ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ
ІМ.АКАД. О.М. ЛУК'ЯНОВОЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

КОЛОМІЄЦЬ ОЛЕНА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК: 618.2/5:618.177-071.1-037-036.838

ВАГІТНІСТЬ ТА ПОЛОГИ У ЖІНОК З РІЗНИМИ ВИДАМИ БЕЗПЛІДНОСТІ В АНАМНЕЗІ (АКУШЕРСЬКА ТАКТИКА, ПРОГНОЗУВАННЯ УСКЛАДНЕНЬ, АЛГОРИТМ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ)

14.01.01-акушерство і гінекологія

022-Охорона здоров'я

Реферат дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ-2023

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»

Офіційні опоненти:

Вдовиченко Юрій Петрович, член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України ім.П.Л.Шупика МОЗ України (м. Київ);

Бенюк Василь Олексійович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця МОЗ України (м. Київ);

Резніченко Галина Іванівна, доктор медичних наук, професор кафедри акушерства та гінекології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» (м. Запоріжжя).

Захист дисертації відбудеться « 18 » квітня 2023 р. о 13.00 годині на засіданні Спеціалізованої Вченої Ради Д 26.553.01 при ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» (04050, м. Київ, вул. П. Майбороди, 8).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (м. Київ, вул. П. Майбороди, 8).

Реферат оприлюднено « 22 » березня 2023 р.

В.о. вченого секретаря
спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01
д.м.н, професор Н.Я. Скрипченко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обгрунтування вибору теми дослідження. Жінки, які мали безплідність ендокринного і трубно-перитонеального ґенезу в анамнезі, на сьогодні складають значний сегмент в загальній кількості вагітних і прослідкується чітка тенденція до їх збільшення (Вдовиченко Ю.П. 2019, Резніченко Г.І. 2019; Redline R.W. 2016).

Зміни ендокринно-метаболічного балансу у жінок з безплідностю в анамнезі є настільки вагомими, що визначають не тільки характер порушень менструальної та репродуктивної функцій, але в подальшому значно спотворюють перебіг гестаційного періоду. В той же час інфекції, як основний чинник трубно-перитонеальної безплідності, також ускладнюють перебіг вагітності та пологів. Особливо погіршується прогноз завершення вагітності при поєднанні: трубно-перитонеального та ендокринного факторів безплідності (Вдовиченко Ю.П. 2019, Бенюк В.О. 2020, Palomba S. 2016).

За даними анамнезу, віком, наявністю гінекологічної патології, високим рівнем екстрагенітальної захворюваності, жінки, які завагітніли після лікування безплідності, становлять групу високого акушерського ризику з розвитку різноманітних ускладнень. Невиношування вагітності: самовільні викидні, істміко-цервікальна недостатність, передчасні пологи, а також: низька плацентація і передлежання плаценти, затримка внутрішньоутробного розвитку плоду, дистрес плоду під час вагітності, гестаційний діабет і прееклампся, а далі слабкість пологової діяльності розвиваються до 55 % вагітних, які мали тривалу історію безплідності в анамнезі (Жабченко І.А. 2020, Резніченко Г.І. 2021; Pundir J. 2018).

Не дивлячись на значне число наукових досліджень в даному напрямі та беручи до уваги, що втрати вагітності у жінок з безплідністю в анамнезі вище за середньопопуляційні, на сьогодні залишаються недостатньо вивченими питання: прогнозування, своєчасної діагностики, лікування гестаційних ускладнень, особливо при поєднанні декількох факторів безплідності. Тільки чітка організація медичних заходів, спрямованих на поліпшення перинатальних наслідків вагітності після безплідності, дозволить впровадити в практику охорони здоров'я нові медичні технології і проаналізувати їх ефективність (Запорожан В.М.2016, Юзько О.М. 2020, Goderis J. 2016).

Таким чином, проблема перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених у вагітних з різними видами безплідності в анамнезі є актуальною, потребує подальшого вивчення і вирішення питань оптимізації антенатального супроводу та розродження таких вагітних.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Виконана науково-дослідна робота є фрагментом наукових робіт ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»: «Клініко-

морфологічні особливості та гістохімічна характеристика плацент у жінок з ендокринною неплідністю в анамнезі» (№ держреєстрації 0116U001022), термін виконання 2016 р.; «Визначити акушерські та перинатальні ризики у жінок різних вікових груп з репродуктивними проблемами в анамнезі та удосконалити їх антенатальний менеджмент» (№ держреєстрації 0119U000145), термін виконання 2019-2021 рр.

Об'єкт дослідження: вагітність і пологи у жінок з різними видами безплідності в анамнезі.

Предмет дослідження: соматична захворюваність, психоемоційний стан та якість життя, гормональний статус, імунорегуляція, метаболічні та біохімічні порушення; морфологічні, імунно-гістохімічні зміни фетоплацентарного комплексу.

Мета дослідження: зменшення материнської та перинатальної захворюваності у жінок з безплідністю різного ґенезу в анамнезі, шляхом створення системи прегравідарної підготовки та алгоритму ведення вагітності, прогнозування акушерських ускладнень на підставі вивчення системи гемостазу, гормональних, бактеріологічних, імунологічних показників.

Для реалізації мети дослідження були поставлені наступні **задачі:**

1. Вивчити особливості перебігу вагітності, пологів і стан новонароджених у жінок із різними видами безплідності в анамнезі (на підставі ретроспективного вивчення історій пологів) в залежності від чинника та методу запліднення.
2. Дослідити стан соматичного здоров'я, психоемоційного навантаження та якість життя у вагітних з різними формами безплідності в анамнезі.
3. Вивчити особливості гормонального гомеостазу та імунної регуляції у цієї категорії пацієнток в динаміці вагітності. Провести гормональний моніторинг функції жовтого тіла, трофобласту та плаценти, проаналізувавши біохімічний скринінг патології плода в I триместрі у цих жінок.
4. Дослідити стан мікробіоценозу піхви, статеві та TORCH- інфекції у вагітних з різними видами безплідності в анамнезі.
5. Оцінити зміни в системах: гемостазу, обміну ліпідів та вуглеводів і віт. Д у вагітних із різними формами безплідності та їх вплив на показники акушерських та перинатальних ускладнень. З'ясувати частоту вроджених тромбофілій високого ризику і генетичних порушень фолатного циклу у цієї категорії пацієнток.
6. Вивчити патоморфологічні та імуногістохімічні особливості плацентарного бар'єру в цих жінок та оцінити кольпоскопічно-цитологічні особливості шийки матки.
7. Розробити модель прогнозу розвитку акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з поєднаною безплідністю в анамнезі та обгрунтувати тактику ведення таких вагітних.

8. Удосконалити диференційовану схему прегравідарної підготовки пацієнток із поєднаною безплідністю в анамнезі та лікувально-профілактичний алгоритм ведення вагітності, залежно від ризику розвитку акушерських ускладнень та оцінити ефективність цих заходів.

Методи дослідження: клінічні, інструментальні, ендокринологічні, молекулярно-генетичні, психологічні, мікробіологічні, морфологічні, імунологічні та імуногістохімічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. У дослідженні отримано нові знання, які у сукупності дозволили вирішити актуальну комплексну проблему материнської медицини – поліпшення перебігу та перинатальних наслідків вагітності у жінок з різними варіантами безпліддя в анамнезі.

Так, уперше визначено частоту та характер найбільш поширених акушерських розладів у вагітних з різними видами безплідності в анамнезі: загрозливих ранніх та пізніх викиднів, передчасних пологів, гіпертензивних розладів, метаболічних порушень, Встановлено принциповий факт залежності частоти і характеру ускладнень від чинника безплідності та, водночас їх незалежності від методу запліднення. Показано, що перебіг пологів у цих жінок супроводжується високою частотою передчасного виливу навколоплідних вод, слабкістю пологової діяльності та оперативного розродження, а новонароджені частіше мають малу для гестаційного віку масу тіла вагою. Зазначені ускладнення залежать як від чинника безплідності, так і від методу запліднення.

Доведено, що вагітні з безплідністю в анамнезі страждають на підвищену тривожність та нестабільність психоемоційного стану. Найвищі рівні психоемоційних розладів спостерігаються у жінок з поєднаною безплідністю в анамнезі, в них найбільшою мірою погіршені показники якості життя та здоров'я.

Уперше продемонстровано, що вагітність після лікування різних видів безплідності перебігає на фоні персистенції в організмі одночасно кількох патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів. Найбільш висока частота мікробного контамінації збудників була у жінок з трубно-перитонеальною та поєднаною безплідністю. Встановлено, що у жінок із безплідністю, асоційованою із запальними процесами, спостерігаються вищими рівнями і активацією Т-клітин та їх субпопуляцій, в тому числі за секрецією прозапальних цитокінів з достовірним зниженням протизапального IL-10.

Вперше визначено, що при одноплідній вагітності у жінок з безплідністю в анамнезі після ЗІВ рівень естрадіолу та прогестерону в 7-10 тижнів вищі, ніж при самостійному заплідненні, а у 11-14 тижнів дані показники у цих же групах не відрізняються. Натомість при вагітності двійнями в жінок після ЗІВ у 7-10 тижнів вищими є показники естрадіолу та прогестерону порівняно з такими у вагітних після природного запліднення. У 11-14 тижнів вагітності двійнями у жінок із

безплідністю в анамнезі естрадіол не різнився по групах і не залежав від методу запліднення, а рівень прогестерону був вищим у вагітних після ЗІВ.

Новизною вирізняються також дані, щодо мутацій генів схильності до тромбофілії у вагітних з безпліддям в анамнезі. Так, мутація Factor 2 Prothrombin зустрічалась нечасто і переважно у вагітних, які мали ендокринний чинник безплідності в анамнезі. Мутація гену Factor 5 проявлялася частіше і була притаманна вагітним, які мали трубно-перитонеальну і поєднану безплідність в анамнезі. У 66,7 % вагітних із різними видами безплідності в анамнезі мали місце патологічні мутації генів фолатного циклу.

Показано, що патологічні зміни в системі гемостазу, обміну ліпідів та вуглеводів більшою мірою характерні для вагітних з ендокринною та поєднаною безплідністю в анамнезі. Виявлено, що протягом вагітності у них також зростає недостатність або дефіцит вітаміну D.

Важливий факт встановлено при ультразвуковому вивченні переднього матково-шийкового кута. Цей показник запропоновано у якості додаткового УЗ-маркера ІЦН у вагітних із ендокринною і поєднаною безплідністю в анамнезі, особливо при вимірюванні в першому триместрі.

Показано підвищений рівень передракової патології шийки матки у вагітних з трубно-перитонеальною і поєднаною безплідністю в анамнезі.

На підставі проведеного морфологічного, морфометричного та імуногістохімічного аналізу плацент виявлено характерні особливості розвитку плацентарної дисфункції у жінок з безплідністю в анамнезі.

Розроблено модель бінарної логістичної регресії, яка дозволяє достовірно, на рівні значущості 0,05 передбачати розвиток основних гестаційних ускладнень: передчасних пологів, ІЦН, гестаційного діабету, гестаційної гіпертензії у вагітних із поєднаною безплідністю в анамнезі. Визначені найбільш інформативні клініко-лабораторні показники прогнозування (вік, ІМТ, 17-ОП, ТТГ, загальний тестостерон, кортизол, ГТТ, шийково-матковий кут), що дозволили удосконалити тактику ведення цих вагітних.

На підставі прогнозування основних акушерських ускладнень науково удосконалено схему прегравідарної підготовки та алгоритм індивідуального супроводу вагітних із поєднаною безплідністю в анамнезі, що позитивно вплинуло на перебіг гестації та розродження цих жінок.

Практичне значення отриманих результатів. Вагітні жінки з різними формами безпліддя в анамнезі складають групу ризику щодо розвитку акушерських та перинатальних ускладнень. Таке твердження ґрунтується на аналізі особливостей перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених, показників гормональної функції фетоплацентарного комплексу, статевих та гормонів щитоподібної залози, особливостей імунного статусу; оцінці показників якості

життя та психоемоційного стану, стану мікробіоценозу піхви та статевих інфекцій, вроджених тромбофілій високого ризику і генетичних порушень фолатного циклу, насиченості віт.D.

Запропоновано новий ультразвуковий маркер передчасних пологів у вагітних з ендокринною та поєднаною безплідністю в анамнезі - передній матково-шийковий кут, для визначення в кінці I триместру.

Розроблено алгоритм антенатального обстеження вагітних, які мали поєднану безплідність в минулому. Обґрунтовано необхідність створення ***мультидисциплінарної бригади*** спеціалістів (акушера-гінеколога, терапевта, ендокринолога, мамолога, невропатолога, психолога і т.д.) для нагляду під час вагітності й проведення комплексного тестування психоемоційного стану та показників якості життя у цієї категорії пацієнток.

Запропоновано алгоритм прогнозування основних акушерських ускладнень, а саме: невиношування вагітності (ІЦН, передчасних пологів); гіпертензивних розладів (гестаційної гіпертензії та прееклампсії); гестаційного діабету у жінок із поєднаною безплідністю в анамнезі.

Удосконалено програму прегравідарної підготовки жінок з поєднаною безплідністю в анамнезі. Вироблено тактику ведення вагітних з поєднаною безплідністю в анамнезі та удосконалено комплекс лікувально-профілактичних заходів для своєчасної корекції акушерських ускладнень.

Впровадження результатів дослідження. Результати дослідження використовуються в практичній роботі: пологового відділення клініки «Лелека» м. Київ; у КНП Київський міський пологовий будинок № 1»; у КНП «Київський міський пологовий будинок № 3»; у КНП «Волинське обласне територіальне медичне об'єднання захисту материнства і дитинства», м. Луцьк; у Багатопрофільному медичному центрі Одеського медичного університету, м. Одеса; у КНП «Черкаський міський пологовий будинок «Центр матері та дитини», м. Черкаси.

Особистий внесок здобувача. Отримані дані є результатом самостійної роботи дисертанта. Автором самостійно проаналізовано наукову літературу та патентну інформацію з проблеми вагітності після різних видів безплідності. Розроблено спеціальні програми спостережень за вагітними із безплідністю в анамнезі, до яких відноситься карта з детальним визначенням основних клінічних особливостей перебігу вагітності, пологів і стану новонароджених (паперова та електронна).

Відповідно до поставленої мети і завдань, дослідження були проведені в три етапи та включали: інструментальні, лабораторні, мікробіологічні, психологічні, морфологічні, імунологічні, іміногістохімічні та статистичні методи.

