. конференции. 2017. С.114–118
75. Лазос, Г. П. Технології застосування групової кататимно-імагінативної психотерапії (ГКІП) у роботі з підлітками. *Науковий часопис Національного педагогічного університету імені М. П. Драгоманова. Серія 12 : Психологічні науки*. Київ, 2014. Вип. 43 (67). С. 99-108.
76. Левкина Е. Л. Клинико-анамнестические, социальные и психологические особенности женщин репродуктивного возраста с первичным стресс-индуцированным бесплодием. *Здоровье женщины*. 2013. №2 (78). С.74.
77. Лесная И. Н. Психогенне безпліддя. *Медичні аспекти здоров'я жінки*. 2011. № 3 (42). С. 61–68.
78. Лесовська С. Г. Стан упровадження допоміжних репродуктивних технологій в Україні. *Слово о здоровье*. 2017. №2. С.12–14.
79. Липин М. А. Полиморфизм генов системы детоксикации и HLA II класса супружеской пары на этапах экстракорпорального оплодотворения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. 26 с.
80. Лосева Н. В. Особенности психологического консультирования женщин с нарушением репродуктивной функции / Н. В. Лосева, И. В. Ярославцева. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2014. № 4 (98). С. 96–99.
81. Лукина А. С. Удовлетворенность браком и стадии жизненного цикла семьи. Челябинск, 2017
82. Лычкова А. Э., Пузикова А. М. Пролактин и серотонин. *Вестник РАМН*. 2014. №1–2. С. 38–45.
83. Магденко О. В. Психологические особенности репродуктивных ролевых ориентаций деторождения у беременных женщин с различным типом психологического компонента гестационной доминанты. *Медицинская психология в России: электрон. науч. журн.* 2014. N 2 (25) [Электронный ресурс]. URL: <http://mprj.ru>.

84. Магденко О. В., Стоянова И. Я. Психологическая помощь беременным женщинам при становлении материнской ролевой идентичности. Новосибирск: Полиграфическая компания И.П. Малыгина, 2012. 224 с.
85. Макаричева Э. В., Менделевич В. Д. Психический инфантилизм и необъяснимое бесплодие. *Социальная и клиническая психиатрия*. 1996. № 3. С. 20–22.
86. Марилов В. В. Переход функционального расстройства в органический психосоматоз. *Журн. неврологии и психиатрии*. 2006. Т.106, №1. С. 21–23.
87. Маркова М. В. Феномен бесплодия супружеской пары с позиции медицинской психологии. *Всесвіт соціальної психіатрії, медичної психології та психосоматичної медицини*. 2009. Т. 1. № 1 (1). С. 57–62.
88. Машкова Т. Я. Тромбофилии и неудачи ЭКО. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015. № 9 (3). С. 17–21.
89. Миронова Е. С. Психологические факторы неготовности к материнству (на примере женщин с угрозой прерывания беременности): автореф. дис. ... канд. психол. наук. М., 2011.
90. Мкртычева К. Б., Шахиянов А. В., Чернявская А. С. Социальный аспект бесплодия. *Синергия наук*. 2017. № 12. С.440–445.
91. Мостовая Л. И., Кувшинова Н. Ю. Современные представления о психосоматических расстройствах. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2011. Т. 13, № 2-3. С. 602–605.
92. Набеева Д. А. Некоторые психологические аспекты невынашивания беременности и бесплодия. *Пермский медицинский журнал*. 2014. № 3. С. 79–82.
93. Насырова Р. Ф. Современное состояние проблемы изучения психического здоровья женщин с патологией репродуктивной системы. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2010. № 1. С.52–55.
94. Новикова И. А., Сидоров П.И., Соловьев А.Г. Основные факторы риска развития психосоматических заболеваний. *Терапевтический архив*. 2007. Том79, №1. С. 61–64.

95. Овчарук Э. А. Хронический аутоиммунный эндометрит как одна из главных причин нарушения репродуктивной функции (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2013. № (1). С. 224.
96. Палеев Н. Р., Краснов В. Н. Взаимосвязь психосоматики и соматопсихиатрии в современной медицине. *Клиническая медицина*. 2009. № 12. С. 4–7.
97. Пепперелл Р. Дж., Хадсон Б., Вуд К. Бесплодный брак. М., 1986. 336 с.
98. Петрова Н. Н, Подольхов Е. Н, Гзгзян А. М, Ниаури Д.А. Психические расстройства и личностно-психологические особенности у женщин с бесплодием при лечении ЭКО. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии*. 2013. №2. С.42–49.
99. Повереннова И. Е., Захаров А.В. Вегетативная дисфункция – актуальная проблема современности. *Современная терапия и профилактика вегето-сосудистой дистонии*. Ремедиум Приволжье, 2014. №8 (128). С. 17–21.
100. Подольський В. В., Подольський Вл. В., Каграманян А. Л., Новиченко А. В. Психоемоційний стан жінок фертильного віку з розладами репродуктивного здоров'я, які мешкають у сільській місцевості. *Здоровье женщины*. 2014. № 3. С. 139–140.
101. Подольський Вл. В. Психоемоційний стан жінок фертильного віку з порушеннями вегетативного гомеостазу та змінами репродуктивного здоров'я у вигляді лейоміоми матки. *Здоровье женщины*. 2016. № 2. С. 137–140.
102. Подольхов Е. Н., Ниаури Д. А., Петрова Н. Н. Влияние особенностей психоэмоционального состояния женщин с трубно-перитонеальным бесплодием на результат лечения методом экстракорпорального оплодотворения. *Вестник СПбГУ. Серия 11. Медицина*. 2009. №4. С.124–135.
103. Потемкина Е. А., Кремлева О. В. Психосоциальные факторы стресса, расстройства адаптации и копинг-стратегии у больных с хронической

гинекологической патологией. *Уральский медицинский журнал*. 2013. № 7 (112). С.32–36

104. Прошлое, настоящее и будущее альтернативной медицины. Перспективы в психосоматике / В. И. Бакшеев и др. *Здоровье мужчины*. 2009. № 4. С. 235–239.

105. Райгородский Д. Я. Психология и психоанализ беременности. Учебное пособие по психологии материнства. Для факультетов: психологических, медицинских и социальной работы. Самара: Издательский Дом БАХРАХ-М, 2003. 784 с.

106. Родштейн М. Н., Рулина Т. К. Методологические принципы социально-психологического анализа материнской установки. *Известия Самарского научного центра Российской Академии Наук*. Самара, 2005.

107. Рябенко О. В. Право фізичної особи на репродукцію (відтворення): поняття та історико-правові аспекти становлення. *Науковий вісник Ужгородського національного університету. Серія : Право*. 2015. Вип. 30(1). С. 148–151.

108. Рябова М. Г. Индивидуально-психологические особенности женщин с различными типами нарушения репродуктивной функции. *Вестник Тамбовского государственного университета*. 2013. Вып. 9 (125). С. 190–198.

109. Самсонов С. А. Гендерные стереотипы женщин с невынашиванием беременности. *Психологическое здоровье человека: жизненный ресурс и жизненный потенциал*: материалы II-й Междун. научно-практ. конф. Красноярск: Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, 2015. С. 253–258

110. Сафоничева О. Г., Троицкий М. С., Митюшкина О. А., Дронова Е. В. Психо-сомато-вегетативные взаимоотношения. *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2015. Т. 9, №1. С. 3–9.

111. Сексуальное и репродуктивное здоровье. Всемирная Организация Здравоохранения URL: <http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/ru/> (дата обращения: 6.10.15).

