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

Кваліфікаційна праця на правах рукопису

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

Подається на здобуття наукового ступеня

доктора медичних наук

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

_____ О.В.Коломієць

Київ-2023

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 алгоритму ведення вагітності, прогнозування акушерських ускладнень на підставі вивчення системи гемостазу, гормональних, бактеріологічних, імунологічних показників.

Сучасна тенденція до збільшення кількості пацієнток з безплідністю в анамнезі, на частку якої припадає майже 20,0 % всіх вагітностей, ставить перед практичними лікарями низку медико-соціальних питань. Враховуючи те, що втрати вагітності у жінок, що мали безплідність в анамнезі вище за середньопопуляційні, на сьогодні залишаються недостатньо вивченими питання: прогнозування, своєчасної діагностики, лікування гестаційних ускладнень та розродження, особливо при поєднанні декількох факторів безплідності. А важливим чинником досягнення позитивних результатів, щодо вирішення проблеми репродукції і збереження здорового потомства, є удосконалення методів організації лікувального процесу та вивчення подальшої вагітності після безплідності. Відтак існувала нагальна потреба у розробці спеціального комплексу медичних заходів, спрямованих на поліпшення перинатальних наслідків вагітності саме у цього контингенту жінок.

Зміни ендокринно-метаболічного балансу у жінок із різними видами безплідності 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, на нашу думку, прогноз завершення вагітності при поєднанні: трубно-перитонеального та ендокринного факторів безплідності.

Вчені в багатьох країнах світу стверджують, що жінки з безплідністю в анамнезі являють собою групу високого акушерського ризику. Беручи до уваги, що головними ускладненням перебігу вагітності у жінок із безплідністю є: невиношування, гіпертензивні та метаболічні розлади, ми намагались з'ясувати ті патофізіологічні механізми, які з ранніх етапів гестаційного процесу і до пологів визначають їх характер.

Не зважаючи на значну кількість наукових досліджень в даному напрямку не можна вважати всі проблеми повністю вирішеними, особливо в плані прогнозування основних гестаційних ускладнень у жінок із різними видами безплідності в анамнезі, а також тактики ведення вагітності і розродження пацієнток із поєднаною безплідністю в анамнезі.

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 синдромом полікістозних яєчників або гіперпролактинемією 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) – здорові вагітні, які не мали безплідності. Кожна із основних груп була поділена на дві підгрупи, в залежності від методу запліднення (а - in vitro, б- самостійне).

Серед обстежених переважали вагітні – у віці від 30 років і старше. У вагітних з ендокринною та трубно-перитонеальною безплідністю – таких було 75,0-90,0 % при поєднанні цих двох факторів безплідності практично 100,0 %.

З'ясовуючи можливі передумови несприятливого перебігу вагітності у обстежених жінок, було проаналізовано розповсюдженість у них 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 запліднення in vitro. Частота склерополікістозу яєчників досягала 80,0 %, а гіперпролактинемії – 30,0 % в групі вагітних з ендокринною безплідністю в анамнезі та 77,0 % і 33,0 % – у групі із поєднаною безплідністю.

Наші дослідження показали, що перебіг вагітності у жінок з безплідністю різного ґенезу в анамнезі супроводжується акушерськими та перинатальними ускладненнями, частота яких визначається, в основному, чинником безплідності і не залежить від способу запліднення. Найвищі показники спостерігаються у жінок із 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.

Екстрагенітальна захворюваність притаманна вагітним з різними видами безплідності в анамнезі. Найчастіше вона мала місце у вагітних із поєднаною безплідністю в анамнезі, так: 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 %).

Гестаційні ускладнення: так, безсиптомна бактеріурія була частіше у вагітних із запальним чинником безплідності до 50,0 % випадків. Гестаційна гіпертензія і гестаційний діабет частіше були у вагітних з ендокринним чинником безплідності в анамнезі, відповідно 28,0-30,0 % та 32,0-33,0 %.

Наші дослідження довели, що вагітні, які мали безплідність в анамнезі, становлять групу з високим рівнем тривожності та помітно нестабільним психоемоційним станом. Найбільш високі рівні психоемоційних розладів спостерігались у жінок з поєднаною безплідністю. У цих жінок відмічалося суттєве погіршення показників якості життя та здоров’я порівняно зі здоровими жінками, що пояснюється високою частотою розвитку в них акушерських ускладнень вагітності та потребувало амбулаторного та стаціонарного лікування, з обмеженням звичного режиму життя.

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.

Враховуючи те, що найбільший відсоток загрози переривання вагітності у жінок після лікування безплідності до 80,0 % був у I триместрі, ми провели гормональний моніторинг та проаналізували результати біохімічних маркерів плодів при одноплідних та двоплідних вагітностях у цієї категорії пацієнток, враховуючи метод запліднення.

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.

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

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, що найімовірніше пов'язано із недавньою стимуляцією овуляції та більш інтенсивною прогестеронотерапією після запліднення in vitro.

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, так як ця категорія вагітних залишалась на високих дозах прогестерону.

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

Наші дослідження показали, що 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.

У 3/4 вагітних, які мали ендокринний чинник безплідності в ґенезі безплідності, були підвищені показники: індексу вільного тестостерону, дегидротестостерону та 17-оксипрогестерону в порівнянні із такими же показниками жінок з трубно-перитонеальною безплідністю та контрольною групою.

Наші дослідження виявили, що вагітність після лікування різних видів безплідності перебігає 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. А важливим напрямком сучасних досліджень, в тому числі і у вагітних, які мали безплідність в анамнезі є визначення особливостей їх імунного статусу, в тому числі ролі найбільш значущих антигенів, які експресують на мембранах імунокомпетентні клітини.

При порівняння показників імунної системи у вагітних по групах, залежно від причини безплідності в минулому, жінки із запальними процесами геніталій в анамнезі відрізнялись від вагітних із ендокринним чинником безплідності в анамнезі 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.

Враховуючи високу частоту невиношування нами було вивчено частоту вроджених тромбофілій високого ризику і генетичних порушень фолатного циклу у вагітних із різними видами безплідності в анамнезі.

У вагітних з безплідністю 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 ендокринною безплідністю в анамнезі. Патологічні мутації Factor 5 виявлялись частіше і були притаманні вагітним, які мали трубно-перитонеальну і поєднану безплідність в анамнезі.

Нами виявлено, що протягом вагітності у жінок з безплідністю в анамнезі має місце зростання недостатності та дефіциту вітаміну Д, особливо, у вагітних з ендокринною та поєднаною безплідністю в анамнезі, відповідно у І триместрі- 43,0 – 57,0 % та у ІІІ триместрі - 50,0-60,0 %.

Наше дослідження показало, що 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.

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).

Враховуючи те, що вагітні з безплідністю в анамнезі, в основному належать до старшої вікової категорії було проведено вивчення стану шийки матки: кольпоскопію та цитологічний скринінг.

Дослідження виявило підвищений рівень передракової патології шийки матки у вагітних із трубно-перитонеальною і поєднаною безплідністю в анамнезі у порівнянні із вагітними з ендокринною безплідністю в анамнезі та контрольною групою.

У жінок з ендокринною та поєднаною безплідністю спостерігалась висока частота загрози переривання вагітності в різних термінах до 80,0 % та розвиток функціональної ІЦН у кожної третьої вагітної.

У жінок із безплідністю в анамнезі ми контролювали стан шийки матки (УЗ цервікометрія) в динаміці вагітності в терміни 12-14 тижні і 16-20 тижнів. Було запропоновано новий УЗ маркер ІЦН – передній матково-шийковий кут.

Тупий передній матково-шийковий кут >96 ° в І половині вагітності був виявлений при трансвагінальній ультразвуковій цервікометрії 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.

Застосування цього додаткового УЗ маркера ІЦН дозволило нам своєчасно діагностувати та проводити її корекцію у вагітних, які мали безплідність в анамнезі.

Морфологічне, морфометричне та імуногістохімічне дослідження плацент жінок залежно від виду ендокринного розладу (гіперандрогенія чи

гіперпролактинемія) показало, що патологічні структурні зміни у ворсинах синцитіотрофобласту, який фокально заміщений фібриноїдом на 10,0–15,0 %, є характерними для плацент жінок, як з гіперандрогенією, так і з гіперпролактинемією в анамнезі.

У плацентах жінок із гіперандрогенією 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 гіперпролактиемією 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 90,0%.

У роділь з гіперпролактинемією в плацентах імунногістохімічно виявлені численні вогнища децидуальних клітин з інтенсивною цитоплазматичною експресією пролактину, що вказує на розлади синтезу пролактину в організмі та **дискоординацію** в роботі ендокринної системи жінок.

Враховуючи численні порушення перебігу вагітності було розроблено достовірний механізм прогнозування передчасних пологів, розвитку ІЦН, гестаційної гіпертензії та гестаційного діабету у вагітних із поєднаною безплідністю в анамнезі.

Розроблений механізм прогнозування (модель бінарної логістичної регресії) дозволяє 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 дозволяє удосконалити тактику ведення таких вагітних.

Отже жінки, які виношують вагітність після лікування різних видів безплідності, складають групу високого ризику, щодо ускладнень перебігу вагітності та пологів. Відтак існувала нагальна потреба у розробці спеціального комплексу медичних заходів, спрямованих на поліпшення перинатальних наслідків вагітності у цього контингенту жінок.

Ми запропонували удосконалену прегравідарну підготовку та медико-організаційний алгоритм ведення вагітності з ранніх термінів у жінок, які мали поєднану безплідність в анамнезі.

Аналіз клінічних даних показав, що при застосуванні удосконаленої прегравідарної підготовки та розробленого нами з ранніх термінів вагітності лікувально-профілактичного комплексу, ускладнення вагітності спостерігалися значно рідше.

Оцінюючи дію розробленого нами алгоритму лікувально-профілактичних заходів під час вагітності, насамперед звертає увагу що підвищення рівня кортизолу мало місце тільки у 20,0 % вагітних, тоді як жінки з традиційним лікуванням мали підвищений рівень кортизолу у 77,0 %. Високий рівень психоемоційних розладів мали в кінці вагітності тільки 30,0 % жінок із поєднаною безплідністю в анамнезі, які отримували удосконалену схему лікування, відповідно до 75,0 % жінок, які були на традиційному лікуванні. Підвищені показники якості життя в цій категорії вагітних виросли з 25,0 % до 70,0 %. У 90,0 % вагітних, які отримували розроблений нами комплекс був нормальний рівень вітаміну Д і лише 10,0 % вагітних мали недостатність вітаміну Д.

Загроза раннього викидня зменшилась у жінок, які отримували удосконалений лікувально-профілактичний комплекс з 86,0 % до 40,0 %, а загроза пізнього викидня зменшилась з 63,0 % до 14,0 %. У цієї категорії вагітних частота загрози передчасних родів знизилась з 57,0 до 20,0 %.

Частота гестаційної гіпертензії знизилась з 17,0 до 10,0 %;

преекламсії середнього ступеня з 27,0 до 14,0 %, тяжкої преекламсії не було взагалі.

У вагітних, які отримали розроблений нами курс прегарвідарної підготовки та лікувально-профілактичний комплекс під час вагітності частота гестаційного діабету зменшилась з 31,0% до 20,0 %, макросомії з 19,0% до 10,0 %.

У цієї категорії жінок зменшились ускладнення в пологах: передчасний розрив плодових оболонок– з 19,0 до 6,0 %, слабкість пологової діяльності – від 14,0 до 4,0 %; кровотечі в ІІІ періоді пологів і ранньому післяпологовому періоді – з 7,0 до 4,0 %.

Зменшення частоти зазначених ускладнень пологів у жінок основної групи обумовило значне зниження частоти допомоги і оперативного втручання в пологах, у тому числі кесаревих розтинів з 75,0 % до 35,0 %.

Післяпологовий період у жінок основної групи мав більш сприятливий перебіг. Частота ускладнень у цьому періоді знизилась від 45,0 % до 20,0 %.

Більшість дітей основної групи, які отримували запропоновану схему лікування народилась з оцінкою за шкалою Апгар від 7 до 10 балів. Новонароджених з оцінкою нижче 6 балів в основній групі було 2,0 %, в групі порівняння – 9,0 %.

Частота патології у новонароджених матері, яких мали поєднану безплідність в анамнезі та отримували різні схеми лікування склала: асфіксія, порушення мозкового кровообігу, синдром дихальних розладів в основній групі були у 2,0 %, в групі порівняння у 9,0 %. Випадків пологового травматизму в основній групі не спостерігалося, в групі порівняння– вони складали 2,0 %.

Таким чином, аналіз клінічних даних показав, що застосування розробленого нами 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.

Отже, було обгрунтовано удосконалену схему прегравідарної підготовки та алгоритм індивідуального спостереження, які позитивно вплинули на перебіг вагітності у жінок із поєднаною безплідністю в анамнезі. А формуванню патогенетично обґрунтованих схем терапії вагітним із поєднаною безплідністю в анамнезі сприяло вивчення: особливостей гормонального та імунного статусу, мікробіоценозу пологових шляхів, метаболічних та тромбофілійних порушень, змін фетоплацентарного комплексу.

Таким чином, вивчення причин невишування, гестаційних метаболічних та гіпертензивних порушень з використанням сучасних клініко-лабораторних ендокринологічних досліджень та інструментальних методів, дозволило не тільки прояснити патогенетичні механізми хвороб, але й обґрунтувати і запропонувати шляхи впливу на них з метою відновлення репродуктивного здоров’я, профілактики пов’язаних із ними захворювань, прегравідарної підготовки та покращення якості життя жінок із різними видами безплідності.

А постійне удосконалення методів діагностики (особливо стосовно жінок, яких протягом тривалого часу лікували від ендокринної та трубно-перитонеальної безплідності), прогнозування і лікування гестаційних ускладнень сприяли зниженню частоти цієї патології.

Тому саме вивчення механізмів гормональних порушень репродуктивної системи в поєднанні із трубно-перитонеальним чинником, сприяло більш глибокому розумінню причин: невиношування вагітності, гестаційних метаболічних та гіпертензивних розладів, зниженню рівня перинатальної захворюваності і смертності. Це все обумовлює медичну і соціальну актуальність даної проблеми.

Ключові слова: вагітність після ендокринної та трубно-перитонеальної безплідності, невиношування, гестаційні гіпертензивні розлади, гестаційні метаболічні порушення, методи діагностики, прогнозування, прегравідарна підготовка, лікування.

ANNOTATION

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 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.

The modern tendency to increase the number of patients with a history of infertility, which accounts for almost 20 % of all pregnancies, poses a number of medical and social questions to practicing doctors. Taking into account the fact that pregnancy loss in women with a history of infertility is higher than the population average, today the issues of prognosis, timely diagnosis, treatment of gestational complications and childbirth, especially when several factors of infertility are combined, remain insufficiently studied. An important factor in achieving positive results in solving the problem of reproduction and preserving healthy offspring is the improvement of methods of organizing the treatment process and studying subsequent pregnancies after infertility. Therefore, there was an urgent need to

develop a special set of medical measures aimed at improving the perinatal consequences of pregnancy in this contingent of women.

Changes in the endocrine-metabolic balance in women with various types of infertility are so significant that they determine not only the nature of menstrual and reproductive function disorders, but subsequently significantly distort the course of the gestational period. At the same time, infections, as the main factor in tubal-peritoneal infertility, also complicate the course of pregnancy and childbirth. In our opinion, the prognosis of termination of pregnancy is especially worsened with a combination of: tubal-peritoneal and endocrine factors of infertility.

Scientists in many countries of the world claim that women with a history of infertility are a group of high obstetric risk. Taking into account that the main complications of pregnancy in women with infertility are miscarriage, hypertensive and metabolic disorders, we tried to find out the pathophysiological mechanisms that determine their character from the early stages of the gestational process until delivery.

Despite the significant amount of scientific research in this direction, all problems cannot be considered completely solved, especially in terms of predicting the main gestational complications in women with various types of infertility in the anamnesis, as well as the tactics of pregnancy management and childbirth in patients with a history of combined infertility.

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. The study was conducted in four groups: group 1 – pregnant women with a history of endocrine infertility (with polycystic ovary syndrome or hyperprolactinemia and their combination); 2nd group – pregnant

women who had a history of tubo-peritoneal infertility (who had a history of: ectopic pregnancy, sactosalpings, chronic recurrent salpingo-oophoritis, chronic metritis); Group 3 – pregnant women with a history of combined infertility of tubo-peritoneal and endocrine origin; 4 (control) – healthy pregnant women who did not have infertility. Each of the main groups was divided into two subgroups, depending on the fertilization method (a - in vitro, b - independent).

Among the examined, pregnant women prevailed - aged 30 years and older. In pregnant women with endocrine and tubo-peritoneal infertility, there were 75,0-90,0 % of them, when these two factors of infertility were combined, it was almost 100,0 %.

Finding out the possible prerequisites for the unfavorable course of pregnancy in the examined women, the prevalence of chronic gynecological pathology among them was analyzed. Various gynecological diseases were quite common in women of all groups, but the majority were still patients who exhausted the possibilities of conservative and surgical treatment of infertility and turned to in vitro fertilization. The frequency of scleropolycystic ovaries reached 80,0 %, and hyperprolactinemia – 30 % in the group of pregnant women with a history of endocrine infertility, and 77,0 % and 33,0 % - in the group with combined infertility.

Our studies have shown that the course of pregnancy in women with infertility of various genesis in the anamnesis is accompanied by obstetric and perinatal complications, the frequency of which is determined mainly by the factor of infertility and does not depend on the method of fertilization. The highest rates are observed in women with a history of combined infertility: threatening early miscarriages (90,0%), threatening late miscarriages (50,0%), threat of premature birth (30,0%), hypertensive disorders (40,0%), metabolic violations (33,3%). The course of childbirth in women of this group was also accompanied by a high frequency of premature leakage of amniotic fluid (40,0%), weakness of labor (30,0%) and operative delivery (83,3%). Among newborns, almost a third were underweight (29,6%). Postpartum complications occurred in 20,0% of cases. Childbirth and

postpartum complications depended not only on the factor of infertility, but also on the method of fertilization.

Extragenital morbidity is characteristic of pregnant women with a history of various types of infertility. It most often occurred in pregnant women with a history of combined infertility, such as: hypertensive disorders (26,7%), metabolic syndrome (70,0%), varicose disease of the lower extremities (30,0%), obesity (73,3%) ; anemia (36,7%), chronic diseases of the organs of the urinary system (33,0%), diffuse goiter (30,0%), somatoform dysfunction of the autonomic nervous system (53,0%), pathology of the mammary glands (83,3%) .

Gestational complications: yes, asymptomatic bacteriuria was more common in pregnant women with an inflammatory factor of infertility in up to 50,0 % of cases. Gestational hypertension and gestational diabetes were more common in pregnant women with an endocrine factor of infertility in the anamnesis, respectively 28,0-30,0 % and 32,0-33,0 %.

Our studies proved that pregnant women with a history of infertility are a group with a high level of anxiety and a markedly unstable psycho-emotional state. The highest levels of psycho-emotional disorders were observed in women with combined infertility. In these women, there was a significant deterioration of the quality of life and health indicators compared to healthy women, which is explained by the high frequency of obstetric complications of pregnancy in them and required outpatient and inpatient treatment, with a limitation of the usual lifestyle.

Significant deviations in the concentration of the stress-associated hormone cortisol, found in pregnant women after the use of treatment cycles and in vitro fertilization, probably indicate an increased stress load, which manifests itself from the beginning of pregnancy.

Taking into account that the highest percentage of the threat of termination of pregnancy in women after infertility treatment was up to 80,0% in the 1st trimester, we conducted hormonal monitoring and analyzed the results of biochemical markers of fetuses in singleton and twin pregnancies in this category of patients, taking into account the insemination method.

In women pregnant with one fetus after in vitro fertilization, the level of estradiol and progesterone at 7-10 weeks was higher than in the same women with a history of infertility, but with self-fertilization. At 11-14 weeks, these indicators did not differ in these groups.

The content of β-hCG at 11-14 weeks in the groups of pregnant women with a singleton pregnancy after in vitro fertilization was 1,5-2 times higher. The highest indicators were in pregnant women with a history of combined infertility.

Twins pregnant after in vitro fertilization at 7-10 weeks had higher estradiol and progesterone levels than twins pregnant with a history of infertility but after natural conception, which is most likely related to recent stimulation of ovulation and more intensive progesterone therapy after in vitro fertilization.

At 11-14 weeks of pregnancy with twins in these women, estradiol did not differ by group and did not depend on the method of fertilization, and the level of progesterone was higher in pregnant women after in vitro fertilization, as this category of pregnant women remained on high doses of progesterone.

The revealed regularity indicates that the hormonal support of the gestational process in the first and the beginning of the second trimester significantly depends not only on chorionicity, but also on the path of pregnancy.

Our studies showed that pregnant women with infertility of endocrine origin due to hyperprolactinemia had high levels of TSH (38,5%) and ATPO (30,8%), which indicates its frequent combination with hypothyroidism and AIT.

In 3/4 of pregnant women who had an endocrine factor of infertility in the genesis of infertility, the indicators of free testosterone, dehydrotestosterone and 17-oxyprogesterone index were increased compared to the indicators of women with tubo-peritoneal infertility and the control group.

Our research revealed that pregnancy after treatment of various types of infertility takes place against the background of simultaneous persistence of several pathogenic and conditionally pathogenic microorganisms. The highest frequency of microbial contamination occurred in women with a history of tubal-peritoneal and combined infertility, which indicates a violation of their anti-infective immunity

mechanisms. An important direction of modern research, including in pregnant women with a history of infertility, is the determination of the features of their immune status, including the role of the most significant antigens expressed on the membranes of immunocompetent cells.

When comparing the indicators of the immune system in pregnant women by group, depending on the cause of infertility in the past, women with a history of inflammatory processes of the genitals differed from pregnant women with an endocrine factor of infertility in the anamnesis by higher levels and activation of T cells and their subpopulations, including secretion pro-inflammatory cytokines with a significant decrease in anti-inflammatory IL-10, which indicates the expediency of more careful monitoring and examination of this group of pregnant women to prevent possible threats. The simultaneous persistence of several pathogenic microorganisms against the background of reduced immunity in pregnant women with a history of infertility requires more thorough infection control and remediation.

Taking into account the high frequency of miscarriage, we studied the frequency of high-risk congenital thrombophilias and genetic disorders of the folate cycle in pregnant women with various types of infertility in the anamnesis.

Pathological mutations of the folate cycle genes were common in pregnant women with a history of infertility (66,7%). Pathological mutations of Factor 2 Prothrombin occurred infrequently and occurred only in pregnant women with a history of endocrine infertility. Pathological mutations of Factor 5 were detected more often and were characteristic of pregnant women with a history of tubal-peritoneal and combined infertility.

We found that during pregnancy in women with a history of infertility there is an increase in insufficiency and deficiency of vitamin D, especially in pregnant women with endocrine and combined infertility in the anamnesis, respectively in the first trimester – 43,0 – 57,0% and in the third trimester – 50,0-60,0%.

Our study showed that in pregnant women with an endocrine factor of infertility in the past already in the 1st trimester, an increase in the level of glucose,

HOMA index, lipoproteins and triglycerides was noted in comparison with women with a history of tubo-peritoneal infertility.

In all groups of pregnant women, there was no significant difference in indicators of activated partial thromboplastin time and fibrinogen B (p>0,05). A high level of fibrinogen was noted in all pregnant women, regardless of the form of infertility (66,7% in pregnant women with a history of combined infertility).

Taking into account that pregnant women with a history of infertility mainly belong to the older age category, the condition of the cervix was studied: colposcopy and cytological screening.

The study revealed an increased level of precancerous pathology of the cervix in pregnant women with a history of tubal-peritoneal and combined infertility compared to pregnant women with a history of endocrine infertility and the control group.

In women with endocrine and combined infertility, there was a high frequency of threatened termination of pregnancy in various terms, up to 80%, and the development of functional ICI in every third pregnant woman.

In women with a history of infertility, we monitored the condition of the cervix (ultrasound cervicometry) in the dynamics of pregnancy at 12-14 weeks and 16-20 weeks. A new ultrasound marker of ICI was proposed - the anterior cervical angle.

An obtuse anterior cervical angle >96 ° in the first half of pregnancy was detected by transvaginal ultrasound cervicometry in pregnant women with a history of endocrine infertility - in 31.4%, in 10.8% of women - with tubo-peritoneal infertility and in 32.0 % of patients with combined infertility in the anamnesis, which indicates a high risk of developing ICI in women with an endocrine factor of infertility in the past.

The use of this additional ultrasound marker of ICI allowed us to timely diagnose and carry out its correction in pregnant women who had a history of infertility.

Morphological, morphometric and immunohistochemical study of the placentas of women, depending on the type of endocrine disorder (hyperandrogenism or

hyperprolactinemia), showed that pathological structural changes in the villi of the syncytiotrophoblast, which is focally replaced by fibrinoid by 10,0–15,0 %, are characteristic of the placentas of women with both hyperandrogenism and with a history of hyperprolactinemia.

In the placentas of women with a history of hyperandrogenism, the changes are diffuse in all structures of both the maternal and fetal surfaces. The greatest changes are noted in placentas with reduced mass: an increase in the number of infarcts, fibrosis of the villous chorion and circulatory disorders.

In the placentas of women with a history of hyperprolactemia, localization of pathological changes occurs more in the decidual membrane: destructive changes, apoptosis and necrosis in the structural cells and stroma of the decidual membrane. In the villi of the chorion, especially in the terminal ones, there is an increase in fibrosis of the stroma up to 90,0 %.

In a mother with hyperprolactinemia, multiple foci of decidual cells with intense cytoplasmic expression of prolactin were detected in placentas by immunohistochemistry, which indicates disorders of prolactin synthesis in the body and discoordination in the work of the endocrine system of women.

Taking into account numerous disorders of the course of pregnancy, a reliable mechanism was developed for predicting premature birth, development of ICN, gestational hypertension and gestational diabetes in pregnant women with a history of combined infertility.

The developed forecasting mechanism (binary logistic regression model) allows you to reliably, at the significance level of 0.05, predict the development of gestational complications: premature birth in 73.43% (p=0.019938) of pregnant women, ICI in 91.30% (p=0 .00004) of pregnant women, gestational diabetes in 80.43% (p=0.00004) of pregnant women, gestational hypertension in 82.61% (p=0.00322) of pregnant women with history of combined infertility. Age, BMI, 17-OP, TSH, total testosterone, cortisol, HTT, cervical-uterine angle turned out to be the most informative clinical and laboratory indicators for predicting the above-

mentioned complications. The developed method of forecasting allows to improve the tactics of managing such pregnant women.

Therefore, women who bear a pregnancy after treatment of various types of infertility are a high-risk group for complications during pregnancy and childbirth. Therefore, there was an urgent need to develop a special set of medical measures aimed at improving the perinatal consequences of pregnancy in this contingent of women.

We proposed an improved pre-pregnancy preparation and a medical-organizational algorithm for early pregnancy management in women with a history of combined infertility.

The analysis of clinical data showed that with the use of improved pre-gravid preparation and the treatment-prophylactic complex developed by us from the early stages of pregnancy, pregnancy complications were observed much less frequently.