Самостійно дисертантом проводилось клінічне обстеження хворих, кольпоскопічний оляд, набір матеріалу для ендокринологічних, біохімічних, імунологічних досліджень, оцінювався психоемоційний стан пацієнток із застосуванням психодіагностичних методик, проводилась прегравідарна підготовка з подальшим антенатальним супроводом і розродженням вагітних.

Особисто дисертантом проведено статистичний аналіз результатів дослідження, написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки та практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження в медичну практику та відображено в опублікованих роботах.

Дисертантом розроблено удосконалений комплекс прегравідарної підготовки та алгоритм лікувально-профілактичних заходів для попередження розвитку ускладнень вагітності і пологів у жінок, які мали поєднану безплідність в анамнезі.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи доповідалися та обговорювалися на: науково-практичній конференції «Сучасні інновації в акушерстві та гінекології» (28.04.2017, м. Київ); пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та науково–практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання» (3-4.10.2019, м. Київ); XXVII European Congress of Perinatal Medicine (ECPM) (14-17.07.2021, Lisbon), Міжнародному медичному Форумі «Інновації в медицині – здоров'я нації», Науково-практичній конференції: «Гіперпроліферативний синдром та репродуктивне здоров'я жінки: сучасний підхід до діагностики, лікування та профілактики» (25–27.05.2021, м. Київ); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Новітні технології в акушерстві, гінекології та перинатології», (6-7.10.2022, м.Запоріжжя); на Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: нові реалії», (27-28.10.2022, м.Київ), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання збереження соматичного та репродуктивного здоров'я жінок» (24.11.2022 м. Київ).

Публікації. За результатами дисертації опубліковано 37 наукових праць, у т. ч. 31 стаття, включаючи 4 статті у наукових виданнях, що індексуються у міжнародних наукометричних базах Scopus та/або Web of Science Core Collection), 27 статей у фахових виданнях, включених до переліку МОН України, 3 тези у матеріалах наукових конференцій міжнародного та загальнодержавного рівня, 1 свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір та 1 патент на корисну модель.

Повнота опублікування результатів відповідає вимогам наказу МОН України «Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук» (23.09.2019 №1220) та п.8 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук» (Постанова КМ України від 17.11.2021 №1197). Обсяг статей є достатнім для презентацій результатів дисертаційного дослідження.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 365 сторінках тексту, складається з анотації, вступу, розділів аналізу сучасного стану проблеми вагітності та пологів після безплідності, матеріалів і методів дослідження, десяти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків та практичних рекомендацій. Робота ілюстрована 58 таблицями та 56 рисунками, які займають 27 сторінок. 2 додатки займають 7 сторінок.

Список використаних джерел включає 316 найменування, з яких 115 – кирилицею і 200 – латиною (займає 35 сторінок).

Вважаю своїм почесним обов'язком висловити подяку за постійну допомогу у роботі над дисертацією керівнику відділення профілактики і лікування гнійно-запальних захворювань в акушерстві – д.м.н., проф. Тумановій Л.Є.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

Етапи організації і характеристика дослідження

Робота виконана на базі ДУ ІПАГ ім. акад. О.М.Лук'янової НАМН України та архіву репродуктивної клініки «Надія».

Відповідно до поставленої мети і завдань, дослідження були проведені в три етапи: I етап – ретроспективний клініко-статистичний аналіз перебігу вагітностей та пологів у 360 жінок з різними видами безплідності в анамнезі; II етап – клініко-лабораторне власне обстеження 160 вагітних, які мали різні види безплідності в минулому та прогнозування у них гестаційних ускладнень; III етап – оцінка клінічної ефективності прегравідарної підготовки та медико-огранізаційного алгоритму ведення вагітності у 102 жінок, які мали поєднану безплідність в анамнезі.

Дослідження проводилось в чотирьох групах: 1 група – вагітні, які мали в анамнезі ендокринну безплідність (із СПКЯ або ГП та їх поєднанням); 2 група – вагітні, які мали в анамнезі безплідність трубно-перитонеального ґенезу (у яких були в анамнезі: позаматкові вагітності, сактосальпінгси, хронічні рецидивуючі сальпінгоофорити, хронічні метрити); 3 група – вагітні, які мали в анамнезі поєднану безплідність, трубно-перитонеального ґенезу з ендокринним; 4 (контрольна) – вагітні, які не мали безплідності. Кожна із основних груп була поділена на дві підгрупи, в залежності від методу запліднення (а – in vitro, б – самостійне).

Методи дослідження. Для досягнення поставлених у дослідженні задач, крім загальноприйнятих методів обстеження, використовувались наступні методи дослідження: анкето-опитувальні шкали для оцінки психоемоційного стану та якості життя, імунологічні, гормональні, мікроскопічний, бактеріоскопічний, бактеріологічний, імунно-ферментний аналіз, кольпоскопічний, ультразвуковий, цитологічний, морфологічний, імугогістохімічний.

Вагітні, які брали участь у дослідженні, дали інформовану згоду на обробку своїх персональних даних та результатів обстежень. Дослідження виконувалось відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протоколи досліджень схвалені локальним етичним комітетом ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М.Лук'янової НАМН України».

Для дослідження психоемоційного стану вагітних було використано: шкалу психоемоційного стресу Л.Рідера, колірний тест Люшера.

Методом оцінки якості життя був короткий опитувальник ВООЗ для оцінки якості життя (WHOQOL–BREF – World Health Organization's Quality of Life), (ВООЗЯЖ–26), який складається із 26 пунктів, що стосуються загальних відчуттів відносно фізичних, психічних і матеріальних компонентів власного стану і навколишнього середовища протягом останніх чотирьох тижнів.

Ультразвукове дослідження молочних залоз здійснювали за допомогою ультразвукового апарату G40 "Siemens-30314" (Японія); УЗД щитоподібної залози за допомогою ультразвукового апарату Siemens G40 (Siemens AG, Німеччина); УЗД плода, плаценти та вагінальна УЗ цервікометрія здійснювались за допомогою допомогою ультразвукового апарату фірми Medison, Accuvix V10 по стандартному протоколу.

Кольпоскопічне дослідження шийки матки у вагітних здійснювалось за допомогою кольпоскопа «Olympus». Оцінка даних кольпоскопії проводилась згідно протоколу та класифікації кольпоскопічних термінів, прийнятої на 14-му Всесвітньому конгресі Міжнародної федерації патології шийки матки і кольпоскопії.

Визначення E_2, прогестерону проводилось імуноферментним методом за допомогою стандартних наборів системи «Delfia» на аналізаторі «1420 Victor 2» фірми Perken Elmer (США). А β-ХГЛ та PAPP-A визначались іммунохемілюмінісцентним методом на тест-системах виробника «Siemens».

Методом вимірювання загального тестостерону та СЗГ був хемілюмінесцентний імунохімічний аналіз на приладі – DXI-800. Визначення ІВТ проводилось електрохемілюмінісцентним імуноаналізом "ECLIA" з використанням автоматичних аналізаторів та реагентів фірми "Roche Diagnostics" (Німеччина) та імуноферментним методом з використанням стандартних наборів фірми "Immunotech" (Чехія). Методом визначення концентрації кортизолу був хемілюмінесцентний імуноаналіз (прилад Atellica Solution).

17-ОП та дегідротестостерон визначались шляхом твердофазного імуноферментного аналізу, прилад – сорі тест ІФА.

Визначення гормонів щитоподібної залози: ТТГ, Т4 вільний та АТПО проводилось імунохемілюмінісцентним методом на приладі DXI 800 за допомогою діагностичних систем Esaote My Lab Class C (Італія).

Вивчення мікробіоценозу статевих шляхів включало визначення видового та кількісного складу мікроорганізмів-збудників запального процесу та pH вагінальних виділень у обстежених жінок. Бактеріологічний аналіз вмісту піхви включав дослідження: аеробної (стафілокок, стрептокок, кишкова палочка, ентеробактерії, гриби роду Candida та ін.) та анаеробної флори (лактобацили, бактероїди та інші).

Дослідження на Ureaplasma spp., Mycoplasma hominis проводиться в мікропланшетах комерційного виробництва, на основі специфічних метаболічних властивостей кожного мікроорганізму.

Виявлення TORCH-інфекції проводили шляхом твердофазного імуноферментного сендвіч-аналізу із використанням стандартних наборів моноклональних антитіл фірми Abbott (США) на апараті-імуноаналізаторі WALA C 1420 (Perkin Elmer).

Імунологічні дослідження крові у обстежуваних вагітних (I та II триместр) проводились за допомогою клітинного цитофлуориметра *FACSCan (Becton Dickinson,* США) і тест систем *Becton Dickinson (*США) з використанням моноклональних антитіл (МКА) до диференційованих антигенів лімфоцитів CD3, CD4, CD8, CD19, CD56 та маркерів активації (HLA-DR, CD25, CD69) або тих, що мають інгібіторні властивості (CD158a).

Для оцінки метаболічних порушень визначались рівні: глюкози та індекс HOMA, тригліцериди та ліпопротеїди за загальноприйнятими методиками.

Для визначення 25-гідроксівітаміну Д застосовувався метод двостадійного імуноформентного аналізу конкурентного зв’язування на аналізаторі: DxI 800 Backman Coulter Inc, США.

Було проведено одномоментне генотипування 6-ти поліморфних варіантів 3-х основних генів системи гемостазу, пов'язаних із спадковими тромбофіліями та обміном фолатів: Factor 2 Prothrombin 20210; Factor5 Leiden 1695; Factor5 P2 4070; Factor5 5249; MTHFR 677; MTHFR 1298. Проводився генетичний аналіз високочутливим методом – ПЛР в режимі реального часу за власною технологією Seegene – mTOCE technology на ампфліфікаторі CFX- 96 № 785 BR18596 «BIO-RAD» (США).

Досліджено цитологічні мазки з каналу шийки матки, які фіксували у суміші Нікіфорова, фарбували за Папаніколау.

Проводилось дослідження структурно-функціональних особливостей плацент, що включало органометричний, макроскопічний, загально гістологічний та імуногістохімічний методи.

Мікроскопічні дослідження мікропрепаратів, виготовлених із парафінових блоків і забарвлених гематоксиліном, еозином і за ван Гізоном, виконали на мікроскопі Olympus BX-51 (Японія).

Імуногістохімічні дослідження зразків плацент здійснили на серійних парафінових зрізах згідно зі стандартними протоколами, застосовуючи моноклональні антитіла до пролактину (Rabbit antihuman Prolactin Monoclonal Antibody (Clone EP 193) master diagnostica, Spain) та систему детекції Thermo Scientific (USA).

Аналіз та обробка отриманих результатів здійснено за допомогою програм Microsoft Office 2010: Word, Excel.

Для статистичної обробки використовувались параметричні критерії статистики – тест Ст'юдента або непараметричні – критерій Уілкоксона. Порівняння різниці долі для двох груп розраховували з використанням кутового перетворення Фішера (з поправкою Йєтса).

Для прогнозування застосовувався **метод логістичної регресії, яка** є різновидом або розширенням множинної регресії. При використанні методик кодування незалежних змінних, можливе використання як кількісних, так і якісних (категоріальних) незалежних предикторів. Як залежна змінна, виступає так звана бінарна змінна.

Результати дослідження та їх обговорення.

Узагальнюючи результати проведених досліджень, виявлено, що серед обстежених переважали вагітні – у віці від 30 років і старше. У вагітних з ендокринною та трубно-перитонеальною безплідністю – таких було 75-90 % при поєднанні цих двох факторів безплідності практично 100 %.

Аналіз соціального статусу досліджуваних жінок показав, що в усіх групах помітно спостерігається переважання категорії службовців 70 (70,0 %), ($p<0,05$). В той же час звертає на себе увагу зменшення категорії робітниць та збільшення категорії домогосподарок, що пов'язано з соціально-економічними змінами, які відбулися в Україні за цей період.

Було проаналізовано розповсюдженість у цих жінок хронічної гінекологічної патології. Різноманітні гінекологічні захворювання досить часто зустрічалися у жінок усіх груп, але переважали все-таки пацієнтки, що вичерпали можливості консервативного та хірургічного лікування безплідності і звернулись до ЗІВ. Особливо значну частоту хронічних запальних процесів матки та її придатків встановлено нами у жінок з безплідністю трубно-перитонеального та поєднаного генезу 100 (100,0 %), ($p<0,05$). Відповідно у цих категорій пацієнток була велика частка позаматкових вагітностей: у пацієнток від 60 (60,0 %) 1 групи і до 95 (95,0 %) – 3 групи, ($p<0,05$). В той час, як пацієнтки з ендокринною безплідністю в анамнезі мали поодинокі трубні вагітності.

Наявність лейоміоми та ендометріозу матки більше мало місце у пацієнток із трубно-перитонеальною та поєднаною безплідністю, так лейоміома матки була у 10 (33,3 %) пацієнток, а ендометріоз у 5(16,6 %) обох груп, ($p<0,05$); в той час, як

пацієнтки з ендокринною безплідністю мали ці хвороби у меншій кількості: 2-5 (4-10,0 %), ($p<0,05$).

Частота СПКЯ та ГП була найвищою в групах з ендокринною і поєднаною безплідністю в анамнезі 40 (80,0 %) - 23 (76,7 %), та 15 (30,0 %) - 10 (33,3 %), ($p<0,05$). Гіпоплазію матки частіше мали жінки з СПКЯ.

Найчастіше самовільні викидні в анамнезі мали пацієнтки із поєднаною безплідністю в анамнезі 10 (33,3 %), ($p<0,05$).

Патологія шийки матки частіше зустрічалась у вагітних з ендокринною та поєднаною безплідністю в анамнезі, так дисгормональні ектопії циліндричного епітелію шийки були у 20 (40,0 %) - 7(23,3 %) таких вагітних, тоді як у жінок з трубно-перитональну безплідністю в анамнезі вони були у 10 (10,0 %), ($p<0,05$).

Найчастішими екстрагенітальними захворюваннями у вагітних були: гіпертензивні розлади (15-35 %), метаболічний синдром (15-35 %), варикозна хвороба вен нижніх кінцівок (10-30 %), ожиріння (10-40%); анемія (16-36 %), хронічні захворювання сечових органів(12-34 %), дифузний зоб (6-30 %) та соматоформна дисфункція вегетативної нервової системи (25-53 %), патологія молочних залоз (30-70 %), які відрізнялись при різних видах безплідності в анамнезі.