112. Сидоров П. И., Новикова И. А. Психосоматические заболевания: концепции, распространенность, качество жизни, медико-социальная помощь больным [Электрон. ресурс]. Мед. психология в России: электрон. науч. журн. 2010. №1. URL: <http://medpsy.ru>

113. Смулевич А. Б. Психопатология личности и коморбидные расстройства. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 206 с.

114. Собчик Л. Н. Психодиагностика в медицине: Практическое руководство. Боргес, 2007. 416 с.

115. Соматические маски психического страдания, или чем опасны «молчаливые» эмоции?: [психосоматические расстройства]. *Здоров'я України*. 2011. № 15/16. С.18–19.

116. Стрілко Г. В. Лікування безпліддя: допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) [Електронний ресурс] / Г.В. Стрілко. Страна врачей – ресурс для специалистов в области здравоохранения. 2011. Режим доступа: <http://medstrana.com/articles/3216/>.

117. Стулева Н. С., Хизроева Д. Х., Машкова Т. Я., Абрамян Г. Р. Циркуляция антифосфолипидных антител и неудачи ЭКО. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015. № 9 (3). С. 6–10.

118. Таравнех Д. Ш. Особливості структури і функції ендометрія у пацієнок з тромбофілією і невдалими спробами екстракорпорального запліднення в анамнезі. *Медицина сьогодні і завтра*. 2015. № 4. С. 96–101.

119. Татарчук Т. Ф. Эффективность применения препаратов, оказывающих дофаминергическое действие, в комплексной терапии дисгормональной стресс-индуцированной патологии. *Репродуктивная эндокринология*. 2013. № 3. С. 90–94.

120. Татарчук Т. Ф. Беременность и роды после цикла ВРТ у пациентки с мутацией гена рецептора ФСГ, вторичной аминореей, гипоплазией матки и нарушением рецептивности эндометрия / Т. Ф. Татарчук, Гюльмамедова И. Д., Россоха З. И., Задорожная Т. Д., Гюльмамедова Е. А. *Репродуктивная эндокринология*. 2015. № 6. С. 72–75

121. Терещин А.Т. Системный подход к диагностике и коррекции нарушений репродуктивной и сексуальной функций при эндокринных формах бесплодия у женщин: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1997.

122. Ткаченко Т. Психосоматика: душа и тело болеют вместе. *Фармацевт-практик*. 2006. №12. С. 11–13.

123. Толибова Г. Х. Патогенетические детерминанты эндометриальной дисфункции у пациенток с миомой матки. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2018. № 67 (1). С. 65–72.

124. Уманский С. В., Уткин В. А. Психосоматические индукции в семье и их коррекция психотерапевтом. *Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова*. 2009. Том 109, № 9. С. 40–43.

125. Федина Л. П. Исследование индивидуально-психологических особенностей бесплодных супружеских пар, вступивших в протоколы экстракорпорального оплодотворения. *Вестник Московского государственного гуманитарного университета им. М.А. Шолохова. Педагогика и психология*. 2011. № 1. С. 103–108

126. Федорова Т. А. Клиника, диагностика и лечение «необъяснимого» бесплодия у женщин: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1986.

127. Филатова Е. Г. Тревога в общесоматической практике. *Терапевтический архив*. 2007. Том79, №5. С. 72–78.

128. Филиппова Г. Г. Нарушение репродуктивной функции и ее связь с нарушениями в формировании материнской сферы. *Перинатальная психология и психология репродуктивной сферы*. 2010. № 1. С. 101–119.

129. Филиппова Г. Г. Психология репродуктивной сферы человека: методология, теория, практика. *Медицинская психология в России*. 2011. № 6. URL:<http://medpsy.ru>.

130. Филоненко А. Л. Становление пренатальной психологической общности как условие здоровой беременности: автореф. дис. ... канд. психол. наук. Томск, 2012.

131. Фотев Г. Флориан Знанецкий: гуманистическая социология. В кн.: *Современная американская социология*. М.: изд-во МГУ, 1994. С.50–62.

132. Хашукоева А. З., Водяник Н. Д., Хлынова С. А., Цомаева Е. А. Хронический эндометрит – проблема и решения. *Лечащий врач*. 2012. № 3. С. 42–45.
133. Хломов К. Д., Ениколопов С. Н. Влияние психоэмоциональных и индивидуально-характерологических особенностей на течение беременности у женщин с угрозой прерывания. *Сибирский психологический журнал*. 2007. № 26. С. 148–153.
134. Хомуленко Т. Б. Основы психосоматики. Вінниця: Нова книга, 2009. 120 с.
135. Цихоня В. Чему учит психосоматическая медицина? *Medix. Anti-Aging*. 2012. № 1 (ювілейний випуск 25). С. 46–47.
136. Чабан О. С., Хаустова О.О. Психосоматична медицина: (аспекти діагностики та лікування). К.: ТОВ «ДСГ Лтд», 2004. 94 с.
137. Чабан О. С., Хаустова О. Ю., Жабенко О. Ю. Ситуаційна соціокультурна тривога: сучасні провокації та їх психосоматичні розв'язання. *НейроNews*. 2010. № 4. С. 10–15.
138. Чернышов В. П., Судома И. А., Донской Б. В. и др. Значение повышенной цитотоксичности естественных киллеров при многократных неудачах экстракорпорального оплодотворения. *Журнал АМН України*. 2010. №16. С. 288–298.
139. Шевчук С. О. Нерешенные психологические вопросы, возникающие при использовании экстракорпорального оплодотворения. *Семья в современном мире. Сборник трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием*. Курск: Курский государственный медицинский университет, 2017. С. 362–366
140. Шлемкевич А. М., Вдовиченко С. Ю. Пограничные психические расстройства у пациенток в процессе лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий. *Здоровье женщины*. 2009. № 6. С. 187–189.

141. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2016 рік / МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України». Київ, 2017. 516 с.

142. Юзько О. М. Допоміжні репродуктивні технології України – 25 років успіху. *Зб. наук. пр. Асоціації акушерів-гінекологів України*. Київ, 2016. С. 393–396.

143. Ясюкевич Ю. В., Уразаев А. М., Берестнева О. Г. і др. Развитие личностной сферы женщины как субъекта репродуктивного поведения в современной системе социальных ролей. *Вестник ТГПУ*. 2009. № 11. С. 120–125.

144. A pilot double-blind randomised placebo-controlled dose-response trial assessing the effects of melatonin on infertility treatment (MIART): study protocol / S.Fernando , T.Osianlis, B.Vollenhoven, E.Wallace , L.Rombauts. *BMJ Open*. 2014. Vol. 4, № 8. e005986.

145. Aarts J. W., van Oers A. M., Faber M. J., Cohlen B. J., Nelen W. L., Kremer J. A., van Dulmen A. M. Communication at an online infertility expert forum: provider responses to patients' emotional and informational cues. *J. Psychosom Obstet Gynaecol*. 2015. Vol. 36(2). P. 66–74. doi: 10.3109/0167482X.2015.1009033.

146. Agarwal A., Mulgund A., Hamada A., Chyatte M. R. A unique view on male infertility around the globe. *Reproductive Biology and Endocrinology : RB&E*. 2015. № 13. P. 37.

147. Agostini F., Monti F., Andrei F. et al. Assisted reproductive technology treatments and quality of life: a longitudinal study among subfertile women and men. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2017. Vol. 34(10). P. 1307–1315.

148. Allsworth J.E., Peipert J.F. Prevalence of bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol*. 2007. 109. Vol. 1.P. 114–120.

