

ДУ «ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА ТА ГІНЕКОЛОГІЇ ІМЕНІ
АКАДЕМІКА О.М. ЛУК'ЯНОВОЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ
НАУК УКРАЇНИ»

КАМІНСЬКИЙ АНАТОЛІЙ В'ЯЧЕСЛАВОВИЧ

УДК 618.14-06:618.179]-039.2-053.84

**БЕЗПЛІДДЯ У ЖІНОК В СТАНІ ПСИХОЕМОЦІЙНОЇ ДЕЗАДАПТАЦІЇ:
КОНЦЕПЦІЯ, ПАТОГЕНЕЗ І КОРЕКЦІЯ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ - 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Одеському національному медичному університеті МОЗ України

Науковий консультант: доктор медичних наук, професор
РОЖКОВСЬКА НАТАЛІЯ МИКОЛАЇВНА
Одеський національний медичний університет
МОЗ України, професор кафедри акушерства та
гінекології №1

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор,
член-кореспондент НАМН України,
ВЕНЦКІВСЬКИЙ БОРИС МИХАЙЛОВИЧ,
Національний медичний університет імені
О. О. Богомольця МОЗ України (м.Київ), завідувач
кафедри акушерства та гінекології №1

доктор медичних наук, професор,
член-кореспондент НАМН України,
МАРКІН ЛЕОНІД БОРИСОВИЧ,
Львівський національний медичний університет імені
Данила Галицького МОЗ України, завідувач кафедри
акушерства та гінекології № 2

доктор медичних наук, професор
ПОТАПОВ ВАЛЕНТИН ОЛЕКСАНДРОВИЧ,
ДЗ «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України,
завідувач кафедри акушерства та гінекології.

Захист дисертації відбудеться “ 14 “ травня 2019 року

о 13.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при Державній установі „Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук’янової НАМН України” (04050, м.Київ, вул. П.Майбороди, 8).

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці Державної установи „Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук’янової НАМН України” (04050, м.Київ, вул.П.Майбороди, 8).

Автореферат розісланий “ 12 ” квітня 2019 р.

Учений секретар

спеціалізованої вченої ради

Л.В.Квашніна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

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 (N. N. Mascarenhas et al., 2012). 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 (В. В. Подольський та ін., 2013; О.М. Юзько, 2016).

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 (Г. Г. Филиппова, 2010, 2011; Т. Ф Татарчук, 2013).

Зростає інтерес до значення психологічних чинників при безплідді, яке багато дослідників відносять до психосоматичних захворювань (A. Lampe, G. Schüßler, 2015; J. Voivin et al., 2015). 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 (В. В. Подольський та ін., 2013). 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 (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 (O.Ishihara et al., 2015). 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 (Ф. В. Дахно та ін., 2011). 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 (О.М. Юзько, 2016; С.Г.Лесовська, 2017; A. Simon, N. Laufer, 2012), що спонукає до подальшого пошуку причин та можливостей підвищення ефективності ЕКЗ (С. Messerlian, A. G. Gaskins, 2017). Деякими дослідниками встановлено зв'язок рецидивуючих невдач ЕКЗ з психологічними факторами (С. Coughlan et al., 2014).

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 пацієнток програм ДРТ з такими розладами.

2. Оцінити основні параметри психологічного стану безплідних жінок-пацієнток 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 та фактори неефективності лікування безпліддя.

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

9. Оцінити ефективність розробленого діагностично-лікувального комплексу для пацієток 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, цитологічні, мікробіологічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше на основі комплексного обстеження жінок пацієток програм ДРТ з урахуванням їх психоемоційних особливостей розроблена концепція неефективності лікування безпліддя як проблеми дезадаптації, виснаження та зриву адаптаційних можливостей організму.

Вперше встановлена частота психоемоційних порушень у жінок с 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 психологічної 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 пацієток 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, що обумовлює як психоемоційні розлади, так і неспішність застосування ДРТ-технологій. Тлом для запальних 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.