Evaluating the effect of the algorithm of treatment and preventive measures during pregnancy, which we have developed, first of all, it is worth noting that an increase in the level of cortisol occurred only in 20,0 % of pregnant women, while women with traditional treatment had an increased level of cortisol in 77,0 %. At the end of pregnancy, only 30,0 % of women with a history of combined infertility who received an improved treatment regimen had a high level of psychoemotional disorders, compared to 75,0 % of women who received traditional treatment. Increased indicators of the quality of life in this category of pregnant women increased from 25,0 % to 70,0 %. 90,0 % of pregnant women who received the complex developed by us had a normal level of vitamin D, and only 10,0 % of pregnant women had vitamin D deficiency.

The risk of early miscarriage decreased from 86,0 % to 40,0 % in women who received the improved treatment and prevention complex, and the risk of late miscarriage decreased from 63,0 % to 14,0 %. In this category of pregnant women, the frequency of the threat of premature birth decreased from 57,0 to 20,0 %.

The frequency of gestational hypertension decreased from 17,0 to 10,0 %; moderate preeclampsia from 27,0 to 14,0 %, there was no severe preeclampsia at all.

The frequency of gestational diabetes decreased from 31,0 % to 20,0 %, and macrosomia from 19,0 % to 10,0 % in pregnant women who received the pre-hospital training course developed by us and the medical and preventive complex during pregnancy.

In this category of women, complications during childbirth decreased: preeclampsia - from 19,0 to 6,0 %, weakness of labor - from 14,0 to 4,0 %; bleeding in the third period of childbirth and the early postpartum period - from 7,0 to 4,0 %.

The decrease in the frequency of the specified childbirth complications among women in the main group caused a significant decrease in the frequency of assistance and surgical intervention in childbirth, including cesarean sections from 75,0 % to 35,0 %.

The postpartum period in women of the main group had a more favorable course. The frequency of complications in this period decreased from 45,0 % to 20,0 %.

The majority of children in the main group who received the proposed treatment scheme were born with an Apgar score of 7 to 10 points. There were 2,0 % of newborns with a score below 6 in the main group, 9,0 % in the control group.

The frequency of pathology in newborns of mothers who had a history of combined infertility and received various treatment regimens was: asphyxia, impaired cerebral blood circulation, respiratory disorders syndrome in the main group in 2,0 %, in the control group in 9,0 %. There were no cases of birth trauma in the main group, in the control group they were 2,0 %.

Thus, the analysis of clinical data showed that the application of the complex of treatment and preventive measures developed by us in the pre-gravid stage and during pregnancy in women with a history of combined infertility reduces the frequency of gestational complications: miscarriage, hypertensive disorders and gestational diabetes and causes a favorable course of pregnancy , childbirth and improving the condition of newborns.

The high efficiency of the proposed therapeutic and preventive algorithm allows recommending it for wide implementation in practice.

Therefore, an improved scheme of pre-gravid preparation and an algorithm of individual monitoring were substantiated, which had a positive effect on the course of pregnancy in women with a history of combined infertility. And the formation of pathogenetically justified schemes of therapy for pregnant women with a history of combined infertility was facilitated by the study of: peculiarities of hormonal and immune status, microbiocenosis of the birth canal, metabolic and thrombophilic disorders, changes in the fetoplacental complex.

Thus, the study of the causes of miscarriage, gestational metabolic and hypertensive disorders with the use of modern clinical and laboratory endocrinological studies and instrumental methods allowed not only to clarify the pathogenetic mechanisms of diseases, but also to substantiate and propose ways of influencing them with the aim of restoring reproductive health, prevention associated diseases, pre-gravid preparation and improvement of the quality of life of women with various types of infertility.

And the constant improvement of diagnostic methods (especially for women who have been treated for a long time for endocrine and tubo-peritoneal infertility), forecasting and treatment of gestational complications contributed to the reduction of the frequency of this pathology.

Therefore, it is the study of the mechanisms of hormonal disorders of the reproductive system in combination with the tubo-peritoneal factor that contributed to a deeper understanding of the causes: miscarriage, gestational metabolic and hypertensive disorders, reducing the level of perinatal morbidity and mortality. All this determines the medical and social relevance of this problem.

Key words: pregnancy after endocrine and tubo-peritoneal infertility, miscarriage, gestational hypertensive disorders, gestational metabolic disorders, diagnostic methods, prognosis, pre-gravid preparation, treatment.

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 безплідность. 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. Х Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України». ІІ 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.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ 34
ВСТУП ……..... 38
РОЗДІЛ 1. АНАЛІЗ СУЧАСНОГО СТАНУ ПРОБЛЕМИ ПЕРИНАТАЛЬНИХ ВТРАТ І АКУШЕРСЬКИХ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ВАГІТНОСТІ ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДНОСТІ (огляд літератури) …… 47
1.1 Роль етіопатогенетичних факторів безплідності у морфо-функціональних змінах в організмі жінок під час вагітності …... 47
1.2 Медичні та соціально-психологічні особливості прегравідарної підготовки та ведення вагітності і пологів у жінок після лікування різних видів безплідності …….. 69
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ……. 87
2.1. Клінічна характеристика обстежених вагітних ……... 87
2.2. Методи дослідження ……. 92
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ЖІНОК, ЯКІ МАЛИ РІЗНІ ВИДИ БЕЗПЛІДНОСТІ В АНАМНЕЗІ (дані архівів: ІПАГ ім. акад. О.М.Лук'янової та репродуктивної клініки «Надія») (клініко-статистичний аналіз) ……..... 109
3.1. Особливості перебігу вагітності у жінок з безплідністю ендокринного та трубно-перитонеального ґенезу в анамнезі, в залежності від способу запліднення …… 109
3.2. Особливості перебігу пологів та стан новонароджених у жінок з безплідністю ендокринного та трубно-перитонеального ґенезу в анамнезі, в залежності від способу запліднення …… 113
РОЗДІЛ 4. СТАН СОМАТИЧНОГО ЗДОРОВ'Я, ГЕСТАЦІЙНІ УСКЛАДНЕННЯ, ПСИХОЕМОЦІЙНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ПОКАЗНИКИ ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ВАГІТНИХ ІЗ РІЗНИМИ

ВИДАМИ БЕЗПЛІДНОСТІ В АНАМНЕЗІ …… 123
4.1 Стан соматичного здоров'я та гестаційні ускладнення у вагітних, які мали різні види безплідності в анамнезі ……. 123
4.2 Особливості психоемоційного стану вагітних із різними видами безплідності в анамнезі ……. 131
4.3 Показники якості життя у вагітних з різними видами безплідності в анамнезі ……... 135
РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСУ ПРОТЯГОМ ГЕСТАЦІЇ У ЖІНОК, ЯКІ МАЛИ РІЗНІ ВИДИ БЕЗПЛІДНОСТІ В АНАМНЕЗІ …….. 143
5.1 Гормональний моніторинг функції жовтого тіла, трофобласта і плаценти при одноплідній вагітності у жінок з різними видами безплідності в анамнезі ……. 143
5.2 Гормональна функція жовтого тіла, трофобласта і плаценти у жінок, які завагітніли двійнями після лікування безплідності … 147
5.3 Основні показники гормонів щитоподібної залози, статевих та кортизолу в динаміці вагітності у жінок, які мали різні види безплідності в анамнезі …… 153
РОЗДІЛ 6. РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ВАГІТНИХ З БЕЗПЛІДНІСТЮ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ В АНАМНЕЗІ 161
6.1 Стан мікробіоценозу піхви у вагітних з різними видами безплідності в анамнезі …… 161
6.2 Статеві та TORCH-інфекції і вагітність після лікування безплідності …… 167
6.3 Зміни в системах: гемостазу, обміну ліпідів та вуглеводів у вагітних з різними формами безплідності в анамнезі …… 171
6.4 Вроджені тромбофілії високого ризику і генетичні порушення фолатного циклу у вагітних із безплідністю в анамнезі …… 177
6.5 Показники насиченості вітаміном Д в динаміці вагітності у жінок з різними видами безплідності в анамнезі …….. 182

РОЗДІЛ 7. ОСОБЛИВОСТІ ІМУННОГО СТАТУСУ ВАГІТНИХ ІЗ БЕЗПЛІДНІСТЮ В АНАМНЕЗІ ……. 186

7.1 Фенотипічні особливості імунокомпетентних клітин в I-II триместрах вагітності у жінок, які мали безплідність різного генезу в анамнезі …….. 186

7.2 Особливості CD3+- і CD3+CD4+- клітин периферийної крові на різних термінах вагітності у жінок із різними видами безплідності в анамнезі ……. 210

РОЗДІЛ 8. РЕЗУЛЬТАТИ АПАРАТНИХ МЕТОДІВ ОБСТЕЖЕННЯ У ВАГІТНИХ З РІЗНИМИ ВИДАМИ БЕЗПЛІДНОСТІ В АНАМНЕЗІ 222

8.1 Кольпоскопічно-цитологічні паралелі у вагітних з безплідністю різного ґенезу в анамнезі …….. 222

8.2 Передній матково-шийковий кут, як новий ультразвуковий маркер передчасних пологів у вагітних з ендокринною та поєднаною безплідністю в анамнезі ……. 228

РОЗДІЛ 9. ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЛАЦЕНТ У ПОРОДІЛЬ З ЕНДОКРИННОЮ БЕЗПЛІДНІСТЮ В АНАМНЕЗІ ……. 236

9.1 Патоморфологічні особливості плацент у породіль з ендокринною безплідністю в анамнезі …….. 236

9.2 Морфологічні та імуногістохімічні особливості плацент у породіль із гіперпролактинемією в анамнезі …….. 250

РОЗДІЛ 10. ПРОГНОЗУВАННЯ АКУШЕРСЬКИХ УСКЛАДНЕНЬ У ЖІНОК ІЗ ПОЄДНАНОЮ БЕЗПЛІДНІСТЮ В АНАМНЕЗІ …….. 261

РОЗДІЛ 11. КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРЕГРАВІДАРНОЇ ПІДГОТОВКИ ТА МЕДИКО-ОГРАНІЗАЦІЙНОГО АЛГОРИТМУ ВЕДЕННЯ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК, ЯКІ МАЛИ БЕЗПЛІДНІСТЬ В АНАМНЕЗІ …… 267

11.1 Терапевтичні можливості прегравідарної підготовки у жінок з поєднаною безплідністю в анамнезі …… 267

11.2 Обґрунтування принципів профілактики та лікування основних гестаційних ускладнень у жінок, які мали поєднану безплідність в анамнезі ……... 272
11.3 Результати застосування удосконаленого терапевтичного комплексу у вагітних, які мали поєднану безплідність в анамнезі ……. 275
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ …… 287
ВИСНОВКИ …… 319
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ …… 322
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ……... 325
ДОДАТОК А. СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗДОБУВАЧА ……. 359
ДОДАТОК Б. АПРОБАЦІЯ …… 365

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ, ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ І ТЕРМІНІВ

Абс.ч. – абсолютне число

АІ – апоптозний індекс

АІТ – аутоімунний тіреоїдит.

АПФ – альфа фетопротеїн

АЧТЧ – активований частковий тромбопластиновий час

БПЕ – багатошаровий плоский епітелій

ВДКН – вроджена гіперплазія кори наднирників

ВКР – високий канцерогенний ризик

ВПГ – вірус простого герпесу

ВПЛ – вірус папіломи людини

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров’я

ГА – гіперандрогенія

ГД – гестаційний діабет

ГЗСС – глобулін, що зв’язує статеві гормони

ГП – гіперпролактинемія

ГР – група

ГТТ – глюкозо-толерантний тест

ДГТ – дегідротестостерон

ДГЕ-С – дегідроепіандростерон-сульфат

ДЗ МЗ – диспластичні захворювання молочних залоз

ДНК – дезоксорибонуклеаза

ДРТ – допоміжні репродуктивні технології

дистр. – дистрофія

ЗІВ – запліднення in vitro

ЗРВ – загроза раннього викидня

ЗПВ – загроза пізнього викидня

ЗПП – загроза передчасних пологів

E_2 – естрадіол

ЕКЗ – екстракорпоральне запліднення

ІВТ – індекс вільного тестостерону

ІМТ – індекс маси тіла

ІПСШ – інфекції, що передаються статевим шляхом

ІР – інсулінорезистентність

ІФН – інтерферон

ІЦН – істміко-цервікальна недостатність

К – кортизол

СДВЗ – синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання

лімф.інф. – лімфоцитарна інфільтрація

міжв.фібриноїд – між ворсинчастий фібриноїд

кл – клітина

КТГ – кардіотокограма

ЛГ – лютеїнізуючий гормон

ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності

ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності

МЗ – молочні залози

МС – метаболічний синдром

мкм – мікрометр - 10^{-6}

НЛФ – недостатність лютеїновоі 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

РШМ – рак шийки матки

СПКЯ – синдром полікістозних яєчників

СДВНС- соматоформна дисфункція вегетативної нервової системи

стов.ворс. – стовбурові ворсини

сер. ворс. – середні ворсини

Т-лімфоцити – різновид лімфоцитів

ТАЕ – тонкий ацетобілий епітелій

ТВ УЗД – трансвагінальне ультразвукове дослідження

терм.ворс. – термінальні ворсини

ТГ – тригліцериди

ТТГ – тіреотропний гормон

Т-л – Т-лімфоцити

Т-х – Т-хелпери

Т-рег – Т-регуляторні клітини

УЗД – ультразвукове дослідження

УЗМ – ультразвукова маммографія

ХГ – хоріонічний гонадотропін

ХГЛ – хоріонічний гонадотропін людини

хв – хвилина

ЦОГ – циклооксигеназа

ЦМВ – цитомегаловірус

ЦНС – центральна нервова система

ЧМС – чашечко-мискова система

ЩАЕ – щільний ацетобілий епітелій

ЩЗ – щитовидна залоза

17-ОП- 17- оксипрогестерон

ASCUS – Atypical Squamous Cell undetermined Significance (атипові сквамозні клітини невизначеного значення)

β-ХГЛ – хоріонічний гонадотропін людини

CIN – цервікальна інтраепітеліальна неоплазія

CIN1 – цервікальна інтраепітеліальна неоплазія легкого ступеню

CIN2 – цервікальна інтраепітеліальна неоплазія помірного ступеню

CIN3 – цервікальна інтраепітеліальна неоплазія тяжкого ступеню

IL – інтерлейкін

GM-CSF – гранулоцит-макрофаг-колоніє-стимулюючий фактор

n – кількість досліджень

IFCPC –Міжнародна федерація патології шийки матки і кольпоскопії

HSIL – High-grade Squamous Intraepitelial Lesions –плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження високого ступеня вираженості, які включають: помірну дисплазію, тяжку дисплазію та карциному in situ

LSIL – Low-grade squamous intraepitelial lesions –плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження низького ступеня вираженості, це цитологічні зміни, що вказують на слабку дисплазію та викликані ВПЛ морфологічні зміни (койлоцитарна атипія)

TORCH – TO - токсоплазмоз (Toxoplasmosis); R - краснуха (Rubella); C - цитомегаловирусная инфекция (Cytomegalovirus); H - герпетическая инфекция (Herpes simplex virus).

HSV- герпес-вірусна інфекція

HPV – папіломовірусна інфекція

WHOQOL Bref – короткий опитувальник

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

ВСТУП

Актуальність проблеми

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., 2014; Резніченко Г.І., 2019; Redline R.W., 2016).

Зміни ендокринно-метаболічного балансу у жінок із ендокринною безплідністю 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 наявність трубно- перитонеального чинника, поряд із ендокринним, в ґенезі поєднаної безплідності також ускладнює перебіг вагітності за рахунок невиношування, що супроводжується: передчасним розривом плідних оболонок, внутрішньоутробним інфікуванням плода. Важливість проблеми зумовлена не тільки широким розповсюдженням статевих захворювань, але й тими наслідками, які виникають в результаті дії мікроорганізмів, а також появою ускладнень, що можуть стати причиною безплідності, патології вагітності та пологів. Тому поєднання обох цих факторів безплідності: трубно-перитонеального і ендокринного, значно погіршує прогноз завершення вагітності (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 у 25-55 % вагітних які мали

тривалу історію безплідності в анамнезі (Бенюк В.О., 2019; Жабченко І.А., 2020; Pundir J. ,2018).

Не дивлячись на значне число наукових досліджень в даному напрямі не можна вважати всі проблеми повністю вирішеними, особливо в плані прогнозування основних гестаційних ускладнень у жінок із різними видами безплідності в анамнезі, а також тактики ведення вагітності і розродження цих пацієнток. Тільки чітка організація медичних заходів, спрямованих на поліпшення перинатальних наслідків вагітності після безплідності, дозволить впровадити в практику охорони здоров'я нові медичні технології та проаналізувати їх ефективність шляхом вивчення анамнезу дітей, які народилися після застосування різних методів лікування безплідних шлюбів, у тому числі екстракорпорального запліднення.

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 01.16 U 001022), 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 01.19 U 000145), термін виконання 2019-2021 рр.

Метою нашої роботи було зменшити материнську та перинатальну захворюваність 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 завдання.

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.

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.

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 дозволяє 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 І 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 пологовий будинок № 1; у КНП « Київський 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). Дослідження носили поетапний характер. Відповідно до поставленої мети і завдань, дослідження були проведені в три етапи: І етап - ретроспективний клініко-статистичний аналіз перебігу вагітностей та пологів у 360 жінок з різними видами безплідності в анамнезі; ІІ 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 включали інструментальні, лабораторні, мікробіологічні, психологічні, морфологічні, імунологічні, іміногістохімічні та статистичні методи.

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 комплекс прегравідарної підготовки та алгоритм лікувально-профілактичних заходів для попередження розвитку ускладнень вагітності і пологів у цих жінок.

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 358 сторінках комп'ютерного 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.

Список використаних джерел включає 316 найменування, з яких 115 – кирилицею і 200 – латиною (займає 35 сторінок). Робота ілюстрована 58 таблицями та 56 рисунками, які займають 27 сторінок.

РОЗДІЛ 1

АНАЛІЗ СУЧАСНОГО СТАНУ ПРОБЛЕМИ ПЕРИНАТАЛЬНИХ ВТРАТ І АКУШЕРСЬКИХ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ВАГІТНОСТІ ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДНОСТІ

(огляд літератури)

1.1. Роль етіопатогенетичних факторів безплідності у морфо-функціональних змінах в організмі жінок під час вагітності

Стан репродуктивного здоров'я населення має бути проблемою не лише медичної практики, але і всього суспільства, оскільки дане питання безпосередньо пов'язане зі здоров'ям дітей, а отже – з майбутнім держави та нації [23,31].

Вагітні, які мали безплідність в анамнезі, на сьогодні складають значний сегмент в загальній кількості вагітних, і простежується чітка тенденція, щодо їх збільшення. Частота безплідності подружніх пар з кожним роком зростає, негативно впливає на генофонд України і продовжує залишатися однією з найбільш вагомих медичних, соціальних та державних проблем [34,37].

Актуальність проблеми безплідного шлюбу не викликає сумніву. Його частота коливається в межах від 8 до 29 % і не має тенденції до зниження у всіх країнах світу. В даний час в Європі безплідними є близько 15 % подружніх пар, в США – 10-15 %, в Канаді – близько 17 %. Згідно з показниками Держстатистики, частота безплідності в Україні складає 17–19,5 % загальної популяції сімейних пар. Серед країн світу Україна займає 211-е місце з 222 за показником фертильності. В окремих регіонах України цей показник наближається до 20 % – рівню, визнаному, як критичний і негативно впливаючий на демографічні показники [41,55].

Нездатність зрілого організму в репродуктивному віці народжувати потомство визначається, як безплідність, та є важким станом, що порушує

соціальну і психологічну адаптацію людини, впливає на її здоров'я і якість життя [65,110].

За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), безплідним вважається шлюб, в якому у дружини протягом одного року не виникає вагітності при регулярному статевому житті без застосування будь-яких засобів контрацепції за умови, що подружжя знаходиться в дітородному віці [114,117].

Згідно з рекомендаціями ВООЗ, обстеження з приводу безплідності слід починати:

- за відсутності вагітності у жінок до 35 років протягом 1 року регулярного статевого життя без застосування контрацепції,
- у жінок старших за 35 років протягом 6 місяців регулярного статевого життя без контрацепції [120,125].

За даними міжнародних наукових досліджень, лікування безплідності слід проводити в межах 2-3 років після встановлення діагнозу [126].

У людини розрізняють: абсолютну безплідність, яка визначається невиліковними змінами в статевому апараті чоловіка або жінки (дефекти розвитку, оперативне видалення статевих залоз, травми та інше); і відносну, причини якої можуть бути усунені [136,173].

Безплідність називають первинною, якщо вагітності ніколи не було; і вторинною, якщо раніше у жінки була хоча б одна вагітність, чим би вона не закінчилась (пологами, позаматковою вагітністю, викиднем тощо), але на даний момент вагітність не настає протягом року статевого життя без засобів контрацепції [225,308].

За статистикою жіноча безплідність є причиною 45 % безплідних шлюбів. Жіноча безплідність більш багатогранна, ніж чоловіча. Адже жіночий організм має не тільки продукувати повноцінну яйцеклітину, а й створити умови для зачаття і перебігу нормальної вагітності [24,30].

Щоб вилікувати безплідність, дуже важливо швидко і правильно визначити її причину. Причиною безплідного шлюбу в 40–50 % є патологія

репродуктивної системи в одного з подружжя, в 25-30 % – у обох, 15-20 % випадків припадає на безплідність неясного ґенезу. У 50-82 % випадків у жінок має місце поєднана безплідність. При безплідності на першому місці серед жіночих факторів стоїть трубно-перитонеальний – 43 %, на другому – ендокринна безплідність – до 30 %, на третьому – ендометріоз – 25 % [64,68].

За класифікацією ВООЗ виділено 22 чинники жіночої та 16 – чоловічої безплідності. Багаторічні дослідження, що проводилися в Інституту педіатрії, акушерства і гінекології ім.акад.О.М.Лук'янової НАМН України, показали, що безплідність в більшості випадків пов'язана з перенесеними запальними захворюваннями геніталій, імунними та гормональними розладами [30,111].

Жіноча безплідність лікується консервативними та оперативними методами. До перших відносять: стимуляцію овуляції, заплановані зносини, лікування інфекцій, які передаються статевим шляхом (ІПСШ), гормональну терапію. До других: гістероскопію (видалення: поліпів, субмукозних вузлів, перетинки порожнини матки; роз'єднання внутрішньоматкових синехій), лапароскопію (всі види пластичних операцій на додатках матки, видалення та коагуляцію вогнищ ендометріозу, видалення невеликих субсерозних лейоміом), лапаротомну консервативну міомектомію при великих розмірах лейоміом [18,20].

Ефективність консервативного та оперативного лікування трубно-перитонеальної безплідності досягає 21-47 %, тому більшості пацієнток показано застосування програм допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) [41,68].

Найбільш ефективними сучасними методами лікування практично всіх видів жіночої і чоловічої безплідності на сьогодні є методи ДРТ [65,96].

Ефективність ДРТ становить:

• середня ефективність ДРТ на один цикл – 30-55 %;

• сприятливий перебіг вагітності після ДРТ – 77,4 %;

• у 21% жінок вагітність переривається до 18-20 тиж.

У країнах Європи і Північної Америки на 1 млн. населення припадає 1,5-2 млн. циклів ЗІВ, в той час як в Україні ця цифра становить всього 357 циклів. Ізраїль посідає перше місце в світі за кількістю проведених циклів ДРТ [97,98].

Відновлення репродуктивної функції у жінок, які страждають на безплідність, є актуальною медичною та соціальною проблемою, у вирішенні якої настання зачаття є лише першим кроком, за яким постають завдання забезпечення виношування і народження здорової дитини [105,160].

Наявність і ріст екстрагенітальної захворюваності у вагітних, які мали безплідність в анамнезі пояснюється тим, що це, в основному, жінки пізнього репродуктивного віку. Відомо, що до настання першої вагітності жінки, яким 35 років і більше, переносять п’ять або більше соматичних та інфекційно-запальних захворювань, враховуючи респіраторно-вірусні інфекції, запальні захворювання статевих органів. Одночасно приєднуються не менше двох-трьох хронічних соматичних захворювання, гормональна дисфункціональна патологія. Серед захворювань у цьому віці переважають судинні розлади, гіпертонічна хвороба, хронічний пієлонефрит, гастрит, коліт, ожиріння, а також безплідність, лейоміома матки, ендометріоз, хронічний метрит і т.д. Достатньо поширеними стають інфекції, які передаються статевим шляхом (хламідіоз, уреаплазмоз, гарднерельоз, геніальний герпес). Хронічні інфекції і соматичні захворювання, які існують тривалий час, здатні викликати: соматичні мутації клітин, пригнічення Т-клітинного імунітету, дефекти формування первинної імунної відповіді, зменшення фагоцитарної активності нейтрофілів і макрофагів. Повторні захворювання, тривале і часте застосування антибіотиків та інших медикаментів супроводжується порушенням дозрівання та проліферації Т-лімфоцитів, атрофією тімуса, гіпоплазією лімфоїдних органів, зменшенням продукції антитіл, інтерлейкінів та інтерферона, зниженням функції В-клетин. Як наслідок – високий ризик передчасних пологів, розвиток тяжкої прееклампсії, патологія фетоплацентарного комплексу, несвоєчасне злиття навколоплідних вод, ускладнення в пологах, дистрес плода [5,14,29].

У жінок з безпліддям ендокринного генезу в анамнезі найчастіше був склерополікістоз яєчників (СПКЯ) і, або у поєднанні з гіперпролактинемією. СПКЯ у 75 % супроводжується метаболічним синдромом, ожирінням, інсулінорезистентністю. Літературні дані свідчать, що метаболічний синдром збільшує ризик розвитку доброякісних захворювань молочних залоз з 27,3 % до 64,8 % [17,64].

Дані метааналізів показують, що інсулінорезистентність і діабет 2-го типу збільшують захворюваність раком і смертність від раку грудей у жінок. Відомо, що у 30 % в вагітних жінок з ендокринною безплідністю в анамнезі, була інсулінорезистентність і розвивався гестаційний діабет. Відповідно у них і диспластичні захворювання молочних залоз (ДЗМЗ) зустрічались частіше [32,310].

Вітчизняні та зарубіжні вчені повідомляють про збільшення в три рази ризиків розвитку раку молочної залози у жінок з ожирінням. Останнє зустрічається теж у 75 % жінок з СПКЯ. Дослідники звертають увагу на те, що хронічне в’ялопротікаюче запалення є ключовим супутником ожиріння, і розглядається як прямий зв’язок між ожирінням і раком (Colotta et al., 2009) – 40 % інвазивного раку грудей гіперекспресує фермент циклоксигеназу (ЦОГ). Тому вагітних із запальним і поєднаним безпліддям в анамнезі теж треба розглядати, як групу ризику по розвитку ДЗМЗ [286,314].

Незадовільний стан здоров’я вагітних жінок впливає на розвиток перинатальної патології та смертності. Наразі у кожної четвертої вагітної спостерігається анемія, яка веде до дистресу плода і залежить від якості й повноцінності харчування (що зумовлено передусім соціально-економічним становищем сімей) та є маркером соціально-економічного добробуту країни. За даними кореляційного аналізу виявлено зв’язок між частотою анемії вагітних і рівнями перинатальної та дитячої смертності. Надзвичайно серйозною проблемою на сьогодні в Україні є зростання майже у двічі захворюваності вагітних на цукровий діабет – від 0,3 на 100 вагітних у 2013 р. до 0,5 – у 2017 р.