149. An Y., Wang Z., Ji H., Zhang Y., Wu K. Pituitary-adrenal and sympathetic nervous system responses to psychiatric disorders in women undergoing in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril*. 2011. Vol. 96. P. 404–408.

150. Assisted reproductive technology in Europe, 2013: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod.* 2017 Oct 1. Vol. 32(10). P. 1957–1973.

151. Bao S. H., Sheng S. L., Liao H., Zhou Q., Frempong S.T., Tu W.Y. Use of D-dimer measurement to guide anticoagulant treatment in recurrent pregnancy loss associated with antiphospholipid syndrome. *Am J Reprod Immunol.* 2017. Vol.78(6).

152. Barut M. U., Agacayak E., Bozkurt M., Aksu T., Gul T. There is a positive correlation between socioeconomic status and ovarian Reserve in Women of reproductive age. *Med Sci Monit.* 2016. Vol. 22. P. 4386–4392.

153. Bazarganipour F., Ziaei S., Montazeri A., Foroozanfard F., Kazemnejad A., Faghihzadeh S. Psychological investigation in patients with polycystic ovary syndrome. *Health Qual Life Outcomes.* 2013. Vol. 11 (1). P. 141–150.

154. Bidzan M., Podolska M., Bidzan L., Smutek J. Personality traits and the feeling of loneliness of women treated for infertility. *Ginekol Pol.* 2011. Vol. 82(7). P.508–513.

155. Biringer E., Howard L. M., Kessler U., Stewart R., Mykletun A. Is infertility really associated with higher levels of mental distress in the female population? Results from the north-Trøndelag health study and the medical birth registry of Norway. *J Psychosom Obstet Gyneacol.* 2015. Vol. 36. P. 38–45. doi: 10.3109/0167482X.2014.992411.

156. Black D. S., Slavich G. M. Mindfulness meditation and the immune system: A systematic review of randomized controlled trials. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2016. Vol.1373. P. 13–24.

157. Boivin J., Gameiro S. Evolution of psychology and counseling in infertility. *Fertil Steril.* 2015. Vol.104(2). P. 251–259.

158. Boivin J., Griffiths E., Venetis C. A. Emotional distress in infertile women and failure of assisted reproductive technologies: meta-analysis of prospective psychosocial studies. *BMJ.* 2011. Vol. 342:d223.

159. Brinsden P. R. Thirty years of IVF: the legacy of Patrick Steptoe and Robert Edwards. *Hum Fertil (Camb).* 2009. Vol. 12, N 3. P.137–143.

160. Cai Q. F., Wan F., Huang R., Zhang H. W. Factors predicting the cumulative outcome of IVF/ICSI treatment: a multivariable analysis of 2450 patients. *Hum. Reprod.* 2011. Vol. 26, № 9. P. 2352–2540.

161. Camilleri R. S., Peebles D., Portmann C., Everington T., Cohen H. - 455G/A beta-fibrinogen gene polymorphism, factor V Leiden, prothrombin G20210A mutation and MTHFR C677T, and placental vascular complications. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2004. Vol.15(2). P. 139-147.

162. Chachamovich J. R. What variables predict generic and health-related quality of life in a sample of Brazilian women experiencing infertility? / J. R. Chachamovich, E. Chachamovich, S. Zachia, D. Knauth, E.P. Passos. *Hum Reprod.* 2007. Vol 22 (7). P. 1946–1952.

163. Chambers G., Wang Y. A., Chapman M. G., Hoang V. P., Sullivan E. A., Abdalla H. I., Ledger W. What can we learn from a decade of promoting safe embryo transfer practices: a comparative analysis of policies and outcomes from in the UK and Australia 2001–10. *Hum. Reprod.* 2013. № 28. P. 1679–1686

164. Chan W. S. The ‘ART’ of thrombosis: a review of arterial and venous thrombosis in assisted reproductive technology. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology.* 2009. Vol. 21 (3), P. 207–218. doi: 10.1097/GCO.0b013e328329c2b8.

165. Chandra A., Copen C. E., Stephen E. H. Infertility and Impaired Fecundity in the United States, 1982-2010: Data From the National Survey of Family Growth. *National Health Statistics Reports.* 2013. № 67. P.1-19.

166. Chen Y. Q., Fang R. L., Luo Y. N., Luo C. Q. Analysis of the diagnostic value of CD138 for chronic endometritis, the risk factors for the pathogenesis of chronic endometritis and the effect of chronic endometritis on pregnancy: a cohort study. *BMC Womens Health* 16.1. 2016. P. 60.

167. Chernyshov V., Dons’koi B., Vodyanik M. Anti-idiotypic regulation of cofactor-independent antiphospholipid antibodies. *Central European Journal of Immunology.* 2011. Vol. 36 (4). P. 220-225.

168. Chernyshov V. P., Sudoma I. O., Dons’koi B. V., Kostyuchyk A. A., Masliy Y. V. Elevated NK cell cytotoxicity, CD158a expression in NK cells and

activated T lymphocytes in peripheral blood of women with IVF failures. *Am J Reprod Immunol*. 2010. № 64. P. 58–67.

169. Chighizola C. B., Ubiali T., Meroni P. L. Treatment of Thrombotic Antiphospholipid Syndrome: The Rationale of Current Management – An Insight into Future Approaches. *Journal of Immunology Research*. 2015. ID 951424. <http://doi.org/10.1155/2015/951424>

170. Choobforoushzade A., Kalantari M., Molavi H. The effectiveness of cognitive behavioral stress management therapy on quality of life in infertile women. *Iran. J. Obst. Gynecol. Infertil*. 2011. № 14 (1). P. 14–21.

171. Chu K., Zhang Q., Han H., Xu C., Pang W., Ma Y., Sun N., Li W. A systematic review and meta-analysis of nonpharmacological adjuvant interventions for patients undergoing assisted reproductive technology treatment. *Int J Gynaecol Obstet*. 2017 Dec. Vol. 139(3). P. 268–277. doi: 10.1002/ijgo.12310.

172. Clarke I. J., Bartolini D., Conductier G., Henry B. A. Stress increases gonadotropin inhibitory hormone cell activity and input to GnRH cells in ewes. *Endocrinology*. 2016. N157. P. 4339–4350. doi: 10.1210/en.2016-1513.

173. Coughlan C., Walters S., Ledger W., Li T.C. A comparison of psychological stress among women with and without reproductive failure. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014. Vol.124(2). P. 143–147.

174. Coulam C. B., Roussev R. G. Correlation of NK cell activation and inhibition 30 markers with NK cytotoxicity among women experiencing immunologic implantation failure after in vitro fertilization and embryo transfer. *J. Assist. Reprod. Genet*. 2003. P. 58–62.

175. Cousineau T. M., Domar A. D. Psychological impact of infertility. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol*. 2007. Vol. 21(2). P. 293–308.

176. Crawford N. M. Infertility women who screen positive for depression are less likely to initiate fertility treatments. *Human reproduction*. 2017 March. Vol.1, №32 (3). P. 582–587

177. Crum A. J., Salovey P., Achor S. Rethinking stress: The role of mindsets in determining the stress response. *Journal of Personality and Social Psychology*. 2013. №104. P. 716–733.

178. da Silva F. F., Levy R. A., de Carvalho J. F. Cardiovascular risk factors in the antiphospholipid syndrome. *J Immunol Res.* 2014. ID 621270.

179. de Souza A. W., Silva N. P., de Carvalho J. F., D'Almeida V., Noguti M.A., Sato E.I. Impact of hypertension and hyperhomocysteinemia on arterial thrombosis in primary antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2007. Vol.16(10). P.782–787.