Сформульована концепція подолання безпліддя трубно-перитонеального генезу на основі патогенетично обгрунтованого, диференційованого алгоритмізованого підходу до обстеження жінки з урахуванням 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 комплексу методів дослідження, що дозволяє виявити фактори, які можуть мати негативний вплив на лікування безпліддя трубно-перитонеального генезу. Показано, що оцінка особливостей психофізіологічного статусу та психоемоційних розладів дає можливість вчасно оцінити ризик неефективності лікування безпліддя та вибрати найбільш оптимальний варіант корекції виявлених порушень.

Науково обгрунтований, 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, Київської областей та м. Києва.

Наукові розробки та матеріали дисертації використовуються в учбовому процесі 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 пацієнок 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 308 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 288 посилань і займає 29 сторінок. Робота ілюстрована 69 таблицями, 37 рисунками, які займають 23 сторінки.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. У Клініці репродуктивних технологій Українського державного інституту репродуктології НМАПО імені П. Л. Шупика обстежили 233 жінки з трубно-перитонеальним фактором безпліддя, які направленні 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.

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).

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.

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

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, активованій 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 $t = -200\text{C}$. 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. 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.

Характеристику гормонального статусу жінок вивчали шляхом визначення рівня в сироватці крові концентрації вільного тестостерону (Тв), естрадіолу (Е2), прогестерону (П), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), пролактину (ПРЛ), плацентарного лактогену та кортизолу. Дослідження проводилися за допомогою імунохімічної системи ACCESS. Тест ACCESS базується на методиці конкурентного зв'язування імуноферментного аналізу з використанням наборів реагентів фірми BeckmanCoulter(США). Кров забиралась на 5-й, 14-й та 21-й день

менструального циклу. Гормональні кольпоцитологічні дослідження проводили за загальноприйнятою методикою.

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

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. Для діагностики баквагінозу використовували високочутливий і високоспецифічний метод Ньюджента, який заснований на виявленні трьох бактеріальних морфотипів, кількість яких оцінювали в балах. В залежності від суми балів, оцінювали характер змін вагінальної мікрофлори: від 0 до 3 – фізіологічний мікробіоценоз, від 4 до 6 балів – проміжний варіант мікробіоценоза, бактеріальний вагіноз – від 7 до 10 балів.

Проаналізовано антропометричні показники з розрахунком ІМТ.

Психоемоційний фон оцінювався за методиками, які дозволяють ефективно дослідити стратегії поведінки особистості у стресових ситуаціях – методика багатовимірною 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), а також методика оцінки харчової поведінки «Голландський опитувальник харчової поведінки» (Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ), 1986).

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.

Був визначений рівень хронічного стресу за допомогою шкали сприйняття стресу PSS - шкала стресу, в яку входять 10 питань, по кожне питання нараховується бал (від 0 до 4), бали підсумовуються і визначається рівень стресу (0-13 балів - низький рівень, 14-26 - середній рівень, 27-40 балів - високий рівень).

Для оцінки стресової напруги використовували опитувальник

«Визначення нервово-психічної напруги» Немчина. 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).

Визначення рецепторів стероїдних гормонів в залозах і стромі ендометрія проводили імуногістохімічним методом з використанням тест-систем «Pakocytomation En Vision» (США), HRP (пероксидази хрину) за інструкціями фірми. Використовували мишині моноклональні антитіла (МАТ) до рецепторів естрогенів- α (клон 1D5, DAKO), прогестерону (клон 16&SAN27, Novocastra). Для візуалізації гістологічної структури зрізів імуногістохімічні препарати дофарбовували гематоксиліном Майєра та вміщували в канадський бальзам. Для оцінки експресії PE- α та РП в ендометрії розраховували індекс імунореактивності (IRS) за формулою: $IRS = SI \times PP$, SI – оптична інтенсивність фарбування, PP – відсоток позитивно пофарбованих ядер.