Є негативна тенденція щодо частоти хвороб системи кровообігу – з 13,5 % у 2013 р. до 14 % у 2017 р. [22,33,63].

Загальновідомо, що будь-яка вагітність, навіть у здорової жінки, супроводжується значними гормональними перетвореннями. А вагітність, яка наступила після лікування безплідності, відрізняється великим відсотком акушерських і перинатальних ускладнень, зокрема: ранніми та пізніми викиднями, істміко-цервікальною недостатністю, передчасними пологами, багато- або маловоддям, передчасним розривом плодових оболонок, внутрішньоутробним інфікуванням плода, низькою плацентацією та передлежанням плаценти, плацентарною дисфункцією, затримкою внутрішньоутробного розвитку та дистресом плода, слабкістю пологової діяльності, які розвиваються у 21-55 % пацієнток [36,44].

Так на сьогоднішній день залишаються недостатньо вивченими питання: перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду та стану новонароджених у жінок з безплідністю трубно-перитонеального, ендокринного та поєднаного генезу, а також своєчасної діагностики та лікування невиношування вагітності у цієї категорії пацієнток [51,59].

Дослідники наголошують, що невиношування вагітності після лікування безплідності має місце у 55 % жінок, і показник не має тенденції до зниження, незважаючи на наявність численних методів діагностики та лікування. А однією із основних причин безплідності та невиношування вагітності є ІПСШ [60,67].

Так, останні десятиліття відмічається неухильне зростання частоти урогенітальних інфекцій, які відрізняються поліетіологічністю, нетиповою клінічною симптоматикою, формуванням хронічних форм захворювання [81,82].

Спектр збудників урогенітальних інфекцій надзвичайно великий - від специфічних патогенних мікроорганізмів TORCH-комплексу до умовно-патогенної флори. Досить розповсюдженими стають ІПСШ: гонорея, хламідіоз, уреаплазмоз, генітальний мікоплазмоз, гарднерельоз, трихомоніаз, герпес-

вірусна (HSV, CMV) та папіломовірусна (HPV) інфекція, кандидоз. У певних соціально-економічних групах поширеність ІПСШ може сягати 90 %. Саме ІПСШ і є причиною безплідності трубно-перитонеального ґенезу: гострих та хронічних сальпінгоофоритів, хронічних метритів; а потім і ранніх та пізніх викиднів, ускладнень післяабортного періоду. Не завжди існує прямий специфічний вплив інфекційних агентів на плід; часто попередня їх персистенція в ендометрії, що призводить до розвитку хронічного ендометриту, а також супутні ендокринопатії і аутоімунні порушення, ведуть до порушення розвитку ембріона/плода і до переривання вагітності [84,8].

Вчені довели, що одними з складних механізмів взаємовідносин плід-мати є імунологічні, які системою прямого та зворотного зв'язків забезпечують толерантність та запобігання відторгненню чужих для вагітної антигенів батька. В цьому аспекті важливого значення набуває визначення особливостей імунного статусу у таких вагітних пацієнток [4,13].

Вагомими причинами безплідності у жінок можна вважати: генетичні, ендокринні порушення, хронічні інфекції, проблеми гемостазу та ін. Останні роки велика увага дослідників спрямована на визначення ролі різних складових імунної системи в нормальному та патологічному перебігу вагітності. Часто це значення антифосфоліпідного синдрому, антитіл до β-хоріонічному гонадотропіну людини, тіреоїдних гормонів, генітальних та екстрагенітальних інфекцій, наявності у жінки загальних із чоловіком HLA . Між тим, важливою ланкою імунної відповіді є цитокінова, про- та протизапальні медіатори забезпечують кооперативну взаємодію імунокомпетентних клітин, а також їх зв'язок з ендокринною та нервовою системами. Порушення гомеостазу, в тому числі завдяки змін балансу активності CD4+-клітин - Т-лімфоцитів хелперів (Т-х), до яких відносяться субпопуляції Т-х1, Т-х2, Т-х17 і Т-регуляторні (Т-рег), впливає на фетоплацентарну дисфункцію та, відповідно, перинатальні ускладнення [86,89].

Важливим напрямком сучасних досліджень, в тому числі механізмів нормальної та ускладненої вагітності, є визначення особливостей імунного

статусу жінки, в тому числі ролі найбільш значущих антигенів, які експресують на мембранах імунокомпетентні клітини. На сьогодні метод проточної цитометрії є сучасною можливістю дослідити кількість цих лімфоцитів і маркерів їх активації, проліферації, міжклітинної кооперації та ін. [111,112].

При зміні гормонального фону і зниженні імунного захисту при вагітності в мікроекосистемі піхви складаються умови для кількісних та якісних мікробних відхилень і, чим значніші порушення гормональні та імунні, тим більш виражені порушення дисбіотичні. Хронічні інфекції, що існують тривалий час, здатні викликати соматичні мутації клітин, пригнічення Т-клітинної ланки імунітету, дефекти формування первинної імунної відповіді, зменшення фагоцитарної активності нейтрофілів і макрофагів [178,218].

Відомо, що в перші тижні вагітності при імплантації в децидуальній оболонці накопичуються CD3-56+NK-клітини, CD3+ Т-лімфоцити (Т-л) та CD14+ макрофаги (відповідно, 80 % та по 10 %), які забезпечують імунну відповідь жінки в напрямках розвитку Т-хелперів (Т-х) 1 або 2 типу з продукцією відповідних цитокінів [252,278].

Значення цитокінової ланки імунітету, в тому числі для нормального перебігу вагітності, безперечно; і на цей час визначено більш ніж 100 таких медіаторів, виявлені їх амінокислотна послідовність і клітини-продуценти. Цитокіни відіграють важливу роль в розвитку патології - регулюють розвиток місцевих захисних реакцій в тканинах з участю різних типів клітин крові, ендотелію, сполучної тканини та епітелію [312, 315].

Цитокіни макрофагів визначають тип імунної відповіді, впливаючи на диференціювання Т-х, ідентифікація субпопуляцій яких виявила, що Т-х 1 продукують IL-2, IFN-γ, IL-3, лейкотрієни, GM-CSF; Т-х 2 - IL-4, IL-10 та ін.; Т-х 3 або Т-регуляторні – IL-10, TGF-β [8, 278].

До важливих прозапальних цитокінів можна віднести фактор некрозу пухлин-α (TNF-α), який грає важливу роль в регуляції проліферації Т- і В-клітин, цитотоксичних лімфоцитів, фагоцитозу, індукує синтез IL-1β, IL-6, хемоатрактаназ, адгезивних молекул (ICAM-1, VCAM-1), активує синтез

фібробластів, колагену та коагуляцію, тобто опосередковано регулює цитокіновий каскад і є причиною запалення і місцевої деструктивної реакції [297,315].

Особливий інтерес серед чисельних цитокінів, які мають контрольно-регуляторні функції, викликають інтерферони, які здатні чинити пряму антипроліферативну і цитотоксичну дію; антагоністами IFN-γ, спроможними пригнічувати продукцію цього та інших прозапальних медіаторів, є IL-10 та IL-4 [4,279].

Т-х1 продукують прозапальні цитокіни - інтерферон гама (IFN-γ), який є маркером цієї субпопуляції Т-хелперних клітин, а також інтерлейкін 2 (IL-2), фактор некрозу пухлини альфа (ФНП-α). Т-х2 секретують IL-4 (маркер Т-х2 субпопуляції), IL-5, IL-10 та ін. [11,52].

CD4+Т-клітини – головні регулятори імунної відповіді та толерантності, тому їх важливість під час вагітності очевидна для взаємозв’язку плода і матері, особливу роль грають регуляторні Т-клітини, які обмежують прозапальні та кілерні Т-клітинні реакції [62,86].

На цей час відомо, що нормальний перебіг вагітності багато в чому визначається співвідношенням імуностимулюючих та імуносупресивних факторів в ендометрії та трофобласті, в регуляції цього балансу важливу роль грає цитокінова мережа. З ранніх термінів вагітності важливою є функція Т-рег, цитокінів, які визначаються і в децидуальній тканині, і в клітинах плаценти. Медіатори Т-х 2 блокують реакції клітинного імунітету, сприяють розвитку та інвазії трофобласту, а також стимулюють стероїдогенез. Разом з тим, на стан місцевого імунітету може впливати статевий контакт – сперма індукує викид ІЛ-10 та інгібує IFN-γ. Фактор некрозу пухлин – TNF-α як ініціатор продукції цитокінів запального каскаду здатний підвищувати також рівень експресії гена протизапального IL-10, який в нормі пригнічує продукцію TNF-α та інших прозапальних цитокінів. Гіперпродукція TNF-α може призводити до зростання кількості апоптотичних клітин трофобласта, так само як і стимулювати

екскрецію арахідонової кислоти і продукцію простогландинів міометрієм, що сприятиме ускладненню вагітності [299,315].

Таким чином, значущість цитокінів та їх балансу не викликає питань для прогнозу перебігу вагітності, і важливу роль грають CD3+CD4+-клітини – Т-хелпери 1 і 2 типів, а також Т-регуляторні (CD3+CD4+CD25+FoxP3+). Достовірна верифікація Т-хелперних клонів CD4+ можлива лише за допомогою комплексного вивчення спектра продукції відповідних цитокінів, особливостей поверхневого фенотипу та факторів транскрипції, однак найважливішими ознаками Т-х1, Т-х2 і Т-рег лімфоцитів є їх здатність продукувати, відповідно, IFN-γ, IL-4 та IL-10 [139,279].

Однією із основних причин безплідності та невиношування вагітності є ІПСШ та TORCH-комплекс.

TORCH – один із найвідоміших у медицині акронімів. Він об’єднує патогени, які при переважно асимптомному перебігу у вагітної можуть призводити до розвитку перинатальної інфекції плода. Остання може бути причиною внутрішньоутробної або постнатальної загибелі дитини, затримки розвитку, вроджених вад або відтермінованих порушень психомоторного розвитку [9,29].

Науковці довели, що саме TORCH-інфекції вагомо впливають на репродуктивну функцію чоловіків і жінок. Вони характеризується широкою розповсюдженістю, відсутністю чітко вираженої клінічної картини з переважанням латентних форм захворювання, які можуть переходити в гострі або підгострі форми на фоні імунодефіцитних станів, що викликані як фізіологічними(вагітність), так і патологічними причинами. Інфекція негативно впливає на імунологічний та гормональний гомеостаз. Як при первинному інфікуванні, так і при реактивації латентної інфекції під час вагітності може відбуватись внутрішньоутробне інфікування, яке приводить до переривання вагітності, формування вад розвитку плода, інвалідізації після народження, мертвонародження або ранньої неонатальної смерті дитини [104,107].

На сьогоднішній день встановлено, що віруси можуть передаватись плоду

декількома шляхами, але найбільше значення має трансплацентарний шлях передачі інфекції. На ранніх етапах вагітності, коли формується трофобласт і його клітини, що швидко діляться та мають високий рівень обмінних процесів, саме і є чудовим середовищем для реплікації вірусів. Очевидно, тому Європейським регіональним бюро Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) герпетична та цитомегаловірусна інфекції включені в групу хвороб, які визначають майбутнє інфекційної патології. Вірусна інфекція призводить до порушення системи імунітету і гемостазу, індукуючи процеси відторгнення плідного яйця. За фізіологічної вагітності клітини цитотрофобласта не експресують антиген головного комплексу гістосумісності і є імуноіндиферентними. Якщо ж на цих клітинах експресується вірус, то вони стають пусковим механізмом активації імунних клітин і мішенню для імунної агресії [109,153,312].

Вірусні (HSV 1\2, CMV) захворювання під час вагітності можуть призводити до: анембріонії, вагітності, що не розвивається, самовільного викидня, антенатальної загибелі плода, вад розвитку плода (сумісних і несумісних з життям), внутрішньоутробної інфекції, яка проявляється в постнатальному періоді. Важливе значення в характері порушень, викликаних вірусною інфекцією, має термін вагітності, в якому відбулось внутрішньоутробне інфікування. Чим меншим є термін вагітності, тим більше ймовірність зупинки розвитку плода і формування у нього вад розвитку. Інфікування плода в більш пізні терміни не призводить, як правило, до формування грубих вад розвитку, але може порушити функціональні механізми диференціювання клітин і тканин [132,156,311].

Для невиношування вагітності після лікування безплідності не є характерною моноінфекція, частіше виявляються мікробні асоціації, в тому числі, і TORCH-комплексу (бактеріально-вірусні, вірусно-протозойні, бактеріально-дріжджові); і часто така поєднана інфекція перебігає в субклінічній формі, що затруднює її виявлення [133,146,282].

Крім вірусної, в перериванні вагітності грає суттєву роль бактеріальна інфекція і бактеріально-вірусні асоціації; вони є одним із основних факторів звичного невиношування у вагітних із трубно-перитонеальною та поєднаною безплідністю в анамнезі[147,150,272].

Для ефективного використання мікробіологічних досліджень в акушерській практиці в першу чергу необхідно чітке уявлення про мікроекологію піхви в нормі, тобто про мікробіоценоз піхви [108,115,271].

Порушення рівноваги в мікроекосистемі піхви проявляються якісними і кількісними змінами мікрофлори, причому ці зміни, як правило, вторинні по відношенню до змін в макроорганізмі [158,159,161].

При зміні гормонального фону і зниженні імунного захисту при вагітності у жінок із безплідністю в анамнезі в мікроекосистемі піхви складаються умови для кількісних та якісних мікробних відхилень і, чим значніші порушення гормональні та імунні, тим більш виражені порушення дисбіотичні [163,170,268].

Все більшого значення у формуванні хронічної урогенітальної інфекції набувають і такі групи мікроорганізмів, як: умовно-патогенна мікрофлора та найпростіші[180,183,265].

Нові дослідження свідчать про те, що зміни в мікробній екосистемі нижніх статевих шляхів часто приводять до розвитку бактеріального вагінозу і аеробного вагініту, які також є факторами ризику спонтанних: абортів та передчасних пологів, внутрішньоамніотичної інфекції, післяпологового ендометриту і несприятливих перинатальних наслідків. При спорадичному перериванні така інфекція є провідною причиною втрат, особливо в II і III триместрах вагітності. Хоріонамніоніт, зазвичай, є результатом висхідної інфекції, що більш характерно для II триместру вагітності. Інфекція напряму уражає плід, що можливо за рахунок активації прозапальних цитокінів, які мають цитотоксичний ефект. Втрата вагітності проявляється гіпертермією, підвищеним рівнем простагландинів, передчасним розривом плідного міхура за

рахунок мікробних протеаз. Бактеріальний вагіноз знаходять у половини жінок зі звичним невиношуванням інфекційного генезу [198,199,262].

Інфікування стрептококом групи В часто пов’язано із затримкою росту плода; збудник періодично визначається у засівах із шийки матки у 15-40% вагітних. При інфікуванні можливий передчасний вилив навколоплодових вод, передчасні пологи, хоріонамніоніт, бактеріальний післяпологовий ендометрит. Захворювання новонароджених зустрічаються у 1-2 % інфікованих матерів. У новонародженого, особливо недоношеного, захворювання, викликані стрептококом групи В (пневмонія, менінгіт, сепсис), перебігають дуже тяжко [201,211,255].

Особливо звертають на себе увагу питання персистуючої інфекції при невиношуванні вагітності, яке досить часто зустрічається після лікування безплідності, та потребують подальшого всебічного вивчення. Персистенція патогенних і потенційно патогенних мікроорганізмів у піхви та ендометрії викликає морфофункціональні порушення репродуктивної системи з формуванням хронічного вогнища запалення. Частота морфологічно веріфікованого, безсимптомного запального процесу в ендометрії у пацієнток зі звичним невиношуванням складає 64%, незалежно від клінічної картини переривання вагітності [214,221,254].

Ймовірно, що мікроорганізми можуть бути тригером 1/3 передчасних пологів і передчасного розриву плідних оболонок при недоношеній вагітності. При цьому клінічний або субклінічний хоріонамніоніт присутній у 50 % передчасних пологів в терміні вагітності до 30 тижнів. Умовно-патогенні мікроорганізми, в тому числі уреаплазма уреалітікум і мікоплазми – це мікроорганізми, реалізація патогенних властивостей яких відбувається за певних умов: високому рівні бактеріальної заселеності та імуносупресії макроорганізму. Інфекційний процес може бути підтверджений наявністю активованих макрофагів і лейкоцитів з підвищеним рівнем прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП-а та інші) [223,229].

Хламідійна інфекція виявлена у 7,1-15,1 % жінок з невиношуванням

вагітності, які мали безплідність трубно-перитонеального генезу. В анамнезі таких жінок відмічається переривання вагітності з різними проявами інфекції: високою температурою, передчасним розривом плодових оболонок, ендометритом після викидня або передчасних пологів [250,253]. При спорадичному перериванні така інфекція є провідною причиною втрат, особливо в II і III триместрах вагітності. Хоріонамніоніт, зазвичай, є результатом висхідної інфекції, що більш характерно для II триместру вагітності. Інфекція напряму уражає плід, що можливо за рахунок активації прозапальних цитокінів, які мають цитотоксичний ефект. Втрата вагітності проявляється гіпертермією, підвищеним рівнем простагландинів, передчасним розривом плідного міхура за рахунок мікробних протеаз. Мікроорганізми також синтезують та звільнюють фосфоліпазу A_2, яка приймає участь в синтезі простагландинів, що викликають передчасне скорочення матки, наслідком чого є невиношування вагітності [239,243,249].

Розглянемо морфо-фунціональні зміни під час вагітності, яка настала після лікування ендокринної безплідності. Загальновідомо, що проблеми ендокринології вагітності в нормі і при патології упродовж багатьох років остаються актуальними, так як їх порушення пов’язані нерідко з тяжкими ускладненнями вагітності, безплідністю, звичним невиношуванням [19,21].

Серед розмаїття ендокринних порушень, які зустрічаються у вагітних, найбільше наукове і практичне значення мають синдроми: гіперпролактинемії (ГП) та гіперандрогенії (ГА) яєчникового та наднирникового генезу [28, 35,45].

Причиною останньої найчастіше бувають: синдром полікістозних яєчників (СПКЯ), ГП, рідше – некласична форма вродженої гіперплазії кори наднирників (ВДКН), акромегалія та інше. Зупинимось на особливостях вагітності на фоні ГА та ГП або їх поєднанні [69,71].

Загальновідомо, що найчастіше причиною ендокринної безплідності у жінок є СПКЯ. Це – дуже поширене ендокринне порушення серед жінок репродуктивного віку. Згідно з даними різних авторів, СПКЯ у загальній популяції спостерігається у 6-15 % жінок. За даними експертів ВООЗ у світовій

популяції зареєстровано понад 116 млн жінок із СПКЯ. В 30 % СПКЯ поєднується із ГП[71,72,73].

СПКЯ, як ендокринопатія, асоційована з ГА, ановуляторною безплідністю, метаболічними порушеннями, впливає на всі вікові періоди життя жінки від пубертату до менопаузи, залишаючись однією з найактуальніших проблем сучасної гінекології. У жінок з СПКЯ гормональні та обмінно-метаболічні порушення є досить вагомими. Серед них чільне місце посідають порушення центральної регуляції функції яєчників, ГА, гіпопрогестеронемія, інсулінорезистентність та дисліпідемія на тлі порушеної адреналової реакції на зміни. Саме СПКЯ є причиною понад половини випадків безплідності ендокринного ґенезу (50-75 %) і втрати вагітності у жінок із цією патологією є вищими за середньопопуляційні [77,79].

Патогенез СПКЯ складають три дисфункції: гормональний дисбаланс (підвищення показника співвідношення лютеїнізуючого гормона (ЛГ) до фолікулостимулюючого (ФСГ), зниження секреції ФСГ), інсулінорезистентність та гіперандрогенія (високий рівень тестостерону, знижений рівень глобуліна, що зв’язує статеві гормони (ГЗСГ)) [83,85].

Більшість провідних наукових гінекологічних товариств рекомендує дотримуватись Роттердамських критеріїв для діагностики СПКЯ. Робочою групою експертів Національного інституту здоров’я США (National Institute of Health, NIH), яка базувалась на методології даних доказової медицини (NIH Evidence- based Methodology Workshop) було рекомендовано виділяти 4 фенотипи СПКЯ(клінічні варіанти) [92,93].

Пов’язані з репродуктивною функцією і вагітністю ризики у пацієнток із СПКЯ включають гестаційний діабет, гіпертензію вагітних, прееклампсію, передчасні пологи й перинатальні ускладнення. Що стосується соматичних наслідків СПКЯ, то 80 % жінок із цим синдромом страждають на ожиріння або мають надмірну вагу, а також інсулінорезистентність із асоційованою компенсаторною гіперінсулінемією. Останні відіграють помітну роль у розвитку деяких фенотипових особливостей СПКЯ, а разом із дисфункцією β-

клітин збільшують ризик розвитку інших метаболічних відхилень, таких як: цукровий діабет 2-го типу, гіпертонії, дисліпідемії та серцево-судинних захворювань. Слід зазначити, що інсулінорезистентність та гіперінсулінемія є проявами метаболічної дисфункції, тому часто присутні й у більшості худорлявих жінок із СПКЯ [123,127] .

Жінки з СПКЯ являють собою групу ризику щодо розвитку несприятливих результатів вагітності. Ризик ускладненого перебігу вагітності є вищим у жінок із класичним фенотипом СПКЯ (гіперандрогенія+ановуляція+полікістозні яєчники, за УЗД) [129,145].

Ці порушення визначають стан плода: фетальну макросомію або затримку внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) та появу дистресу плода під час вагітності, які потребують дострокового оперативного розродження. З іншого боку, внутрішньоутробний вплив андрогенів на ембріон має довгострокові наслідки, особливо у плодів жіночої статі, в яких існує ймовірність порушення епігенетичних програм, що регулюють репродукцію та метаболізм. Саме тому діти, народжені від матерів із СПКЯ, мають вищий ризик захворюваності та смертності. Небажаним наслідком ГА під час вагітності можуть бути поведінкові та нейроендокринні прояви порушень статевої диференціації мозку в потомства жіночої статі [167,175,188].

Важливою є роль плаценти у функціонуванні біологічної системи "мати - плацента - плід", участь її в інтеграції обмінних процесів між організмами матері і плоду обумовлює неослабний інтерес до вивчення біохімії та гістохімії цього органу. Плацента забезпечує між організмом матері та плода все розмаїття обмінних процесів, що відбуваються через поверхню ворсинок хоріону [1,2].

Плацентарна дисфункція – патофізіологічний феномен, який складається з комплексу порушень трофічної, ендокринної та метаболічної функцій плаценти, які ведуть до її нездатності підтримувати адекватний, достатній обмін між організмами матері та плода . Дисфункція плаценти виступає однією з основних причин перинатальної захворюванності та смертності. Частота цієї патології при звичному невиношуванні коливається від 50,0 до 77,0 %, при

прееклампсії вона становить 30-35 %, при екстрагенітальній патології – 24-45 % [198].

Як відомо, основним гормоном необхідним для благоприємного настання, перебігу і завершення вагітності є прогестерон (ПГ). До 7 тижнів гестації основним джерелом ПГ є жовте тіло вагітності. В перші тижні вагітності рівень ПГ знаходиться на рівні II фази менструального циклу [305,306].

З 5-го по 7-й тиждень вагітності функція жовтого тіла знижується (перше зниження рівня ПГ). Плацента на цей час ще морфологічно і функціонально незріла, і не виробляє достатньої кількості ПГ, тому перші ознаки загрози переривання проявляються частіше всього саме в 5–7 тижнів. Друге більш виражене зниження рівня ПГ спостерігається у 8–9 тижнів, а при недостатності лютеїнової фази раніше цього терміну; необхідний для підтримки вагітності рівень ПГ плацента забезпечує в більш пізні терміни (10–12 тижнів) [40,307].

Вчені довели, що перехід продукції ПГ від жовтого тіла до плаценти відбувається в 7-9 тижнів вагітності і характеризується зниженням його продукції в ці терміни. Все це обумовлює більш виражений і тривалий спад рівня ПГ, саме тому переривання вагітності найбільш часто відбувається в 7-8 тижнів гестації. В ці терміни концентрація ПГ в тканинах міометрію в 3 рази вище, чим в плазмі крові матері. Після 10-го тижня рівень ПГ починає підвищуватися, гормон поступає в материнський кровотік. Внесок плода в синтез ПГ незначний. В децидуальній слизовій і оболонках плідного міхура також синтезується і метаболізується цей гормон. Найчастіше вагітність переривається при ендокринних формах невиношування в термінах від 7–9 до 12 тижнів [131,164].

Передача функції продукції ПГ від яєчника до плацентарних структур (синцитіотрофобласта) і характерні для неї падіння продукції ПГ називають «лютеоплацентарною зміною (зсувом)». Відомо, що вміст ПГ в плазмі крові у жінок з фізіологічною вагітністю в 2 рази вище, в тканинах матки в 200 раз вище, кількість рецепторів ПГ і естрадіолу (Е) в цитозольних и ядерних фракціях значно вище, чим при невиношувані [165,169,267].

При вагітності утворюється також велика кількість естрогенів, та після 5-7 тижнів вагітності, фактично більшість з них, продукується плацентою, а саме синцитіотрофобластом. Для синтезу естрогенів плацентою необхідно, щоб до неї із організму матері й плоду поступали попередники естрогенів. Естрогени продукуються плацентою за рахунок дуже могутньої Р-450 аромензимної системи [172, 177,266].

Якщо під час вагітності рівні естрона і естрадіола збільшується в сто разів, то рівень естріола – в тисячу [185,187,217].

Андрогени матері руйнуються здебільшого в плаценті, і до плода потрапляє лише невелика частина. Питання про те, чи впливає надлишок тестостерону, який має вагітна із СПКЯ, на плід і його подальше життя, поки що залишається відкритим, хоча ця проблема широко обговорюється в літературі [193,194,261].

Звертають на себе увагу вчених метаболічні порушення у жінок з ендокринною та поєднаною безплідністю, яке спричинене СПКЯ. Основним його проявом є метаболічний синдром [32,33,220].

Метаболічні розлади при СПКЯ мають складну природу. ГА зустрічається в 65-75 % пацієнток з СПКЯ та має місце в 3-х із 4-х фенотипів. ГА пов’язана з надмірною гландулярною (в яєчниках і наднирниках) і екстрагландулярною (в т.ч. у шкірі) продукцією андрогенів. Крім того, ключову роль у патогенезі синдрому відіграє інсулінорезистентність (ІР). ГА та ІР - дві ключові ланки патогенезу цього захворювання - утворюють патологічне «замкнене коло» [264,286]:

- високий рівень андрогенів сприяє формуванню абдомінального ожиріння та ІР;
- ІР призводить до компенсаторної гіперінсулінемії, що в свою чергу сприяє утворенню андрогенів в яєчниках та корі наднирників;
- гіперінсулінемія пригнічує утворення в печінці глобуліна, що зв’язує статеві гормони (ГЗСС), що сприяє підвищенню в плазмі вільних фракцій андрогенів (особливо тестостерону) [44,300].

Основною ознакою ІР, що розвивається, є абдомінальне ожиріння; при якому надлишок жирової тканини відкладається переважно в області живота і верхній частині тулуба. Особливо небезпечне внутрішнє абдомінальне ожиріння, коли жирова тканина накопичується навколо органів і заважає їх правильній роботі. Жирова тканина в області живота дуже активна. Із неї утворюється велика кількість біологічно активних речовин, які сприяють розвитку: атеросклерозу, онкологічних захворювань, артеріальної гіпертензії, захворювань суглобів, тромбозів, дисфункції яєчників [64,72].