180. Di Nisio M., Rutjes A. W., Ferrante N., Tiboni G. M., Cuccurullo F., & Porreca E. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2011. Vol.118 (10). P. 2670-2678.

181. Discrete survival model analysis of a couple's smoking pattern and outcomes of assisted reproduction / J.C. Vanegas, J.E. Chavarro, P.L. Williams et al. *Fertil. Res. Pract.* 2017. Vol. 3. P. 5.

182. Domar A. D. Psychological stress and infertility. In: Silver J.M., Solomon D., editors. Waltham: UpToDate Inc; 2017.

183. Drosdzol A., Skrzypulec V. Depression and anxiety among Polish infertile couples – an evaluative prevalence study. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology.* 2009. Vol. 30(1). P.11–20.

184. Endler N. S., Parker J. D. A. Coping Inventory for Stressful Situations (CISS) - Manual. Toronto, Canada: Multi-Health System, Inc., 1990.

185. Essential actions of melatonin in protecting the ovary from oxidative damage / M.H.Cruz, C.L.Leal , J.F.Cruz , D.X.Tan., Reiter R.J. *Theriogenology.* 2014. Vol. 82, № 7. P. 925–932.

186. Experimental bases of the installation psychology. Acad Sciences Cargo. SSR Institute of Psychology them. Dn Uznadze Tbilisi: Acad. Sciences Cargo. SSR, 1961. 210 p.

187. Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions / D.Acuña-Castroviejo, G.Escames, C.Venegas et al. *Cell. Mol. Life Sci.* 2014. Vol. 71, № 16. P. 2997– 3025.

188. Fabris M., Cifù A., Pistis C. et al. Exploring the plasmatic platelet-activating factor acetylhydrolase activity in patients with anti-phospholipid antibodies. *Auto Immun Highlights.* 2017. Vol.8 (1). P. 5.

189. Ferracioli-Oda E., Qawasmi A., Bloch M.H. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PLoS One*. 2013. Vol. 8. № 5. ID e63773.

190. Frederiksen Y., Farver-Vestergaard I., Skovgård N. G., Ingerslev H. J., Zachariae R. Efficacy of psychosocial interventions for psychological and pregnancy outcomes in infertile women and men: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2015 Jan 28. Vol.5(1):e006592.

191. Freeman M. P., Toth T. L., Cohen L. S. Assisted reproduction and risk of depressive relapse: considerations for treatment. *Ann Clin Psychiatry*. 2013 Nov. Vol. 25(4). P. 283–288.

192. Frith L., Blyth E. Assisted reproductive technology in the USA: Is more regulation needed? *Reprod Biomed Online*. 2014 Oct. Vol. 29(4). P. 516–523.

193. Furness D., Fenech M., Dekker G., Khong T.Y., Roberts C., Hague W. Folate, vitamin B12, vitamin B6 and homocysteine: impact on pregnancy outcome. *Matern Child Nutr*. 2013. Vol. 9(2). P.155-166.

194. Gameiro S., Boivin J., Dancet E., de Klerk C., Emery M., Lewis-Jones C., Thorn P., Van den Broeck U., Venetis C., Verhaak C. M., Wischmann T., Vermeulen N. ESHRE guideline: routine psychosocial care in infertility and medically assisted reproduction-a guide for fertility staff. *Hum Reprod*. 2015 Nov. Vol. 30(11). P. 2476–2485. doi: 10.1093/humrep/dev177. Epub 2015 Sep 7.

195. Gift T., O'M S. Infertility and quality of life: findings from a literature review. *Sexually Transmitted Diseases*. 2014. Vol. 41(Suppl 1). P.115.

196. Girard E., Galani V., Toma S., Streuli I. Psychological distress and infertile couple : a global approach. *Rev Med Suisse*. 2017 Feb 8. Vol.13(549). P. 371–374.

197. Crum AJ, Salovey P, Achor S. Rethinking stress: The role of mindsets in determining the stress response. *Journal of Personality and Social Psychology*. 2013;104:716–733.

198. Gómez-Puerta J. A., Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J. Autoimmun*. 2014. 48–49, 20–25. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.006. Epub 2014 Jan 24.

199. Guerra D., Llobera A., Veiga A., Barri P. N. Psychiatric morbidity in couples attending a fertility service. *Hum. Reprod.* 1998. Vol.13(6). P.1733–1736.
200. Haemmerli Keller K., Alder G., Loewer L., Faeh M., Rohner S., von Wolff M. Treatment-related psychological stress in different in vitro fertilization therapies with and without gonadotropin stimulation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018 Mar. Vol. 97(3). P. 269–276. doi: 10.1111/aogs.13281.
201. Hewagalamulage S. D., Clarke I. J., Rao A., Henry B. A. Ewes With Divergent Cortisol Responses to ACTH Exhibit Functional Differences in the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis. *Endocrinology.* 2016. N157. P. 3540–3549.
202. Holley S. R, Pasch L. A, Bleil M. E., Gregorich S., Katz P. K., Adler N. E. Prevalence and Predictors of Major Depressive Disorder for Fertility Treatment Patients and their Partners. *Fertil Steril.* 2015 May. Vol. 103(5). P. 1332–1339. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.02.018.
203. Hung J-H, Hu L-Y, Tsai S-J et al. Risk of Psychiatric Disorders following Polycystic Ovary Syndrome: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *PloS one.* 2014. Vol. 9(5). e97041.
204. Hyun Jong Park, You Shin Kimjae Ki Yoon, Woo Sik Lee. Chronic endometritis and infertility. *Clin Exp Reprod Med* 43.4. 2016. P.185-192.
205. Ishihara O., Adamson G. D., Dyer S., de Mouzon J., Nygren K. G., Sullivan, E. A., Zegers-Hochschild F., Mansour R. International committee for monitoring assisted reproductive technologies: world report on assisted reproductive technologies, 2007. *Fertility and sterility.* 2015. Vol. 103(2). P. 402–413. e11.
206. Islam, Md.A., Alam, F., Kamal, M.A., Wong, K.K., Sasongko, T.H., & Gan, S.H. (2016). CNS & Neurological Disorders. *Drug Targets*, 15 (10), 1253 - 1265.
207. Jeddi-Tehrani M., Torabi R., Zarnani A.H. et al. Analysis of plasminogen activator inhibitor-1, integrin beta3, beta fibrinogen, and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms in Iranian women with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol.* 2011. Vol. 66(2). P.149-156.

208. Jiang Z., Wang Y., Lin J., Xu J., Ding G., Huang H. Genetic and epigenetic risks of assisted reproduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017 Oct. N44. P. 90–104.

209. Jisha P. R., Thomas I. Quality of life and infertility: influence of gender, years of marital life, resilience, and anxiety. *Psychol Stud.* 2016. №61. P.159–169.

210. Karlidere T., Bozkurt A., Ozmenler K.N., Ozsahin A., Kucuk T., Yetkin S. The influence of emotional distress on the outcome of in-vitro fertilization (IVF) and/or intracytoplasmic sperm injection (ICSI) treatment among infertile Turkish women. *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 2008. Vol. 45(1):P. 55-64.

211. Kasum M., Danolić D., Orešković S., Ježek D., Beketić-Orešković L. & Pekez M. Thrombosis following ovarian hyperstimulation syndrome. *Gynecological Endocrinology.* 2014. Vol. 30 (11). P. 764–768.

212. Kawwass J. F., Badell M. L. Maternal and Fetal Risk Associated With Assisted Reproductive Technology. *Obstet Gynecol.* 2018 Sep. Vol.132(3). P.763-772

213. Klemetti R., Raitanen J., Sihvo S. et al. Infertility, mental disorders and well-being – a nationwide survey. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010. Vol. 89(5). P. 677–682.

214. Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *J Physiol Pharmacol.* 2011. Vol. 62. P. 591–599.

215. Kostoglou-Athanassiou I. Therapeutic applications of melatonin. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism.* 2013. Vol. 4(1). P.13–24.

216. Kwak-Kim J., Gilman-Sachs A. Clinical implication of natural killer cells and reproduction. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2008. № 59. P. 388-400.

217. Lai W.K., Kan M.Y. Homocysteine-Induced Endothelial Dysfunction. *Ann Nutr Metab.* 2015. Vol. 67(1). P.1-12.

218. Lakatos E., Szigeti J. F., Ujma P. P., Sexty R., Balog P. Anxiety and depression among infertile women: a cross-sectional survey from Hungary. *BMC Womens Health.* 2017 Jul 24. Vol.17(1). P. 48.

219. Lampe A., Schüßler G. Psychosocial factors in reproductive medicine. *Z Psychosom Med Psychother.* 2015. Vol. 61(4). P. 309-326.
220. Levy G., Lucidi R. S. Thrombophilia and Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A Case Report. *Hawaii Medical Journal.* 2011. Vol.70(5). P. 97–98.
221. LoGiudice J. A, Massaro J. The impact of complementary therapies on psychosocial factors in women undergoing in vitro fertilization (IVF): A systematic literature review. *Appl Nurs Res.* 2018 Feb. Vol.39. P. 220–228.
222. Lopes V. Are patients at risk for psychological maladjustment during fertility treatment less willing to comply with treatment? Results from the Portuguese validation of the screen IVF. *Human reproduction.* 2014 Feb. Vol. 29 (2). P. 293-302
223. Luk BHK, Loke A.Y. The impact of infertility on the psychological well-being, marital relationships, sexual relationships, and quality of hron of couples: a systematic review. *J Sex Marital Ther.* 2015. Vol. 41. P. 610–625.
224. Madjunkova S., Volk M., Peterlin B., Plaseska-Karanfilska D. Detection of thrombophilic mutations related to spontaneous abortions by a multiplex SNaPshot method. *Genet. Test Mol. Biomarkers.* 2012. Vol.16 (4). P. 259–264.
225. Manna P., Jain S. Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2015. Vol.13(10). P.423–444.
226. Martinez G., Daniels K., Chandra A. Fertility of men and women aged 15-44 years in the United States.National Survey of Family Growth, 2006-2010. *Natl Health Stat Report.* 2012. № 51. P.1–28.
227. Martins M. V., Peterson B. D., Almeida V. M., Costa M. E. Direct and indirect effects of perceived психологical support on women's infertility-related stress. *Human Reproduction.* 2011. Vol. 26(8). P. 2113–2121.
228. Mascarenhas M. N., Flaxman S. R., Boerma T., Vanderpoel S., Stevens G.A. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med.* 2012. №9. e1001356.

229. Masliah-Planchon J., & Darnige L. Antiphospholipid antibodies and haemostasis. *Rev Med Interne*. 2012. Vol. 33(4). P.181-188. doi: 10.1016/j.revmed.2011.10.008.

230. Mathews T. J., Hamilton B. E. First births to older women continue to rise. *NCHS Data Brief*. 2014. №152. P.1–8.

231. Matsubayashi H., Hosaka T., Sugiyama Y., Suzuki T., Arai T., Kondo A., Sugi T., Izumi S., Makino T. Increased natural killer-cell activity is associated with infertile women. *Am. J. Reprod. Immunol*. 2001. P. 318–322

232. Matthiesen S. M., Frederiksen Y., Ingerslev H. J., Zachariae R. Stress, distress and outcome of assisted reproductive technology (ART): a meta-analysis. *Hum Reprod*. 2011. №26. P.2763–2776.

233. McCarty R. Learning about stress: neural, endocrine and behavioral adaptations. *Stress*. 2016 Sep. Vol.19(5). P. 449–475.

234. Mehdi A.A., Salti I., Uthman I. Antiphospholipid syndrome: endocrinologic manifestations and organ involvement. *Semin Thromb Hemost*. 2011. Vol. 37(1). P. 49–57.

235. Melatonin and female reproduction / H.Tamura , A.Takasaki , T.Taketani et al. *J. Obstet. Gynaecol. Res*. 2014. Vol.40. P.1–11.

236. Melatonin supplementation during controlled ovarian stimulation for women undergoing assisted reproductive technology: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / L. M.Seko, R. M.Moroni , V.M.Leitao et al. *Fertil. Steril*. 2014. Vol. 101, № 1. P. 154–161.

237. Messerlian C., Gaskins A.J. Epidemiologic Approaches for Studying Assisted Reproductive Technologies: Design, Methods, Analysis and Interpretation. *Curr Epidemiol Rep*. 2017. Vol. 4(2). P.124-32. doi: 10.1007/s40471-017-0105-0.

238. Mitsi C., Efthimiou K. Infertility: psychological-psychopathological consequences and cognitive-behavioural interventions. *Psychiatriki*. 2014 Oct-Dec. Vol. 25(4). P.293-302.

239. Mneimneh A. S., Boulet S. L., Sunderam S. et al, States Monitoring Assisted Reproductive Technology (SMART) collaborative: data collection, linkage, dissemination, and use. *J Womens Health*. 2013. №22. P.571–577

240. Monroe S. M., Slavich G. M., Georgiades K. The social environment and depression: The roles of life stress. *In: Gotlib IH, Hammen CL, editors. Handbook of depression. third. New York, NY: The Guilford Press. 2014. P. 296–314.*

241. Moura-Ramos M., Gameiro S., Canavarro M.C. et al. Does infertility history affect the emotional adjustment of couples undergoing assisted reproduction? the mediating role of the importance of parenthood. *Br J Health Psychol.* 2016. Vol. 21(2). P. 302–317.

242. Nachtigall R. D. International disparities in access to infertility services. *Fertility and sterility.* 2006. Vol. 85(4). P. 871–875.

243. Nakamura K., Sheps S., Arck P. C. Stress and reproductive failure: past notions, present insights and future directions. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2008. Vol. 25, № 2-3. P. 47–62.

244. Negrini S., Pappalardo F., Murdaca G., Indiveri F., & Puppo, F. The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment. *Clin Exp Med.* 2017. Vol.17 (3). P. 257–267.

245. Nelson S. M. Venous thrombosis during assisted reproduction: novel risk reduction strategies. *Thromb Res.* 2013. Vol. 131 (1). S1-S3.

246. Neter E., Goren S. Infertility Centrality in the Woman's Identity and Goal Adjustment Predict Psychological Adjustment Among Women in Ongoing Fertility Treatments. *Int J Behav Med.* 2017 Dec. Vol. 24(6). P. 880-892.

247. Nicoloro-SantaBarbara J. M., Lobel M., Bocca S., Stelling J. R., Pastore L.M. Psychological and emotional concomitants of infertility diagnosis in women with diminished ovarian reserve or anatomical cause of infertility. *Fertil Steril.* 2017 Jul. Vol.108(1). P.161-167.

248. Ntrivals E. I., Bowser C. R., Kwak-Kim J., Beaman K. D., Gilman-Sachs A. Expression of killer immunoglobulin-like receptors on peripheral blood NK cell subsets of women with recurrent spontaneous abortions or implantation failures. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2005. P. 215-221

249. Omidvar S., Faramarzi M., Hajian-Tilak K., Nasiri Amiri F. Associations of psychosocial factors with pregnancy healthy life styles. *PLoS One*. 2018 Jan 25. Vol.13(1). e0191723.