Аналізуючи патологію молочних залоз виявлено, що у жінок, які мали в анамнезі ендокринну і поєднану безплідність, відмічалось суттєве збільшення її збільшення – 35 (70,0%) і 25 (83,3%) відповідно, ($p<0,05$). Це пояснюється наявністю у них факторів ризику розвитку мастопатій, а саме: віком, обтяженим гінекологічним анамнезом, підвищеною частотою соматичної патології (метаболічним синдромом, ожирінням, інсулінорезистентністю), ускладненим перебігом вагітності.

Аналізуючи зміни при скринінговому УЗД щитоподібної залози(ЩЗ) у вагітних із різними видами безплідності в анамнезі показали великий відсоток порушень у жінок із ендокринною та поєднаною безплідністю: неоднорідність структури ЩЗ, ознаки вузлового та змішаного зобу, хронічного тіреоїдиту. Ознаки дифузного зобу 1 ступеня визначено у 3 (11,5 %) вагітних 1 групи та 5 (20,0 %) вагітних 2 групи, 2 (15,4 %) вагітних 3 групи і у 2 (10,0 %) вагітних 4 групи, ($p<0,05$). Дифузний зоб II ступеня визначено у 1 (3,8 %) вагітної 1 групи та 1 (4 %) вагітної 2 групи, 1 (7,7 %) вагітної 3 групи і взагалі не було у вагітних 4 групи, ($p<0,05$). УЗ-ознаки змішаного зобу були у 3 (12,0 %) жінок 2 групи та 2 (15,4 %) жінок 3 групи, ($p<0,05$). УЗ-ознаки хр. тиреоїдиту визначено у 1 (3,8 %) вагітної 1 групи та 3 (12,0 %) вагітних 2 групи, у 2 (15,4 %) вагітних 3 групи та у 2 (10,0 %) вагітних 4 групи, ($p<0,05$).

Безсиптомна бактеріурія була частіше у вагітних із запальним чинником безплідності до 50 % випадків. Гестаційна гіпертензія і гестаційний діабет частіше

були у вагітних з ендокринним чинником безплідності в анамнезі, відповідно 28-30 % та 32-33 %.

Перебіг вагітності у жінок з безплідністю різного генезу в анамнезі супроводжувався високою частотою невиношування, а саме: загрозливими ранніми та пізніми викиднями (40-80 %), загрозою передчасних пологів (20-40 %). Найбільш частою причиною пізніх викидів до 15(30,0%) був розвиток істміко-цервікальної недостатності у пацієнток із ендокринною та поєднаною безплідністю в анамнезі, що мали гіперандрогенію, ($p<0,05$).

Таким чином, перебіг вагітності у жінок з безплідністю різного генезу в анамнезі супроводжується високою частотою акушерських ускладнень, а саме: загрозливими ранніми та пізніми викиднями, передчасними пологами, гіпертензивними розладами, метаболічними порушеннями, на які не впливає метод запліднення, а які залежать від чинника безплідності.

Перебіг пологів у жінок із безплідністю в анамнезі супроводжувався високою частотою передчасного виливу навколоплідних вод (12-40 %), слабкістю пологової діяльності (20-33 %), частота оперативного розродження досягала у них (50-75 %).

Аналізуючи терміни настання пологів у жінок обстежених груп звертає на себе увагу той факт, що кожна четверта вагітність в групі жінок із ендокринною безплідністю в анамнезі та кожна третя в групі жінок із поєднаною безплідністю в анамнезі закінчилась передчасними пологами, незалежно від методу запліднення. Це свідчить про вагомий вплив, як ендокринного, так і трубно-перитонеального чинника безплідності, на виношування вагітності. Але, все-таки, частота передчасних пологів у жінок була достовірно вище, коли переважав ендокринний чинник безплідності.

У всіх групах обстежених відсоток оперативних пологів був високим: 35 (70,0 %)-70 (70,0 %)-25 (83,0 %), ($p<0,05$). Це пояснюється і тривалим обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом, і великим відсотком багатоплідних вагітностей, як після ЗІВ, так і після призначення препаратів для стимуляції овуляції у жінок з ендокринною та поєднаною безплідністю в анамнезі. Звертає на себе увагу і той факт, що на метод розродження більше впливав метод запліднення, а не чинник безплідності. Так частота оперативного розродження у групах пацієнток, вагітність яких отримана внаслідок ЗІВ, була на 15-20 % вищою, ніж у групах жінок, які завагітніли після консервативно-хірургічного лікування безплідності, але без ЗІВ.

Ручна і інструментальна ревізія стінок порожнини матки була виконана у кожної п’ятої жінки із поєднаною безплідністю в анамнезі, кожної шостої – в групі із трубно-перитонеальною безплідністю в анамнезі та у кожної сьомої – у групі з ендокринною безплідністю в анамнезі.

Післяпологові ускладнення у жінок з різними формами безплідності в анамнезі, також не були рідкістю. Так, анемія після пологів зустрічалась у кожної третьої жінки із поєднаною безплідністю в анамнезі, кожної четвертої – із трубно-перитонеальною безплідністю в анамнезі та у кожної п'ятої – з ендокринною безплідністю в анамнезі. Запальні післяпологові ускладнення (пієлонефрит, субінволюцію матки, лохіометру, ендометрит) частіше мали породіллі із трубно-перитонеальною та поєднаною безплідністю. Так, вищеперелічені ускладнення мали до 20 % жінок у групі із поєднаною безплідністю, 15 % – у групі жінок із трубно-перитонеальною та 12 % – у жінок із ендокринною безплідністю в анамнезі. Зниження лактаційної функції частіше мали жінки із ендокринною та поєднаною безплідністю в анамнезі. Гіпогалактія була у 6 (20,0 %) породіль з поєднаною безплідністю в анамнезі, у 7 (14,0 %) – із ендокринною безплідністю в анамнезі та у 8 (8,0 %) жінок – із трубно-перитонеальною безплідністю в анамнезі, ($p<0,05$).

Враховуючи застосування ЗІВ та різних методів стимуляції овуляції для лікування ановуляторної безплідності, було отримано великий відсоток багатоплідних вагітностей. Так, у групі із ендокринною безплідністю в анамнезі двієн було 21 (42 %), у групі із трубно-перитонеальною безплідністю в анамнезі – 35 (35 %) і у групі із поєднаною безплідністю в анамнезі – 10 (33,4 %), ($p<0,05$).

Таким чином, перебіг пологів у жінок з безплідністю різного генезу в анамнезі супроводжувалися високою частотою акушерських ускладнень, а саме: передчасними пологами, передчасним виливом навколоплідних вод, слабкістю пологової діяльності, високою частотою оперативного розродження, народженням дітей з малою вагою, післяпологовими ускладненнями, які залежали не тільки від чинника неплідності, а і від методу запліднення. Найбільша частота ускладнень в пологах була у роділь із поєднаною безплідністю в анамнезі.

Аналізучи психоемоційні показники виявлено, що вагітні, які мали безплідність в анамнезі, становлять групу з високим рівнем тривожності та помітно нестабільним психоемоційним станом.

З метою об'єктивного дослідження психоемоційного стану вагітних, які мали безплідність в анамнезі, було використано найбільш інформативні методики, а саме: шкалу психоемоційного стресу Л.Рідера, колірний тест Люшера.

Оцінюючи показники тесту Л. Рідера виявлено, що серед жінок 1 групи було 12 (34,3 %) вагітних із високим рівнем і 13 (37,1 %) – із середнім рівнем психосоціального стресу, ($p<0,05$). Серед вагітних 2 групи було 11 (29,7 %) – із високим рівнем і 14 (37,8 %) – із середнім рівнем психосоціального стресу, ($p<0,05$). Серед вагітних 3 групи було відповідно 14 (56,0 %) і 6 (24,0 %), ($p<0,05$). В контрольній (4 групі) було лише 2 (6,7 %) вагітних із високим рівнем і 3 (10,0 %) із середнім рівнем психосоціального стресу, ($p<0,05$). Тобто найбільш високий рівень

психосоціального стресу 14 (56,0 %) був у жінок з поєднаною безплідністю в анамнезі, (p<0,05).

Оцінюючи показники колірного тесту Люшера, серед жінок 1 групи виявлено 20 (57,1 %) вагітних із високим рівнем тривожності, серед вагітних 2 групи – 22 (59,5 %), серед вагітних 3 групи – 17 (68,0 %) жінок, (p<0,05), в контрольній (4 групі) таких було лише 2 (6,7 %) вагітних, (p<0,05).

Результати тестування вказують на найвищий бал тривожності у 3 групі – 17(68,0 %), що у порівнянні з 4 групою є більшим у 7 разів. 28(93,3 %) пацієнток 4 групи мають низький та помірний рівень тривожності,(p<0,05).

Найбільш високі рівні психоемоційних розладів спостерігались у жінок з поєднаною безплідністю в анамнезі. Належний психоемоційний стан та правильне сприйняття ризику вагітності має важливе значення, тому що впливає на мотивацію звертатися за медичною допомогою, дотримання лікарських рекомендацій, а також поведінку по відношенню до здоров'я.

На сучасному етапі розвитку медицини показники якості життя є одними з ключових критеріїв. Ми використали діагностичну методику оцінки якості життя (WHOQOL), а саме короткий опитувальник WHOQOL–BREF (ВООЗЯЖ–26).

Показники якості життя та загального здоров’я, за суб’єктивною оцінкою пацієнток, були найнижчими в 3 групі – 2,5±0,10 бали і 2,1±0,05 бали. У пацієнток 1 групи оцінка становила 3,1±0,15 бали і 3,2±0,20 бали, у 2 групі – 3,2±0,10 бали і 3,3±0,07 бали відповідно. Слід зазначити, що найпозитивніша оцінка цих показника була в контрольній групі вагітних – по 5,0±0,3 бали.

Такі низькі показники в жінок із поєднаним безпліддям пов’язані з тим, що саме в цих жінок спостерігається висока частота акушерських ускладнень, що потребує амбулаторного та стаціонарного лікування.

Показники якості житті були зниженими у всіх групах жінок, які завагітніли після лікування безплідності, порівняно з жінками в контрольній групі. Найнижчими (≤3 балів) виявились показники у вагітних 3 групи 24 (96,0 %), (p<0,05).

А низькі рівні (≤3 балів) стану здоров’я достовірно не різнилися у вагітних із безплідністю в анамнезі: 1 група – 32 (91,4 %), 2 група – 33 (89,2 %), 3 група – 23 (92,0 %). Тоді як здорові жінки (контрольна група) в 29 (96,7 %) оцінили власне здоров’я досить високо (≥4–5 бали), (p<0,05).

Так, фізичне функціонування пацієнтки 3 групи оцінили в 16,7±1,1 бали, а самосприйняття – в 20,5±1,6 бали. Саме в цій групі була найнижча оцінка власної фізичної працездатності та самооцінка. Так, фізичний стан, який оцінював вплив фізичної форми на здатність виконувати повсякденну діяльність, засвідчив, що ця діяльність мала найбільше обмеження у зв’язку з вагітністю. Пацієнтки 1 та 2 груп із безплідністю в анамнезі оцінили ці показники у 18,2±1,3 бали; 23,4±1,5 бали та

19,5±1,4 бали; 22,6±1,6 бали відповідно. Жінки контрольної групи мали вищі бали оцінки – 24,7±1,8 бали; 25,7±1,7 бали.

Найгірші рівні (≤15 балів) фізичного і психологічного благополуччя були у вагітних 3 групи 20 (80,0 %) порівняно з 1 групою 22 (62,9 %) та 2 групою 22 (59,5 %). Тоді як показники самосприйняття у вагітних 1 та 3 груп нижчі - відповідно 29 (82,9 %) та 21(84,0 %) порівняно з 2 групою 21 (56,8 %), ($p<0,05$). Останні цифри свідчать про незадоволеність власним зовнішнім виглядом (ожиріння, гірсутизм, стрії) у жінок із метаболічними порушеннями, які мали ендокринну та поєднану безплідність, ($p<0,05$).

Показники мікросоціальної підтримки та соціального благополуччя суттєво не різнилися між собою у групах із різними видами безплідності в анамнезі, а в контрольній групі ці показники були значно вищими. Так, мікросоціальна підтримка мала оцінку в 1, 2, 3 групах – 8,2±0,3 бали; 9,3±0,5 бали; 7,7±0,2 бали, а в контрольній групі – 13,7±0,1 бали. Показники соціального благополуччя були 22,4±1,8 бали; 23,5±1,9 бали; 20,6±1,5 бали – у 1, 2, 3 групах відповідно, а в контрольній – 36,4±2,1 бали.

Оцінка психічного здоров'я, що свідчить про наявність депресій, занепокоєння та тривоги, була низькою у всіх вагітних, які мали в анамнезі різні види безплідності. Безперечно, що виношування вагітності в жінок із безпліддям супроводжувалося високим ступенем тривоги та занепокоєння. Рівень психологічного благополуччя був практично однаковим у жінок із різними видами безплідності.

Мікросоціальна підтримка мала досить низькі рівні (≤7 балів) у всіх групах вагітних із безплідністю в анамнезі та достовірно не різнилися по групах. Тоді як показники соціального благополуччя у вагітних 3 групи (72 %) були значно нижчими (≤7 балів), ніж у вагітних 1 (57,1 %) та 2 (48,6 %) груп, ($p<0,05$).

Узагальнюючи все вищеперераховане у жінок, які завагітніли після тривалого лікування безплідності в анамнезі, відмічалося суттєве погіршення показників якості життя та здоров'я порівняно зі здоровими жінками, що пояснюється високою частотою розвитку в них акушерських ускладнень вагітності, що потребувало амбулаторного та стаціонарного лікування, з обмеженням звичного режиму життя.

Було проведено гормональний моніторинг функції жовтого тіла, трофобласта і плаценти та проаналізували результати біохімічних маркерів плодів з 8 по 14 тиждень вагітності при одноплідних та двоплідних вагітностях у жінок з різними видами безплідності в анамнезі, враховуючи метод запліднення.