Для верифікації діагнозу хронічного ендометриту, були проведені імуногістохімічні реакції з мишачими моноклональними антитілами (МАТ) до CD138 (клон МІ15, Dako, Данія).

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 $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення.

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 виражених психоемоційних розладів (13,7 %); 2 група – 140 жінок з психоемоційними розладами середнього ступеня вираженості (60,1 %); 3 група – 61 жінка з вираженими психоемоційними розладами (26,2 %). Тобто переважаюча більшість

обстежених жінок (86,3 %) мала ті чи інші психоемоційні 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 психоемоційних розладів була достовірно вищою: у 4 рази при незначних порушеннях і майже у 8 разів при виражених розладах ($p < 0,05$).

При виражених психоемоційних розладах відсоток службовців достовірно вищий, а робітниць – менший. Студенток у 3 групі також було достовірно менше, ніж при відсутності психоемоційних 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 психоемоційними 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 психоемоційних 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 сальпінгоофорити та ендометрити, рецидивуючі кольпіти, що свідчить про певний внесок цих факторів у патогенез безпліддя. У жінок з вираженими психоемоційними розладами достовірно частіше, ніж при їх відсутності мав місце едометріоз (18,0 проти 6,3 %).

У жінок з безпліддям обтяжений також і соматичний анамнез (табл. 1). Найчастіше при наявності виражених психоемоційних розладів відмічається патологія шлунково-кишкового тракту (ШКТ) (44,3 %) та ожиріння (42,6 %), що відповідає сучасним уявленням про дану патологію як психосоматичну. У чверті жінок 3 групи спостерігалась серцево-судинна патологія (24,5 %). У 3 рази частіше відмічені ендокринні захворювання, переважно патологія щитовидної залози. 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 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 % пацієнок без таких розладів та з невираженими порушеннями), тобто жінки з вираженими психоемоційними розладами входять у групу ризику неефективності лікування безпліддя.

Таблиця 1

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 ($p < 0,05$)

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 пацієнок 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 % 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.

Отже. 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 психоемоційних порушень та неефективності 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 разу частіше.

Аналіз результатів опитування показують високий рівень порушень психологічної адаптації у респонденток з безпліддям (рис. 1). 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.



Рисунок 1 - 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.

Наявність такої поширеної жіночої проблеми, як тазовий біль без органічної причини, стає потужним стресором для жінок з безпліддям.

У пацієток, 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 (рис.2), 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 психоемоційними 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.

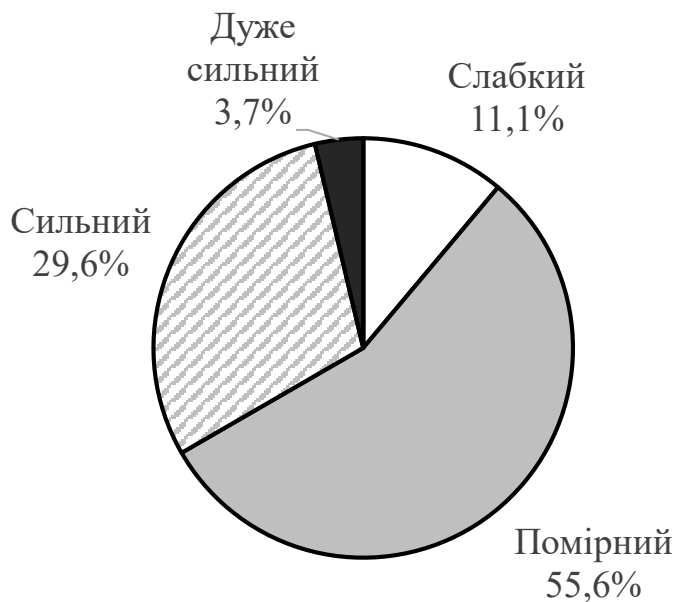


Рисунок 2 - Розподіл пацієнток з психоемоційними розладами за інтенсивністю болю (вербальна дескрипторська шкала, Гастон-Йоханссон Ф., Альберт М., Фаган Е. Та ін., 1990)