На сьогоднішній день існують загальні критерії МС по багатьом міжнародних рекомендаціям. Так, згідно американського доказового клінічного керівництва Aduld Treatment Pannel (ATP), 2009 р. для жінок (повинна бути відповідність будь-яким 3-м з 5-ти наступних критеріїв):

1) збільшена окружність талії (залежить від країни походження та етнічної групи — в європейській популяції ≥ 80 см у жінок);

2) концентрація тригліцеридів > 1,7 ммоль/л (150 мг/дл) або лікування гіпертригліцеридемії;

3) концентрація ЛПВЩ < 1,3 ммоль/л (50 мг/дл) у жінок або лікування вказаного ліпідного порушення;

4) систолічний артеріальний тиск ≥ 130 мм рт. ст. або діастолічний ≥ 85 мм рт. ст., або лікування раніше діагностованої артеріальної гіпертензії;

5) концентрація глюкози у плазмі натще ≥ 5,6 ммоль/л (100 мг/дл) або фармакологічне лікування ЦД 2-го типу[85,93,119].

Доведено науковцями, що покращення обміну речовин у жінок з СПКЯ сприяє нормалізації менструальної функції, відновленню овуляції і підвищенню фертильності [94,128].

За даними серії досліджень, одним із факторів, що також сприяють виникненню метаболічних порушень, є дефіцит в організмі вітаміну Д . Вітамін Д впливає одразу на декілька ланок патогенезу СПКЯ [200,244,285]

Дефіцит вітаміну Д особливо часто відзначається у жінок, у яких СПКЯ поєднується з ожирінням та МС. Існує думка, що ожиріння може призводити до

зменшення рівня циркулюючого у крові вітаміну Д через затримку його у жировій тканині[244,295].

Нестача вітаміну D призводить до порушення кальцієвого обміну, атрезії фолікулів, зниження стероїд-зв'язувального білка та підвищення рівня андрогенів [232,288,295].

Питання про функціональний стан кори наднирникових залоз матері і плода під час вагітності має вагоме теоретичне і практичне значення, тому що глюкокортикоїди (ГК) визначають рівень адаптаційних реакцій, які розвиваються в обох організмах, та відіграють важливу роль в антенатальному розвитку плода [129,281,309].

Будучи підвищеним у вагітних жінок К, як основна складова частина системи адаптації в зв'язку зі стресовими реакціями організму у цей період. За даними літератури, під час нормально перебігаючої вагітності відбувається ріст всіх кортикостероїдів, а порушення синтезу цих гормонів може бути першим сигналом про наявність "страждання" плода чи важкої генетичної патології [135,179].

Таким чином, хронічний стрес, який продовжує діяти під час вагітності за рахунок підвищення вимог до організму жінки, може призводити до порушення у фетоплацентарному комплексі. Крім того, підвищення вмісту К може бути розцінено, як адаптативна реакція, спрямована на збереження синтезу естрогенів за умов їх дефіциту, що має місце у даного контингенту пацієнток, так як відома здатність К активувати 17-α-гідроксилазу плаценти, яка приймає участь у синтезі естрогенів [181,197,298].

Для фізіологічного перебігу вагітності характерний баланс позитивних і негативних ефектів дії К. У першому триместрі вагітності кортизол активує продукцію хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ), проявляє супресивний вплив на клітинний і гуморальний імунітет, стимулює рост та інвазію трофобласта. З іншого боку – обмежує функціонування цитокін-простагландинової системи, інгібує рост плаценти й зародка внаслідок активації інгібітора-1, а також індукція апоптозу. Отже, для підтримки

гомеостазу під час вагітності необхідною є саме адекватна продукція й концентрація К. Ураховуючи той факт, що концентрація К у міометрії зростає в дев'ять разів при підвищенні його концентрації в плазмі крові втричі, більшість ускладнень під час вагітності пов'язують з порушенням біосинтезу саме цього глюкокортикоїду [202,203,276].

Багато вчених вважають, що оцінку гемостазу обов'язково слід проводити на різних термінах вагітності, починаючи з моменту первинного обстеження [7,12,224].

Сьогодні особлива увага приділяється вивченню гіперкоагуляційних ускладнень при ожирінні[260]. Парадоксально, але при тому, що більшість відкриттів у гемостазіології пов'язані з акушерством, їх протягом тривалого часу в акушерстві ігнорували й впроваджували зі значним запізненням порівняно з іншими клінічними дисциплінами. При ожирінні та метаболічних порушеннях спостерігається гіперкоагуляція, знижується фібринолітична активність крові, що пов'язано з підвищенням тромбогенного потенціалу [25,26,191].

А от патологічна гіперкоагуляція посідає важливе місце не тільки в структурі тромбозів і тромбоемболічних ускладнень, але й у патогенезі низки захворювань та патологічних станів, до яких належать і акушерські ускладнення: звичне невиношування вагітності, прееклампсія, синдром затримки росту плода, HELLP-синдром тощо [53,88,118].

Також серед основних нейроендокринних порушень, які викликають безплідність і далі після лікування зустрічаються у вагітних, велике наукове й практичне значення має синдром гіперпролактинемії (ГП) [127,182].

Загальновідомо, що ГП – це стійке підвищення рівня пролактину в сироватці крові, найбільш характерним проявом якого є погіршення функції репродуктивної системи, а в тяжких випадках, при існуванні пролактин-секретуючих пухлин гіпофізу, призводить до неврологічних та нейроофтальмічних порушень. ГП – найпоширеніший гіпофізарний гормональний розлад, який у 25-30 % є причиною порушень менструальної та

генеративної функції, може бути причиною безплідності і в цілому негативно впливає на якість життя жінок. Частота цієї патології в популяції за даними різних авторів складає від 0,5 до 1,0 %. Крім того, майже у 20,0 % пацієнток з безплідністю спостерігається підвищений рівень пролактину (ПРЛ), а серед хворих з аменореєю ГП зустрічається у 25,0 % жінок [227,241].

Дослідники звертають увагу, що вагітні з ГП мають великий відсоток перинатальних ускладнень, а саме: загроза переривання вагітності у жінок з ГП відмічається у 48,4 % пацієнток і у 16,1 % закінчується викиднями [189,195].

У нормі ГП спостерігається у жінок під час вагітності. Лінійне зростання рівня ПРЛ під час вагітності пояснюється стимулюючою дією на гіпофіз естрогенів і ПГ, внаслідок чого відбувається гіперплазія і гіпертрофія лактотрофів. Основна функція цього гормону під час вагітності – сумісно з естрогенами, ПГ, плацентарним лактогеном (ПЛ) і К – стимулювати розвиток секреторного апарату молочної залози. Високі концентрації ПГ, естрогену і ПЛ в період гестації інгібують секрецію молока. Видалення джерела плацентарних стероїдів під час пологів веде до відновлення розмірів гіпофізу і, відповідно, падіння концентрації ПРЛ. Різке зниження рівня естрогену після пологів сприяє «розблокуванню» в молочних залозах рецепторів до ПРЛ. Накопичений під час вагітності гормон ініціює лактацію [204,206].

Протягом гестаційного періоду інтенсивний синтез ПРЛ здійснюється не тільки лактотрофами аденогіпофізу, але і децидуальною тканиною. Доведено, що ПРЛ, який міститься в навколоплідних водах, не пов'язаний з його надходженням з крові жінки. Концентрація гормону в амніотичній рідині в 5-10 разів перевищує його вміст в сироватці крові вагітної. ПРЛ, що синтезується децидуальною тканиною, ідентичний по своїх хімічних і імунологічних властивостях гіпофізарному, але на відміну від останнього не схильний до дії, що інгібує, так і його агоністів. Екстрагіпофізарний ПРЛ, мабуть, бере участь в осморегуляції амніотичної порожнини і спільно з децидуальним релаксином впливає на скоротливу активність матки в пологах. Поза вагітністю ПРЛ синтезується в ендометрії. Основною ізоформою гормону є глікований ПРЛ,

продукований, головним чином, у пізню лютеїнову фазу менструального циклу. Ймовірно, ПРЛ ендометрію відіграє імуномодулюючу роль в процесах імплантації [213,230].

Під час вагітності може спостерігатись збільшення розмірів пролактиноми менш, ніж у 3,0 % пацієнток із мікропролактиномами, але до 30 % жінок із макроаденомами. З іншого боку, під час вагітності відбувається фізіологічне збільшення секреції ПРЛ, тому немає ніякої кореляції між його концентраціями і збільшенням розміру пухлини [241,251].

Найбільш сприятливим фоном для зачаття є повна нормалізація рівня ПРЛ та зменшення розмірів пухлини менше за 10 мм.

В деяких випадках після вагітності спостерігається спонтанна ремісія захворювання. Поновлення лікування такі пацієнтки не потребують, однак подальше спостереження слід проводити впродовж щонайменше 5-ти років [242,269].

Отже, проаналізувавши етіопатогенетичні фактори безплідності: імунологічні, інфекційні, ендокринні та метаболічні порушення, бачимо їх значний вплив на перебіг вагітності та пологів у цих жінок. А беручи до уваги, що головними ускладненнями перебігу вагітності у жінок з безплідністю є невиношування, гіпертензивні та метаболічні розлади, ми намагались з’ясувати ті патофізіологічні чинники та механізми, які з ранніх етапів гестаційного процесу і до пологів визначають характер перебігу вагітності [292,308].

1.2. Медичні та соціально-психологічні особливості прегравідарної підготовки та ведення вагітності і пологів у жінок після лікування різних видів безплідності

Останнім часом в розвинених країнах світу імплементують в практику основні пункти антенатального менеджменту- комплексу заходів, які забезпечують організацію, інформаційну підтримку та практичне забезпечення

допологового нагляду за вагітними протягом всього гестаційного періоду та надання допомоги при найбільш частих акушерських ускладненнях[37,55,316].

В багатьох країнах світу прегравідарна підготовка жінок із безплідністю в анамнезі включає: модифікацію способу життя та зниження маси тіла при метаболічному синдромі, відмову від паління, прийом фолієвої кислоти та прогестеронову підтримку у II фазі циклу [63,205,302].

Доведено, що покращення обміну речовин сприяє нормалізації менструальної функції, відновленню овуляції і підвищенню фертильності; а під час вагітності профілактиці розвитку таких ускладнень, як гестаційний діабет та гіпертензивні розлади [227,237,301].

На сьогоднішній день перспективним напрямком в профілактиці і лікуванні симптомів СПКЯ, а також обумовленої цим синдромом безплідності, вважається застосування інозитолів. При цьому найбільш цікавим напрямком можна вважати включення цього мікронутрієнта в програму прегравідарної підготовки і підтримки вагітності у таких пацієнток [80,121].

D-хіроінозитол (ДХІ) та міоінозитол (МІ) – 2 з 9 ізомерів інозитолу, які входять в склад інозитолових фосфогліканів та являються медіаторами дії інсуліну [124,138].

Вчені довели, що в організмі людини більше 95% інозитолів знаходиться у формі МІ, який є депо інозитолів. Із МІ відбувається синтез інозитолових похідних, які беруть участь в сигнальних каскадах, в тому числі і ДХІ. Останній синтезується із МІ за допомогою спеціального ферменту епімерази і бере участь в передачі внутрішньоклітинного сигналу від рецептора інсуліну. Співвідношення МІ/ДХІ є тканинноспецифічним. В яєчниках (фолікулярній рідині) у здорових жінок воно складає 100:1, в той же час як у пацієнток з СПКЯ – 0,2-1. При цьому в репродуктивних органах, таких як яєчник, МІ регулює поглинання глюкози і бере участь в сигналізації ФСГ, в той же час як ДХІ відводиться участь в процесі інсулін-опосередкованого синтезу андрогенів. Важливою відмінністю ДХІ від МІ є те, що входячи до складу інозитолових фосфогліканів, він опосередковує дію інсуліну на клітини. [143,148].

МІ разом з іонами кальцію і магнію здійснює передачу сигналу від інсулінового рецептора в середину клітин різних тканин. Ці внутрішньоклітинні процеси приводять до підвищення експресії транспортера глюкози, ініціюють процеси адсорбції рецептора інсуліна, тим самим стимулюючи переробку вуглеводів і жирів для підтримки енергетичного метаболізму клітини і необхідні для зниження ризику інсулінорезистентності, діабету, надмірної ваги і ожиріння [149,157,280].

Обмін ДХІ і МІ порушується на фоні інсулінорезистентності, в т.ч. у пацієнток з СПКЯ. Описано комплекс взаємодії між порушеннями обміну ДХІ і МІ, СПКЯ, порушеннями овуляції, ожирінням, ассоційованими з багаточисельними порушеннями гормональної активності. Додатковий прийом ДХІ та МІ сприяють підвищенню чутливості клітин до інсуліну та нормалізації метаболізму андрогенів. Він сприяє підтримці нормального гормональному балансу у жінок, нормалізації овуляції і покращення стану статевих клітин [162,166,263].

Використання комбінації МІ+ДХІ дозволяє досягнути позитивної динаміки в зниженні надмірної ваги, нормалізації рівнів ліпідів, глюкози і інсуліна в крові, відновлення овуляторного менструального циклу, підвищення якості ооцитів, сприяє профілактиці гестаційного діабету у вагітних і макросомії у плода. ДХІ біль ефективний, чим МІ в зниженні ризику фолат-резистентних дефектів нервової трубки [168,176,258].

Також для лікування інсулінорезистентності жінкам з СПКЯ поряд з інозитолами в схеми прегравідарної підготовки призначають і метформін[208,209,257].

Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену, впливаючи на глікогенсинтетазу. Збільшує транспортну здібність усіх відомих типів мембранних переносників глюкози (GLUT) [235,236,256].

Незалежно від своєї дії на глікемію, метформін проявляє позитивний ефект на метаболізм ліпідів. Метформін знижує вміст загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності та тригліцеридів [238,245,248,270].

Також, жінкам, які мають безплідність в анамнезі на етапі прегравідарної підготовки, проводять санацію сечовивідних шляхів і/або інших вогнищ хронічної інфекції (антибактеріальна терапія, фітотерапія тощо). Обов'язковим є повне обстеження подружньої пари і при необхідності паралельне лікування статевого партнера[63,100,207,251,259].

Наявність екстрагенітальної захворюваності у вагітних, які мали безплідність в анамнезі пояснюється тим, що це, в основному, жінки пізнього репродуктивного віку. Відомо, що до настання першої вагітності жінки, яким 35 років і більше, переносять п'ять або більше соматичних та інфекційно-запальних захворювань, враховуючи респіраторно-вірусні інфекції, запальні захворювання статевих органів. Одночасно приєднуються не менше двох-трьох хронічних соматичних захворювання, гормональна дисфункціональна патологія. Серед захворювань у цьому віці переважають судинні розлади, гіпертонічна хвороба, хронічний пієлонефрит, гастрит, коліт, ожиріння [215, 220, 231,234].

Багато вчених вказують, що невиношування – це основний фактор погіршення результатів вагітності після лікування безплідності і/або використання ДРТ, а для зниження його частоти сприяють наступні фактори: відмова від перенесення кількох ембріонів при ДРТ; проведення профілактичної терапії прогестероном починаючи з перших днів вагітності і до кінця II триместру; обов'язкова вагінальна УЗ цервікометрія в динаміці вагітності [74,76,144,216].

По даним деяких досліджень вагітних із безплідністю в анамнезі доцільно обстежувати на збудники TORCH-групи та визначати в крові антитіла до вірусу простого герпесу і цитомегаловірусу, токсоплазми, хламідій (Ig G та Ig M) двічі з інтервалом у два тижні [273,274].

Отримані вченими дані свідчать про значні зміни мікробіоценозу пологових шляхів та сечі у вагітних, які мали безплідність в анамнезі. Тому призначення антибіотиків підбирається індивідуально з урахуванням мікробної чутливості і впливу на плід (тератогенний та інші). У схемах застосовуються

синбіотики – препарати, отримані в результаті раціональної комбінації пробіотиків – живих корисних бактерій та пребіотиків – препаратів немікробного походження. При необхідності курс антибіотикотерапії можна повторити через деякий час іншими препаратами після контролю засівів сечі та вагінальних виділень [192].

Також вагітним із безплідністю в минулому регулярно проводять санацію пологових шляхів. Особлива увага по санації піхви приділяється вагітним, у яких було накладено шов на шийці матки або стоїть акушерський песарій [212,283].

Проведені вченими в динаміці вагітності гормональні дослідження у цієї категорії пацієнток показали наступні результати: пік рівня ХГЛ відмічається в 10-11 тижнів вагітності; більш пізня поява піку ХГЛ у вагітних, які мали ендокринну та поєднану безплідність, вказувала на деяку гормональну недостатність трофобласту [66,184,196,277,].

Сучасні дослідження свідчать, що вагомим патогенетичним механізмом розвитку дисфункції плаценти є неповноцінність інвазії трофобласту, унаслідок чого розвиваються редукція матково-плацентарного кровообігу, гіпоплазія плаценти, локальні ішемічні зміни. Тому обов’язковим є призначення цій категорії пацієнток з перших днів вагітності препаратів прогестерону [212,226,283,296].

Загальновідомо, що вагітність з властивим їй фізіологічним імунодефіцитом чинить вкрай несприятливий – стимулюючий вплив на клінічний перебіг доброякісних і передракових патологічних процесів шийки матки, прискорюючи виникнення раку. Останнім часом відзначається тенденція до збільшення частоти передраку і раку шийки матки (РШМ) у жінок репродуктивного віку, яку пов’язують зі збільшенням кількості інфекцій, що передаються статевим шляхом. Обумовлено це передусім тим, що вже доведений безпосередній зв’язок розвитку раку шийки матки з персистенцією вірусу папіломи людини (ВПЛ) та ІПСШ в жіночому організмі [101,287].

На жаль, доведено, що зі збільшенням віку ймовірність самоелімінації вірусу знижується, відповідно, підвищується ризик розвитку передраку і РШМ, досягаючи піку у віці 45 років. Саме цим пояснюється те, що в багатьох країнах світу скринінгові програми включаються з 30-річного віку, а тактика ведення молодих пацієнток з ВПЛ-інфекцією значно більш бережна, ніж у старших жінок [56,57,99,102].

Присутність ко-інфекцій (хламідій, генітальних мікоплазм, гарднерел та інших) у піхві та шийці матки стимулює активність і персистенцію ВПЛ. Особливо це небезпечно у жінок , які мають запальний чинник безплідності в анамнезі [42,50].

Епідеміологія захворювань молочних залоз свідчить про те, що при погіршенні репродуктивного здоров’я, яке характеризується в наш час: зростом безплідності в популяції, зменшенням числа пологів, пізнім народженням першої дитини, вкороченням періоду грудного вигодовування, обумовлює зростання захворюваності на різні форми мастопатії [151,186].

Дані метааналізів показують, що інсулінорезистентність і діабет 2-го типу збільшують захворюваність раком і смертність від раку грудей у жінок . Відомо що, у 30 % в вагітних жінок з ендокринною і поєднаною неплідністю в анамнезі, була інсулінорезистентність і розвивався гестаційний діабет. Відповідно у них диспластичні захворювання молочних залоз (ДЗМЗ) зустрічались частіше [242,275,294,310].

Вітчизняні та зарубіжні вчені повідомляють про збільшення в три рази ризиків розвитку раку молочної залози у жінок з ожирінням. Останнє зустрічається, теж, у 75,0 % жінок з СПКЯ. Так, літературні дані свідчать, що метаболічний синдром збільшує ризик розвитку доброякісних захворювань молочних залоз з 27,3 % до 64,8 % [275].

Однією з важливих ланок нейроендокринної системи, яка значним чином впливає на репродуктивну функцію, є щитоподібна залоза (ЩЗ). Тиреоїдні гормони регулюють процеси розвитку, дозрівання, оновлення майже всіх тканин організму. Вони мають виключне значення для закладки і розвитку

головного мозку плода, формування інтелекту, росту, дозрівання скелета, статевої системи дитини, а також для становлення менструальної функції, фертильності [75,103].

Існує тісний взаємозв'язок репродуктивної і тиреоїдної систем. По-перше, вони мають спільні центральні механізми регуляції – тиреоліберин стимулює не лише секрецію тиреотропного гормона (ТТГ), а й пролактину. По-друге, існує структурна гомологія лютеїнізуючого (ЛГ), фолікулостимулюючого (ФСГ) гормонів, ХГЛ і ТТГ. Структурна α-одиниця спільна для всіх цих гормонів і лише β-субодиниця є специфічною для кожного з них. Крім того, естрогени є стимуляторами синтезу в печінці не тільки статевих стероїдзв'язуючих, а й тиреоїдзв'язуючих (ТЗГ) глобулінів. На клітинному рівні тиреоїдні гормони діють однонаправлено з ФСГ, стимулюючи функцію гранульозних клітин, секрецію естрадіолу, прогестерону, впливають на здатність ооцитів до запліднення, якість і життєздатність ембріонів. Відсутність підвищеного рівня загального тироксину (T_4) і тиреоїд зв'язуючого глобуліну (ТЗГ) є прогностичною ознакою переривання вагітності. Крім того, відмічена висока частота носійства антитіл до ЩЗ у жінок з низькою якістю ооцитів та ембріонів і невдалими спробами екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) [113,116,210].

Весь каскад процесів, необхідних для дозрівання фолікула, овуляції, запліднення, здійснення функції жовтого тіла, підготовки ендометрія до імплантації, інвазії бластоцисти, а також успішного пролонгування вагітності, залежить від збереження нейроендокринних шляхів регуляції в організмі жінки. Найменше порушення цих механізмів призводить до розладу функціонування всієї ендокринної системи [290,291].

Крім цього, функція ЩЗ тісно пов'язана з регуляторними механізмами репродуктивної системи, зокрема з тропними гормонами гіпофіза: ЛГ, ФСГ, пролактином, ТТГ, виділення яких залежить від роботи гіпоталамуса і кори головного мозку [103,210].

Естрогени є стимуляторами синтезу у печінці ТЗГ. Тому гіперестрогенемія як ендогенна (вагітність), так і екзогенна (естрогенвмісні

препарати, стимуляція яєчників) підвищують рівні не тільки статевих стероїдзв'язуючих глобулінів, але й ТЗГ [75,116].

Найбільш поширеними захворюваннями ЩЗ, що впливають на репродуктивну систему, є гіпотиреоз, аутоімунний тиреоїдит, гіпертиреоз [111].

Вагітність практично не впливає на рівень ТТГ в сироватці крові. Визначення ТТГ є діагностичним маркером наявності гіпер- або гіпотиреозу. ТТГ не проникає через плаценту, а T_3 і T_4 частково проникають. Легко долають плацентарний бар'єр йод та антитіла [103,290].

Первинний гіпотиреоз і його неадекватне лікування в анамнезі можуть викликати легку і помірну гіперпролактинемію шляхом підвищення синтезу гіпоталамічного тиреотропного гормона, який здатний стимулювати лактотрофи і викликати гіперплазію гіпофіза, імітуючи аденому. Саме тому жінки, які мають гіперпролактинемію у 30 % мають і гіпотиреоз[290].

Останніми роками зросла поширеність гіпотиреозу серед вагітних із безплідністю в анамнезі – до 15 % за рахунок субклінічних форм, тоді як поширеність маніфестного гіпотиреозу не змінюється і становить 2-2,5 %. При цьому частота гіперпролактинемії при маніфестному гіпотиреозі спостерігається у 35 % випадків, при субклінічному – у 22 % [291].

Жінки, які відносяться до групи ризику, підлягають скринінговому обстеженню (визначення рівнів ТТГ та T_4 вільного) та наявність антитіл до тиреопероксидази (АТПО). У нормі антитіла відсутні або їх концентрація дуже низька. Підвищення цих показників свідчить про аутоімунну природу гіпотиреозу [103].

Відомо, що маніфестний гіпотиреоз не тільки знижує фертильність жінки, а й негативно впливає на перебіг вагітності та здоров'я плода. Некомпенсований гіпотиреоз збільшує ризик його загибелі, передчасних пологів, прееклампсії та гестаційного діабету, а також справляє негативний вплив на психоневрологічний розвиток плода [75].

Так, наявність субклінічного гіпотиреозу може мати незворотні наслідки для розвитку плода і функцій його мозку. Відомо, що в перші 10-12 тижнів

вагітності ЩЗ плода тільки формується і його розвиток здійснюється за рахунок тиреоїдних гормонів матері. Якщо при гіпотиреозі не проводити замісну терапію тиреоїдними гормонами, то окрім патології самої вагітності, у дитини після народження можуть виявлятись вади розвитку і розумова відсталість (кретинізм). Навіть короткотривалий дефіцит гормонів ЩЗ у вагітних може призвести до незворотних уражень мозку дитини. Численні дослідження показали, що діти, народжені від матерів, які не проходили курс лікування субклінічного гіпотиреозу, мають гірші показники коефіцієнта інтелекту, виживання, оцінки за шкалою Апгар у порівнянні з дітьми, які отримували адекватні дози левотироксину [290].

Із настанням вагітності жінкам із безплідністю в анамнезі призначаються препарати йоду по 200-250 мкг. протягом всього гестаційного періоду. Позитивними ефектами поповнення дефіциту йоду є зменшення перинатальної смертності, збільшення окружності голівки новонароджених, а також підвищення IQ і зменшення проблем із читанням та сприйняттям прочитаного в майбутньому [49,291].

Відомо, що основними факторами ендокринної безплідності є: СПКЯ, ГП або їх поєднання (СПКЯ+ГП), що у популяції зустрічається у 30 % випадків. СПКЯ часто поєднується з ГП, ймовірно, за рахунок підвищеної ароматизації андрогенів в естрогени і стимуляції секреції пролактину, зазвичай без гіпофізарних порушень. Однак СПКЯ і пролактинома можуть співіснувати й потребують окремого лікування [72,73].

Питання про те, чи впливає надлишок тестостерону у жінок із СПКЯ в анамнезі на плід і його подальше життя, поки що залишається відкритим, хоча ця проблема широко обговорюється в літературі. Деякі дослідники вважають, що дексаметазон може знизити ту частину андрогенів, яка продукується наднирниками. Але при змішаній формі ГА призначений дексаметазон слід відмінити при визначенні плода чоловічої статі або при відсутності генетичних маркерів ВГКН плода [129].

На сьогодні тривале призначення кортикостероїдів у невеликих дозах у 1-й половині вагітності жінкам з ГА при СПКЯ не рекомендовано більшістю міжнародними рекомендаціями [17,72].

На сьогодні існує достатньо доказів того, що порушення Д-вітамінного статусу в організмі жінки призводить до порушень менструальної функції, статевого дозрівання, безплідності, передчасного виснаження яєчників, патології вагітності. Встановлено, що дефіцит вітаміну Д підвищує ризик виникнення системних інфекцій та погіршує імунну відповідь організму. Крім того, недостатність вітаміну Д знижує здатність макрофагів дозрівати, виробляти специфічні поверхневі антигени й фосфатазу (лізосомальну ферментну кислоту). Зменшується макрофагальне виділення цитокінів, хемокінів і H_2O_2, тобто порушується їхня антимікробна функція [48,295].