Отримані дані свідчать, що в терміні 7-10 тижнів при одноплідній вагітності концентрація прогестерону була достовірно вищою у жінок після ДРТ відносно показників у пацієнтів після самостійного запліднення. Аналогічні тенденції спостерігалися відносно рівня естрадіолу. Так, рівень естрадіолу у вагітних 7-10

тижнів при природній вагітності становив ≈ 5,0 нмоль/л, тоді як такий же показник естрадіолу у вагітних з одним плодом після ДРТ склав 8,4±1,1 нмоль/л, (p<0,05).

Такі високі показники у жінок після ЗІВ ймовірно пов'язані з більш інтенсивною підтримуючою гормональною терапією. Підвищення вмісту естрадіолу в крові жінок в програмах ЗІВ ймовірно пов'язано зі станом суперовуляції та захватом клітин гранульози при отриманні яйцеклітини.

При самостійному запліднені одним плодом у вагітних із безплідністюв анамнезі темпи зростання естрадіолу значно випереджали ріст рівня прогестерону.

В 11-14 тижнів при одноплідній вагітності показники естрадіолу та прогестерону у цих же групах не відрізнялись.

У терміні 7-10 тижнів при багатоплідній вагітності концентрація прогестерону була достовірно вищою у жінок після ЗІВ відносно показників у пацієнток після самостійного запліднення. В цей термін вагітності рівень прогестерону не залежав від форми безплідності (рис. 1).

У 7-10 тижнів вагітності двійнями в жінок після запліднення in vitro були вищими і показники естрадіолу, ніж у вагітних двійнями після природного запліднення, що наймовірніше пов'язано із недавньою стимуляцією овуляції та більш інтенсивною прогестеронотерапією після запліднення in vitro.

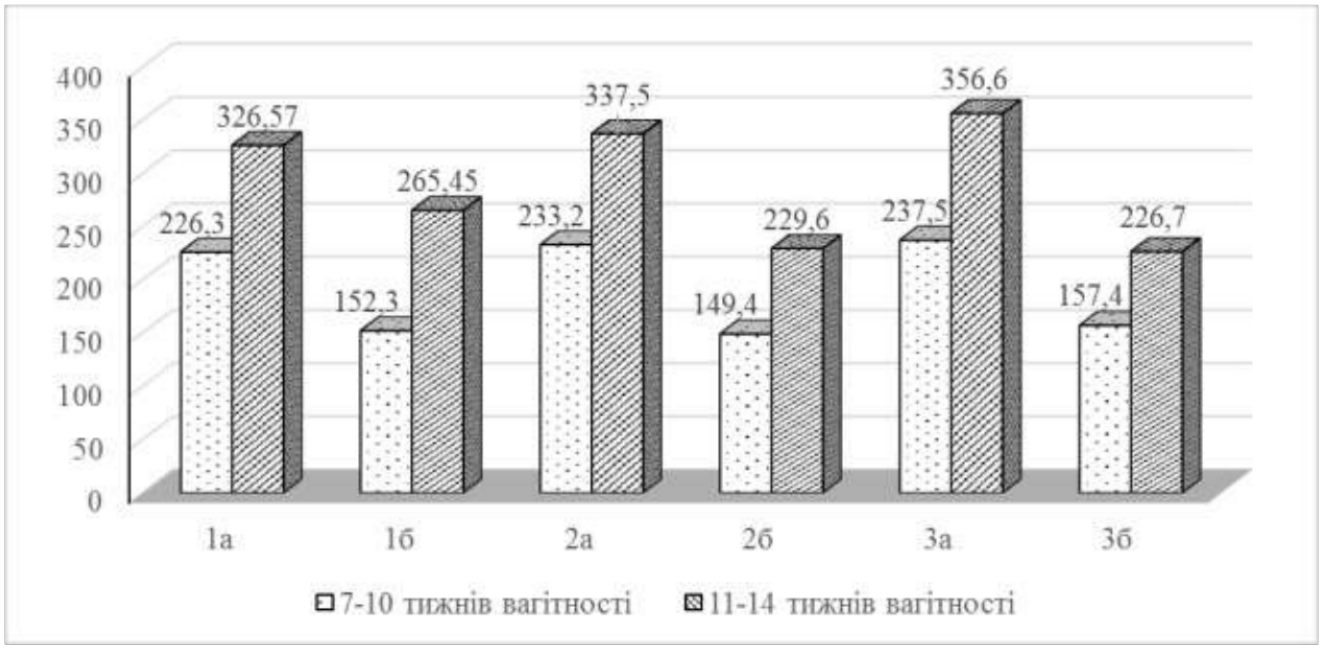

Рисунок 1. Концентрація прогестерону у вагітних двійнями по групах, нмоль/л

У 11-14 тижнів вагітності двійнями в жінок естрадіол не різнився по групах і не залежав від методу запліднення, а рівень прогестерону був вищим у вагітних після запліднення in vitro, так як ця категорія вагітних залишалась на високих дозах прогестерону.

При багатоплідній самостійній вагітності збільшення прогестерону (рис. 1) сягало близько 40-60 % (найнижчий приріст був при поєднаній безплідності), а естрадіолу – близько 75 % і практично не різнилося по групах.

Таким чином, при природньому заплідненні спостерігається прогестеронова недостатність, що, можливо, повязано з недостатністю підтримуючої терапії таким жінкам.

Вміст β-ХГЛ в 11-14 тижнів в групах вагітних з двома плодами після запліднення in vitro був вищим в 1,5-2 рази. Найбільш високі показники були у вагітних з поєднаною безплідністю в анамнезі.

Проводячи гормональний скринінг на гіпотиреоз та АІТ у вагітних із безплідністю різного генезу в анамнезі в І-му триместрі, а саме визначаючи: ТТГ, Т4, АТПО, бачимо підвищення показника ТТГ, як основної ознаки гіпотиреозу, яка найчастіше виявлялись у жінок , які мали анамнез з ГП - 8 (32,0 %) та які мали поєднання ГП та СПКЯ – у 5 (38,5 %) вагітних, а от у вагітних із трубно-перитонеальною безплідністю та у здорових жінок – у 3 (11,5 %) і у 2(10,0 %) відповідно, ($p<0,05$).

Результати визначення К в обстежених групах продемонструвало підвищення його концентрації вже на початку гестації у І-му триместрі у вагітних з ендокринною безплідністю в анамнезі – 80,8 %, з трубно-перитонеальною безплідністю в анамнезі – 80,0 % та з поєднаною безплідністю в анамнезі – 76,9 % групи, в той час як в контрольній групі цей показники був достовірно нижчими і знаходився у 90 % пацієнток на рівні фізіологічної норми, що говорить про високий рівень стресового напруження у жінок із безплідністю в анамнезі і не залежало від чинника безплідності, ($p<0,05$).

В ІІІ триместрі спостерігалось подальше підвищення рівня котризолу, як у жінок з безплідністю в анамнезі, так і у тих, які не мали безплідності в минулому. Але вміст К у жінок з ендокринною, трубно-перитонеальною та поєднаною безплідністю в анамнезі в ІІІ триместрі залишався більш високим відносно здорових вагітних.

Виявлені відхилення у концентрації стрес-асоційованого гормону кортизолу з великою долею вірогідності можуть свідчити про підвищену стресову завантаженість, яка у вагітних після застосування лікувальних циклів та ДРТ маніфестує вже від початку вагітності.

ІВТ та концентрації ДГТ у вагітних з ендокринною та поєднаною безплідністю в анамнезі - 16 (61,5%) та 11 (84,6 %) відповідно, були значно підвищені в порівнянні із показниками в групах з трубно-перитонеальною безплідністю в анамнезі та контрольною, як в І-му триместрі, так і в ІІІ-му триместрі.

17-ОП мав тенденцію до росту у ІІІ триместрі у вагітних з ендокринною та

поєднаною безплідністю в анамнезі, у порівнянні з I триместром.

Таким чином, аналізуючи дані статевих гормонів, виявлено, що у 3/4 вагітних, які мали ендокринний чинник безплідності були підвищені показники: індексу вільного тестостерону, дегидротестостерону та 17-оксипрогестерону в порівнянні із показниками жінок з трубно-перитонеальною безплідністю та контрольною групою.

Вивчаючи спектр вагінальної мікрофлори, бачимо значне поширення патогенних та факультативно-анаеробних бактерій у обстежених вагітних. Серед факультативно-анаеробних бактерій у цих жінок частіше висівались: грампозитивні коки – коагулазонегативні стафілококи, стрептококи, що зеленять та α і γ-гемолітичні. Патогенні коки: Staphylococcus aureus, β-гемолітичні види роду Streptococcus (S. pyogenes, S. agalactia) найчастіше були у вагітних 2-ї та 3-ї групи. Причому виявлені збудники зустрічались в основному в асоціаціях. Аналіз біоценозу піхви у вагітних із безплідністю поєднаного, ендокринного і трубно-перитонеального генезу свідчить про те, що у 50 (83,3 %) обстежених із поєднаною безплідністю в анамнезі виявлялись мікроорганізми, причому у 45 (75,0 %) були дво та трьохвидові асоціації, ($p<0,05$).

Отже, вагітність після лікування безплідності перебігає на фоні персистенції одночасно кількох патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів.

Частіше виявлялись двох видові (вірусно-бактеріальні, бактеріально-дріжджові) та трьохвидові бактеріально-протозойно-вірусні) асоціації, відповідно: у жінок з ендокринною безплідінстю в анамнезі – 5(5,0 %), з трубно-перитонеальною безплідінстю в анамнезі – у 60 (30,0 %), з поєднаною безплідінстю в анамнезі –у 20 (33,3 %), в контролі –у 3 (5,0 %), ($p<0,05$).

Оцінюючи показники гемостазу в усіх групах вагітних: тих, які мали безплідність в минулому, і тій, яка її не мала, у показниках АЧТЧ та фібриногену В достовірної різниці не виявлено. Високий рівень фібриногену відмічався у всіх вагітних незалежно від форми безплідності 20 (66,7 %). У групі вагітних, які не мали безплідності в анамнезі, цей показник був підвищеним тільки у 5(20 %) жінок, ($p<0,05$).

У жінок з ендокринною та поєднаною безплідністю в анамнезі вже в I триместрі рівень глюкози перевищував 5,6 ммоль/л у 10 (14,3 %) та у 6 (10,0 %) пацієнток; в III триместрі цей показник дорівнював 18(25,7 %) та 20(33,3 %) відповідно, ($p<0,05$). Індекс HOMA в III триместрі у цих жінок був підвищеним і складав у вагітних з ендокринною безплідністю в минулому – 10(14,3 %) та у вагітних з поєднаною безплідністю – 8 (13,3 %), що було достовірно вище показників пацієнток, які мали трубно-перитонеальну безплідність – 2 (2,7 %) та у здорових вагітних, ($p<0,05$).

У вагітних з ендокринною та поєднаною безплідністю в анамнезі також підвищувався рівень ліпопротеїдів та тригліцеридів у III триметрі відносно вагітних,

які мали в анамнезі трубно-перитонеальну безплідність та здорових вагітних, ($p<0,05$).

Виявлено відхилення в носійстві генів тромбофілії у всіх групах вагітних з безплідністю в анамнезі. Так, у групі вагітних з ендокринною безплідністю в анамнезі гетерозиготи і гомозиготи мутантного гена Factor 2 Prothrombin зустрічалися однаково у 2 (5,0 %) пацієнток. У групі вагітних з поєднаною безплідністю в анамнезі гомозиготи за цим же мутантним геном зустрічалися в 4 (11,1 %) випадків. Частота патологічних мутацій Factor 5 (гетерозиготи і гомозиготи) була найбільшою у жінок з трубно-перитонеальною безплідністю в анамнезі.

Патологічні мутації (гетерозиготи) генів фолатного циклу зустрічались досить часто і у вагітних, які не мали безплідності в анамнезі, проте гомозиготні алелі цих генів спостерігаються тільки у вагітних із безплідністю в анамнезі.

Аналізуючи показники 25-гідроксивітаміну Д у жінок з різними видами безплідності по групах у I і III триместрах, виявили його дефіцит (рис. 2).

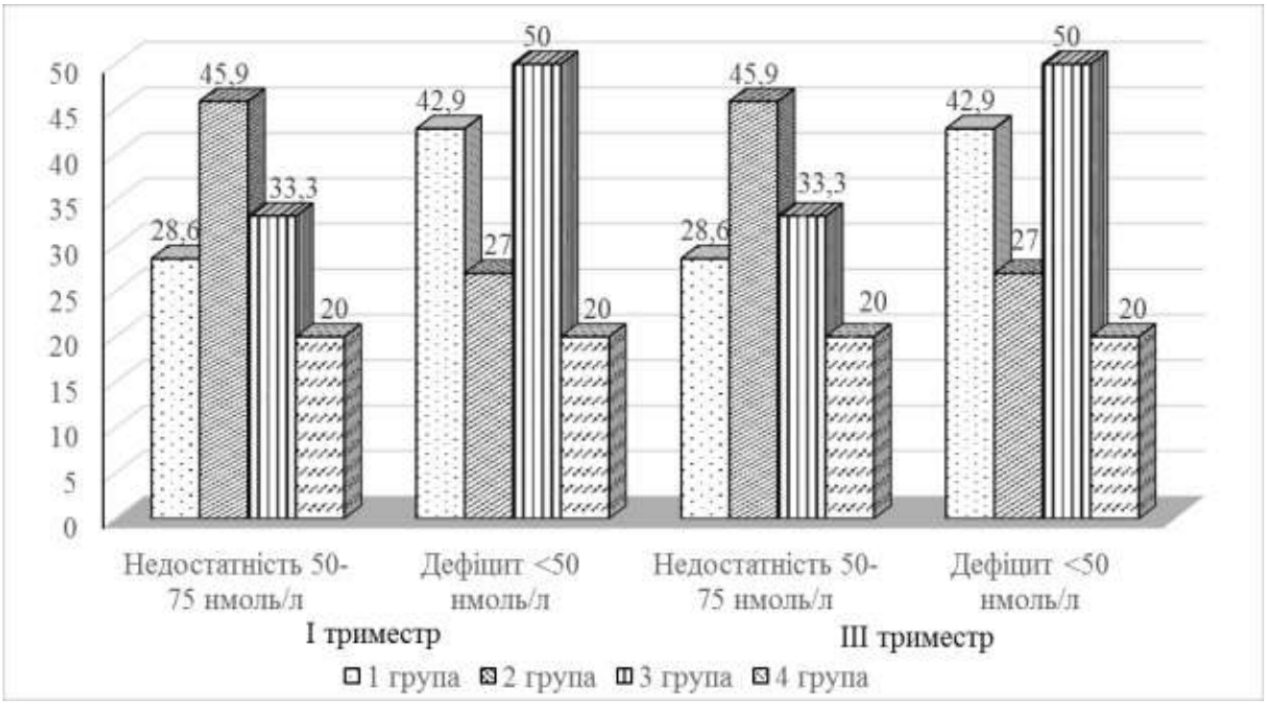

Рисунок 2. Рівні 25-гідроксивітаміну Д у жінок з різними видами безплідності по групах в I та III триместрах, абс.ч. (%)

Протягом вагітності у жінок з безплідністю в анамнезі мало місце зростання недостатності та дефіциту вітаміну Д.