250. Ósapay G., Ósapay K. Stress and fertility. *Orv Hetil*. 2015. №156. P.1430–1434.

251. Oszejca K., Wroński K., Janiszewska G., Bieńkiewicz M., Panek M., Bartkowiak J., & Szemraj J. Association analysis of genetic polymorphisms of factor V, factor VII and fibrinogen β chain genes with human abdominal aortic aneurysm. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2012. Vol. 4 (3). P. 514–518.

252. Oti-Boadi M., Oppong Asante K. Psychological health and religious coping of Ghanaian women with infertility. *Biopsychosoc Med*. 2017 Jul. № 12. P.11–20.

253. Panico A., Messina G., Lupoli G. A. et al. Quality of life in overweight (obese) and normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *Patient Preference Adherence*. 2017. №11. P. 423–429.

254. Pasch L. A., Gregorich S. E., Katz P. K. et al. Psychological distress and in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*. 2012 Aug. Vol. 98(2). P. 459–464.

255. Peterson B. D. Are severe depressive symptoms associated with infertility-related distress in individuals and their partners? *Human reproduction Jan*. 2014. Vol. 29 (1). P. 76–82.

256. Quant H. S, Zapantis A., Nihsen M., Bevilacqua K., Jindal S., Pal L. Reproductive implications of psychological distress for couples undergoing IVF. *J Assist Reprod Genet*. 2013 Nov. Vol. 30(11). P.1451–1458.

257. Rao A. K., Chitkara U., Milki A. A. Subclavian vein thrombosis following IVF and ovarian hyperstimulation: a case report. *Hum Reprod*. 2005. Vol. 20 (12). P. 3307–3312.

258. Rockliff H. E., Lightman S. L., Rhidian E., Buchanan H., Gordon U., Vedhara K. A. A systematic review of psychosocial factors associated with emotional adjustment in vitro fertilization patients. *Hum Reprod Update*. 2014. Vol. 20 (4). P. 594–613.

259. Rooney K. L., Domar A.D. The impact of stress on fertility treatment. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2016. №28. P. 198–201.

260. Rova K., Passmark H., Lindquist P. G. Venous thromboembolism in relation to in vitro fertilization: an approach to determining the incidence and increase in risk in successful cycles. *Fertil Steril.* 2012. № 97. P. 95–100.

261. Rupert J. L., Devine D. V., Monsalve M. V., Hochachka P.W. Beta-fibrinogen allele frequencies in Peruvian Quechua, a high-altitude native population. *Am. J. Phys. Anthropol.* 1999. Vol.109 (2). P. 181–186.

262. Saccone G. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study / Saccone G., Berghella V., Maruotti, G.M. et al. *Am J Obstet Gynecol.* 2017. P.216, P.525.e1-12.

263. Salih Joelsson L., Tydén T., Wanggren K., Georgakis M. K., Stern J., Berglund A., Skalkidou A. Anxiety and depression symptoms among sub-fertile women, women pregnant after infertility treatment, and naturally pregnant women. *Eur Psychiatry.* 2017 Sep. №45. P. 212–219.

264. Sanghez V., Cubuk C., Sebastián-Leon P., Carobbio S., Dopazo J., Vidal-Puig A., Bartolomucci A. Chronic subordination stress selectively downregulates the insulin signaling pathway in liver and skeletal muscle but not in adipose tissue of male mice. *Stress.* 2016. Vol. 19(2). P. 214–224.

265. Santos C., Sobral M. P., Martins M. V. Effects of life events on infertility diagnosis: comparison with presumably fertile men and women. *J Reprod Infant Psychol.* 2017. № 35. P.1.

266. Sauer R., Roussev R., Jeyendran R. S., Coulam C. B. Prevalence of antiphospholipid antibodies among women experiencing unexplained infertility and recurrent implantation failure. *Fertil Steril.* 2010. Vol. 93 (7). P. 2441-2443.

267. Schmidt D. Functional Biomarkers of Depression: Diagnosis, Treatment, and Pathophysiology Heath / D. Schmidt, R. C. Shelton, R. S. Duman. *PLOS ONE.* 2014. Vol. 9, Issue 1. e86597.

268. Schmidt L., Sobotka T., Bentzen J.G., Andersen A.N. Demographic and medical consequences of the postponement of parenthood. *Hum Reprod Update.* 2012. №18. P.29–43.

269. Sciascia, S., Sanna, G., Murru, V., Roccatello, D., Khamashta, M.A., & Bertolaccini, M.L. GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. *Rheumatology (Oxford)*. 2013. Vol.52 (8). P. 1397–403.

270. Seko L. M., Moroni R. M., Leitao V. M., Teixeira D. M. et al. Melatonin supplementation during controlled ovarian stimulation for women undergoing assisted reproductive technology: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil. Steril.* 2014. Vol. 101. № 1. P. 154–161.e4.

271. Selye H. *Stress in Health and Disease* / H. Selye. Butterworth, 1976. 1256 p.

272. Sennström M., Rova K., Hellgren M., Hjertberg R., Nord E., Thurn L., Lindqvist P.G. Thromboembolism and in vitro fertilization - a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017. Vol. 96(9). P.1045–1052.

273. Simon A., Laufer N. Repeated implantation failure: clinical approach. *Fertil Steril.* 2012. N97. P.1039–1043.

274. Slavich G. M. Life Stress and Health: A Review of Conceptual Issues and Recent Findings. *Teach Psychol.* 2016 Oct. Vol. 43(4). P. 346–355.

275. Smeenk JMJ, Verhaak CM, Aj V, Sweep CG, Jmm M, Sj W. Van Minnen a, Straatman H and Braat DD. Stress and outcome success in IVF: the role of self-reports and endocrine variables. *Hum Reprod.* 2005;29:991–996.

276. Song Y., Wang H. Y., Qiao J., Liu P., Chi H.-B. Antiphospholipid Antibody Titers and Clinical Outcomes in Patients with Recurrent Miscarriage and Antiphospholipid Antibody Syndrome: A Prospective Study. *Chinese Medical Journal.* 2017. Vol. 130(3). P. 267–272.

277. State of the World's Cities 2012/2013. Available at: <http://mirror.unhabitat.org/pmss/listItemDetails.aspx?publicationID=3387> (accessed 20.09.2018).

278. Tesso D. W., Fantahun M. A., Enquesselassie F. Parent-young people communication about sexual and reproductive health in E/Wollega zone, West Ethiopia: Implications for interventions. *Reproductive Health.* 2012. № 9. URL: <http://www.reproductive-health-journal.com/content/9/1/13>.

279. The effect of cigarette smoking, alcohol consumption and fruit and vegetable consumption on IVF outcomes: a review and presentation of original data / S. Firms, V. F. Cruzat, K. N. Keane et al. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2015. № 13. P. 134.

280. Ticconi C., Mancinelli F., Gravina P., Federici G., Piccione E., Bernardini, S. Beta-fibrinogen G-455A polymorphisms and recurrent miscarriage. *Gynecol Obstet Invest.* 2011. Vol. 71(3). P. 198–201.

281. Tordjman S., Chokron S., Delorme R., Charrier A., Bellissant E., Jaafari N., Fougerou C. Melatonin: pharmacology, functions and therapeutic benefits. *Curr Neuropharmacol.* 2016. 14 p.

282. Troedsson, M.H., Woodward, E.M. Ourcurrent understanding of the pathophysiology of equine endometritis with an emphasis on breeding-induced endometritis. *Reprod Biol* 16.1. 2016. P. 8–12.