Міжнародні настанови рекомендують проводити профілактику преклампсії (ацетилсаліциловою кислотою 150мг. на добу, препаратами кальцію, омега-3,6,9 поліненасиченими жирними кислотами), особливо вагітним старшим 35 років після ДРТ, із багатоплідною вагітністю. Нормалізація ліпідного обміну досягається призначенням з другого триместру Омега-3,6,9 поліненасичених жирних кислот по 1000мг. на день [182,300].

Серед етіологічних чинників невиношування вагітності важливе значення має недостатність обтураційної функції шийки матки (НОФШМ), що найчастіше асоціюється з істміко-цервікальною недостатністю (ІЦН). Останню реєструють у 15-40 % жінок, які страждають на звичне невиношування [70,122].

Близько 30 % випадків передчасних пологів пов’язано саме з НОФШМ. Остання під час вагітності залишається однією з найбільш значущих проблем сучасного акушерства, оскільки призводить до екстремально ранніх передчасних пологів і народження немовлят з глибокою морфо-функціональною незрілістю [130,134].

Незалежно від причин, що призводять до обтураційної недостатності на сьогодні немає чітких і ранніх діагностичних критеріїв цього ускладнення вагітності. У жінок з ендокринною (із СПКЯ) або поєднаною (ендокринний та

трубно-перитонеальний чинники) безплідністю, частіше всього після стимуляції овуляції або в результаті ДРТ, спостерігається висока частота загрози переривання вагітності в різних термінах, обумовлена формуванням недостатності лютеїновоі фази циклу (НЛФ) у поєднанні з гіперандрогенією та розвитком функціональної істміко-цервікальної недостатності у кожної третьої вагітної [140,141].

Важливе значення в патогенезі передчасних пологів має функціональна недостатність шийки матки. НОФШМ проявляється, перш за все, неспроможністю циркулярної мускулатури ділянки внутрішнього вічка, що, в свою чергу, спричиняє розвиток недостатності перешийка й шийки матки. Вони втрачають можливість протистояти внутрішньоматковому тиску, який підвищується з терміном гестації, і утримувати плідне яйце, що прогресивно збільшується, в порожнині матки до своєчасних пологів [142,144].

Але НОФШМ, зокрема ІЦН як діагноз, далеко не завжди підтверджують під час подальшого обстеження після вагітності, що утруднює ідентифікацію причин невиношування й недоношування вагітності [154,219].

Сьогодні дослідники виділяють такі типи недостатності обтураційної функції шийки матки:

1) анатомічні (травматичні, органічні);
2) функціональні;
3) вроджені [240].

Анатомічна або травматична НОФШМ виникає внаслідок внутрішньоматкових маніпуляцій, супроводжуваних механічним розширенням цервікального каналу, а також патологічними пологами з глибокими розривами шийки [284,289].

Функціональна НОФШМ найчастіше є наслідком гормонального дисбалансу. За даними сучасних вітчизняних і зарубіжних авторів, при ГА будь-якого генезу, гіпофункції яєчників, НЛФ, метаболічному синдромі різноманітної етіології НОФШМ під час вагітності діагностовано у кожної третьої жінки [293].

Вроджена НОФШМ є здебільшого наслідком генітального інфантилізму або вад розвитку матки, хоча гіпоплазія матки досить часто зустрічається і у пацієнток із СПКЯ. Вчені підтверджують той факт, що частота загрози самовільного викидня є найбільшою, саме, у вагітних з гіпоплазією матки (74 %), а серед вагітних з НОФШМ вона зустрічається у 52 %. Деякі дослідники пов'язують звичне невиношування з вадами розвитку матки, зокрема з наявністю перетинки в її порожнині та з порушенням процесів утворення колагену в органі [219].

Існує гіпотеза, згідно з якою НОФШМ розглядають, як вагітність-індуковане передчасне дозрівання шийки матки на тлі підвищеної запальної відповіді з характерним підвищенням вмісту цитокінів, простогландинів та матрексних металопротеїназ [122].

Другі вчені вважають, що будь-які інфекційні захворювання сечостатевої системи, інфекції, що передаються статевим шляхом, TORCH-інфекції, запальні захворювання піхви й матки також можуть бути причиною втрати обтураційної спроможності шийки матки. Піхва та шийка матки являють собою першу лінію протиінфекційного захисту. Фактори місцевого імунітету обмежують розмноження мікроорганізмів та їх проникнення у верхні відділи статевого тракту. Отже, шийка матки є бар'єрним органом між стерильною порожниною матки та бактеріально забрудненою піхвою. Особливо це актуально у вагітних із трубно-перитонеальною і поєднаною безплідністю в анамнезі [70].

Згідно даних літератури, стандартні УЗ протоколи пренатального скринінгу (без ТВУЗД) протягом I та II триместру ідентифікують лише 55 % та 69 % випадків спонтанних передчасних пологів, відповідно [289].

Ще один цікавий аспект у невиношуванні вагітності мають жінки із безплідністю в анамнезі – це більш часта зустрічаємість генетичних тромбофілій, ніж у середньому в популяції. Найчастіше генетично обумовлена тромбофілія вперше проявляється під час вагітності. Пояснюється це появою третього кола кровообігу – плацентарного, що має свої специфічні особливості і дає додаткове навантаження на організм [7,12].

Наявність ожиріння під час вагітності асоційовано з розвитком серйозних ускладнень для матері і плода. Такі ускладнення найбільш характерні для жінок з абдомінальним типом ожиріння (вісцеральним), яке в більшості випадків поєднується з комплексом гормональних і метаболічних порушень і є самим неблагоприємним в клінічних и прогностичних аспектах. В наш час особлива увага приділяється вивченню тромбофілічних ускладнь при ожирінні. При ожирінні і наявності метаболічних порушень має місце гіперкоагуляція, знижується фібринолітична активність крові, що пов'язано з підвищенням тромбогенного потенціалу [17,59].

Тромбофілія – підвищена схильність до розвитку тромбів в кровеносних судинах внаслідок генетичних (30,0-50,0 % тромбозів) або набутих дефектів системи гемостазу. Тромбофілія не завжди приводить до тромбозу, але суттєво підвищує ризик його виникнення. Це – не хвороба, а патологічний стан, який приводить до неї [77].

Генетично детермінована або набута схильність може привести до розвитку венозної тромбоемболічної хвороби (ВТЕХ), а також (за думкою деяких експертів) артеріального тромбозу. Частота вродженої тромбофілії оцінюється на рівні 8,0 % в загальній популяції і в 30,0-50,0% випадків венозного тромбозу у віці < 50 років.

Класифікація тромбофілій за ступенем ризику:

1) легкі (низького ризику) – гетерозиготні форми мутації фактора V Лейдена і гена протромбіна 20210А, а також дефіцит протеїна С або протеїна S;

2) тяжкі (високого ризику) – гомозиготні форми вищевказаних мутацій, комбінація гетерозиготних форм цих 2-х мутацій, дефіцит антитромбіну, антифосфоліпідний синдром.

По даним деяких авторів для діагностики причин невиношування жінкам з історією безплідності та наступним невиношуванням рекомендується проводити молекулярно-генетичне дослідження на поліморфізм генів тромбофілії та АФС. При виявленні вроджених тромбофілій високого ризику

необхідно призначати ацетилсаліцилову кислоту та низькомолекулярні гепарини з перших тижнів вагітності [277].

Розглянемо особливості ведення вагітних, в яких однією із причин безплідності була гіперпролактинемія.

Пацієнтки з безплідністю, що мали ГП та СПКЯ у поєднанні з ГП (фунціональною або мікропролактиномою), які отримували на прегестаційному етапі для зниження рівня пролактину агоністи дофаміну, при настанні вагітності припиняють їх прийом. Так як ці препарати проникають через плацентарний бар'єр і можуть мати потенційні несприятливі наслідки для плода [71].

Для пацієнток із макроаденомами, особливо якщо пухлина була інвазивною або розташованою дуже близько до зорової хіазми, пропонується продовжити дофамінергічну терапію під час вагітності [241].

Вчені її рекомендують вимірювати сироватковий рівень пролактину під час вагітності, в цей період проводиться динамічний клінічний моніторинг із особливим акцентом на неврологічні та нейроофтальмологічні симптоми, такі як головний біль або зміни полів зору. При наявності пролактином - консультації ендокринолога та окуліста з проведенням комп'ютерної периметрії рекомендовано проводити 1 раз у кожному триместрі вагітності, а консультації нейрохірурга – за показаннями [251].

Проведення МРТ гіпофізу без гадолінію рекомендується під час вагітності тільки у хворих із клінічними ознаками росту пухлини [71].

На сьогодні не слід недооцінювати роль стресу у порушенні репродуктивної системи, та у виникненні проблем з ефективним зачаттям та його негативний вплив на подальшу динаміку лікування у випадках встановлення діагнозу безплідності. У жінок з невиношуванням вагітності, а також вагітних, які перенесли безплідність в анамнезі, наявні спільні риси – прихована тривога і напруження, посилені соматичними фіксаціями, помірно збільшені показники ситуативної та особистістної тривожності; у них частіше виявляються ознаки депресивних, іпохондричних та астенічних рис. Легка

ступінь депресії спостерігається у всіх пацієнток з безплідністю в анамнезі, а у випадку переривання вагітності психоемоційний стан характеризується ще й високим рівнем тривоги. Важливим є те, що безплідність не тільки впливає на емоційний стан пацієнтки, але і вносить елемент стресу у відносини між партнерами [6,10].

Емоційний стан матері під час вагітності значно впливає не тільки на перебіг вагітності та пологів, а й на подальше ставлення до дитини і себе, формує материнську поведінку [16,27].

Під час вагітності жінок, які мали безплідність в анамнезі, спостерігається високий відсоток з підвищеною тривожністю, емоційною нестабільністю, підозрілістю. Тривожність, яку відмічають самі вагітні, є головним фактором, що відрізняє жінок з нормальною фізіологічною вагітністю та ускладненою [38,39].

Багато жінок, які мали в минулому безплідність, під час вагітності відчувають «сенсорний голод», він викликає підвищену дратівливість, яка доходить до агресії по відношенню до свого чоловіка або до інших оточуючих людей. І незважаючи на те, що зовнішні стрес-чинники безпосередньо не впливають на майбутню дитину, вагітна жінка, пропускаючи їх через себе, допускає тією чи іншою мірою їх вплив на плід. Такий вплив здатний посилити психотравмуючий вплив певних фізіологічних негативних симптомів на психіку плода під час вагітності . Певні психологічні розлади (значні коливання настрою, схильність до занепокоєння, тривожність, надчутливість до стресогенних ситуацій, нервозність, психосоматичні та особистісні розлади, негативне ставлення до сексуальності, закритість у сприйнятті нового досвіду) значно погіршують і перебіг вагітності, та є додатковим чинником її патології [43,46].

Підвищена тривожність, депресія є поширеними, але часто нерозпізнаними станами, які ведуть до негативних наслідків для здоров’я жінки та плоду. У контексті зв’язку з акушерською патологією, тривожні стани у вагітних теж становлять інтерес, насамперед ті, що досягають рівня

психопатологічних розладів. Якщо рівень тривожності постійно невизначено підвищується, то це може привести до негативних наслідків, в тому числі і до переривання вагітності. Психологічний стан має провідне значення й у виношуванні вагітності. Деякі дослідники зазначають, що неможливо пояснити передчасні пологи тільки фізіологічними й хімічними змінами під час вагітності [47,90].

У вагітних з обтяженим акушерським анамнезом, плодовими втратами у II триместрі встановлено посилення проявів загрози переривання вагітності, які пов'язують саме з високим рівнем тривожності та субдепресивними змінами . Тому, наявність в анамнезі перинатальних втрат є чинником ризику не тільки в аспекті фізичного здоров'я та якості виношування наступних вагітностей, але й в аспекті психічного здоров'я як матері, так і наступних народжених дітей [91,106].

Результати огляду літератури свідчать про суттєвий зв'язок між материнською тривогою і передчасними пологами. На зростання частоти передчасних пологів, а відповідно і пізнього початку грудного вигодовування впливає також депресія під час вагітності [3,155,171].

Крім того, підвищений рівень тривоги впливає і на соматичний стан вагітної, яка мала безплідність в минулому, що може стати причиною розвитку психосоматичного захворювання. І що важливо – за тривогою часто прихована депресія [222,303].

Дослідники вважають, що визначення оцінки якості життя допомагає встановити об'єктивний стан фізичної, соціальної та психоемоційної сфер життєдіяльності конкретної пацієнтки, виявити проблемні аспекти та вжити заходів щодо запобігання їх негативному впливу на виношування та пологи. На сучасному етапі розвитку медицини показники якості життя є одними з ключових критеріїв, що відображають стан здоров'я в сенсі потенційних ризиків [15,190].

Якість життя, що визначається здоров'ям пацієнтки, дає змогу диференційовано встановити вплив хвороби і лікування на стан людини.

Оцінка самою вагітною показників якості життя надає надійну інформацію, що суттєво доповнює картину захворювання [233].

Отже, дослідження конституціональних, індивідуальних та особистісних рис вагітних, а також урахування ролі психосоматичного компоненту дасть можливість розширити діапазон значущих досліджень, не збільшуючи матеріальні збитки системи охорони здоров'я. Одним з важливих моментів у роботі з вагітними є комплексний підхід в оцінці її стану . Тому важливого значення набуває володіння допоміжними діагностичними методами, які не потребують клінічної кваліфікації лікарів на рівні лікарів спеціалізованої ланки. Психодіагностичні методики допоможуть лікарям акушерам-гінекологам, сімейним лікарям та лікарям-психотерапевтам отримати більш детальне уявлення про психосоматичний стан жінки, яка мала безплідність в анамнезі, її стиль переживання і ставлення до вагітності та материнства, і за потреби, своєчасно надати жінці кваліфіковану психологічну допомогу [10,73].

Питання про розродження вирішується індивідуально, але у більшості пацієнток у зв'язку з безплідністю і невиношуванням в анамнезі, гестаційною гіпертензією і прееклампсією, яка рано приєднується, затримкою росту плода на фоні плацентарної дисфункції, розродження проводять шляхом операції кесаревого розтину [61,129].

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. Подальше вивчення гестаційних порушень з використанням сучасних клініко- лабораторних, інструментальних досліджень дозволить не тільки прояснити їх патогенетичні механізми, але й обґрунтувати і запропонувати шляхи впливу з метою відновлення репродуктивного здоров'я, профілактики вказаних ускладнень, покращення якості життя жінок із тривалою історією безплідності та прегравідарної підготовки [40].

Також важливим чинником досягнення позитивних результатів, щодо вирішення проблеми репродукції і збереження здорового потомства, є

удосконалення методів організації лікувального процесу та вивчення епідеміології безплідності і подальшої вагітності після неї. Відтак існує нагальна потреба у розробці спеціального комплексу медичних заходів, спрямованих на поліпшення перинатальних наслідків вагітності саме у цього контингенту жінок[41].

Список публікацій у періодичних фахових виданнях, затверджених ДАК України, у яких надрукований зміст розділу:

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; 6 (92):29-32.

2. Туманова ЛЄ, Коломієць ОВ. Сучасний погляд на ендокринну функцію плаценти (огляд літератури). Перинатология и педиатрия. 2016;4(68):33-6.

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)

4. Лекція у збірник: «Особливості перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду у жінок з безплідністю в анамнезі». Коломієць О.В. (українською, російською мовами). 2020: 419 с.

5. 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.

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика обстежених вагітних

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

На І етапі було проведено ретроспективний клініко-статистичний аналіз перебігу вагітностей у 360 жінок з безплідністю в анамнезі (дані архівів за 10 років: ДУ ІПАГ ім. акад. О.М.Лук'янової і репродуктивної клініки «Надія» з 2008 до 2018 рр.).

В основі розподілу вагітних на групи лежав чинник та спосіб запліднення: 1 група – вагітні, які мали в анамнезі ендокринну безплідність: 1а – 50 пацієнток після ЗІВ, 1б – 50 пацієнток, які завагітніли самостійно після консервативного та хірургічного лікування неплідності, але без ЗІВ; 2 група – вагітні, які мали в анамнезі безплідність трубно-перитонеального ґенезу: 2а – 100 пацієнток після ЗІВ, 2б – 100 пацієнток, які завагітніли самостійно після консервативного та хірургічного лікування безплідності, але без ЗІВ; 3 група – вагітні, які мали в анамнезі поєднану безплідність, трубно-перитонеального ґенезу з ендокринним, 3а – 30 пацієнток після ЗІВ, 3б – 30 пацієнток, які завагітніли самостійно після консервативного та хірургічного лікування безплідності.

Відбір пацієнток у 1 групу з ендокринною безплідністю в анамнезі – включав вагітних із: синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ),

гіперпролактинемією (ГП) та їх поєднанням. До 2 групи із трубно-перитонеальним генезом безплідності увійшли вагітні, які мали в анамнезі: позаматкову вагітність, сактосальпінгс, хронічний рецидивуючий сальпінгоофорит, хронічний метрит. До 3 групи увійшли пацієнтки, які мали в анамнезі поєднання гормонального (СПКЯ та ГП) та трубно-перитонеального факторів безплідності перед цією вагітністю.

Аналізуючи віковий розподіл вагітних по групам (табл. 2.1) бачимо, що у віці до 30 років питома вага жінок після консервативного лікування ендокринної безплідності сягає 10(20,0 %), жінок з безплідністю трубно-перитонеального ґенезу – 25(25,0 %), з поєднаною безплідністю–3(10,0%) ($p<0,05$), у віці 31-40 років співвідношення пацієнток, які лікували безплідність шляхом ЗІВ і без нього було 50 % на 50 %, ($p<0,05$). Після 41 року питома вага пацієнток з різними формами безплідності та ЗІВ відповідно дорівнюють 10(20,0 %), 20(20,0 %) та 7(23,3 %), ($p<0,05$).

Таблиця 2.1

Розподіл вагітних залежно від способу запліднення та віком, n (%)

Вік (роки)	Група обстежених жінок					
	1		2		3	
	1а n=50	1б n= 50	2а n= 100	2б n= 100	3а n= 30	3б n= 30
21-30	5(10) ^{0}	10(20) $^{\Delta}$	10(10) ^{0}	25(25) $^{\Delta}$	1(3,3)	3(10)
31-40	35(70)	35(70)	70(70)	70(70)	22(73,4)	24(80)
41 і >	10(20) ^{0}	5(10)	20(20) ^{0}	5(5)	7(23,3) ^{0}	3(10)

Примітки:

1. * - різниця достовірна відносно 2 групи; ($p<0,05$).
2. $^{\Delta}$ - різниця достовірна відносно 3 групи; ($p<0,05$).
3. ^{0} - різниця достовірна між підгрупами а і б;($p<0,05$).

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.

Нами було проаналізовано розповсюдженість у цих жінок хронічної гінекологічної патології (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Гінекологічний анамнез у вагітних по групах, абс. ч. /(%)

Гінекологічна патологія	Група обстежених жінок					
	1		2		3	
	1а n=50	1б n= 50	2а n= 100	2б n= 100	3а n= 30	3б n= 30
Позаматкові вагітності	1(2)* $^{\Delta}$	0(0)* $^{\Delta}$	95(95) ^{0}	60(60)	25(83,3)^{0}	20(66,6)
Мед. аборти	2(4)	3(6)	10(10)	15(15)	7(23,3)	5(16,6)
Самовільні викидні	10(20) $^{\Delta}$	7(14)	20(20) $^{\Delta}$	15(15)	10(33,3)^{0}	7(23,3)
Лейоміома матки	2(4)* $^{\Delta}$	3(6)* $^{\Delta}$	15(15) $^{\Delta}$	20(20) $^{\Delta}$	10(33,3)	10(33,3)
Ендометріоз	5(10)*	3(6)* $^{\Delta}$	20(20)	15(20)	5(16,6)	5(16,6)
Гінекологічні операції	40(80)*$^{\Delta 0}$	20(40)	99(99) ^{0}	60(60) $^{\Delta}$	30(100)^{0}	25(83,3)
Гіпоплазія матки, аномалії розвитку матки	10(20)*	10(20)*	2(2) $^{\Delta}$	2(2) $^{\Delta}$	7(23,3)	5(16,6)
Хрон.сальпінгооф.	0(0)	0(0)	95(95)	90(90)	29(96,7)	28(93,3)
Хрон. метрит	0(0)	0(0)	60(60) $^{\Delta 0}$	40(40) $^{\Delta}$	25(83,3)	23(76,7)
СПКЯ	40(80)	35(70)	0(0)	0(0)	20(66,6)^{0}	23(76,7)
Гіперпролактинемія	10(20)	15(30)	0(0)	0(0)	5(16,6) ^{0}	10(33,3)
ІПСШ	10(20)*$^{\Delta}$	15(30)*$^{\Delta}$	100(100)	100(100)	30(100)	30(100)
Ектопія цил. епіт. шийки матки	15(30)	20(40)	5(5)	10(10)	7(23,3)	5(16,6)

Примітки:

1. * - різниця достовірна відносно 2 групи; ($p<0,05$).
2. $^{\Delta}$ - різниця достовірна відносно 3 групи; ($p<0,05$).
3. ^{0} - різниця достовірна між підгрупами а і б; ($p<0,05$).

Як видно з таблиці 2.2, різноманітні гінекологічні захворювання досить часто зустрічалися у жінок усіх груп, але переважали все-таки пацієнтки, що вичерпали можливості консервативного та хірургічного лікування неплідності 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 2а та 3а груп 95(95,0 %) і 25(83,3 %), 2б і 3б груп – 60(60,0 %) і 20(66,6 %),(p<0,05). В той час, як пацієнтки з ендокринною безплідністю в анамнезі мали поодинокі трубні вагітності(див. табл. 2.2).

Цікаво, що наявність лейоміоми та ендометріозу матки більше мало місце у пацієнток із трубно-перитонеальною та поєднаною безплідністю: в 2а гр. – 15-20(15,0-20,0 %), 2б гр. – 20-15 (20,0-15,0 %), в 3а гр. та 3б лейоміома матки була однаково 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: 1а гр. – 2-5(4-10,0 %); 1б гр. – по 3(6,0 %),(p<0,05) (див. табл. 2.2).

Частота СПКЯ досягала 40(80,0 %) – в 1а гр. і 35(70,0 %)– в 1б гр. та 20 (66,6 %) – 3а гр. і 23(76,7 %) – 3б гр., (p<0,05). Гіперпролактинемію мали пацієнтки 1а гр. – 10(20,0) %, а 1б гр. – 15(30,0 %); в 3а гр. –5(16,6 %) , 3б гр. – 10(33,3 %), (p<0,05). Гіпоплазію матки частіше мали жінки з СПКЯ, тобто показники 1 та 3 груп були значно вищі за 2 групу, так показники: в 1а гр. і в 1б гр. – по 10(20,0 %), в 3а гр. – 7(23,3 %) , 3б гр. – 5(16,6 %), тоді як: в 2а гр. і в 2б гр. по 2(2,0 %), (p<0,05).

Найчастіше самовільні викидні в анамнезі мали пацієнтки із поєднаною безплідністю в анамнезі в 3а гр. – 10(33,3 %), 3б гр. – 7(23,3 %), тоді як жінки в 1а гр. –10(20,0 %) і в 1б гр. – 7(14,0 %), в 2а гр. – 20(20,0 %), 2б гр. – 15(15,0 %), (p<0,05).

Пацієнтки всіх трьох груп мали в анамнезі інфекції, що передаються статевим шляхом, але більше їх було у 2 та 3 групах, ніж у 1. Так, в 2а гр. і в 2б

гр. – у 100(100,0 %), в 3а гр. і 3б гр. – у 30(100,0 %), тоді як: в 1а гр. – у 10(20,0 %), а в 1б гр. – у 15(30,0 %),(p<0,05) .

Патологія шийки матки частіше зустрічалась у вагітних 2 та 3 груп, ніж у 2-й. Дисгормональні ектопії циліндричного епітелію шийки зустрічались у: 1-й гр. – у 15(30,0 %) і в 1б гр. – у 20(40,0 %), в 3а гр. – 7(23,3 %) і 3б гр. – у 5(16,6 %), тоді як: в 2а гр. – 5(5 %), а в 2б гр. – 10(10,0 %), (p<0,05).

На II етапі ми провели клініко-лабораторне обстеження 160 вагітних з різними видами безплідності в анамнезі, вивчили стан їх соматичного здоров'я, молочних залоз та деякі гестаційні ускладнення: 1 група – 50 вагітних, які мали в анамнезі ендокринну безплідність, 2 група – 50 вагітних, які мали в анамнезі безплідність трубно-перитонеального ґенезу, 3 група – 30 вагітних, які мали в анамнезі поєднану безплідність: трубно-перитонеального ґенезу з ендокринним, контрольна група (4) – 30 здорових вагітних, які не мали безплідності в анамнезі.

Дослідивши віковий розподіл вагітних по групах (1–3) треба відмітити, що переважають вікові вагітні – у віці від 30 років і старше. Так, у групі вагітних з ендокринною безплідністю в анамнезі – 45(90,0 %), у групі з трубно-перитонеальною безплідністю – 40(80,0 %) вікових жінок, та при поєднанні цих двох факторів безплідності в анамнезі – 29(96,7 %). Серед вагітних, які не мали проблем із безплідністю, навпаки переважали молоді жінки до 30 років – 23(76,7 %), (p<0,05).

Вагітність настала у пацієнток з безплідністю, як після консервативних і оперативних методик лікування, так і після застосування програм ЗІВ. Жінки, які завагітніли після консервативного та оперативного лікування безплідності склали: у групі 1 – 25(50,0 %), у групі 2 – 18(36,0 %), у групі 3–6(20,0 %), (p<0,05). Вагітність настала після застосування ЗІВ за групами: у групі 1 – у 25(50,0 %), у групі 2 –32 (64,0 %), у групі 3 – у 24(80,0 %),(p<0,05).

Найбільш висока частота загрозливих ранніх і пізніх викиднів і передчасних пологів в анамнезі відзначалася в групах 1 і 3: у I триместрі показник загрозливого раннього викидня у 3 групі досягав 27(90,0 %), (p<0,05).

Так у 3(6,0 %) жінок в групі 1, у 2(4,0 %) у групі 2 і у 3(6,0 %) в групі 3 вагітність закінчилася ранніми мимовільними викиднями, тоді як в контрольній групі 4 цей показник склав –1(3,3 %), ($p<0,05$). Пізні викидні в анамнезі були у 3(6,0 %) жінок в групах 1 і 3, у 2(4,0 %) у групі 2, а в 4 групі не було, ($p<0,05$). Найбільш частою причиною пізніх викидів до 15(30,0 %) був розвиток істміко-цервікальної недостатності у пацієнток 1 і 3 груп, що мали гіперандрогенію, ($p<0,05$).

На ІІІ етапі пацієнтки були поділені на дві групи в залежності від того, яку лікувальну схему під час вагітності чи для прегравідароної підготовки, вони отримували.

Групу (порівняння) склали 52 жінки із поєднаною безплідністю в анамнезі, які отримували базову прегравідарну підготовку та базову схему профілактики гестаційних ускладнень.

Основну групу – 50 пацієнток із поєднаною безплідністю, які отримували для підготовки до вагітності розроблену нами схему в поєднанні з дієтою та в подальшому під час вагітності удосконалену нами схему профілактики гестаційних ускладнень.

Обидві групи були співставні за віком, наявності поєднаної безплідності в анамнезі.