Таким чином, недостатність вітаміну Д виявлена у всіх пацієнток, найбільш низькі показники були у жінок з ендокринною та поєднаною безплідністю в анамнезі.

Проведені дослідження імунної системи вагітних жінок із трубно-перитонеальною, ендокринною чи поєднаною (ендокринною і трубно-перитонеальною) безплідністю в анамнезі виявили достовірни зміни, в порівнянні з нормою у невагітних, відносної кількості клітин імунної системи, в тому числі з активаційними маркерами, та їх функціональної активності по продукції прозапальних цитокінів за даними експресії відповідних маркерів (IFN-γ+- та TNF-α+-л) в групі вагітних жінок з безплідністю трубно-перитонеальною генезу в анамнезі.

Узагальнюючи отримані результати, можна констатувати поступове достовірне зниження відносного рівня лімфоцитів з підвищенням гранулоцитів у вагітних всіх досліджених груп. Середні відсоткові рівні моноцитів знижуються з 8 по 19, а у терміні 19-28 тижнів не відрізняються від показників невагітних.

Аналіз в крові числа Т-лімфоцитів та субпопуляцій з різними поверхневими маркерами показав достовірне підвищення відносної рівня Т-клітин (CD3+) у вагітних всіх груп до 19 тижня вагітності з високою кількістю CD3+CD56+-кл (Т-лімфоцитів з маркерами NK); також відмічено тенденцію до зниження середніх показників CD3+-кл порівняно з першими тижнями вагітності.

Відносний рівень Т-хелперів (CD3+CD4+) з маркерами NK і їх активація за показником тих з них, що експресують HLA-DR, підвищені тільки в період 13-18 тижнів, коли достовірно зростає і активація Т-цитотоксичних (CD3+CD8+) з маркерами NK.

Спираючись на дослідження В.П.Чернишова та співавторів, які вважають предикторами негативного перебігу екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) наявність 3-х і більше відхилень від норми ряда показників імунітету, підкреслюємо, що до таких у наших хворих відносяться середні підвищені рівні CD3+CD56+-, CD3+CD8+-, CD3+CD8+HLA-DR+-, CD3-CD56+HLA-DR+- (8-18 т), але розподіл % вагітних жінок з цими показниками, що перевищують вказану авторами небезпечну межу, в групах складає, відповідно, 0(e)-11(a) ($p>0,05$), 10(b)-27(d) ($p=0,004$), 0(e)-20(a) ($p=0,044$), 14(a)-20(e) % ($p>0,05$). Отримані дані свідчать про достовірне підвищення кількості жінок з прогнозонегативними для перебігу вагітності маркерами – Т-цитотоксичних лімфоцитів від min на 8-10 до max на 13-18 (з високим рівнем 20% з 19 по 24 тиждень) зі зниженням їх активації за експресією антигенів гістосумісності II класу (DR) від початку вагітності до її відсутності після 19 тижня.

Важливо, що увагітних із безплідністю в анамнезі, з 20 тижня середні рівні CD3+CD4+IL-4+IFN-γ- перевищують не тільки рівень референтної групи, але і показники перших тижнів вагітності ($p=0,039$), а для експресії іншого протизапального …IL-10+TNF-α- спостерігається тенденція до більш високого рівня

(p=0,076). Іншої достовірної різниці при порівнянні середніх показників груп між собою не виявлено.

Аналіз динаміки змін середніх показників демонструє синхронне зростання протягом перших 18 тижнів вагітності внутрішньоклітинної експресії CD3+CD4+-лімфоцитами прозапальних цитокінів – IFN-γ і TNF-α. Середні показники протизапальних змінювались не так суттєво, хоча всі групи демонстрували достовірне підвищення від норми CD3+CD4+IL-4+-л (рис.3).

При порівняння груп вагітних залежно від причини безплідності в минулому, жінки із запальними процесами геніталій в анамнезі відрізнялись від вагітних із ендокринним чинником безплідністі в анаменезі більш високими рівнями та активацією Т-клітин та їх субпопуляцій, в тому числі за секрецією прозапальних цитокінів з достовірним зниженням протизапального IL-10, що свідчить про доцільність більш уважного спостереження і обстеження цієї групи вагітних для профілактики можливих загроз. Одночасне персистування кількох патогенних мікроорганізмів на фоні зниження імунітету у вагітних з безплідністю в анамнезі потребує більш ретельного інфекційного контролю та санації.

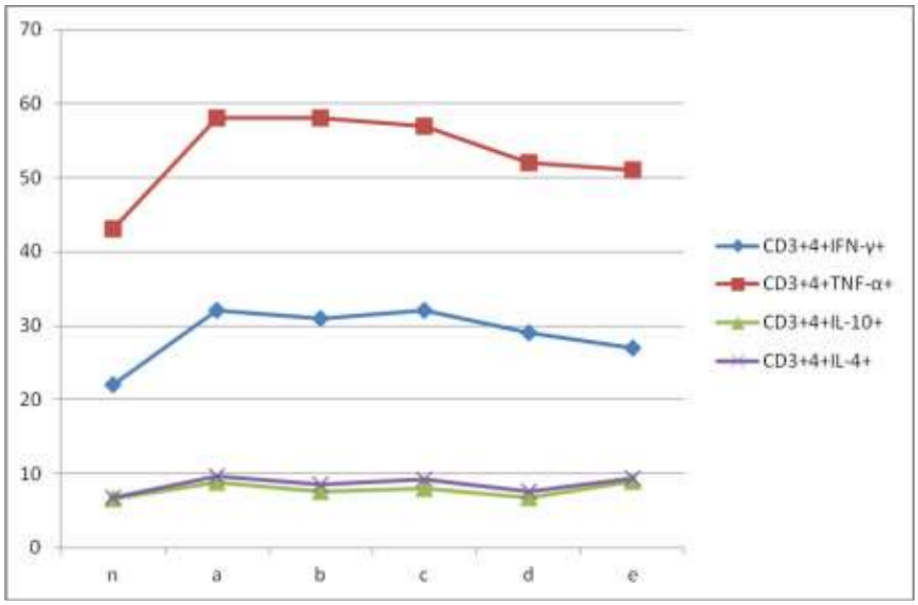

Рисунок 3. Середні відносні рівні CD3+CD4+-клітин з експресією внутрішньоклітинних цитокінів у невагітних жінок (n) та вагітних із безплідністю в анамнезі на різних термінах вагітності (a-e).

Дослідження виявило підвищений рівень передракової патології шийки матки у цих вагітних. Передраки при кольпоскопії виявлено: у групі із поєднаною безплідністю в анамнезі – у 9 (22,5%), у групі з трубно-перитонеальною безплідністю – у 3 (11,1 %), у групі із ендокринною безплідністю – у 1 (7,1 %), в контрольній групі – в 1 (5,0 %) жінки, (p<0,05).

У жінок із безплідністю в анамнезі контролювався стан шийки матки (УЗ цервікометрія) в динаміці вагітності в терміни 12-14 тижні і 16-20 тижнів.

Проводилось трансвагінальне ультразвукове дослідження, яке включало: оцінку довжини шийки матки, розмір матково-шийкового кута і оцінку стану внутрішнього та зовнішнього вічка (рис. 4).

Виявлено, що частота тупого матково-шийкового кута >96 ° в першій половині вагітності була вищою, ніж вкорочення довжини шийки матки ≤25 мм.

Вимірювання матково-шийковий кута в 12-14 тижнів показало, що у вагітних з ендокринною і поєднаною безплідністю в анамнезі кут був тупим (96-105°, >105 °) у 5 (14,3 %) та 4 (16,0 %), а у групі з трубно-перитонеальною безплідністю в анамнезі – 3 (8,1 %), ($p<0,05$). В групі контролю цей показник дорівнював 2 (6,6 %), ($p<0,05$).

В 16-20 тижнів показало наступні результати: в 1 та 3 групах кут був тупий (96-105°, >105 °) у 11 (31,4 %) і 8(32,0 % відповідно, а у 2 групі – 4 (10,8 %), ($p<0,05$). В групі контролю він був 2 (6,6 %), ($p<0,05$).

Частота виявлення тупого матково-шийкового кута >96 ° в першій половині вагітності була вищою, ніж вкорочення довжини шийки матки ≤25 мм.

Рисунок 4. Передній матково-шийковий кут.

Тобто матково-шийковий кут може розглядатись, як додатковий маркер ІЦН, особливо при вимірюванні в першому триместрі.

Морфологічне, морфометричне та імуногістохімічне дослідження плацент

жінок залежно від виду ендокринного розладу (ГА чи ГП) показало, що патологічні структурні зміни у ворсинах синцитіотрофобласту, який фокально заміщений фібриноїдом на 10–15 %, є характерними для плацент жінок, як з ГА, так і з ГП в анамнезі.

У плацентах жінок із ГП в анамнезі зміни носять дифузний характер в усіх структурах як материнської, так і плодової поверхні. Найбільші зміни відмічаються у плацентах зі зменшеною масою: збільшення кількості інфарктів, фіброз ворсинчастого хоріону та розлади кровообігу.

У плацентах жінок з ГП в анамнезі має місце локалізація патологічних змін більше в децидуальній оболонці: деструктивні зміни, апоптоз і некроз у структурних клітинах та стромі децидуальної оболонки. У ворсинах хоріону, особливо в термінальних, спостерігається збільшення фіброзу строми до 90 %. Водночас визначені також зміни плодових структур плаценти: ознаки часткових порушень перфузії в плацентарному бар'єрі та вогнища аваскулярних ворсин (рис. 5).

В цих плацентах виявлена значна експресія пролактину в цитоплазмі децидуальних клітин, що свідчить про продукцію пролактину саме цими структурами і співпадає з даними інших дослідників (рис.6).

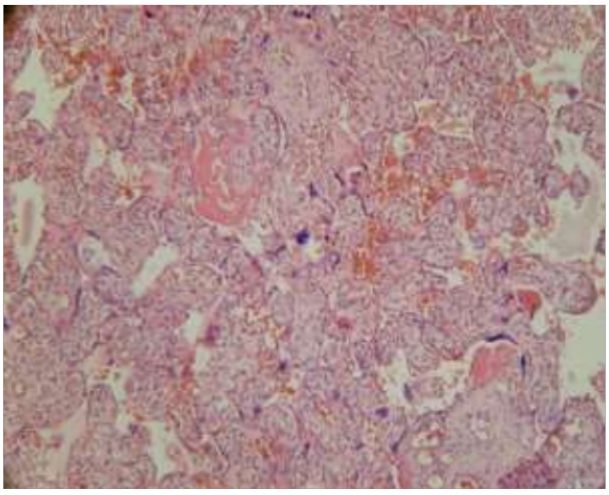

Рисунок 5. Плацента породіллі з гіперпролактинемією на 39-40 тиждень гестації. Інфаркт ворсинчастого хоріону з перівілозним відкладанням фібрину. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб.: ок.х10, об.х1

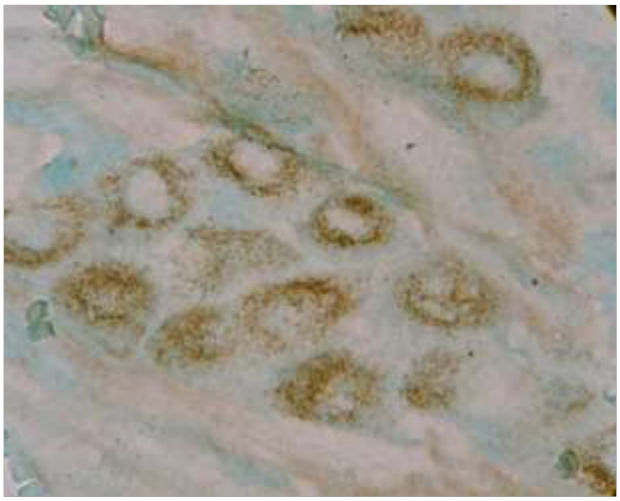

Рисунок 6. Плацента породіллі з гіперпролактинемією на 39-40 тижні гестації. Вогнище децидуальних клітин з виразною експресією пролактину в цитоплазмі (3 бала). Rabbit a-Hu Prolactin Antibody (Clone EP 193). Зб.: ок.х10, об.х100

На сьогодні відомо, що в нормі пік наростання пролактину в плаценті відмічається до 34 тижня вагітності, а далі він знижується. Однак в наших

спостереженнях у жінок з ГП рівень пролактину залишається високим до терміну пологів, а імуногістохімічно встановлено значний рівень експресії пролактину в цитоплазмі децидуальних клітин, аж до терміну гестації 39-40 тижнів. На наш погляд, відмічене підвищення експресії пролактину в децидуальних клітинах плаценти вагітних з ГП і паралельно встановлене відшарування децидуальної оболонки плаценти, можуть в сукупності вважатися предикторами розвитку ендокринної патології у новонароджених. Ця важлива проблема вимагає подальшого спостереження і вивчення.

Адекватне вирішення задач профілактики різних акушерських ускладнень стало можливим шляхом розробки методів прогнозування із застосуванням в клініках комп'ютерних технологій.

Прогнозування здійснювалось із використанням різної кількості найбільш інформативних ознак. Для прогнозування акушерських ускладнень нами був обраний метод логістичної регресії тому, що логістичний регресійний аналіз дозволяє будувати статистичну модель для прогнозування ймовірності настання події за наявними даними (наприклад, факторів ризику).

Для розробки механізму прогнозування основних гестаційних ускладнень: гіпертензивних та метаболічних розладів, невиношування вагітності була вибрана група самої складної групи вагітних, із поєднаною безплідністю в анамнезі, та відібрано ряд важливих показників (вік, ІМТ, 17-ОП, ТТГ, загальний тестостерон, кортизол, ГТТ, шийково-матковий кут), вплив яких досліджувався для створення кількісних характеристик прогнозу.