283. Ulrich-Lai Y.-M., Fulton S., Wilson M., Petrovich C., Rinaman L. Stress Exposure, Food Intake, and Emotional State. *Stress.* 2015. Vol. 18(4). P. 381–399.

284. Van den Akker OBA. Reproductive Health Psychology. *John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK.* 2012.

285. van Loendersloot L. L., van Wely M., Repping S., Bossuyt P. M., van der Veen F. Individualized decision-making in IVF: calculating the chances of pregnancy. *Hum. Reprod.* 2013. Vol. 28, № 11. P. 2972–2980.

286. van 't Hooft F. M., von Bahr S. J., Silveira A., Iliadou A., Eriksson P., Hamsten A. Two common, functional polymorphisms in the promoter region of the beta-fibrinogen gene contribute to regulation of plasma fibrinogen concentration. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999. Vol. 19(12). P. 3063-3070.

287. Volgsten H., Ekselius L., Poromaa I. S., Svanberg A. S. Personality traits associated with depressive and anxiety disorders in infertile women and men undergoing in vitro fertilization treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010. Vol. 89 (1). P. 27-34.

288. Wahlberg A. The birth and routinization of IVF in China. *Reprod Biomed Soc Online.* 2016 Oct 5. №2. P. 97-107.

289. Wakodkar V. Stress related infertility and infertility related stress. *Indian J Psychiatry*. 2017. Vol. 59(Suppl 2). P.159.

290. Wilkins K. M, Warnock J. K, Serrano E. Depressive symptoms related to infertility and infertility treatments. *Psychiatr Clin North Am*. 2010 Jun. Vol. 33(2). P.309-321.

291. Williams K. E, Marsh W. K, Rasgon N. L. Mood disorders and fertility in women: a critical review of the literature and implications for future research. *Hum Reprod Update*. 2007. Vol. 13(6). P. 607–616.

292. Yajnik C. S., Chandak G. R., Joglekar C., Katre P., Bhat D. S., Singh S. N., Janipalli C. S., Refsum H., Krishnaveni G., Veena S., Osmond C., Fall C. H. Maternal homocysteine in pregnancy and offspring birthweight: epidemiological associations and Mendelian randomization analysis. *Int J Epidemiol*. 2014. Vol. 43(5). P.1487–1497.

293. Yamanaka-Altenstein M, Henrich E, Heinrichs N. Motivational Goals and Couple Relationship Quality in a Sample of Individuals with Infertility. *Psychother Psychosom Med Psychol*. 2017 Dec. Vol. 67(12). P. 514–524.

294. Yaribeygi H., Panahi Y., Sahraei H., Johnston T. P., Sahebkar A. The impact of stress on body function: A review. *EXCLI J*. 2017. №16. P.1057–1072.

295. Yeh J. S., Steward R. G., Dude A. M., Shah A. A., Goldfarb J. M., Muasher S. J. Pregnancy rates in donor oocyte cycles compared to similar autologous in vitro fertilization cycles: an analysis of 26,457 fresh cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology. *Fertil Steril*. 2014. Vol. 102, № 2. P.399–404.

296. Yelnik C.M., Kozora E., Appenzeller S. Non-stroke Central Neurologic Manifestations in Antiphospholipid Syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2016. Vol.18(2). P.11.

297. Yusuf L. Depression, anxiety and stress among female patients of infertility; a case control study. *Pak J Med Sci*. 2016. №32. P.1340–1343.

298. Zander-Fox D.L., Henshaw R., Hamilton H., Lane M. Does obesity really matter? The impact of BMI on embryo quality and pregnancy outcomes after IVF in women aged ≤ 38 years. *Aust N Z J Obstet Gynecol*. 2012. №52. P. 270–276.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Лікування бактеріального вагінозу та мікст-інфекцій у жінок з фоновими процесами в епітелії шийки матки / О. М. Борис, В. В. Суменко, А. В. Камінський, І. О. Гак, І. В. Малишева // *Здоровье женщины* – 2011. – № 1 (57) – С. 82–90 (особистий внесок здобувача: аналіз літературних джерел, збір матеріалу, підготовка до друку).

2. Сравнительная оценка эффективности применения микронизированного прогестерона перорально, интравагинально и сублингвально в циклах вспомогательных репродуктивных технологий и в I триместре наступивших беременностей / Е. Н. Борис, А. В. Каминский, В. В. Суменко, Л. Н. Онищик, А. В. Сербенюк // *Здоровье женщины*. – 2015. – № 3. – С. 162–168 (особистий внесок здобувача: збір та узагальнення отриманих даних, написання статті).

3. Оптимізація підготовки пацієнтів із звичною неефективною імплантацією до наступного циклу лікування методами ДРТ / Л. В. Суслікова, К. В. Чайка, А. В. Камінський, Р. В. Жихарський, А. В. Сербенюк // *Збірник наукових праць Асоціації акушерів–гінекологів України*. – 2016. – Вип. 2 (38). – С. 366–371 (особистий внесок здобувача: аналіз літературних джерел, збір матеріалу, підготовка до друку).

4. Камінський А. В. Вплив хронічного стресу у пацієток програм допоміжних репродуктивних технологій на харчову та копінг-поведінку, ліпідний і вуглеводний обмін / А. В. Камінський // *Вісник морської медицини*. – 2017. – № 4 (75). – С. 78–83.

5. Kaminsky A. V. Features of the reproductive setting of men and women which are patients of the programs of assisted reproductive technologies (ARTs) / Kaminsky A. V. // *Journal of Education, Health and Sport*. – 2017. – #7(10). – P.214–221. eISSN 2391–8306.

6. Камінський А. В. Психосоматичні порушення у пацієток програм допоміжних репродуктивних технологій / А. В. Камінський // Збірник наукових праць Асоціації акушерів–гінекологів України. – 2017. – № 1(39). – С. 76–81.

7. Жук С. І. Синдром хронічного тазового болю у генезі стрес-індукованого безпліддя у жінок репродуктивного віку / С. І. Жук, О. А. Ночвіна, А. В. Камінський // Здоров'я жінчини. – 2014. – № 10. – С.181–184 (особистий внесок здобувача: аналіз та узагальнення отриманих результатів, формулювання висновків).

8. Жук С. І. Синдром хронічного тазового болю в генезі стрес-індукованої неплідності в жінок репродуктивного віку / С. І. Жук, О. А. Ночвіна, А. В. Камінський // Репродуктивна ендокринологія. – 2015. – № 26. – С. 12–17 (особистий внесок здобувача: аналіз та узагальнення отриманих результатів, формулювання висновків).

9. Камінський А. В. Особливості психологічного консультування безплідних жінок в циклах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) / А. В. Камінський // Вісник морської медицини. – 2017. – № 1 (74). – С. 46–50.

10. Камінський А. В. Психологічні та соціальні аспекти пацієток з безпліддям в циклах допоміжних репродуктивних технологій / А. В. Камінський // Вісник морської медицини. – 2017. – № 2 (75). – С. 73–79.

11. Камінський А. В. Особистісний профіль безплідних пацієток циклів допоміжних репродуктивних технологій / А. В. Камінський // Вісник морської медицини. – 2018. – № 1. – С. 43–49.

12. Камінський А. В. Особливості психовегетативних розладів у жінок з безпліддям / А. В. Камінський // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2018. – Вип. 30. – С. 567–577.