2.2. 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». На проведення досліджень отримано інформовані згоди жінок.

1. Анкето-опитувальні шкали для оцінки психоемоційного стану та якості життя

З метою об'єктивного дослідження психоемоційного стану вагітних, які мали безплідність в анамнезі, було використано: шкалу психоемоційного стресу Л.Рідера, колірний тест Люшера. Отримані дані заносилися в стандартний реєстраційний бланк, в якому зазначалися також відомості про обстежувану.

а) Для визначення рівня психосоціального стресу застосовували метод самооцінки рівня стресу **тест Л. Рідера**. Для 7 тверджень, які будуть були запропоновані, варіанти відповідей були такі: 1) ТАК, згоден, 2) Може бути згоден, 3) Може бути не згоден, 4) НІ, не згоден.

У тесті були наступні твердження: 1. Можливо, я нервова людина. 2. Я дуже турбуюся про мою роботу (навчання). 3. Я часто відчуваю нервове перенапруження. 4. Моя щоденна робота (навчання) викликає у мене сильну напругу. 5. Я часто відчуваю нервову напругу при спілкуванні з людьми. 6. Я відчуваю себе абсолютно знесиленим фізично і розумово в кінці робочого дня. 7. У моїй родині часті збуджені (конфліктні) стосунки.

На які були наступні відповіді: так, згоден; може бути згоден; може бути не згоден; ні, не згоден.

При обробці даних, отримуваних за допомогою шкали Л. Рідера, підраховується сума балів за всіма 7 пунктами, яка потім ділиться на 7. Далі отриманий бал віднімається з 4. В результаті виходить показник стресу за шкалою психосоціального стресу Л. Рідера, який може варіювати від 0 до 3 балів.

Залежно від отриманого бала психосоціального стресу кожного випробовуваного можна віднести до групи з високим, середнім або низьким рівнем психосоціального стресу.

Були наступні норми рівнів психосоціального стресу, середній бал у жінок: 1-1,86- високий; 1,87-2,84-середній; 2,85-4 – низький.

б) **Колірний тест Люшера** заснований на припущенні про те, що вибір кольору нерідко відображає спрямованість людини на певну діяльність, настрій, функціональний стан і найстійкіші риси особистості. Колірна діагностика дозволяє виміряти психофізіологічний стан людини, його стійкість до стресу, активність і комунікативні здібності. Тест Люшера дозволяє визначити причини психологічного стресу, який може привести до появи фізіологічних симптомів.

Результати колірної діагностики Люшера дозволяють зробити індивідуальну оцінку і дати професійні рекомендації про те, як можна уникнути психологічного стресу і фізіологічних симптомів, до яких він приводить.

Тест Люшера проводився за повним варіантом («клінічний колірний тест»), який найбільше розкриває особистість і складається з 7 колірних таблиць («сірого кольору», «8-ми кольорів», «4-х основних кольорів», «синього кольору», «зеленого кольору», «червоного кольору», «жовтого кольору»). Сама процедура тестування полягає в упорядкуванні кольорів за ступенем їх суб'єктивної приємності. Тестування проводиться при природному освітленні, проте неприпустимо вплив на таблицю кольорів прямого сонячного світла. Інструкція передбачає прохання відвернутися від асоціацій, пов'язаних з модою, традиціями, загальноприйнятими смаками і постаратися вибирати кольори, виходячи тільки зі свого особистого ставлення [58].

Кожен з восьми кольорів тесту ретельно підбирався за своїм спеціальним психологічним і фізіологічним значенням - своєю структурою - з цією метою протягом п'яти років проводилися попередні досліди з 4500 відтінками кольорів. Їх значення є універсальним, воно залишається незмінним для різних країн, не залежить від віку, однаково для чоловіків і жінок, освічених і неосвічених або "цивілізованих" та "нецивілізованих".

Оскільки вибір кольору заснований на несвідомих процесах, він вказує на те, якою є людина насправді, а не на те, яким вона себе представляє або якою

би вона хотіла бути, як це часто трапляється при використанні опитувальних методів.

В результаті тестування одержуємо вісім позицій: перша і друга - явна перевага (позначаються + +); третя і четверта - перевага (позначаються х х); п'ята і шоста – байдужість до кольору (позначаються = =); сьома і восьма –- антипатія до кольору (позначаються - -).

На підставі аналізу більше 36 000 результатів досліджень М. Люшер дав зразкову характеристику обраних позицій: 1-а позиція – колір, який подобається найбільше, вказує на основний спосіб дії, тобто засіб для досягнення цілей, що стоять перед обстежуваним; 2-а позиція – зазвичай колір в цій позиції також позначається знаком «+», і в цьому випадку він означає мету, до якої прагне випробуваний; 3-я і 4-а позиції – зазвичай кольори, що стоять у цих позиціях, позначаються знаком «х» і вказують на справжній стан речей, ситуацію або образ дії, що випливає з даної ситуації (наприклад, синій колір у цьому випадку буде означати – випробуваний відчуває, що знаходиться в обстановці спокою або ж що обстановка вимагає, щоб він діяв спокійно); 5-а і 6-а позиції – кольори, що знаходяться в цих позиціях і позначені знаком «=», вказують на специфічні особливості, що не викликають неприязнь, не асоціюються з існуючим станом справ, незадіяні в даний момент резерви, особливості особистості; 7-а і 8-а позиції – колір в цих позиціях, позначений знаком «-», означає існування пригніченою потреби або потреби, яку слід придушити тому, що її реалізація призвела б до несприятливих наслідків[58].

Інтерпретація результатів. Одним із прийомів трактування результатів вибору є оцінка положення основних кольорів. Якщо вони займають позицію далі п'ятої, значить, що охарактеризовані ними властивості, потреби не задоволені, отже, мають місце тривожність, негативний стан.

Психологи, які застосовують тест Люшера в своїй практиці, стверджують, що він дозволяє провести швидкий і глибокий аналіз особистості людини на основі інформації, отриманої при простому ранжируванні кольорів [58].

в) У вагітних, які мали безплідність в анамнезі також вивчались показники якості життя. 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.

Відповідно до методики 24 із 26 питань групуються в чотири шкали, два питання (перше і друге) враховуються ізольовано.

Найменування шкал (сфер):

- якість життя;
- стан здоров'я;
- фізичне і психологічне благополуччя;
- самосприйняття;
- мікросоціальна підтримка;
- соціальне благополуччя.

Опитувальник ВООЗЯЖ–26 розрахований на отримання показників оцінки загального сприйняття якості життя і здоров'я по сферах та кінцевого (сумарного) значення. Кожна зі сфер дає значення якості життя; а це означає, що чим вище значення по будь-якій зі сфер, тим вища якість життя по ній. Для негативно названих шкал це означає низьку виразність проблеми. Усі питання мають однакову вагу, і кожне належить тільки до своєї субсфери, тому результат досягається простим сумуванням (або відніманням) отриманих балів. Оцінюється фізичне і психологічне благополуччя (6–Q3)+(6–Q4)+Q10+Q15+Q16+Q17+Q18), самосприйняття (Q5+Q6+Q7+Q11+Q19+(6–Q26), мікросоціальна підтримка (Q20+Q21+Q22), соціальне благополуччя (Q8+Q9+Q12+Q13+Q14 +Q23+Q24+Q25). Окремо оцінювалась думка респондента, щодо якості власного життя і стану здоров'я.

2. Іструментальні методи:

а) Ультразвукове обстеження молочних залоз

Для оцінки стану молочних залоз у вагітних використовувались пальпаторний та ультразвуковий методи по стандартним методикам. Ультразвукове дослідження молочних залоз здійснювали за допомогою ультразвукового апарату G40 “Siemens-30314” (Японія). При УЗ-обстеженні оцінювався стан премамарної жирової клітковини, паренхіми залози, молочних протоків, лімфовузлів.

б) Ультразвукове обстеження щитоподібної залози

Всім обстежуваним жінкам в терміни вагітності 8-14 тижнів проводилось УЗД щитоподібної залози за допомогою ультразвукового апарату Siemens G40 (Siemens AG, Німеччина).

в) Ультразвукове дослідження плода, плаценти здійснювали за допомогою допомогою ультразвукового апарату фірми Medison, Accuvix V10 по стандартному протоколу.

г) Вагінальна УЗ цервікометрія

З метою діагностики НОФШМ за допомогою ультразвукового апарату фірми Medison, Accuvix V10 проводили ультразвукову цервікометрію. Ультразвукові дослідження шийки матки виконували за допомогою трансабдомінального датчика 3,5-5 МГц. і радіусом кривизни скануючої поверхні 40 мм та трансвагінального датчика 4,5- 7,5 МГц.

Проводилась оцінка довжини шийки матки, розмір матково-шийкового кута і оцінку стану внутрішнього та зовнішнього вічка.Визначалась комбінацію додаткових критеріїв: відношення довжини шийки матки до її діаметра на рівні внутрішнього вічка, обчислення відсотка деформації шийки матки до її довжини, зміни ехоструктури та особливості васкуляризації шийки матки у режимі КДК.

д) Кольпоскопічне дослідження шийки матки

Для оцінки стану піхвової частини шийки матки проведено кольпоскопічне дослідження за допомогою кольпоскопа «Olympus» із кольоровими світлофільтрами при фронтальній відстані приблизно 225-250 мм і перемінною глибиною поля, що відповідає збільшенню у 12-24 рази. Аналіз

одержаних даних проведено за класифікацією кольпоскопічних термінів, прийнятою на 14-му Всесвітньому конгресі Міжнародної федерації патології шийки матки і кольпоскопії (IFCPC) у Ріо-де-Жанейро у 2011 році.

I. Загальні положення: 1. Адекватна / неадекватна картина (з наведенням причини: об'єктивне оцінювання шийки матки утруднене через запалення, кровотечу, рубцеві зміни тощо). 2. Межа між багатошаровим плоским і циліндричним епітелієм (візуалізується повністю, частково, не візуалізується). 3. Зона трансформації (ЗТ) I, II, III типу.

II. Нормальні кольпоскопічні картини: 1. Багатошаровий плоский епітелій (зрілий, атрофічний). 2. Циліндричний епітелій (ектопія). 3. Метаплазований епітелій (Наботові кісти, відкриті залози - крипти). 4. Децидуоз (під час вагітності).

III. Аномальні кольпоскопічні картини: 1. Загальні принципи: а) локалізація ураження (у межах чи поза ЗТ відповідно до циферблату); б) розміри ділянки ураження (у відсотковому співвідношенні з ендоцервіксом). 2. Ступінь I (слабовиражене ураження): а) тонкий ацетобілий епітелій з нерівними нечіткими контурами: ніжна мозаїка; ніжна пунктація. 3. Ступінь II (виражене ураження): а) щільний ацетобілий епітелій з чіткими контурами; б) швидке побіління; в) ацетобілий щільний обідок навколо відкритих залоз (крипт); груба мозаїка; груба пунктуація: усередині ураження - контури більш щільної ацетобілої ділянки; ознака горбкуватості (гребеню). 4. Неспецифічні ознаки: а) лейкоплакія; б) ерозія; в) зафарбовані розчином Люголя (проба Шиллера): йодпозитивні; йоднегативні.

IV. Підозра на інвазію: 1. Атипові судини. 2. Додаткові ознаки: «ламкі» судини, нерівна поверхня, екзофітне ураження, ділянки некрозу та виразок.

V. Інші кольпоскопічні картини: 1. Вроджена ЗТ. 2. Стеноз. Кондиломи. 3. Уроджені аномалії. 4. Поліпи. 5. Наслідки раніше проведеного лікування. 6. Запалення. 7. Ендометріоз.

Під час кольпоскопії оцінено: колір, стан судинного малюнка, поверхню і рельєф покривного епітелію багатошарового сквамозного і циліндричного, стик

епітеліїв (локалізація і характер); наявність і форму залоз; реакцію на розчин оцту, реакцію на розчин Люголю; краї утворень (чіткі або розмиті), тип епітелію.

3. Гормональні методи

Проводилось вивчення вмісту плацентарних гормонів в динаміці вагітності: естрадіол (E_2), прогестерон, хоріонічний гонадотропін людини (β-ХГЛ) та асоційований з вагітністю протеїн А плазми (PAPP-A). 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».

Визначались рівні: дегітротестостерону, кортизолу та індексу вільного тестостерону у крові обстежуваних жінок. Індекс вільного тестостерону (ІВТ) – розрахунковий показник, який визначає співвідношення молярної концентрації загального тестостерону до молярної концентрації глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСС, СЗГ, виражене у %) і є маркером оцінки андрогенного статусу. 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).

4. Мікробіологічні методи

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).

Бактеріоскопію здійснювали по мазкам із піхви і фарбували по Граму. Визначали наявність патогенної (трихомонад, дріжджевих грибків, гарднерел та інше) та нормальної мікрофлори.

Бактеріологічні дослідження виконували з використанням набору селективних диференціально-діагностичних поживних середовищ. Так, бактеріологічні засіви виділень із статевих шляхів проводились на неселективному (всі мікроорганізми) та кров'яному агарі, ґрунті Етта, цукровому бульйоні.

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

Беручи до уваги велике значення, яке приділяється в останні роки наявності TORCH-інфікування в генезі акушерської і перинатальної патології, всім жінкам, що підлягали спостереженню, ще на етапі відбору та формування груп, за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) встановлювали наявність специфічність антитіл IgM, IgG до токсоплазми (Toxoplasma gondii), цитомегаловірусу (CMV), червонички (Rubella), вірусу простого герпесу 2 типу (HSV 2), хламідій (Chlamydia trachomatis). Дані дослідження проводили шляхом твердофазного імуноферментного сендвіч-аналізу із використанням стандартних наборів моноклональних антитіл фірми Abbott (США) на апараті-імуноаналізаторі WALA C 1420 (Perkin Elmer).

5. Імунологічні дослідження

Імунологічні дослідження крові у обстежуваних вагітних проводились за допомогою клітинного цитофлуориметра *FACSCan (Becton Dickinson,* США) і тест систем *Becton Dickinson (*США), що визначались 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), відносні рівні імунокомпетентних клітин (кл) крові у вагітних жінок із безплідністю в анамнезі на першому (I) та другому (II) триместрах вагітності.

Для визначення фенотипу лімфоцитів переферійну кров інкубували із моноклональними антитілами, міченими FITS, PE та $PeCy^5$ згідно із інструкцією виробника BD bioscience USA, після чого лізували LysingSolution (BD bioscience USA) та аналізували на приладі FacScan за допомогою програми CellQeast BD bioscience USA. Використовували комбінації моноклональних антитіл проти наступних поверхневих маркерів: CD3/CD4/CD5/CD8/CD25/CD56/ CD69/CD138a/HLA-DR.

6. Біохімічні методи

а) Для оцінки метаболічних порушень всім вагітним жінкам із безплідністю в анамнезі визначались рівні: *глюкози та індекс НОМА, тригліцериди та ліпопротеїди високої щільності* за загальноприйнятими методиками.

Для характеристики ліпідного обміну визначали: ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ), тригліцериди (ТГ).

Для визначення тригліцеридів застосовували ферментативний колориметричний метод на аналізаторі Advia 1800 Siemens (Німеччина). Ліпопротеїди високої щільності визначались кінетичним ферментативним методом на аналізаторі Advia 1800 Siemens (Німеччина).

б) У обстежуваних жінок визначався *25-гідроксівітамін Д* та застосовувався метод двостадійного імуноформентного аналізу конкурентного зв’язування на аналізаторі: DxI 800 Backman Coulter Inc, США.

7. Молекулярно-генетичний метод

У вагітних жінок було проведено дослідження – 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).

8. Цитологічний метод діагностики стану шийки матки

Досліджено цитологічні мазки, у тому числі на наявність койлоцитарної атипії, з каналу шийки матки, зони перехідного епітелію та піхвової частини шийки матки, які одержували за допомогою щіточок «Accellon-multi», шляхом натиснутої ексфоліації (легкого зішкрібу), оскільки при цьому потрапляють клітини більш глибоких шарів епітелію слизової оболонки. Цитологічні мазки фіксували у суміші Нікіфорова, фарбували за Папаніколау.

Під час аналізу цитологічних мазків звертали увагу на клітини з дискаріозом, що асоціюються з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією (CIN), койлоцити, кератиноцити і двоядерні клітини, які є патогномонічними цитологічними ознаками ВПЛ-інфекції, враховували також наявність вакуолізації цитоплазми, за якою можна запідозрити інфікування вірусами групи *Herpes*. Найбільшу увагу звертали на клітинний і ядерний поліморфізм, вираженість анізохромії, збільшення ядерно-цитоплазматичного відношення. На підставі аналізу цитологічних препаратів визначали ступінь змін епітелію екто- і ендоцервіксу.

Використано основні світові рекомендації в цитологічному скринінгу, зокрема, систему Бетесда (2014), у якій виділено такі категорії змін: NILM (negative for intraepithelial lesion or malignancy) - негативні щодо інтраепітеліальних уражень і злоякісності. Для оцінювання плоского епітелію шийки матки: LSIL (low grade squamous intraepithelial lesion) - інтраепітеліальні ураження низького ступеня злоякісності; HSIL (high grade squamous

intraepithelial lesion) - інтраепітеліальні ураження високого ступеня злоякісності; ASC US (atypical squamous cells of undetermined significance) - атипові клітини плоского епітелію невідомого значення; ASC H (atypical squamous cells can not exclude HSIL) - атипові клітини плоского епітелію, що не дають змоги виключити HSIL; Squamous cell carcinoma - інвазивна плоскоклітинна карцинома. Для оцінювання циліндричного епітелію шийки матки: AGC favor neoplastic (atypical glandular cells, favour neoplastic) - атипові клітини залозистого епітелію з підозрою на неоплазію; AGC US (atypical glandular cells of undetermined significance) - атипові клітини залозистого епітелію неясного значення; AIS (endocervical adenocarcinoma in situ) - ендоцервікальна аденокарцинома *in situ*; adenocarcinoma - аденокарцинома.

9. Морфологічні, імуногістохімічний методи дослідження плаценти.

Після пологів у породіль обстежуваних груп проводилось дослідження структурно-функціональних особливостей плацент, що включало органометричний, макроскопічний, загально гістологічний та імуногістохімічний методи.

Органометричний метод включав вимірювання маси плаценти та її розмірів (максимальний та мінімальний діаметр, максимальну та мінімальну товщину), діаметр і товщину пупкового канатика, а також плацентарно-плодовий коефіцієнт (ППК).

Морфологічний аналіз плацент виконали за міжнародною класифікацією пошкоджень плаценти, що схвалена у 2015 р. Амстердамським консенсусом із плаценти. При макроскопічному дослідженні визначали цілісність тканин плаценти, її реконструкцію. Під час характеристики плацентарних уражень визначали судинні зміни в материнських і плодових частинах плаценти, ознаки порушення перфузії ворсинчастих структур і відшарування децидуальної оболонки

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). Інтенсивність імуногістохімічної реакції оцінювали в балах: 0 – відсутня цитоплазматична експресія пролактину; 1 – слабка цитоплазматична експресія; 2 – помірна цитоплазматична експресія; 3 – виразна цитоплазматична експресія пролактину.

10. Статистичні метод

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень здійснювали за допомогою методів описової та варіаційної статистики та методу кутового перетворення Фішера. 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 визначення різниці між відсотковим показником частоти певної ознаки у двох статистичних вибірках використовували критерій Фішера. Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Ми вирішили розробити значущі моделі для прогнозування основних гетаційних ускладнень: гіпертензивних та метаболічних розладів, невиношування вагітності (ІЦН, передчасні пологи) тільки у самої тяжкої категорії вагітних (3-я група), які мали в анамнезі поєднану безплідність: трубно-перитонеального ґенезу з ендокринним.

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 [54].

Логістична регресія 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.

Логістичний регресійний аналіз дозволяє будувати статистичну модель для прогнозування ймовірності настання події за наявними даними (наприклад, факторів ризику). Для цього вводиться так звана залежна змінна, що приймає лише одне з двох значень (бінарна змінна), і безліч незалежних змінних (предиктори або регресори) – які мають кількісний характер, на основі значень яких потрібно обчислити ймовірність прийняття того чи іншого значення залежною змінною.

Бінарна логістична регресія, застосовується у разі, коли залежна змінна є бінарною і за допомогою логістичної регресії можна оцінювати ймовірність того, що подія настане для конкретного випробуваного (хворий/здоровий).

Математичний апарат

Регресійні моделі можуть бути сформульовані у вигляді формули:

$$y=F(x1,x2,\ldots,xn)$$

У множинній лінійній регресії передбачається, що залежна змінна є лінійною функцією незалежних змінних, тобто:

$$y=b_0+b_1x_1+b_2x_2+\ldots+b_nx_n$$

Її можна використовувати для оцінки ймовірності результату події, обчисливши стандартні коефіцієнти регресії.

Для вирішення регресійної задачі, що має бінарну залежну змінну, передбачається безперервна змінна зі значеннями на відрізку [0,1] при будь-яких значеннях незалежних змінних.

Це досягається застосуванням логістичного перетворення:

$$p = \frac{1}{(1 + e^{-y})}$$

де p – ймовірність того, що відбудеться цікава подія;

e – основа натуральних логарифмів 2,71 (число Ейлера);

y – стандартне рівняння регресії ($y=b_0+b_1x_1+b_2x_2+\ldots+b_nx_n$).

Графік цього рівняння представлений на рисунку 2.1.

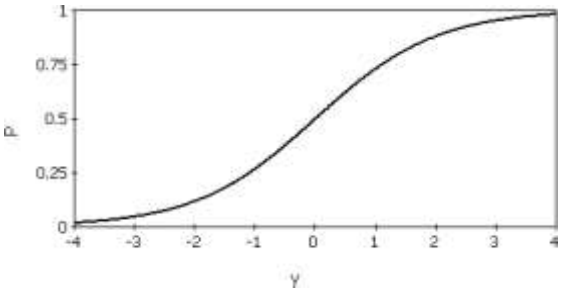


Рисунок 2.1 – Логістична крива

Таким чином, використовуючи логіт-перетворення замість значень y, визначених в інтервалі [- ∞; +∞], можна перейти до інтервалу [0;1] значень p. Внаслідок цього зростає чутливість функції до зміни комбінацій, поєднань різноманітних прогностичних ознак.

Регресійна модель логістичної регресії $p=1/(1+e^{-y})$, гарантує, що передбачені значення завжди будуть всередині відрізка [0,1]. Тому отримані значення сприймаються як ймовірності.

В результаті логіт-регресійного аналізу виходить модель (оцінка регресійних коефіцієнтів), яку використовують для оцінки ймовірності результату аналізованої події.

У загальному випадку логістичну регресію можна подати у вигляді одношарової нейронної мережі (рисунок 2.2) з функцією активації сигмоїдальної, ваги якої є коефіцієнти логістичної регресії, а вага поляризації - константа регресійного рівняння.

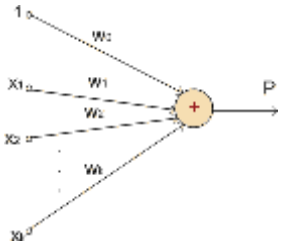


Рисунок 2.2 – Найпростіша нейронна мережа

Регресійна модель логістичної регресії $p=1/(1+e^{-y})$, гарантує, що передбачені значення завжди будуть всередині відрізка [0,1]. Тому отримані значення сприймаються як ймовірності.

Умови застосування методу

1. Залежна ознака – якісна бінарна, має лише два можливі значення: 1- наявність захворювання та 0 – відсутність захворювання.
2. Незалежні ознаки – будь-які.
3. Незалежні ознаки мають бути також незалежними одна від одної, між ними не повинно бути кореляції чи асоціацій.
4. Залежна ознака – якісна бінарна, має лише два можливі значення: 1- наявність захворювання та 0 – відсутність захворювання.
5. Незалежні ознаки – будь-які.
6. Незалежні ознаки мають бути також незалежними одна від одної, між ними не повинно бути кореляції чи асоціацій.

В результаті **логіт-регресійного аналізу** виходить модель (оцінка регресійних коефіцієнтів), яку використовують для оцінки ймовірності результату аналізованої події.

В якості критерію оцінки значущості коефіцієнтів регресії (бета-коефіцієнтів) ми традиційно використовували **статистику Вальда** (якщо рівень значущості статистики Вальда менший за 0,05, то аналізований предиктор є значущим, та може використовуватися для побудови рівняння моделі[174].

Оцінити якість збудованої моделі можна, якщо оцінити параметр **Відношення незгоди**. Якість передбачуваної моделі характеризувється величиною Відношення незгоди.

Відношення незгоди (**Відношення шансів**) обчислюється як відношення добутку чисел правильно розкласифікованих спостережень до добутку чисел невірно розкласифікованих спостережень.

Відношення незгоди більше 1 показує, що побудована класифікація краще, ніж, якби ми просто провели класифікацію навмання.

При використанні логістичної регресійної моделі можна доповнювати дослідження іншими методами, наприклад, деревами класифікації.

Нами до розгляду приймалися лише ті моделі, які мали високий коефіцієнт Відношення незгоди, та значущі показники достовірності.

Список публікацій у періодичних фахових виданнях, затверджених ДАК України, у яких надрукований зміст розділу:

1. 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.

2. Туманова ЛЕ, Коломиец ЕВ. Состояние соматического здоровья у женщин с бесплодием в анамнезе. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2021;4(11):422-31.

РОЗДІЛ 3
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ЖІНОК, ЯКІ МАЛИ РІЗНІ ВИДИ БЕЗПЛІДНОСТІ В АНАМНЕЗІ (дані архівів: ДУ ІПАГ ім. акад. О.М.Лук'янової та репродуктивної клініки «Надія»)

3.1. Особливості перебігу вагітності у жінок з безплідністю ендокринного та трубно-перитонеального ґенезу в анамнезі, в залежності від способу запліднення

На сьогоднішній день залишаються відкритими питання: перебігу вагітності, своєчасної діагностики, профілактики і лікування акушерських ускладнень у жінок з різними видами безплідності в анамнезі.

Нашим завданням було вивчити особливості перебігу вагітності у жінок з безплідністю ендокринного, трубно-перитонеального та поєднаного ґенезу в анамнезі в залежності від способу запліднення.

Було проведено ретроспективний клініко-статистичний аналіз перебігу вагітностей у 360 жінок з неплідністю в анамнезі (дані архівів за 10 років: ДУ ІПАГ ім. акад. О.М.Лук'янової і репродуктивної клініки Надія з 2008 до 2018 рр.).

Аналізуючи дані про метаболічні порушення (рис. 3.1) у досліджуваних жінок треба відмітити високу частоту гестаційного діабету в 1 та 3 групах 15(30 %)-16(32,0 %) тоді в 2 групі – 5(5,0 %)-6(6,0 %), ($p<0,05$). Ожиріння, також, частіше зустрічалось у вагітних 1 і 3 груп, у порівнянні із 2.

В таблиці 3.1 представлені показники ускладнень вагітності по групам. Наведені дані свідчать, що акушерські ускладнення були у всіх групах жінок.