Було складено, наприклад, модель бінарної логістичної регресії для прогнозування показників ІЦН, регресійна формула моделі (значущість моделі p=0,00004 (p<0,05), відсоток правильно знайдених відповідей: 91,30 %):

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-11{,}7 + 0{,}07 * \text{Вік} + 0{,}06 * \text{ІМТ} - 0{,}19 * 17_\text{ОП} + 0{,}42 * \text{ТТГ} + 0{,}09 * \text{Тестестерон} - 0{,}02 * \text{ІВТ} + 0{,}017 * \text{Кортизол} + 0{,}03 * \text{Гемогл} + 5{,}35 * \text{ТШМК})}}$$

Із збільшенням віку, ІМТ та при наявності тупого шийково-маткового кута на УЗ цервікометрії ризик ІЦН різко збільшувався. При збільшенні 17-ОП, загального тестостерону (не значно), К ризик ІЦН теж збільшувався. При зміні ТТГ значущого збільшення ризику ІЦН не було. Наявність анемії на ризик розвитку ІЦН впливу не мала; а ріст ІВТ навпаки її зменшував.

Отже, розроблений нами механізм прогнозування (модель бінарної логістичної регресії) дозволяє передбачити достовірно, на рівні значущості не менше 0,05, основних гестаційних ускладнень: передчасних пологів у 73,43 % (p=0,019938) вагітних, ІЦН у 91,30 % (p=0,00004) вагітних, гестаційного діабету у 80,43 % (p=0,00004) вагітних, гестаційної гіпертензії у 82,61 % (p=0,00322) вагітних із поєднаною безплідністю в анамнезі.

Визначені найбільш інформативні клініко-лабораторні показники прогнозування (вік, ІМТ, 17-ОП, ТТГ, загальний тестостерон, К, ГТТ, шийково-матковий кут), що дозволяє удосконалити тактику ведення цих вагітних.

Враховуючи результати наших досліджень, ми запропонували удосконалену прегравідарну підготовку та медико-організаційний алгоритм ведення вагітності з ранніх термінів у жінок, які мали поєднану безплідність в анамнезі (див. практичні рекомендації).

Основна група була підготовлена до вагітності за удосконаленою нами схемою, з урахуванням попередніх клініко-лабораторних даних пацієнток та спрямована на профілактику можливих гестаційних ускладнень, а група порівняння отримувала стандартну базову прегравідарну підготовку.

Оцінюючи дію різних алгоритмів прегравідарної підготовки та антенатальний супровід, можна відмітити сприятливий вплив рекомендованих заходів на клінічний перебіг вагітності.

Загроза переривання вагітності на різних термінах рідше супроводжувала жінок основної групи, які отримували удосконалену нами прегравідарну підготовку та алгоритм супроводу у порівнянні з пацієнтками групи порівняння, які вживали традиційний лікувальний комплекс. Так, загроза раннього викидня у основній групі була значно меншою 20(40,0 %), ніж у групі порівняння 45(86,5 %), ($p<0,05$). І частота загрози пізнього викидня зустрічалась у жінок основної групи майже вдвічі менше 7(14,0 %), ніж в групі порівняння 35(67,3 %), ($p<0,05$). А загроза передчасних пологів зустрічалась у 5 (10,0 %) вагітних основної групи порівняно з 30 (57,7 %) жінками групи порівняння, ($p<0,05$).

Гестаційних ускладнень у II триместрі у пацієнток основної групи було менше. Так, багатоводдя виявлялось у пацієнток основної групи в 2 (4,0 %) проти 6 (11,5 %) вагітних групи порівняння; і маловоддя підтверджувалось у жінок основної групи тільки у 1 (2,0 %), ($p<0,05$). Істміко-цервікальна недостатність у 4 (8,0 %) жінок основної групи проти 11(21,2 %) групи порівняння, ($p<0,05$). Аномалії прикріплення плаценти, а саме: передлежання плаценти та її низьке розташування, також зустрічалось менше у жінок основної групи. Передчасне дозрівання плаценти, що проявлялось структурними змінами в ній на УЗД, виявлялось у 3 (6,0 %) вагітних основної групи проти 9 (17,3 %) жінок групи порівняння, ($p<0,05$).

Так, частота ГД в групі порівняння була на третину більша 16 (30,8 %), ніж в основній групі 10 (20,0 %), ($p<0,05$).

Фетальна макросомія зустрічалась у жінок основної групи вдвічі менше 10 (19,2 %), ніж в групі порівняння 5 (10,0 %), ($p<0,05$).

Гестаційна анемія була виявлена у 6 (12 %) жінок основної групи та у 10 (19,2 %) групи порівняння, (p<0,05). Гестаційний діабет, також рідше зустрічався в основній групі.

У жінок основної групи рідше зустрічалось загострення хронічного пієлонефриту та вагініту.

У вагітних, які мали поєднану безплідність в анамнезі, досить часто зустрічались гіпертензивні розлади. Так, гестаційна гіпертензія була у 9 (17,3 %) вагітних групи порівняння і у 5 (10,0 %) жінок основної групи, (p<0,05). Прееклампсія середнього та тяжкого ступеня зустрічалась у 14 (26,9 %) вагітних групи порівняння, а тільки середнього ступеня – у 7 (14,0 %) жінок основної групи. Тяжкої прееклампсії у жінок основної групи не було, (p<0,05) .

Застосування у жінок із поєднаною безплідністю в анамнезі удосконаленого нами алгоритму спостереження та комплексу лікувально-профілактичних заходів, дозволило значно покращити перебіг вагітностей та пологів, стан новонароджених. Крім того спостерігався благоприємний вплив на психічний стан вагітних, рівень гормону стресу та вітаміну Д.

Так, вагітні основної групи 40 (76,92 %) мали майже в 4 рази менше підвищений рівень кортизолу в кінці вагітності, ніж жінки групи порівняння 10 (20 %), (p<0,05).

Так, рівень 25-гідроксивітаміну Д у жінок з поєднаною безплідністю в анамнезі по групам в III триместрі був таким: нормальний – у 1 (1,9 %) вагітних групи порівняння і 45 (90,0 %) вагітних основної групи; недостатність вітаміну Д була у 7 (13,5 %) пацієнток групи порівняння і у 5(10 %) вагітних основної групи; і дефіцит вітаміну Д був у 44 (84,6 %) вагітних групи порівняння і взагалі не було у пацієнток основної групи, (p<0,05).

Благоприємний вплив розробленого комплексу відмічався щодо покращення стану плода та адаптації новонароджених.

Хороший показник STV-критерію в КТГ плода – 4мс. і більше був у 35 (67,3 %) вагітних групи порівняння і у 46 (92,0 %) жінок основної групи, (p<0,05). Гірші значення STV від 3,5 – 4 мс. були у 10 (19,3 %) вагітних групи порівняння і у 3 (6,0 %) основної групи,(p<0,05). Ще гірші значення STV від 3,0 – 3,49 мс. були у 5 (9,6 %) вагітних групи порівняння і у 1(2,0 %) основної групи, (p<0,05).

Оцінюючи перебіг пологів у вагітних, які мали поєднану безплідність анамнезі, бачимо, що вагітні групи порівняння частіше мали ускладнення. Так, передчасний розрив плідних оболонок у вагітних основної групи зустрічався рідше у 3 (6,0 %), чим у вагітних групи порівняння 10 (19,2 %) (p<0,05). Аномалії пологової діяльності у вагітних основної групи були рідше – у 2 (4,0 %), то як у жінок групи порівняння зустрічались частіше у 7(13,5 %), (p<0,05). Відмічалась

тенденція до зменшення частоти: гострого дистреса плоду в пологах, ПВНРП, кровотечі в ІІІ періоді пологів.

Кращі показники за шкалою Апгар мали новонароджені від матерів основної групи. 9-10 балів за шкалою Апгар мали 8 (15,4 %) новонароджених від матерів групи порівняння і 30 (60,0 %) новонароджених від матерів основної групи,($p<0,05$). На 6 балів і менше були оцінені 5 (9,6 %) дітей від матерів тільки групи порівняння; у новонароджених від матерів основної групи такої низької оцінки не було.

Ми оцінили вагу дітей, що народились у жінок з поєднаною безплідністю в анамнезі. Низьку вагу до 2500 г, яка могла бути, як результатом недоношеності, багатоплідної вагітності, так і наслідком гіпотрофії, мали частіше – 9 (17,3 %) малюків у матерів групи порівняння і рідше – 3 (6,0 %) дітей у матерів основної групи, ($p<0,05$).

Макросомія частіше зустрічається у вагітних із метаболічними порушеннями. Але великі плоди – 4001 г і більше рідше зустрічались у роділь основної групи у 5(10,0 %) і частіше жінок групи порівняння – у 10 (19,2 %).

Різні патологічні стани у новонароджених більше зустрічались матері яких належали до групи порівняння. Так, недоношеність зустрічалась рідше новонароджених матерів основної групи – у 4 (8,0 %) та в 2,5 рази частіше – у 10 (19,2 %) малюків матерів групи порівняння, $p<0,05$. Асфіксія діагностувалась рідше у малюків основної групи – у 1 (2,0 %) та частіше – у 6 (11,5 %) дітей матерів групи порівняння, $p<0,05$.

Затримка росту плода зустрічалась рідше у новонароджених матерів основної групи – у 3 (6,0 %) та у 2,5 рази частіше у дітей матерів групи порівняння – у 8 (15,3 %), проти $p<0,05$. Порушення мозкового кровообігу у новонароджених основної групи виявлялось рідше – у 1 (2,0 %), ніж у у малюків групи порівняння в 5 (9,6 %), $p<0,05$.

Синдроми дезадаптації у новонароджених, матері яких входили до основної групи зустрічались рідше. Синдром дихальних розладів був рідше новонароджених матерів основної групи – у 1(2,0 %), та частіше у малюків матерів групи порівняння - у 5(9,6 %), $p<0,05$.

Аналіз клінічних даних показав, що застосування розробленого комплексу лікувально-профілактичних заходів на прегравідарному етапі та під час вагітності у жінок із поєднаною безплідністю в анамнезі зменшує частоту гестаційних ускладнень: невиношування, гіпертензивних розладів та гестаційного діабету і зумовлює сприятливий перебіг вагітності, пологів і поліпшення стану новонароджених.

Висока ефективність запропонованого лікувально-профілактичного алгоритму дозволяє рекомендувати його для широкого впровадження у практику.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено нове вирішення актуальної, соціально значущої проблеми сучасного клінічного акушерства – поліпшення якості та підвищення результативності материнства у жінок з безпліддям в анамнезі шляхом розробки та впровадження диференційованої акушерської тактики, способів прогнозування ускладнень і алгоритму лікувально-профілактичних заходів.

1. Перебіг вагітності у жінок з безпліддям різного ґенезу в анамнезі супроводжувався акушерськими та перинатальними ускладненнями, частота яких визначалася, в основному, чинником безплідності і не залежала від способу запліднення. Найвищі показники спостерігалися у жінок з поєднаною безплідністю в анамнезі: загрозливі ранні викидні (90,0%), загрозливі пізні викидні (50,0 %) загроза передчасних пологів (30,0 %), гіпертензивні розлади (40,0 %), метаболічні порушення (33,3 %). Перебіг пологів у жінок цієї групи також супроводжувався високою частотою передчасного виливу навколоплідних вод (40,0 %), слабкості пологової діяльності (30,0 %) та оперативного розродження (83,3 %). Серед новонароджених майже третина були малої ваги (29,6%). Післяпологові ускладнення траплялися у 20,0% випадків. Пологові та післяпологові ускладнення залежали не тільки від чинника безплідності, а й від способу запліднення.

2. Екстрагенітальна захворюваність притаманна вагітним із поєднаною безплідністю в анамнезі. Найчастіше мали місце: гіпертензивні розлади (26,7 %), метаболічний синдром (70,0 %), варикозна хвороба нижніх кінцівок (30,0 %), ожиріння (73,3 %); анемія (36,7 %), хронічні захворювання органів сечової системи (33,0 %), дифузний зоб (30,0 %), соматоформна дисфункція вегетативної нервової системи (53,0 %), патологія молочних залоз (83,3 %).

3. Вагітним, які мали безплідність в анамнезі, властивий високий рівень тривожності та нестабільний психоемоційний стан. Найбільш високі рівні психоемоційних розладів спостерігались у жінок з поєднаною безплідністю. У цих жінок, відмічалося суттєве погіршення показників якості життя та здоров'я. Істотні відхилення концентрації стрес-асоційованого гормону кортизолу, виявлені у вагітних після застосування лікувальних циклів та запліднення in vitro, імовірно свідчать про підвищену стресову завантаженість, яка маніфестує вже від початку вагітності.

4. У вагітних одним плодом після запліднення in vitro рівень естрадіолу та прогестерону в 7-10 тижнів був вищим, ніж у таких же жінок з безплідністю в анамнезі, але при самостійному заплідненні. В 11-14 тижнів дані показники у цих групах вже не відрізнялись.

У вагітних двійнями після запліднення in vitro в 7-10 тижнів були вищими показники естрадіолу та прогестерону, ніж у вагітних двійнями із безплідністю в

анамнезі, але після природного запліднення. У 11-14 тижнів вагітності двійнями у цих жінок естрадіол не різнився по групах і не залежав від методу запліднення, а рівень прогестерону був вищим у вагітних після запліднення in vitro.

Виявлена закономірність свідчить про те, що гормональне забезпечення гестаційного процесу в першому та на початку другого триместру суттєво залежить не тільки від хоріальності, а й від шляху настання вагітності.

5. Вагітні із безплідністю ендокринного генезу за рахунок гіперпролактинемії мали високі рівні ТТГ (38,5%) та АТПО (30,8%), що свідчить про її часте поєднання із гіпотеріозом і АІТ.

ІВТ був значно підвищений у вагітних з ГА, аналогічні зміни мали у них і показники рівня ДГТ.

6. Вагітність після лікування різних видів безплідності перебігала на фоні персистенції одночасно кількох патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів. Найвища частота мікробної контамінації мала місце у жінок з трубно-перитонеальним та поєднаним безпліддям в анамнезі, що свідчить про порушення в них механізмів протиінфекційного імунітету.

7. При порівнянні показників імунної системи у вагітних залежно від причини безплідності в минулому жінки із запальними процесами вирізнялись більш високими рівнями та активацією Т-клітин та їх субпопуляцій, в тому числі за секрецією прозапальних цитокінів з достовірним зниженням протизапального IL-10.