Підвищений рівень антифосфоліпідних антитіл (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 психоемоційних розладах частота підвищення АФА була більш ніж у два рази вищою ніж без цих розладів і склала 44,3 %. Лише у 7 (11 %) жінок підвищений рівень АФА

сполучався з наявністю значимого рівня бета2-глікопротеїну β 2-GPI та/або одним або кількома клінічними критеріями антифосфоліпідного синдрому (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 психоемоційними 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 психоемоційних розладів частота мінорних алелів даних локусів була у межах чисел загальної популяції (табл.2), відомих з літературних джерел (16-29 %), тоді як у пацієнток з психоемоційним розладами вона перевищувала 40 %.

Таблиця 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 T поліморфного локусу C148T | 8 | 25,0 | 28 | 45,9* |
| мінорний алель A поліморфного локусу -455GA | 10 | 31,3 | 25 | 41,0 |

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

Після застосування ДРТ: вагітність настала майже у половини жінок без психоемоційних розладів (46,8 %) і лише у 23,0 % пацієнток з такими розладами, що може бути обумовлено високою частотою протромботичних показників, які можуть бути прогностичними факторами ризику неефективності ДРТ (рис. 3): 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.



Рисунок 3 - Частота протромботичних показників, асоційованих з неефективністю ДРТ у жінок з безпліддям та психоемоційними розладами, %

Аналіз вмісту гонадотропних гормонів у крові пацієнток у фолікулінову фазу менструального циклу показав, що концентрація ЛГ у пацієнток при безплідді підвищена, найбільше – у жінок з вираженими психоемоційними 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 психоемоційними 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 пацієток з психоемоційними порушеннями. Співвідношення прогестерон/естрадіол П/Е2 в ранню лютеїнову 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 психоемоційними порушеннями.

Баквагіноз, який є фоном для розвитку запальних захворювань та негативно впливає на застосування ДРТ, відмічено у третини жінок з безпліддям та психоемоційними 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 пацієток.

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 психоемоційних 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 пацієнок 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 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 для лікування 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

Можна виділити етапи психологічного супроводу пацієнок 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 (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 %.

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 застосовування 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 % пацієток ці розлади виражені. Серед жінок з вираженими психоемоційними розладами більша частка пацієток 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 пацієток 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% пацієток 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. Дизбаланс синтезу мелатоніну та стресрегулюючих гормонів обумовлює як психоемоційні розлади, так і

неуспішність застосування ДРТ-технологій.

8. Окрім маркерів рецептивності ендометрія (стан піноподій, стероїдних рецепторів, ехо-структура ендометрію, НК-цитотоксичність) 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.

9. Розроблений патогенетично обгрунтований диференційований відносно виявлених порушень 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, 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);
- 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).

3. Діагностичний комплекс для оцінки ризику неефективності ДРТ:

- Збір анамнезу та виявлення коморбідних станів
- Психологічне інтерв'ю, психодіагностика (методика ІТО Собчик, опитувальник Вейна, діагностика порушень сну Вейна, оцнка 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 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.

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

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 // *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) // *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 // *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** // *Здоровье женщины*. – 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) // Вісник морської медицини. – 2017. – № 1 (74). – С.46–50.
10. Камінський А. В. Психологічні та соціальні аспекти пацієнток з безпліддям в циклах допоміжних репродуктивних технологій // Вісник морської медицини. – 2017. – № 2 (75). – С.73–79.
11. Камінський А.В. Особистісний профіль безплідних пацієнток циклів допоміжних репродуктивних технологій // Вісник морської медицини. – 2018. – № 1. – С.43–49.
12. Камінський А. В. Особливості психовегетативних розладів у жінок з безпліддям // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. – 2018. – Випуск 30. – С.567–577.
13. Камінський А. В., Коломійченко Т.В., Рогава І.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 // 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 // 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 // Journal of Education, Health and Sport. – 2018. – V.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 // 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).