13. Камінський А. В. Комплексний підхід до лікування раннього токсикозу у вагітних після застосування ДРТ / А. В. Камінський, Т. В. Коломійченко,

І. В. Рогава // Здоровье женщины. – 2018. – № 3. – С. 34–38 (особистий внесок здобувача: основна ідея, проведення досліджень, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків).

14. Камінський А. В. Психологічна адаптація та особливості синтезу мелатоніну у жінок з безпліддям різного генезу / А. В. Камінський, Т. В. Коломійченко // Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 6 (111). – С. 800–805 (особистий внесок здобувача: основна ідея, проведення досліджень, формулювання висновків).

15. Камінський А. В. Клініко-анамнестичні особливості жінок з безпліддям та психосоматичними розладами / А. В. Камінський // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – 2018. – № 1 (41). – С. 99–106.

16. Бойчук О. Г. Значення антифосфоліпідних антитіл у жінок з безпліддям та психосоматичними розладами / О. Г. Бойчук, Т. В. Коломійченко, А. В. Камінський // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – 2018. – № 2 (42). – С. 36–43 (особистий внесок здобувача: збір та узагальнення отриманих даних, статистична обробка, написання статті).

17. Kaminskyi A. V. Prothrombotic states in women with infertility and psychosomatic disorders / A. V. Kaminskyi, O. G. Boychuk, T. V. Kolomiichenko // Regulatory Mechanisms in Biosystems. – 2018. – Vol. 9 (4). – P. 546–552. (особистий внесок здобувача: збір та узагальнення отриманих даних, написання статті).

18. Камінський А. В. Гормональний фон у жінок з безпліддям та психосоматичними порушеннями / А. В. Камінський // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2018. – Т. 18, Вип. 3, № 63. – С. 62–66.

19. Каминский А. В. Медико–социальные и психо–соматические факторы неэффективности лечения бесплодия / А. В. Каминский, Т. В. Коломийченко // Репродуктивное здоровье Восточная Европа

(Белоруссия). – 2018. – Т. 8, № 5. – С. 668–674. (особистий внесок здобувача: основна ідея, аналіз результатів, написання статті)

20. Камінський А. В. Особливості вагінальної мікрофлори у жінок з безпліддям та психосоматичними порушеннями / А. В. Камінський, В. В. Суменко // Здоровье женщины. – 2018. – № 9. – С. 50–53. (особистий внесок здобувача: збір клінічних даних, аналіз та узагальнення отриманих результатів, формулювання висновків)

21. Терапия вагинального дисбиоза комбинированным препаратом Лименда с высокими дозами интравагинального метронидазола и миконазола у женщин с бесплодием, обратившихся для проведения циклов вспомогательных репродуктивных технологий / Е. Н. Носенко, А. В. Каминский, А. И. Сейлова, А. С. Гриценко // Репродуктивное здоровье Восточная Европа (Белоруссия). – 2018. – Т. 8, № 1. – С. 47–54 (особистий внесок здобувача: збір та узагальнення отриманих даних, написання статті).

22. Kaminsky A. V. Bioelectric activity of cerebral cortex in patients with cycles of assisted reproductive technologies / Kaminsky A. V. // Journal of Education, Health and Sport. – 2018. – Vol. 8 (7). – P. 445–452. eISSN 2391–8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1332526>.

23. Камінський А. В. Вплив особистісного профілю безплідних пацієнток циклів допоміжних репродуктивних технологій на якість їх життя / А. В. Камінський // Вісник морської медицини. – 2018. – № 3. – С. 141–147.

24. Эффективность негормонального лечения пациенток с преждевременным истощением яичников / Е. Н. Борис, Л. Н. Онищик, Л. В. Сусликова, А. В. Каминский // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К. : Поліграф плюс, 2012. – С. 47–50 (особистий внесок здобувача: збір та узагальнення отриманих даних, написання статті)

25. Сучасний підхід в лікуванні мікст – інфекції у жінок репродуктивного віку з фоновими процесами шийки матки. / О. М. Борис,

І. О. Гак, Л. В. Суслікова, А. В. Камінський // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К. : Поліграф плюс, 2012. – С. 51–54 (особистий внесок здобувача: збір та узагальнення отриманих даних, статистична обробка, написання статті).

26. Комбинированная терапия предопухоловой патологии шейки матки, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией / Е. Н. Борис, Л. В. Сусликова, В. В. Суменко, А. В. Каминский, И. А. Гак, И. В. Малышева // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К. : Поліграф плюс, 2012. – С. 55–60. (особистий внесок здобувача: збір та узагальнення отриманих даних, написання статті)

27. Консервативное лечение миомы матки, сочетанной с простой неатипической гиперплазией эндометрия / В. В. Каминский, Е. Н. Борис, И. В. Малышева, Л. В. Сусликова, А. В. Каминский // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К. : Поліграф плюс, 2012. – С. 220–222. (особистий внесок здобувача: збір та узагальнення отриманих даних, статистична обробка, написання статті).

28. Оптимизация подготовки морфофункциональной структуры эндометрия в программах ВРТ / Е. Н. Борис, Л. В. Сусликова, А. В. Каминский, Л. Н. Онищик, А. В. Сербенюк // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – 2014. – Вип. 1–2. – С. 37–41. (особистий внесок здобувача: збір та узагальнення отриманих даних, написання статті)

29. Оптимізація тактики лікування безпліддя з трубно-перитонеальним фактором перед проведенням повторного циклу ДРТ / Л. В. Суслікова, О. М. Борис, А. В. Камінський, А. В. Сербенюк // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – 2014. – Вип. 1–2. – С. 272–276. (особистий внесок здобувача: збір та узагальнення отриманих даних, статистична обробка, написання статті).

30. The role of vascular deregulation in induction of perinatal disorders among the women with high-risk induced pregnancy / V. Kaminskiy, A. Kaminskiy, T. Kolomiichenko, O. Boychuk. // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2016. – November 2016. – Vol. 206 . – P. e53. (особистий внесок здобувача: збір та узагальнення отриманих даних, підготовка до друку).

Додаток 2**ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

Матеріали дисертаційної роботи доповідалися та обговорені на: науково-практичній конференції науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інноваційні підходи в акушерстві, гінекології та репродуктології» (Київ, 2014); науково-практичній конференції з міжнародною участю "Актуальні питання репродуктивної медицини" (Дніпропетровськ, 2015); науково-практичній конференції з міжнародною участю "Актуальні питання сучасного акушерства" (Тернопіль, 2015); науково-практичній конференції з міжнародною участю "Актуальні питання охорони материнства та дитинства в Україні", (Київ, 2015); науково-практичній конференції з міжнародною участю "Анестезіологічне забезпечення та невідкладні стани в акушерстві та гінекології" (Київ, 2015), науково-практичній конференції «Персоніфікація сучасних принципів діагностики та лікування захворювань, обумовлених порушенням імунітету. Роль мікробіоти та пробіотиків у формуванні та підтримці імунітету (присвячена до 170-річчя українського вченого лауреата нобелівської премії І.І. Мечникова)» (Київ, 2015), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки» (Вінниця, 2016); 24th EBCOG European Congress of Obstetrics and Gynaecology (Torino, Italy, 2016), XIV з'їзді акушерів-гінекологів України «Проблемні питання акушерства, гінекології та репродуктології в сучасних умовах» (Київ, 2016), Пленум Асоціації акушерів-гінекологів України та науково–практична конференція з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія та репродуктологія: освіта, клініка, наука» (Одеса, 2017), Пленум Асоціації акушерів-гінекологів України та науково–практична конференція з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я в Україні: тенденції, досягнення, виклики та пріоритети» (до 90-річчя академіка Грищенка В.І.) (Київ, 2018).