8. У вагітних з безпліддям в анамнезі часто зустрічались патологічні мутації генів фолатного циклу (66,7 %). Патологічні мутації Factor 2 Prothrombin траплялись нечасто і мали місце лише у вагітних, з ендокринним безпліддям в анамнезі. Патологічні мутації Factor 5 виявлялись частіше і були притаманні вагітним, які мали трубно-перитонеальну і поєднану безплідність в анамнезі.

9. У вагітних з ендокринним чинником безплідності в минулому вже в І триместрі відмічалось підвищення рівня глюкози, індексу HOMA, липопротеїдів та триглицеридів у порівнянні з жінками з трубно-перитонеальною безплідністю в анамнезі.

Протягом вагітності у жінок з безплідністю в анамнезі мало місце зростання недостатності та дефіциту вітаміну D. Найвищі показники D–дефіциту спостерігались у вагітних з ендокринною та поєднаною безплідністю в анамнезі.

В усіх групах вагітних у показниках активованого часткового тромбопластинового часу та фібриногену В достовірної різниці не виявлено ($p>0,05$). Високий рівень фібриногену відмічався у всіх вагітних незалежно від форми безплідності (66,7 % у вагітних із поєднаною безплідністю в анамнезі).

10. Тупий передній матково-шийковий кут >96 ° в І половині вагітності був виявлений при ТВ УЗД у вагітних з ендокринною безплідністю в анамнезі – у 31,4 %, у 10,8 % жінок – із трубно-перитонеальною безплідністю та у 32,0%

пацієнток із поєднаною безплідністю в анамнезі, що свідчить про високий ризик розвитку ІЦН у жінок із ендокринним чинником безплідності в минулому.

11. Проведений морфологічний та морфометричний аналіз плацент виявив характерні особливості розвитку плацентарної дисфункції у жінок з безплідністю різного генезу в анамнезі. У плацентах жінок із ГП в анамнезі мала місце локалізація патологічних змін більше в децидуальній оболонці: деструктивні зміни, апоптоз і некроз у структурних клітинах та стромі децидуальної оболонки, імунногістохімічно виявлені численні вогнища децидуальних клітин з інтенсивною цитоплазматичною експресією пролактину. У ворсинах хоріону, особливо в термінальних, спостерігалося збільшення фіброзу строми до 90,0 %. У плацентах жінок із ГА в анамнезі зміни носили дифузний характер в усіх структурах як материнської, так і плодової поверхні. Найбільші зміни відмічалися у плацентах зі зменшеною масою: збільшення кількості інфарктів, фіброз ворсинчастого хоріону та розлади кровообігу.

12. Розроблений механізм прогнозування (модель бінарної логістичної регресії) дозволив достовірно, на рівні значущості 0,05, передбачати розвиток гестаційних ускладнень: передчасних пологів у 73,43 % (p=0,019938) вагітних, ІЦН у 91,30 % (p=0,00004) вагітних, гестаційного діабету у 80,43 % (p=0,00004) вагітних, гестаційної гіпертензії у 82,61 % (p=0,00322) вагітних із поєднаною безплідністю в анамнезі. Найбільш інформативними клініко-лабораторними показниками для прогнозування вищезазначених ускладнень виявилися вік, ІМТ, 17-ОП, ТТГ, загальний тестостерон, кортизол, ГТТ, шийково-матковий кут. Розроблений спосіб прогнозування дозволив удосконалити тактику ведення таких вагітних.

13. Застосування удосконаленої схеми прегравідарної підготовки та лікувально-профілактичного алгоритму ведення вагітних дозволило позитивно вплинути на перебіг вагітності у жінок із поєднаною безплідністю в анамнезі, а саме зменшити частоту: загрози раннього викидня від 86,5 % до 40,0 %, загрози пізнього викидня – від 67,3 % до 14,0%, загрози передчасних пологів – від 57,7 % до 10,0 %, прееклампсії – від 26,9 % до 14,0 %, гестаційного діабету від 30,8 % до 20,0 %, фетальної макросомії – від 19,2 % до 10,0 %.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. До програми прегравідарної підготовки у жінок з поєднаною безплідністю в анамнезі доцільним є включення комплексу міо-інозитолу з D-хіро-інозитолом 1 раз на добу протягом 3-6 місяців. Використання такої комбінації інозитолів дозволяє досягнути позитивної динаміки в зниженні надмірної ваги, нормалізації рівнів ліпідів, глюкози та інсуліна в крові, відновлення овуляторного менструального циклу, підвищення якості ооцитів, сприяє профілактиці гестаційного діабету у вагітних і макросомії у плода.

2. Враховуючи те, що пацієнтки із безплідністю в анамнезі мають генетичні порушення фолатного циклу рекомендувати їм на етапі прегравідарної підготовки і у І-му триместр вагітності прийом метилтетрагідрофолату (5-МТГФ). Ця форма відрізняється 100 % біодоступністю незалежно від наявності мутації гена MTHRR (поліморфізм С677Т), із-за якої засвоювання фолатів із їжі неможливо.

3. Доповнити алгоритм антенатального спостереження за вагітними, які мали поєднану безплідність анамнезі, обов'язковим обстеженням на: віт.Д, ТТГ, проведенням ГТТ при першому візиті в жіночу консультацію з метою ранньої діагностики Д-дефіциту, гіпотиреозу, ГД на етапі розвитку цих ускладнень до їх реалізації та адекватного коригування, що дозволить уникнути поєднаного негативного впливу на вагітну та плід, розвитку фетальної макросомії за рахунок дисметаболічних розладів.

4. Враховуючи підвищений рівень передракової патології шийки матки у вагітних із безплідністю в анамнезі, яке пояснюється наявністю ВПЛ та інших статевих інфекцій, а також тим, що із віком ймовірність самоелімінації ВПЛ знижується, доцільним є проведення щотриместра цитологічного дослідження, а при виявленні патології - кольпоскопічного огляду цим вагітним.

5. Враховуючи віковий склад та високу частоту екстрагенітальних захворювань, серед вагітних із безплідністю в анамнезі, рекомендовано обов'язкове УЗД молочних залоз, щитоподібної залози, органів черевної порожнини. І для ведення цих жінок має бути створена мультидисциплінарна бригада спеціалістів із: акушера-гінеколога, терапевта, ендокринолога, мамолога, невропатолога, психолога і т.д.

6. Комплексне тестування психоемоційного стану та показників якості життя є невід'ємною складовою у стандартній схемі спостереження в жіночій консультації. Вагітні із безплідністю в анамнезі потребують постійної психоемоційної стабілізації, часом – допомоги спеціаліста (психолога, психотерапевта). Призначення заспокійливих (седативних) засобів на основі магнію є доцільним для кожної вагітної даної групи. Термін призначення визначається індивідуально.

7. Необхідний регулярний мікробіологічний контроль та санація сечовивідних і пологових шляхів і/або інших вогнищ хронічної інфекції (антибактеріальна терапія, фітотерапія тощо) протягом вагітності у жінок із поєднаною безплідністю в анамнезі.

8. Враховуючи високі рівні естрогенів на тлі прогетеронової недостатності, вагітним із безплідністю в анамнезі в І та ІІ триместрах доцільно (особливо при самостійному запліднені) проведення обов'язкової підтримуючої терапії прогестинами з одночасним визначенням концентрації прогестерону та естрадіолу в крові. Дози препаратів прогестерону та тривалість прийому визначаються індивідуально.

9. Включити до обов'язкового переліку обстежень антенатального менеджменту у вагітних, які мали та поєднану безплідність анамнезі, що супроводжувалась ГА, з 14 до 22 тижнів вагінальну УЗ цервікометрію з вимірюванням переднього шийково-маткового кута. Передній матково-шийковий кут у поєднанні з іншими параметрами шийки матки (довжина, стан внутрішнього вічка і т.д.) покращує діагностику ІЦН, що дає змогу проводити її своєчасну корекцію: накладання цервікального серкляжу або постановки акушерського песарію.

10. Запропоновано метод прогнозування основних акушерських ускладнень, а саме: невиношування вагітності (ІЦН, передчасних пологів); гіпертензивних розладів(гестаційної гіпертензії та прееклампсії); гестаційного діабету у жінок із поєднаною безплідністю в анамнезі.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Академічні лекції з акушерства та гінекології ред. акад. Ю.Г. Антипкіна. Розділ «Особливості перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду у жінок із різними видами безплідності в анамнезі». Коломієць ОВ. (українською, російською мовами). 2021;241-53.

2. Задорожна ТД, Туманова ЛЄ, Коломієць ОВ, Килихевич СМ, Стратійчук ГГ. Патоморфологічні особливості плацент у роділь з ендокринною неплідністю в анамнезі. Перинатология и педиатрия. 2017; 2(70): 84-90. *(Збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку)*.

3. Туманова ЛЄ, Коломієць ОВ, Рябенко ОП, Молчанова ОО. Особливості перебігу вагітності у жінок з неплідністю ендокринного та запального ґенезу в анамнезі, в залежності від способу запліднення (дані архівів: ІПАГ ім. акад. О.М.Лук'янової та репродуктивної клініки «Надія»). Перинатология и педиатрия. 2019;1(77):30-5. *(Робота з літературою, обробка даних, оформлення та підготовка до друку)*.

4. Туманова ЛЄ, Коломієць ОВ, Рябенко ОП, Молчанова ОО. Особливості перебігу пологів та стан новонароджених у жінок з неплідністю ендокринного та запального ґенезу в анамнезі, в залежності від способу запліднення (дані архівів: ІПАГ ім. акад. О.М.Лук'янової та репродуктивної клініки «Надія»). Перинатология и педиатрия. 2019;2(78): 19-26. *(Збір даних, підготовка до друку)*.

5. Туманова ЛЄ, Коломієць ОВ, Деменіна НК, Гридина ТІ Стан молочних залоз під час вагітності у жінок з ендокринним та запальним безпліддям в анамнезі. Перинатология и педиатрия. 2019;3(79):4-9. *(Робота з літературою, збір матеріалу, аналіз даних, оформлення та підготовка до друку)*.

6. Туманова ЛЄ , Коломієць ОВ. Гормональний моніторинг функції жовтого

тіла, трофобласта і плаценти при одноплідній вагітності у жінок з різними видами безплідності в анамнезі. Перинатология и педиатрия. 2020;4(84): 6-12. *(Збір даних, наукова інтерпретація, підготовка до друку)*.

7. Туманова ЛЄ, Коломієць ОВ. Показники якості життя у вагітних з різними видами безплідності в анамнезі. Перинатология и педиатрия. 2020;3(83):16-21. *(Збір матеріалу, обробка анкет, оформлення та підготовка до друку)*.

8. Туманова ЛЄ, Коломієць ОВ. Мікробіоценоз піхви у вагітних з різними видами безплідності в анамнезі. Перинатология и педиатрия. 2020;2(82):68-75. *(Робота з літературою, набір матеріалу, аналіз та узагальнення результатів)*.

9. Задорожна ТД, Коломієць ОВ, Туманова ЛЄ, Килихевич СМ. Морфологічні та імуногістохімічні особливості плацент у породіль з гіперпролактинемією. Патологія. 2020; 3: 325-331. (WEB OF SCIENCE) *(Робота з літературою, відбір матеріалу, підготовка до друку)*.

10. Коломієць ОВ. Фітокомплекс у поєднанні зі стандартним лікуванням - для корекції метаболічних розладів та прегравідарної підготовки жінкам з ендокринною безплідністю. Перинатология и педиатрия. 2020; №1(81):38-44.

11. Туманова ЛЄ, Коломієць ОВ. Гормональна функція жовтого тіла, трофобласта і плаценти у вагітних двійнями, які раніше лікували безплідність. Перинатология и педиатрия. 2021;1(85):22-9. *(Збір клінічного матеріалу та його аналіз, оформлення та підготовка до друку)*.

12. Туманова ЛЕ, Коломиец ЕВ. Состояние соматического здоровья у женщин с бесплодием в анамнезе. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2021;4(11):422-31. *(Збір та обробка даних, формулювання висновків)*.

13. Коломієць ОВ. Зміни в системах: обміну ліпідів та вуглеводів у вагітних з різними формами безплідності в анамнезі. Перинатология и педиатрия. 2021;4(88):19-25.

14. Туманова ЛЄ, Коломієць ОВ. Показники вітаміну Д в динаміці вагітності у жінок з різними видами безплідності в анамнезі. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021; 9-10 (54-55):23-7. *(Робота з літературою, збір даних, підготовка до друку)*.

15. Коломієць ОВ. Кольпоскопічно-цитологічні паралелі у вагітних з безплідністю різного генезу в анамнезі. Перинатология и педиатрия. 2021;3(87):5-11.

16. Туманова ЛЄ, Коломієць О.В. Передній матково-шийковий кут, як новий ультразвуковий маркер передчасних пологів у вагітних з ендокринною та поєднаною безплідністю в анамнезі. Репродуктивна ендокринологія. 2021;4(60):34-38 (SCOPUS) *(Збір даних, узагальнення результатів, підготовка до друку)*.

17. Туманова ЛЄ, Коломієць ОВ. Особливості психоемоційного стану вагітних із різними видами безплідності в анамнезі. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;1 (56):52-58. *(Збір та обробка анкетних даних, підготовка до друку)*.

18. Туманова ЛЄ, Коломієць ОВ. Показники деяких статевих гормонів та

кортизолу в динаміці вагітності у жінок, які мали різні види безплідності в анамнезі. Український журнал Здоров'я жінки. 2022; 2(159): 9-13; doi 10.15574/HW.2022.159.9 *(Збір матеріалу, статистична обробка даних та аналіз результатів, підготовка до друку)*.

29. Туманова ЛЕ, Коломиец ЕВ. Состояние щитовидной железы у беременных с эндокринным бесплодием в анамнезе. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2022;2 (12):165-174. (SCOPUS) *(Робота з літературою, збір даних, підготовка до друку)*.

20. Коломієць ОВ. Зміни в системі гемостазу у вагітних з різними формами безплідності в анамнезі. Український журнал Здоров'я жінки. 2022; 1(158): 14-17; doi 10.15574/HW.2022.158.14.