АНОТАЦІЯ

Камінський А.В. Безпліддя у жінок в стані психоемоційної дезадаптації: концепція, патогенез і корекція. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія. – Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», Київ, 2019.

У дисертації наведено 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 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 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 %.

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

АННОТАЦІЯ

Каминский А.В. Бесплодие у женщин в состоянии психоэмоциональной дезадаптации: концепция, патогенез и коррекция. - Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 - акушерство и гинекология. - Государственное учреждение «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. Н. Лукьяновой НАМН Украины», Киев, 2019.

В диссертации приведено новое решение научной проблемы, заключающейся в теоретическом обобщении результатов изучения психоэмоциональных расстройств у женщин с бесплодием, оптимизации условий наступления беременности и на этой основе - патогенетическом обосновании и разработке патогенетически направленного дифференцированного относительно выявленных психоэмоциональных расстройств комплекса прогностических, диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Установлен ряд значимых медико-социальных и психологических факторов неэффективности лечения бесплодия в порядке убывания значимости: возраст старше 35 лет (ОШ = 7,1), первичное бесплодие (ОШ = 4,0),

альгодисменорея (ОШ = 3,7), синдром вегетативной дисфункции (ОШ = 3,6), эндометриоз (ОШ = 3,1), эндокринные заболевания (ОШ = 3,1), повышенный уровень стресса (ОШ = 3,0), ожирение (ОШ = 2,9), нарушения сна (ОШ = 2,9), депрессивное состояние (ОШ = 2,9), что подтвердило важную роль психосоматических факторов, связанных с бесплодием трубно-перитонеального генеза и свидетельствует о необходимости их диагностики и коррекции при подготовке к проведению циклов ВРТ.

Разработанный патогенетически обоснованный дифференцированный относительно выявленных нарушений лечебно-лечебный комплекс для пациенток с бесплодием и психосоматическими расстройствами, включающий обязательное тестирование психофизического состояния, консультацию психолога, применение ноотропных, иммунорегулирующих средств, мелатонина, психокорригирующих методик, позволяет улучшить психическое и общесоматическое состояние, сбалансировать гормональный фон, оптимизировать условия наступления беременности, позволяет повысить эффективность проведения программ ВРТ с 22,5 до 37,5%.

Ключевые слова: бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, психосоциальные расстройства, психоэмоциональный статус, факторы риска, лечение, психокоррекция.

SUMMARY

Kaminskyi A.V. Infertility in women in a state of psycho-emotional maladaptation: the concept, pathogenesis and correction. – Manuscript.

The dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences, specialty 14.01.01 – obstetrics and gynecology. – State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. M. Lukianova of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, 2019.

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.

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 (VS = 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 (VS = 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 (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.

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), algostismnorea (HS = 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 DRT 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 DRT 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 (APA level, hemostasis system); cytological evaluation of microbiocinosis for the detection of asymptomatic bacquanidosis (criteria of Njenth); 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 DRT: 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 (glutargin - 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; cyclodione 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 DRT 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 DRT programs from 22.5 to 37.5%.

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

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

| | |
|------|---|
| АЧТЧ | – активований частковий тромбопластиновий час |
| ВШ | – відношення шансів |
| ДРТ | – допоміжні репродуктивні технології |
| ЕКЗ | – екстракорпоральне запліднення |
| ІМТ | – індекс маси тіла |
| К | – кортизол |
| ЛГ | – лютеїнізуючий гормон |
| МЦ | – менструальний цикл |
| П | – прогестерон |

| | |
|-----|-----------------------------------|
| СВД | – синдром вегетативної дисфункції |
| Т | – тестостерон |
| УЗД | – ультразвукове дослідження |
| ФСГ | – фолікулостимулюючий гормон |
| ХТБ | – хронічний тазовий біль |