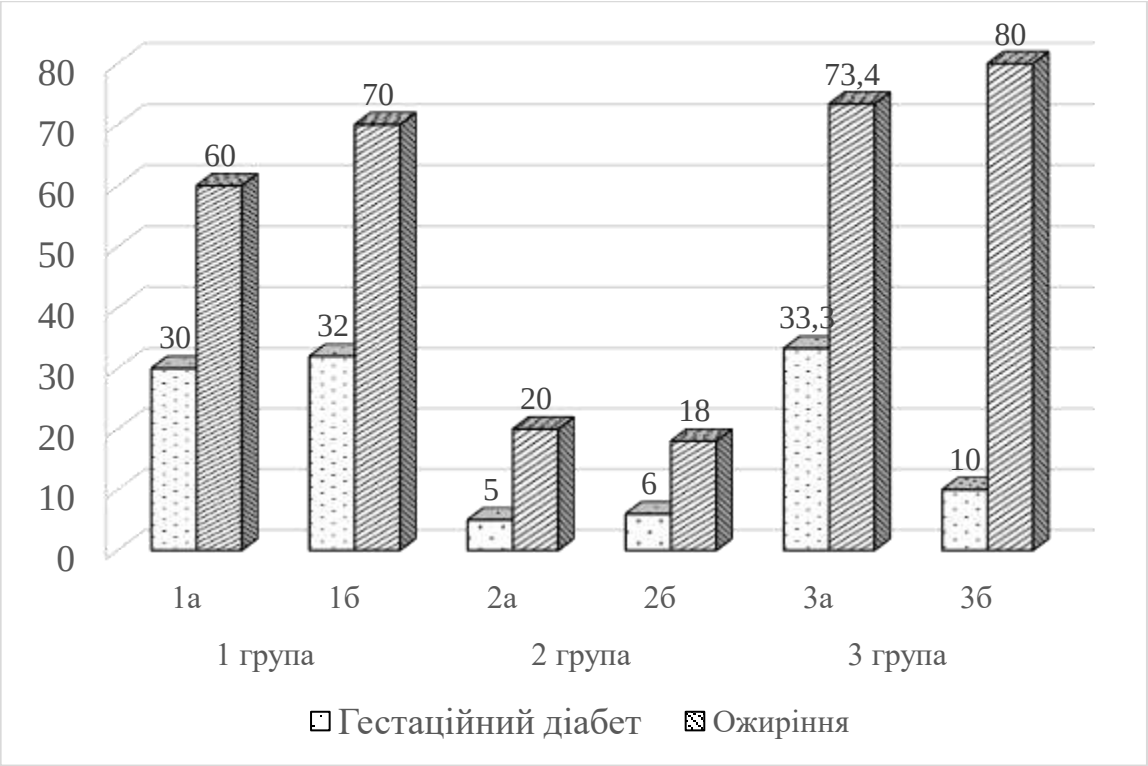


Рисунок 3.1 – Метаболічні гестаційні порушення у вагітних, %

Таблиця 3.1

Стани, пов’язані із загрозою переривання вагітності у жінок по групах, n (%)

Стан загрози переривання	Група обстежених жінок					
	1		2		3	
	1а n=50	1б n= 50	2а n= 100	2б n= 100	3а n= 30	3б n= 30
ЗРВ	48(96)*	45(90)*	70(70)$^{\Delta}$	65(65)$^{\Delta}$	27(90)	24(80)
ЗПВ	30(60)*$^{\Delta}$	25(50)*$^{\Delta}$	25(25)	20(20)	8(26,6)	7(23,3)
ЗПП	20(40)*	16(32)*	15(15)$^{\Delta}$	10(10)$^{\Delta}$	10(33,3)	8(26,6)
ПРПО	7(14)*	6(12)*$^{\Delta}$	25(25)$^{\Delta}$	25(25)$^{\Delta}$	12(40)	10(33,3)
Передчасні пологи	12(24)*	11(22)*	12(12)$^{\Delta}$	12(12)$^{\Delta}$	9(30)	9(30)

Примітки:

1. * - різниця достовірна відносно 2 групи;
2. $^{\Delta}$ - різниця достовірна відносно 3 групи;
3. ^{0} - різниця достовірна між підгрупами а і б.

Найбільш висока частота загрозливих ранніх та пізніх викиднів і передчасних пологів було в 1 та 3 групах. В І триместрі цей показник був понад 90,0 %. Кожна четверта вагітність в 1 групі та кожна третя в 3 групі закінчилась передчасними пологами, незалежно від методу запліднення.

Навпаки передчасні виливи навколоплідних вод частіше спостерігалося в 2 та 3 групах, де вони дорівнювали відповідно 25(25,0 %) і 12(40,0 %), (p<0,05).

Є незначна тенденція до збільшення частки ускладнень, пов'язаних із загрозою переривання вагітності, у вагітних після ДРТ у порівнянні із самостійними вагітностями.

Гіпертонічні акушерські розлади (рис. 3.2) найчастіше зустрічались у вагітних 1 та 3 груп і склали від 30(60 %) до 24(80,0 %), (p<0,05). Значно менше ці ускладнення мали місце в 2 групі, до 15(15,0 %), (p<0,05). Необхідно звернути увагу і на тяжкість перебігу цих станів. Так жінки 1а та 1б груп мали 7(14,0 %)-8(16,0 %) тяжку преклампсію, 3а і 3б груп – 5(16,6 %)-6(20,0 %) і у 18(36,0 %)-20(40,0 %) пацієнток 1а та 1б груп та у 20(40,0 %)-25(50,0 %) вагітних 3а і 3б груп була прееклампсія середньої тяжкості, (p<0,05).

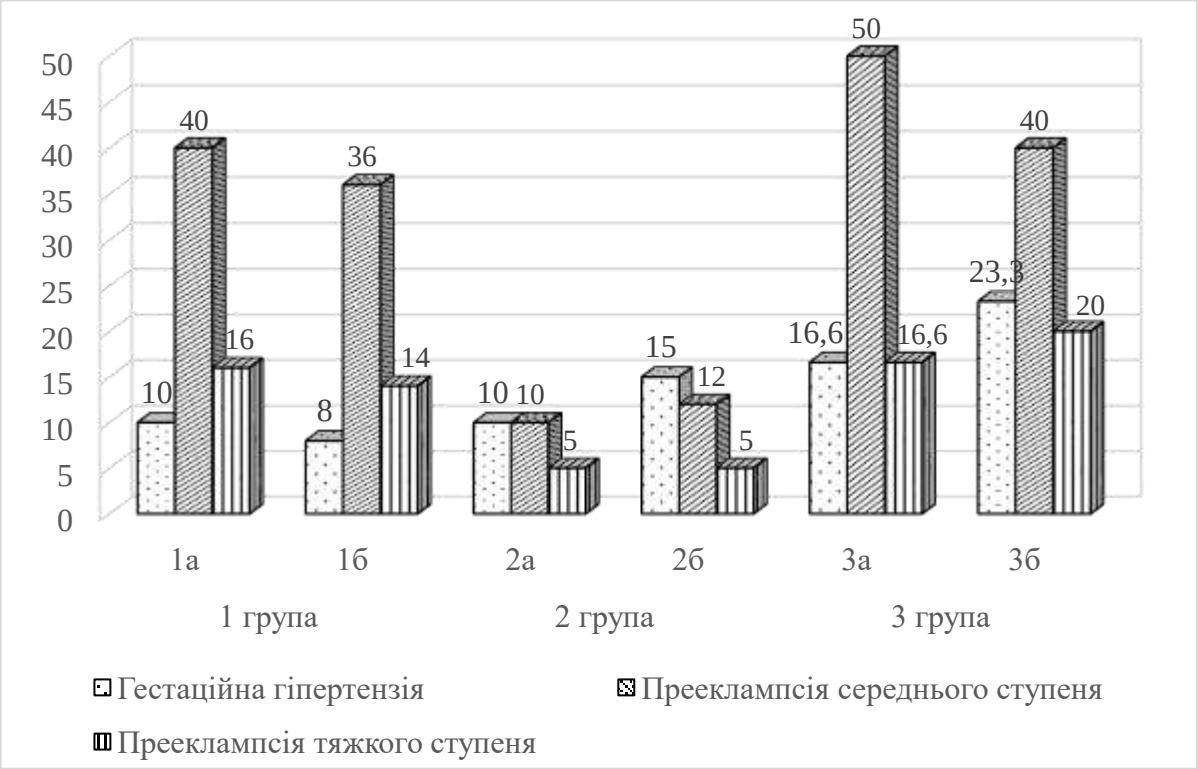


Рисунок 3.2 – Гіпертензивні розлади у вагітних різних груп, %

Ускладнення запального характеру (табл. 3.2) були частіше у жінок 2 та 3 груп.

Таблиця 3.2

Гестаційні запальні ускладнення у вагітних різних груп, n (%)

Ускладнення	Група обстежених жінок					
	1		2		3	
	1а n=50	1б n= 50	2а n= 100	2б n= 100	3а n= 30	3б n= 30
Гестаційна бактеріурія	2(4)$^{\Delta}$	3(6)*$^{\Delta}$	20(10)$^{\Delta 0}$	25(25)$^{\Delta}$	10(33,3)	11(36,7)
Гестаційний пієлонефрит	1(2)$^{\Delta}$	2(4)*$^{\Delta}$	10(10)	15(15)	5(16,6)	6(20)
Загостр. хр. пієлонефриту	2(4)*	2(4)*	10(10)	15(15)	2(6,6)	3(10)
Вагініт	5(10)*$^{\Delta}$	7(14)*$^{\Delta}$	40(40)	50(50)	14(46,6)	15(50)

Примітки:

1. * - різниця достовірна відносно 2 групи;
2. $^{\Delta}$ - різниця достовірна відносно 3 групи;
3. ^{0} - різниця достовірна між підгрупами а і б.

Безсимптомна бактеріурія та гестаційний пієлонефрит мали місце: у 10 (10,0 %)-25 (25,0 %) і 10 (10,0 %)-15 (15,0 %) пацієнток 2а і 2б груп, і у 10 (33,3 %)-11 (36,7 %) та 5 (16,6 %)-6 (20,0 %) вагітних 3а та 3б груп; тоді як у жінок 1а та 1б груп вони були у 2 (4,0 %)- 3 (6,0 %) і 1 (2,0 %)-2 (4,0 %), ($p<0,05$). Загострення хронічного пієлонефриту було у 10 (10,0 %)-15 (15,0 %) жінок 2а і 2б груп, і лише 2 (4,0 %) 1 групи, ($p<0,05$).

Вагініт мав місце у 40 (40,0 %)-15 (50,0 %) вагітних 2 і 3 груп, і у 5 (10,0 %)-7 (14,0 %) 1-ї групи, ($p<0,05$).

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, передчасним виливом навколоплідних вод, гіпертензивними розладами, метаболічними порушеннями, на які не впливає метод запліднення, а які залежать від чинника безплідності.

3.2. Особливості перебігу пологів та стан новонароджених у жінок з безплідністю ендокринного та трубно-перитонеального ґенезу в анамнезі, в залежності від способу запліднення

Нашим завданням було вивчити особливості перебігу пологів та стану новонароджених у жінок з безплідністю ендокринного та трубно-перитонеального ґенезу в анамнезі в залежності від способу запліднення.

Очікувано, що після застосування ЗІВ частота двієн у жінок з ендокринною безплідністю в анамнезі досягала 21 (42,0 %), з безплідністю трубно-перитонеального характеру – 35(35,0 %), з поєднаною безплідністю – 10 (33,4 %), ($p<0,05$) (рис. 3.3). Але і в 1б та 3б групах, які завагітніли без ДРТ частота двієн немала, так: в 1б групі вона досягає 10 (20,0 %), 3б гр.– у 3 (10,0 %), тоді як в 2б – 5 (5,0 %), ($p<0,05$), що пояснюється застосуванням у жінок з ендокринною та поєднаною безплідністю препаратів для стимуляції овуляції.

Цікаво, що в 1 групі – у пацієнток з ендокринною безплідністю в анамнезі, дівчаток народилось майже на 20 % більше, ніж хлопчиків (рис. 3.4).

Тоді, як у 2 групі – у пацієнток з безплідністю трубно-перитонеального ґенезу в анамнезі, частіше народжувались хлопчики (10-20 %). А в 3 групі пацієнток, які мали ендокринно-трубно-перитонеальну безплідність в анамнезі, хлопчики та дівчатка народжувались, практично, порівну.

Наведені далі дані свідчать, що акушерські ускладнення були у всіх групах жінок.

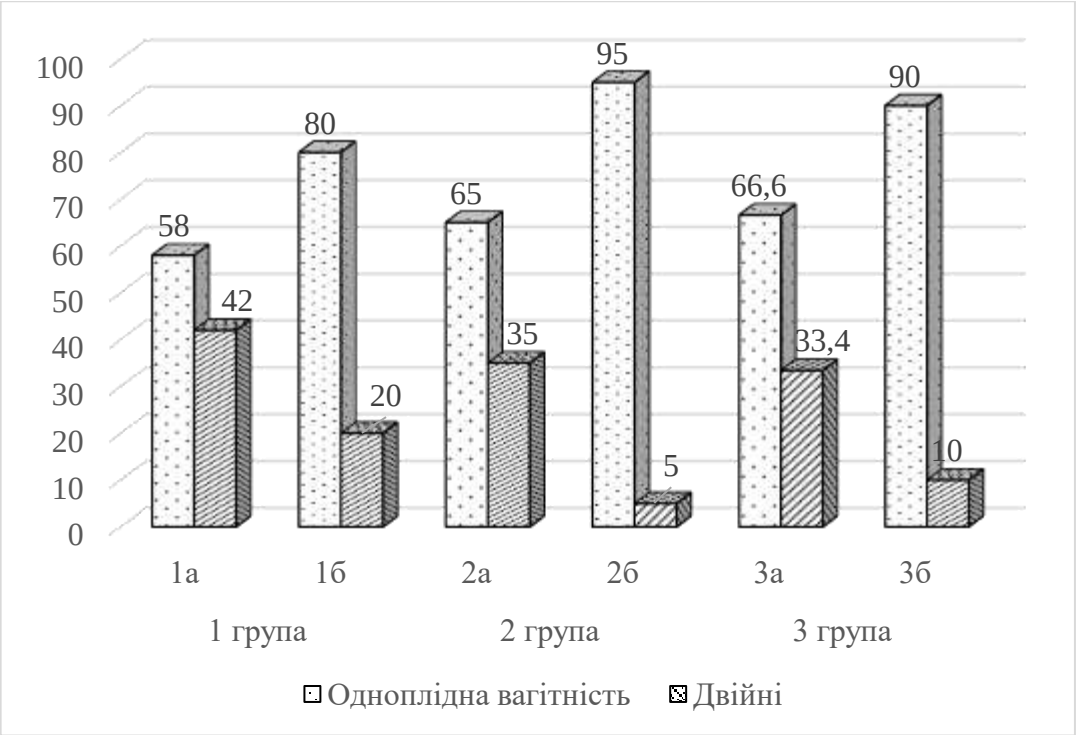


Рисунок 3.3 – Багатоплідність по групах, %

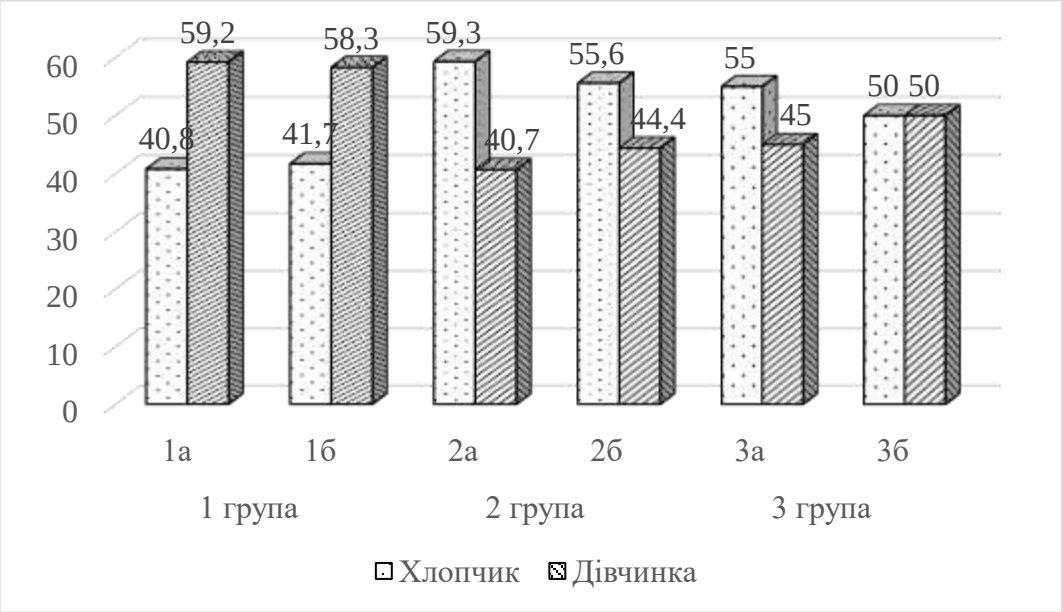


Рисунок 3.4 – Стать новонароджених по групах, %

Так, патологія навколоплідного середовища (маловоддя та багатоводдя, ПРПО) складала помітну частку у всіх групах – від 2 до 21 %, ($p<0,05$). Багатоводдя під час вагітності мали до 10 (10 %) жінок 2 та 3 груп, тоді як у 1

групі тільки 1 (2 %), (p<0,05). Передчасний розрив плідних оболонок зустрічався у кожної п'ятої жінки 2 групи, та у кожної сьомої вагітної 1 та 3 груп. Збільшення в 5 разів відсотка амніальних порушень у 2-3 групах в порівнянні з 1-ю, говорить про їх пряму залежність від трубно-перитонеального чинника безплідності.

Аналізуючи терміни настання пологів у жінок обстежених груп (табл. 3.3) звертає на себе увагу той факт, що кожна четверта вагітність в 1 групі та кожна третя в 3 групі 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.

Таблиця 3.3

Терміни пологів у жінок по групах, n (%)

Пологи	Група обстежених жінок					
	1		2		3	
	1а n=50	1б n= 50	2а n= 100	2б n= 100	3а n= 30	3б n= 30
Передчасні	12(24)*	11(22)*	14(14)$^{\Delta}$	15(15)$^{\Delta}$	9(30)	9(30)
Термінові	35(70)*	37(74)$^{\Delta}$	82(82)$^{\Delta}$	80(80)$^{\Delta}$	20(66,7)	20(66,7)
Запізнілі	3(6)	2(4)$^{\Delta}$	4(4)	5(5)	1(3,3)	1(3,3)

Примітки:

1. * - різниця достовірна відносно 2 групи;
2. $^{\Delta}$ - різниця достовірна відносно 3 групи;
3. ^{0} - різниця достовірна між підгрупами а і б.

У всіх групах обстежених відсоток оперативних пологів був високим: 25 (50,0 %)-35 (70,0 %) у 1 групі, 60 (60,0 %)-70 (70,0 %) у 2-й, 20 (67,0 %)-25 (83,0 %) – у 3 групі, (p<0,05), (табл. 3.4). 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.

Таблиця 3.4

Види розродження у жінок різних груп, n (%)

Пологи	Група обстежених жінок					
	1		2		3	
	1а n=50	1б n= 50	2а n= 100	2б n= 100	3а n= 30	3б n= 30
Вагінальні	15(30) $^{\Delta 0}$	25(50)* $^{\Delta}$	25(25) $^{\Delta 0}$	40(40) $^{\Delta}$	5(16,7) ^{0}	10(33,3)
Кесарів розтин	35(70) $^{\Delta 0}$	25(50)* $^{\Delta}$	75(75) ^{0}	60(60)	25(83,3) ^{0}	20(66,7)

Примітки:

1. * - різниця достовірна відносно 2 групи;
2. $^{\Delta}$ - різниця достовірна відносно 3 групи;
3. ^{0} - різниця достовірна між підгрупами а і б.

Частота планового кесаревого розтину досягала – 35 (75,0 %)-25 (83,3 %) (табл.3.4), ургентний проводився – у 5 (14,3 %)-5 (25,0 %) випадків, ($p<0,05$), (табл.3.5).

Таблиця 3.5

Терміновість кесарева розтину у жінок різних груп, n (%)

Кесарів розтин	Група обстежених жінок					
	1		2		3	
	1а n=35	1б n= 25	2а n= 75	2б n= 60	3а n= 25	3б n= 20
Плановий	30(85,7)	20(80)	65(86,7)	50(83,3)	20(80)	15(75)
Ургентний	5(14,3)	5(20)	10(13,3)	10(16,7)	5(20)	5(25)

Вагінальні пологи у всіх групах жінок мали певні ускладнення (табл. 3.6), частина з яких привела до ургентного оперативного розродження.

Таблиця 3.6

Ускладнення пологів у жінок різних груп, n (%)

Ускладнення	Група обстежених жінок					
	1		2		3	
	1а n=20	1б n= 30	2а n= 35	2б n= 50	3а n= 10	3б n= 15
Гострий дистрес плода	2(10)$^{\Delta}$	2(6,7)	5(14,3)	5(10)	2(20)	2(13,3)
Клінічна невідповідність	2(10)	1(3,3)	3(8,6)	3(6)	1(10)	1(6,7)
ПВНРП	1(5)$^{\Delta}$	2(6,7)	2(5,7)$^{\Delta}$	2(4)	2(20)	2(13,3)
Слабкість пологової діяльності	5(25)*	7(23,3)*	5(14,3)$^{\Delta}$	6(12)$^{\Delta}$	3(30)	5(30)
Кровотеча в ІІІ-му та ран.післяпологов. періодах	4(20)	4(13,3)	5(14,3)	6(12)	2(20)	3(20)

Примітки:

1. * - різниця достовірна відносно 2 групи;
2. $^{\Delta}$ - різниця достовірна відносно 3 групи.

Так гострий дистрес плоду під час пологів мав місце до 2(10,0 %) роділь у 1 групі, 4(14,3 %) – у 2 та до 2(20,0 %) – у 3 групах, ($p<0,05$). Клінічна невідповідність розміру голівки та тазу матері під час пологів діагностувалась до 2(10,0 %) пацієнток у 1 та 3 групах і у 3(8,6 %) – у 2 групі, ($p<0,05$). Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти в 3-4 рази частіше відбувалось у жінок 3 групи у порівнянні з 1 та 2, відповідно 2(20,0 %) і 2(6,7 %) та 2(5,7 %), ($p<0,05$). Лідерами з розвитку слабкості пологової діяльності були жінки 1 та 3 груп, вона мала місце у 5(25,0 %) пацієнток 1 групи та у 3(30,0 %) – 3-ї, і у 5(14,3 %) – 2 групи, ($p<0,05$). Третій період

пологів ускладнився матковими кровотечами різного генезу у кожної п’ятої жінки 1 та 3 груп і кожної сьомої – у 2 групі.

Додаткова оперативна допомога в пологах і ранньому післяпологовому періоді у жінок також надавалась доволі часто (табл. 3.7). Ручна і інструментальна ревізія стінок порожнини матки була виконана у кожної п’ятої жінки 3 групи, кожної шостої – у 2-й та у кожної сьомої – у 1 групах.

Таблиця 3.7

Додаткова оперативна допомога в пологах і післяпологовому періоді у жінок різних груп, n (%)

Вид втручання	Група обстежених жінок					
	1		2		3	
	1а n=15	1б n= 25	2а n= 25	2б n= 40	3а n= 5	3б n= 10
Ручна ревізія	2(13,3)	2(8)	4(16)	5(12,5)	1(20)	1(10)
Інструментальна ревізія	2(13,3) $^{\Delta}$	2(8)* $^{\Delta}$	6(12)	7(17,5)	1(20)	2(20)
Вакуум – екстракція плода	0(0)	0(0)	1(4)	2(5)	0(0)	0(0)

Примітки:

1. * - різниця достовірна відносно 2 групи;
2. $^{\Delta}$ - різниця достовірна відносно 3 групи.

Післяпологові ускладнення у жінок з різними формами безплідності в анамнезі, також не були рідкістю (табл. 3.8). Так, анемія після пологів зустрічалась у кожної третьої жінки 3 групи, кожної четвертої – у 2-й та у кожної п’ятої – у 1 групі. Запальні післяпологові ускладнення (пієлонефрит, субінволюцію матки, лохіометру, ендометрит) частіше мали породіллі із 2 та 3 груп, що мали в анамнезі перенесені генітальні інфекції. Так, вищеперелічені ускладнення мали до 20 % жінок у 3 групі, 15 % – у 2 групі та 12 % – у 1-й.

Зниження лактаційної функції частіше мали жінки 1 та 3 груп, що мали в анамнезі ендокринний чинник безплідності, зокрема СПКЯ. Відтак, гіпогалактія була у 6(20,0%) породіль 3 групи, у 7(14,0 %) – 1-ї та у 8(8,0 %) – 2 групи,($p<0,05$).

Таблиця 3.8

Післяпологові ускладнення у жінок різних груп, n (%)

Ускладнення Група	Група обстежених жінок					
	1		2		3	
	1а n=50	1б n= 50	2а n= 100	2б n= 100	3а n= 30	3б n= 30
Анемія	10(20) $^{\Delta}$	11(22) $^{\Delta}$	25(25) $^{\Delta}$	22(22) $^{\Delta}$	9(30)	10(33,3)
Пієлонефрит	1(2)	1(2)* $^{\Delta}$	10(10)	11(11)	3(10)	4(13,3)
Субінволюція матки	6(12)	6(12)	15(15)	14(14)	6(20)	6(20)
Лохіометра	6(12) $^{\Delta}$	6(12)* $^{\Delta}$	15(15)	14(14)	6(20)	6(20)
Ендометрит	0(0)	0(0)	10(10)	9(9)	4(13,3)	3(10)
Гіпогалактія	6(12)	7(14)	8(8)	8(8)	5(16,7)	6(20)

Примітки:

1. * - різниця достовірна відносно 2 групи;
2. $^{\Delta}$ - різниця достовірна відносно 3 групи.

Стан новонароджених у жінок з різними формами безплідності в анамнезі представлений в табл. 3.9.