21. Туманова ЛЕ, Коломиец ЕВ. Врождённые тромбофилии высокого риска и генетические нарушення фолатного цикла у беременных с бесплодием в анамнезе. Репродуктивная медицина (Казахстан). 2022;1(50):68-76. *(Збір клінічного матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку)*.

22. Туманова ЛЄ, Коломієць ОВ. Фенотипічні особливості імунокомпетентних клітин в I-II триместрах вагітності у жінок, які мали безплідність в анамнезі. Перинатология и педиатрия. 2022;1(89):11-16. *(Робота з літературою, збір матеріалу, обробка даних, оформлення та підготовка до друку)*.

23. Туманова ЛЄ, Коломієць ОВ, Рябенко ОП. Особливості CD3+- і CD3+CD4+-клітин периферичної крові на різних термінах вагітності у жінок із безплідністю в анамнезі. Перинатология и педиатрия. 2022;2(90):5-11. *(Робота з літературою, збір даних, підготовка до друку)*.

24. Туманова ЛЄ, Коломієць ОВ, Холод ВВ, Кольцова ТВ. Фенотипічні особливості клітин імунної системи у вагітних жінок, які мали безплідність різного генезу в анамнезі. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2022; 1-2:44-52. *(Збір матеріалу та статистична обробка даних, оформлення та підготовка до друку)*.

25. Туманова ЛЄ, Коломієць ОВ. Терапевтичні можливості прегравідарної підготовки у жінок з поєднаною безплідністю в анамнезі. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;2(57):53-58. DOI: https://doi.org/10.30841/2708-8731.2.2022.261 *(Статистична обробка даних, аналіз результатів, підготовка до друку)*.

26.Туманова ЛЄ, Коломієць ОВ. Лікувально-профілактичні заходи, що направлені на зниження частоти гестаційних ускладнень у жінок з поєднаною безплідністю в анамнезі. Перинатология и педиатрия. 2022.3(91):6-14; doi 10.15574/PP.2022.91.6. *(Клінічне спостереження, статистична обробка даних та аналіз результатів, підготовка до друку)*.

27. Коломієць ОВ, Туманова ЛЄ. Прогнозування основних акушерських ускладнень у вагітних із поєднаною безплідністю в анамнезі. Український журнал

Здоров’я жінки. 2022;4(161):15-20; doi 10.15574/HW.2022.161.15. *(Збір матеріалу, узагальнення результатів, підготовка до друку)*.

28. Туманова ЛЄ, Коломієць ОВ. TORCH-інфекції і вагітність після лікування безплідності. Збірник з’їзду асоціації акушерів-гінекологів. 2020;1(45):68-74. *(Збір та аналіз даних, підготовка до друку)*.

29. Патент України на корисну модель № 98347 UA, МПК (2015.01) A61B 17/00. Спосіб профілактики невиношування вагітності у жінок після екстракорпорального запліднення методом інтрацитоплазматичного введення сперматозоїдів у яйцеклітину. / Молчанова ОО, Туманова ЛЄ, Коломієць ОВ; заявник та патентовласник Молчанова ОО, Туманова ЛЄ, Коломієць ОВ. – № u201412006; заявл. 6.11.14 ; опубл. 27.04.15, Бюл. № 8. *(Розробка ідеї, наукова інтерпретація, аналіз статистичних даних)*.

30. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №112231 від 09.03.2022 р. Новий біофізичний ультразвуковий маркер для прогнозування пізніх викиднів та передчасних пологів у вагітних з ендокринною та поєднаною безплідністю в анамнезі. /Коломієць ОВ, Туманова ЛЄ, Подольський ВолВ. *(Розробка ідеї, наукова інтерпретація, аналіз статистичних даних, підготовка патенту до експертизи)*.

31. Туманова ЛЄ, Молчанова ОО, Коломієць ОВ, Бадзюк НП. Профілактика невиношування вагітності у жінок з поєднаним безпліддям після ЕКЗ методом ІКСІ. Тези у збірник матеріалів XIV з’їзду акушерів-гінекологів України «Проблемні питання акушерства, гінекології та репродуктології в сучасних умовах». Київ. 22-23 вересня. 2016. Випуск 2 (38):33-4. *(Робота з літературою, збір матеріалу, аналіз даних, оформлення та підготовка до друку)*.

32. Коломієць ОВ, Туманова ЛЄ, Шевчук ОВ. Частота кесарського розтину у вагітних із безплідністю в анамнезі. X Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров’я України». II Міжнародний конгрес з лабораторної медицини**.** Науково-практична конференція «Гіперпроліферативний синдром та репродуктивне здоров’я жінки: сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики». ВЦ «КиївЕкспоПлаза». Тези у збірник матеріалів конгресів 25–27 травня, 2021; С. 107. *(Збір та обробка даних, оформлення та підготовка до друку)*.

33. Kolomiiets O, Tumanova L, Grebinichenko G. Abstract on XXVII European Congress of Perinatal Medicine (ECPM) 14-17 June , 2021. Kolomiiets O. «Rates of operative delivery in women with a history of infertility», Lisbon, 2021. *(Робота з літературою, збір даних, підготовка до друку)*.

Праці, в яких опубліковані додаткові наукові результати дисертації

1. Туманова ЛЄ, Коломієць ОВ, Бадзюк НП. Сучасні погляди на етіологію та патогенез фонових і передракових захворювань шийки матки у вагітних (огляд

літератури). Здоровье женщины.2014; (92): 29-32. *(Огляд та аналіз наукової літератури, підготовка до друку)*.

2. Туманова ЛЄ, Коломієць ОВ. Сучасний погляд на ендокринну функцію плаценти (огляд літератури). Перинатология и педиатрия. 2016;4(68):33-6. *(Робота з літературою, збір даних, підготовка до друку)*.

3. Тутченко ТМ, Бурка ОА, Коломієць ОВ, Іщенко ГІ, Харченко ВМ. Зміна акцентів у структурі перинатальних інфекцій, або що таке SCORTCH? (огляд літератури). Репродуктивна ендокринологія. 2020;4(54):101-9. (SCOPUS) *(Робота з літературою, збір даних, підготовка до друку)*.

4. Коломієць ОВ. Роль етіопатогенетичних факторів безплідності у морфо-функціональних змінах в організмі жінок під час вагітності (огляд літератури). Український журнал Здоров'я жінки. 2022; 3(160): 42-54; doi 10.15574/HW.2022.160.42.

АНОТАЦІЯ

Коломієць О. В. Вагітність та пологи у жінок з різними видами безплідності в анамнезі (акушерська тактика, прогнозування ускладнень, алгоритм лікувально-профілактичних заходів). – Кваліфікаційна наукова робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 «Акушерство і гінекологія» (22 Охорона здоров'я). – Державна установа „Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені акад. О.М. Лук'янової Національної Академії медичних наук України", Київ, 2023.

Дисертаційна робота присвячена зменшенню материнської та перинатальної захворюваності у жінок із безплідністю різного ґенезу в анамнезі, шляхом створення системи прегравідарної підготовки та ведення вагітності, прогнозування акушерських ускладнень на підставі вивчення системи гемостазу, гормональних, бактеріологічних, імунологічних показників.

Відповідно до поставленої мети і завдань, дослідження були проведені в три етапи: I етап – ретроспективний клініко-статистичний аналіз перебігу вагітностей та пологів у 360 жінок з різними видами безплідності в анамнезі; II етап – клініко-лабораторне власне обстеження 160 вагітних, які мали різні види безплідності в минулому та прогнозування у них гестаційних ускладнень; III етап – оцінка клінічної ефективності прегравідарної підготовки та медико-огранізаційного алгоритму ведення вагітності у 102 жінок, які мали поєднану безплідність в анамнезі.

Проведений аналіз особливостей перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених, показників гормональної функції фетоплацентарного комплексу, статевих та гормонів щитоподібної залози, особливостей імунного статусу; оцінка показників якості життя та психоемоційного стану, стану мікробіоценозу піхви та

статевих інфекцій, вроджених тромбофілій високого ризику і генетичних порушень фолатного циклу, насиченості віт.Д під час вагітності у жінок, які мали різні види безплідності в анамнезі, показали, що ці вагітні складають групу ризику щодо розвитку високої частоти акушерських та перинатальних ускладнень.

Доведено, що передній матково-шийковий кут, це- новий ультразвуковий маркер передчасних пологів у вагітних з ендокринною та поєднаною безплідністю в анамнезі.

На сучасному рівні проведені морфологічні та імунно-гістохімічні дослідження плаценти у породіль, які мали різні види безплідності в анамнезі.

На основі отриманих результатів досліджень запропоновано метод прогнозування основних гестаційних ускладнень у цих вагітних. Удосконалено комплекс прегравідарної підготовки та лікувально-профілактичних заходів під час вагітності, спрямованих на профілактику акушерських та перинатальних ускладнень.

Практичній охороні здоров'я запропоновано для застосування розроблений алгоритм прегравідарної підготовки, ведення вагітності та комплекс лікувально-профілактичних заходів, для зниження частоти акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з різними видами безплідності в анамнезі.

Ключові слова: вагітність після різних видів безплідності, невиношування, гестаційні розлади, методи діагностики, прогнозування, прегравідарна підготовка, лікування.

ABSTRACT

Kolomiiets O.V. Pregnancy and childbirth in women with various types of infertility in history (obstetrical tactics, prediction of complications, algorithm of treatment and prevention measures). - Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for obtaining the scientific degree of doctor of medical sciences in the specialty 14.01.01 "Obstetrics and gynecology" (22 Health care). - State institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Acad. O.M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, 2023.

The dissertation is devoted to the reduction of maternal and perinatal morbidity in women with a history of infertility of various genesis, by creating a system of pre-gravid preparation and pregnancy management, forecasting obstetric complications based on the study of the hemostasis system, hormonal, bacteriological, and immunological indicators.

In accordance with the set goal and objectives, the research was conducted in three stages: stage I – retrospective clinical and statistical analysis of the course of pregnancy and childbirth in 360 women with various types of infertility in history; II stage – clinical and laboratory examination of 160 pregnant women who had various types of infertility in the past and prediction of gestational complications in them; Stage III – evaluation of the

clinical effectiveness of pre-pregnancy training and the medical-organizational algorithm for pregnancy management in 102 women with a history of combined infertility.

An analysis of the characteristics of the course of pregnancy, childbirth and the condition of newborns, indicators of the hormonal function of the fetoplacental complex, sex and thyroid hormones, features of immune status; assessment of indicators of quality of life and psychoemotional state, the state of vaginal microbiocenosis and sexual infections, high-risk congenital thrombophilias and genetic disorders of the folate cycle, vitamin D saturation during pregnancy in women who had various types of infertility in the anamnesis, showed that this group of pregnant women risk group for the development of a high frequency of obstetric and perinatal complications.

It has been proven that the anterior cervical angle is a new ultrasound marker of premature birth in pregnant women with a history of endocrine and combined infertility.

At the current level, morphological and immunohistochemical studies of the placenta have been carried out in women in labor who had various types of infertility in their anamnesis.

Based on the obtained research results, a method for predicting the main gestational complications in these pregnant women is proposed. The complex of pre-pregnancy training and medical and preventive measures during pregnancy, aimed at preventing obstetric and perinatal complications, has been improved.

A developed algorithm for pre-gravid preparation, pregnancy management and a set of medical and preventive measures aimed at reducing the frequency of obstetric and perinatal complications in pregnant women with various types of infertility in the anamnesis is proposed for practical health care.

Key words: pregnancy after various types of infertility, miscarriage, gestational disorders, diagnostic methods, prognosis, pre-pregnancy preparation, treatment

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АІТ – аутоімунний тіреоїдит.
АПФ – альфа фетопротеїн
АЧТЧ – активований частковий тромбопластиновий час
ВКР – високий канцерогенний ризик
ВПГ – вирус простого герпесу
ВПЛ – вірус папіломи людини
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров’я
ГА – гіперандрогенія
ГД – гестаційний діабет
ГП – гіперпролактинемія

ГР – група
ГЗСС – глобулін, що зв’язує статеві гормони
ГТТ – глюкозо-толерантний тест
ДГТ – дегідротестостерон
ДГЕ-С – дегідроепіандростерон-сульфат
ДЗ МЗ – диспластичні захворювання молочних залоз
ДРТ – допоміжні репродуктивні технології
E_2 – естрадіол
ЕКЗ – екстракорпоральне запліднення
ЗІВ – запліднення in vitro
ІВТ – індекс вільного тестостерону
ІМТ – індекс маси тіла
ІПСШ – інфекції, що передаються статевим шляхом
ІР – інсулінорезистентність
ІЦН – істміко-цервікальна недостатність
К – кортизол
СДВЗ – синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання
лімф.інф. – лімфоцитарна інфільтрація
міжв.фібриноїд – між ворсинчастий фібриноїд
кл – клітина
КТГ – кардіотокограма
ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності
МЗ – молочні залози
МС – метаболічний синдром
НЛФ – недостатність лютеїнової фази
НОВШН – недостатність обтураційної функції шийки матки
ПРЛ – пролактин
ПВНРП – передчасне відшарування нормально розташованої плаценти
ПРПО – передчасний розрив плодових оболонок
PAPP-A – плазматичний протеїн А
СПКЯ – синдром полікістозних яєчників
СДВНС- соматоформна дисфункція вегетативної нервової системи
стов.ворс. – стовбурові ворсини
сер. ворс. – середні ворсини
Т-лімфоцити – різновид лімфоцитів
ТВ УЗД – трансвагінальне ультразвукове дослідження
терм.ворс. – термінальні ворсини
ТТГ – тіреотропний гормон
ТГ – тригліцериди

Т-л – Т-лімфоцити

Т-х – Т-хелпери

Т-рег – Т-регуляторні клітини

УЗД – ультразвукове дослідження

ХГЛ – хоріонічний гонадотропін людини

хв – хвилина

ЦМВ – цитомегаловірус

ЩЗ – щитовидна залоза

17-ОП- 17- оксипрогестерон

β-ХГЛ – хоріонічний гонадотропін людини

IL – інтерлейкін

n – кількість досліджень

TORCH – ТО - токсоплазмоз (Toxoplasmosis); R - краснуха (Rubella); С - цитомегаловирусная инфекция (Cytomegalovirus); Н - герпетическая инфекция (Herpes simplex virus).

HSV- герпес-вірусна інфекція

WHOQOL Bref – короткий опитувальник

ВООЗ ЯЖ-26 – проект ВООЗ з оцінки якості життя створений у 1991 р., який складається з 26 пунктів