Враховуючи застосування ЗІВ та різних методів стимуляції овуляції для лікування ановуляторної безплідності, як вже відмічалось вище, було отримано великий відсоток багатоплідних вагітностей. Так, у 1 групі двієн було 21 (42%), у 2-й – 35 (35 %) і у 3-й – 10 (33,4 %), ($p<0,05$) (див. рис. 3.3). Тому маючи великий відсоток передчасних пологів та народження двієн, майже кожна третя дитина із усіх трьох груп мала масу тіла при народженні менше 2500 гр. Нормальну вагу при народженні мали 49 (69,0 %) дітей 1 групи,

83(79,0 %) - 2-ї та до 23 (57,5%) - 3 групи, (p<0,05). Великі плоди частіше народжувались у жінок 1 та 3 груп у порівнянні з 2-ю, що пояснюється метаболічними порушеннями в анамнезі та під час вагітності у цих категорій пацієнток. Так, діти з масою тіла більше 4000 гр були у 8 (11,3 %) жінок 1 групи та у 7 (18,2 %) матерів 3 групи, тоді як у 2 групі – лише у 6,7 %, (p<0,05) (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Вага новонароджених у жінок різних груп, n (%)

Вага	Група обстежених жінок					
	1		2		3	
	1а n=71	1б n= 60	2а n= 135	2б n= 105	3а n= 40	3б n= 33
Менше 2500гр.	14(19,7) ^{*0}	10(16,7) $^{\Delta}$	40(29,6) ^{0}	15(14,3) $^{\Delta}$	11(27,5)	8(27,3)
2500-4000гр.	49(69,0) ^{0}	40(66,6)*$^{\Delta}$	90(66,7)^{0}	83(79) $^{\Delta}$	23(57,5)	18(54,5)
Більше 4000гр.	8(11,3)*	10(16,7)*	5(3,7)	7(6,7)	6(15)	7(18,2)

Примітки:

1. * - різниця достовірна відносно 2 групи;
2. $^{\Delta}$ - різниця достовірна відносно 3 групи;
3. ^{0} - різниця достовірна між підгрупами а і б

При аналізі оцінок новонароджених за шкалою Апгар виявлено тенденцію до збільшення відсотка дітей з низькою оцінкою – до 6 балів, які потрапили на лікування до відділення інтенсивної терапії після народження, у жінок 3 групи в порівнянні з 1-ю та 2-ю. Так, 5 (15,1 %) новонароджених від матерів 3 групи потрапили у відділення дитячої реанімації, тоді як у 1-й і 2 групах майже порівну – 6 (8,4 %) і 11 (10,4 %) відповідно, (p<0,05) (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

Оцінка новонароджених за шкалою Апгар у жінок різних груп, n (%)

Оцінка в балах	Група обстежених жінок					
	1		2		3	
	1а n=71	1б n= 60	2а n= 135	2б n= 105	3а n= 40	3б n= 33
До 6 балів	6(8,4)	5(8,3) $^{\Delta}$	12(8,9)	11(10,4)	5(12,5)	5(15,1)
7-8 балів	55(77,5)$^{\Delta}$	46(76,7)	98(72,6)	74(70,5)	30(75)	22(66,7)
8-9 балів	10(14,1)	9(15)	25(18,5)	20(19,1)	5(12,5)	6(18,2)

Примітки:

1. * - різниця достовірна відносно 2 групи;
2. $^{\Delta}$ - різниця достовірна відносно 3 групи.

Таким чином, перебіг пологів та стан новонароджених у жінок з безплідністю різного генезу в анамнезі супроводжується 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.

Представлений клініко-статистичний аналіз свідчить, що жінки, які виношують вагітність після лікування ендокринного, трубно-перитонеального та поєднаного ґенезу безплідності, складають групу високого ризику щодо ускладнень перебігу пологів. Відтак існує нагальна потреба у розробці спеціального комплексу медичних заходів, спрямованих на поліпшення перинатальних наслідків вагітності у цього контингенту жінок.

Список публікацій у періодичних фахових виданнях, затверджених ДАК України, у яких надрукований зміст розділу:

1. 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;2(38):33-4.
2. 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.
3. 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.
4. Коломієць ОВ, Туманова ЛЄ, Шевчук ОВ.Частота кесарського розтину у вагітних із безплідністю в анамнезі. Тези у збірник Міжнародного медичного Форуму «Інновації в медицині – здоров'я нації». Київ. 25–27 травня, 2021.
5. 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.

РОЗДІЛ 4
СТАН СОМАТИЧНОГО ЗДОРОВ'Я, ГЕСТАЦІЙНІ УСКЛАДНЕННЯ, ПСИХОЕМОЦІЙНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ПОКАЗНИКИ ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ВАГІТНИХ ІЗ РІЗНИМИ ВИДАМИ БЕЗПЛІДНОСТІ В АНАМНЕЗІ

4.1. Стан соматичного здоров'я та гестаційні ускладнення у вагітних, які мали різні види безплідності в анамнезі

Ми вивчили соматичний анамнез та екстрагенітальну захворюваність під час вагітності у жінок, які мали різні види безплідності в анамнезі.

Проведено клініко-статистичний аналіз частоти екстрагенітальної захворюваності, особливостей соматичного анамнезу; проаналізовані деякі гестаційні ускладнення, проведено клініко-лабораторне обстеження та ультразвукове дослідження (УЗД) молочних залоз у 160 вагітних, які мали різні види безплідності в анамнезі.

Аналіз стану соматичного здоров'я показав, що найчастішими екстрагенітальними захворюваннями, на які страждали вагітні із безплідністю в анамнезі були: артеріальна гіпертензія та варикозна хвороба нижніх кінцівок, ожиріння, анемія, хронічні захворювання сечової системи, дифузний зоб та соматоформна дисфункція вегетативної нервової системи(СДВНС).

Дифузний зоб частіше був у жінок, які мали ендокринний чинник безплідності в анамнезі: у 1 та 3 групах відповідно у 13 (26,0 %)-9 (30,0 %) вагітних, ($p<0,05$). Тоді як вагітні із трубно-перитонеальним анамнезом безплідності на це захворювання страждали рідше – 3 (6,0 %), майже так як і вагітні без проблем з безплідністю – 6,6 %, ($p<0,05$) (табл. 4.1).

На варикозну хворобу нижніх кінцівок та гіпертонічну хворобу теж більше страждали вагітні 1 та 3 груп – 14 (28,0 %)-9(30,0 %) та 10 (20,0 %)-8 (26,7 %), найймовірніше із-за наявності ожиріння. Тоді як вагітні II групи мали ці захворювання відповідно 5 (10,0 %) та 3 (6,0 %), що не на багато вище, чим у контрольній групі – 6,6 % -3,3 %, ($p<0,05$).

Таблиця 4.1

Екстрагенітальна захворюваність у вагітних по групах, абс.ч. (%)

Захворювання	Група			
	1, n=50	2, n=50	3, n= 30	4, n=30
Міопія	3(6)	4(8)	2(6,6)	1(3,3)
Дифузний зоб	13(26)* $^{\Delta}$	3(6) ^{o}	9(30)*	2(6,6)
Варикозна хвороба нижніх кінцівок	14(28)* $^{\Delta}$	5(10) ^{o}	9(30)*	2(6,6)
Хр. гастрит	3(6)	4(8)	3(10)	2(6,6)
Хр. холецистит	4(8)	3(6)	4(13,3)	2(6,6)
Хр. панкреатит	3(6)	3(6)	2(6,6)	2(6,6)
Виразкова хвороба шлунку та 12-ти палої кишки	1(2)	2(4)	1(3,3)	1(3,3)
Хр. гепатит	1(2)	-	1(3,3)	-
Хр. пієлонефрит	5(10) $^{\Delta o}$	15(30) *	10(33,3) *	3(10)
Хр. цистит	6(12) $^{\Delta o}$	17(34) *	8(26,7) *	2(6,6)
Хр. бронхіт	1(2)	2(4)	2(6,6)	1(3,3)
Хр.тонзиліт	2(4)	2(4)	2(6,6)	1(3,3)
Анемія	10(20) ^{o}	9(18) ^{o}	11(36,7)*	5(16,7)
Гіпертонічна хвороба	10(20) *$^{\Delta}$	3(6) ^{o}	8(26,7) *	1(3,3)
СДВНС	15(30) *^{0}	13(26) *^{o}	17(53,3) *	3(10)
Ожиріння	35(70) *$^{\Delta}$	5(10) ^{0}	22(73,3) *	2(6,7)

Примітки:

1. * – різниця достовірна відносно контрольної групи,
2. $^{\Delta}$ – різниця достовірна відносно 2 групи,
3. ^{0} – різниця достовірна відносно 3 групи

СДВНС та анемія досить часто визначались у всіх трьох групах вагітних від 13 (26,0 %) до 17 (53,3 %) та від 10 (20,0 %) до 11 (36,7 %) у порівнянні з

контролем – у 3 (10,0 %) і у 5 (16,7 %) жінок, (p<0,05). Однак найбільше на СДВНС страждали вагітні 3 групи – кожна друга, а анемія була у них у кожної третьої вагітної – 11 (36,7 %), (p<0,05).

Серед хронічних захворювань органів травлення найчастіше зустрічався хронічний холецистит у жінок 3 групи – 4 (13,3 %), тоді як в 1 та 2 групі він зустрічався у 4 (8,0 %) та 3 (6,0 %), (p<0,05). Хронічний гастрит та панкреатит зустрічались в усіх групах майже однаково від 3 (6,0 %) до 3 (10,0 %), (p<0,05).

Ожиріння частіше зустрічалось у вагітних 1 і 3 груп - 35 (70,0 %)-22 (73,3 %), у порівнянні із 2 групою та контролем – 5 (10,0 %)-2 (6,7 %), (p<0,05) (див. табл. 4.1).

Досить часто у вагітних 2 та 3 груп, які мали в анамнезі безплідності запальний чинник, зустрічались захворювання органів сечової системи. Так, хронічний пієлонефрит був у вагітних 2 та 3 груп 15 (30,0 %) і 10 (33,3 %), відповідно; тоді як жінки 1 та 4 груп мали його у 5 (10,0 %),(p<0,05). Хронічний цистит був у вагітних 2 та 3 груп у 17 (34,0 %) та 8 (26,7 %), відповідно; тоді як жінки 1 та 4 груп мали його у 6 (12,0 %) та 2 (6,6 %),(p<0,05) .

Хвороби органів зору та дихальної системи зустрічались рідко. Так, міопія була у 3 (6,0 %)-4 (8,0 %) вагітних всіх трьох основних груп, (p<0,05). А хронічні тонзиліти та бронхіти зустрічались від 2 (4,0 %) до 2 (6,6 %) вагітних, які мали безплідність в анамнезі, (p<0,05). Ці показники достовірно не відрізнялись від контрольної групи – 1 (3,3 %), (p<0,05).

Таким чином, найчастішими екстрагенітальними захворюваннями, на які страждали вагітні із безплідністю в анамнезі були: гіпертензивні розлади та варикозна хвороба нижніх кінцівок, ожиріння; анемія, хронічні захворювання сечової системи, дифузний зоб та вегетативна соматоформна дисфункція.

У вагітних 2 та 3 груп, які мали в анамнезі безплідності запальний чинник, частіше зустрічались хронічні захворювання органів сечової системи: хронічний пієлонефрит у вагітних 2 та 3 груп – 15 (30,0 %) і 10 (33,3 %) відповідно; хронічний цистит у вагітних 2 та 3 груп - у 17 (34,0 %) та 8 (26,7 %), (p<0,05).

У вагітних 1 та 3 груп, які мали а ґенезі безплідності ендокринний чинник частіше зустрічались: дифузний зоб – у 13 (26,0 %)-9 (30,0 %) вагітних; варикозна хвороба нижніх кінцівок – у 14 (28,0 %)-9 (30,0 %); гіпертонічна хвороба – у 10 (20,0 %)-8 (26,7 %) жінок, ожиріння – у 35 (70,0 %)-22 (73,4 %), ($p<0,05$).

Ми дослідили стан молочних залоз у обстежених вагітних по групах.

У контрольній (4) групі при УЗ-обстеженні та пальпації молочних залоз, лише у 4 (13,3 %) вагітних виявили патологію молочних залоз, із них у 2 вагітних (6,7 %) виявилено фіброзно-кістозну мастопатію з перевагою фіброзного компоненту, фіброаденому молочної залози у 1 (3,3 %), і у 1 (3,3 %) ознаки фіброзно-кістозної мастопатії з перевагою кістозного компоненту, ($p<0,05$) (рис. 4.1).

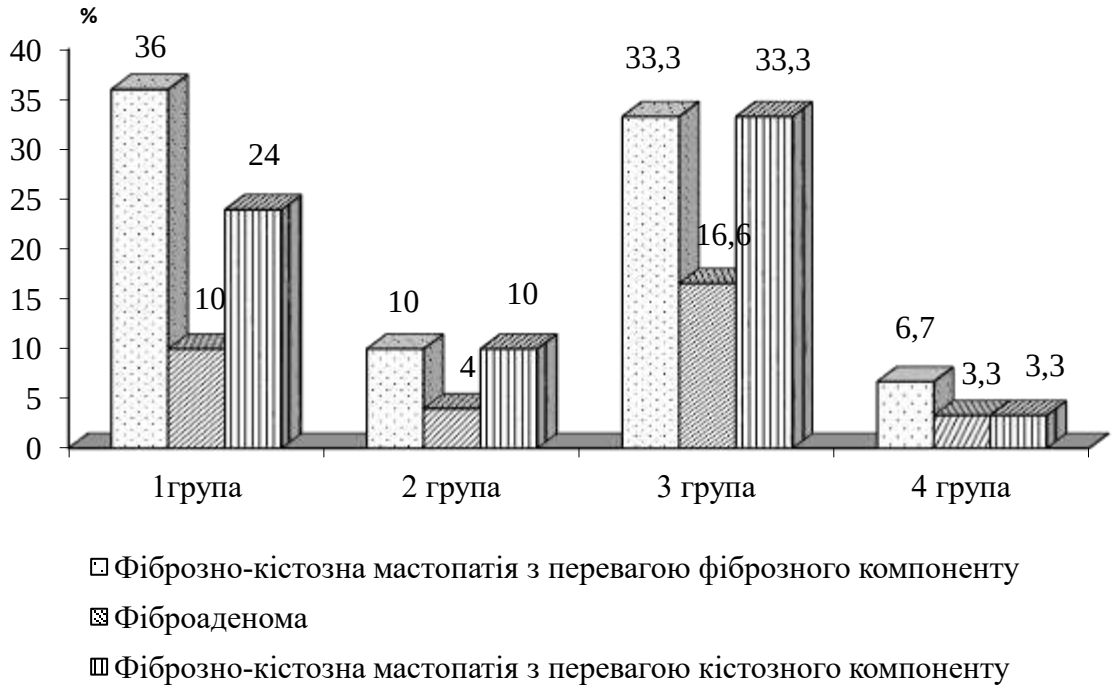


Рисунок 4.1 – Дані ультразвукового дослідження молочних залоз у вагітних по групах

При обстеженні молочних залоз у 35 (70,0 %) вагітних з ендокринною безплідністю в анамнезі (1 група) виявили патологію молочних залоз, із них у 18 (36,0 %) вагітних ми виявили фіброзно-кістозну мастопатію з перевагою фіброзного компоненту, у 5 (10,0 %) пацієнток виявлена фіброаденома

молочної залози, і у 12 (24,0 %) ознаки фіброзно-кістозної мастопатії з перевагою кістозного компоненту, ($p<0,05$) (див. рис. 4.1).

Слід відзначити, що у вагітних з кістозною мастопатією анехогенні округлі утворення визначались в обох молочних залозах, в той час, як у жінок з фіброзними утвореннями з чіткими текстурами зниженої ехогенності виявлялись лише в одній із молочних залоз.

У 2 групі у 12 (24,0 %) вагітних із трубно-перитонеальною безплідністю в анамнезі також виявили патологію молочних залоз, з них у 5 вагітних (10,0 %) ми виявили фіброзно-кістозну мастопатію з перевагою фіброзного компоненту, у 2 (4,0 %) пацієнток виявлена фіброаденома молочної залози, і у 5 (10,0 %) ознаки фіброзно-кістозної мастопатії з перевагою кістозного компоненту, ($p<0,05$) (див. рис. 4.1).

Таким чином, дані про стан молочних залоз у жінок із трубно-перитонеальною безплідністю в анамнезі суттєво не відрізняються із отриманими результатами в контрольній групі.

В 3-й групі у 25 (83,3 %) вагітних із поєднаною безплідністю в анамнезі виявили патологію молочних залоз, з них у 10 вагітних (33,3 %) першої групи ми виявили фіброзно-кістозну мастопатію з переважанням фіброзного компоненту, у 5 (16,6 %) пацієнток виявлена фіброаденома молочної залози, і у 10 (33,3 %) ознаки фіброзно-кістозної мастопатії з переважанням кістозного компоненту, ($p<0,05$) (див. рис. 4.1).

Отримані дані при обстеженні вагітних 3 групи свідчать, що частота фіброзно-кістозної мастопатії з переважанням фіброзного компоненту, не відрізнялась від показників 1 групи. В той же час, частота фіброаденома молочної залози і фіброзно-кістозної мастопатії з переважанням кістозного компоненту мала чітку тенденцію до підвищення.

Таким чином у вагітних, які мали в анамнезі ендокринну і поєднану безплідність, відмічалось збільшення патології молочної залози.

У вагітних із трубно-перитонеальною безплідністю в анамнезі виявили патологію молочних залоз у 12 (24,0 %) обстежених, ($p<0,05$).

У жінок, які мали в анамнезі ендокринну і поєднану безплідність, відмічалось суттєве збільшення патології молочних залоз 35(70,0 %) і 25 (83,3 %) відповідно, (p<0,05). Це пояснюється наявністю у них факторів розвитку мастопатій, а саме: віком, обтяженим гінекологічним анамнезом (ендокринною та поєднаною безплідністю, самовільними викиднями), підвищеною частотою соматичної патології (метаболічним синдромом, ожирінням, інсулінорезистентністю), ускладненим перебігом вагітності. Тому подальше дослідження лактаційної функції у цієї категорії жінок є актуальною задачею в наш час, враховуючи що кількість таких жінок невпинно зростає.

Захворювання ЩЗ є найбільш частою ендокринною патологією, що активно прогресує. Найбільш поширеними захворюваннями ЩЗ, що впливають на репродуктивну систему, є гіпотиреоз, аутоімунний тиреоїдит, гіпертиреоз.

Всім жінкам, які мали різні види безплідності в анамнезі в терміни вагітності 8-14 тижнів проводилось УЗД щитоподібної залози.

Виявлені зміни при скринінговому УЗД обстеженні щитовидної залози у всіх вагітних жінок показали великий відсоток порушень. У більшості всіх обстежених вагітних щитоподібна залоза знаходилась в типовому місці мала чіткі, рівні контури, капсула не була ущільнена. У 1 (3,8 %) вагітних 1 групи, у 2 (8,0 %) – 2 групи і у 1 (7,7 %) – 3 групи контури щитоподібної залози (ЩЗ) були нерівними, у вагітних 4 групи таких змін виявлено не було, (p<0,05) (табл. 5.5).

В 1 групі в 1 (3,8 %) жінки більше визначалось зниження ехогенності, у 2 (8 %) – підвищення ехогенності ЩЗ, (p<0,05). Неоднорідність ехоструктури за рахунок чергування гіпо- та ізоехогенних ділянок з множинними точковими та лінійними гіперехогенними структурами визначалась у 2 (8 %) жінок 2 групи, 1 (7,7 %) 3 групи та у 1 (3,8 %) 1 групи, (p<0,05). В правій долі ЩЗ визначалось округле ізоехогенне утворення з гіпоехогенним контуром за посиленням перинодулярного механізму (УЗ-ознаки вузлового зобу) у 1 (3,8 %) вагітних 1 групи; у 4 (16 %) – 2 групи, у 2 (15,4 %) – 3 групи та у 2 (10 %) 4 групи, (p<0,05). У 1 (4,0 %) вагітної 2 групи в перешийку визначалось гіпоехогенне

утворення з чіткими контурами розміром 3,0х2,9, в якому кровоплин не визначався (УЗ-ознаками вузла перешийка), (p<0,05). Об'єм ЩЗ більше вікової норми на 40 – 100 % визначався у 3 (11,5 %) жінок 1 групи, у 5 (20,0 %) жінок 2 групи, 2 (15,4 %) вагітних 3 групи, (p<0,05).

Таблиця 5.5

Патологічні стани виявлені при УЗД щитоподібної залози, n (%)

Показник	Група обстежених жінок			
	1, n=26	2, n=25	3, n=13	4, n=20
Неоднорідність структури	1 (3,8)	2 (8)	1 (7,7)	-
УЗ-ознаки вузлового зобу	1 (3,8) $^{\Delta\,0}$	4 (16)	2 (15,4)	-
Збільшення об'єму ЩЗ	3 (11,5) ^{0}	6 (24) *	2 (15,4)	2(10)
Дифузний зоб I ст.	3 (11,5) ^{0}	5(20)	2 (15,4)	2(10)
Дифузний зоб II ст.	1 (3,8)	1 (4)	1(7,7)	-
Змішаний зоб	-	3 (12)	2(15,4)	-
УЗ-ознаки хр. тіреоїдиту	1 (3,8) $^{\Delta\,0}$	3(12)	2 (15,4)	2(10)

Примітки:

1. * - дані достовірні відносно 4-ї (контроль) групи;
2. ^{0} - дані достовірні відносно показників 2-ї групи (p<0,05),
3. $^{\Delta}$ - дані достовірні відносно показників 3-ї групи (p<0,05).

Збільшення периферичних лімфовузлів не виявлено в усіх обстежених вагітних.

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 %) 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).

Дифузний зоб III ступеня не мала ні одна вагітна із чотирьох груп.

УЗ-ознаки змішаного зобу були у 3 (12 %) 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 %) вагітних 2 групи, у 2 (15,4 %) вагітних 3 групи та у 2 (10 %) вагітних 4 групи, (p<0,05).

Таким чином, виявлені нами зміни при скринінговому УЗД щитоподібної вагітних жінок групи 1, 2 та 3 груп показали великий відсоток порушень: неоднорідність структури ЩЗ, ознаки вузлового та змішаного зобу, хронічного тіреоїдиту. Тому всім жінкам, які мали особливо в анамнезі саму ГП або у поєднанні із СПКЯ доцільно проводити скринінгове УЗД під час вагітності.

Враховуючи високу частоту екстрагенітальної патології у вагітних із безплідністю в анамнезі, ми дослідили деякі пов'язані з нею гестаційні ускладнення.

Під час вагітності (табл. 4.2) у досліджуваних жінок виявлено високу частоту гестаційного діабету в 1 та 3 групах 16 (32,0 %)-10 (33,3 %) тоді в 2 групі – 2 (4,0 %) та контрольній – 1 (3,3 %), (p<0,05).

Таблиця 4.2

Гестаційні ускладнення у вагітних по групам , %

Ускладнення	Група			
	1, n=50	2, n=50	3, n= 30	4, n=30
Гестаційний діабет	16 (32) $^{\Delta}$*	2 (4) ^{0}	10 (33,3)*	1 (3,3)
Гестаційна гіпертензія	14(28) $^{\Delta}$*	3(6)	9(30)*	1(3,3)
Безсимптомна бактеріурія	7(14) $^{\Delta 0}$	25(50) *	15(50) *	2(6,6)

Примітки:

1. * – різниця достовірна відносно контрольної групи,
2. $^{\Delta}$ – різниця достовірна відносно 2 групи,
3. ^{0} – різниця достовірна відносно 3 групи.

Гестаційна гіпертензія була частіше у вагітних 1 та 3 груп відповідно 14 (28,0 %)- 9 (30,0 %); тоді як жінки 1 та 4 груп її мали у 3 (6,0 %) та 1 (3,3 %), ($p<0,05$).

Безсимптомна бактеріурія була частіше у вагітних 2 та 3 груп 25 (50,0 %) випадків; тоді як жінки 1 та 4 груп її мали відповідно 14 та 6,6 %, ($p<0,05$).

Таким чином, у вагітних усіх трьох групах були гестаційні ускладнення: безсиптомна бактеріурія частіше виявлялась у 2 та 3 групі, а гестаційна гіпертензія і гестаційний діабет частіше були у 1 та 3 групах. Висока частота гестаційного діабету визначена у 1 та 3 групах 16 (32,0 %)-10 (33,3 %), ($p<0,05$). Гестаційна гіпертензія була частіше у вагітних 1 та 3 груп – 14 (28,0 %)- 9 (30,0 %), ($p<0,05$). Безсимптомна бактеріурія була частіше у вагітних 2 та 3 груп у 25(50,0 %), ($p<0,05$).

4.2. Особливості психоемоційного стану вагітних із різними видами безплідності в анамнезі

Задачею дослідження було вивчити особливості психоемоційного стану вагітних, які мали різні види безплідності в анамнезі.

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. Отримані дані заносилися в стандартний реєстраційний бланк, в якому зазначалися також відомості про обстежувану.

При обробці даних, отримуваних за допомогою шкали Л. Рідера, підраховалась сума балів за всіма 7 пунктами, яка потім ділиться на 7. Далі отриманий бал віднімається з 4. В результаті виходить показник стресу за шкалою психосоціального стресу Л. Рідера, який може варіювати від 0 до 3 балів.

Залежно від отриманого бала психосоціального стресу кожного випробовуваного можна віднести до групи з високим, середнім або низьким рівнем психосоціального стресу.

Були наступні норми рівнів психосоціального стресу, середній бал у жінок: 1-1,86- високий; 1,87-2,84-середній; 2,85-4 – низький.

Колірний тест Люшера дозволяє зробити індивідуальну оцінку і дати професійні рекомендації про те, як можна уникнути психологічного стресу і фізіологічних симптомів, до яких він приводить.

Інтерпретація результатів. Одним із прийомів трактування результатів вибору є оцінка положення основних кольорів. Якщо вони займають позицію далі п'ятої, значить, що охарактеризовані ними властивості, потреби не задоволені, отже, мають місце тривожність, негативний стан.

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, ($p<0,05$), (табл. 4.3).

Вагітні з високим рівнем психосоціального стресу можуть бути віднесені до групи осіб, які потребують отримання психологічної допомоги.

Оцінюючи показники колірного тесту Люшера, серед жінок 1 групи виявлено 20(57,1 %) вагітних із високим рівнем тривожності, ($p<0,05$). Серед вагітних 2 групи виявлено 22(59,5 %) - із високим рівнем тривожності, ($p<0,05$). Серед вагітних 3 групи виявлено 17(68,0 %) вагітних із високим рівнем тривожності, ($p<0,05$). А в контрольній (4 групі) - лише 2(6,7 %) вагітних із високим рівнем тривожності, ($p<0,05$) (табл. 4.4).

Таблиця 4.3

Показники тесту Л. Рідера у вагітних, які мали безплідність, по групах, абс. (%)

Бал	Розподіл обстежених жінок по групах			
	1 (n=35)	2 (n=37)	3 (n=25)	контрольна (n=30)
1-1,86 – високий	12(34,3)*$^{\Delta}$	11(29,7) *	14(56)*	2(6,7)
1,87-2,84 – середній	13(37,1)* $^{\Delta}$	14(37,8)* $^{\Delta}$	6(24)*	3(10)
2,85-4 – низький	10(28,6)*	12(32,5)* $^{\Delta}$	5(20)*	25(83,3)

Примітки:

1. * - різниця достовірна відносно показників 4-ї групи (p<0,05),
2. $^{\Delta}$ - різниця достовірна відносно показників 3-ї групи (p<0,05)
3. ^{0} – різниця достовірна відносно 2 групи.

Таблиця 4.4

Показники тесту Люшера у вагітних, які мали безплідність, по групах, абс. (%)

Позиція	Розподіл обстежених жінок по групах			
	1 (n=35)	2 (n=37)	3 (n=25)	контрольна (n=30)
1-5 позиція	15(42,9) *$^{\Delta}$	15(40,5) *	8(32) *	28(93,3)
6-8 позиція	20(57,1) *$^{\Delta}$	22(59,5) *	17(68) *	2(6,7)

Примітки:

1. * - різниця достовірна відносно показників 4-ї групи (p<0,05),
2. $^{\Delta}$ - різниця достовірна відносно показників 3-ї групи (p<0,05).

1, 2, 3 групи помітно вирізняється високим відсотком за 6 – 8 позиціями – 20 (57,1 %) – 22 (59,5 %) – 17 (68,0 %) проти 2 (6,7 %) 4 -ї групи, що свідчить про високий рівень тривожності вагітних, які мали безплідність анамнезі. І 15 (42,9 %) жінок 1 та 2 груп і 8 (32,0) % вагітних 3 групи відчувають себе впевнено, (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, ($p<0,05$).

Отже ми визначили, як вагітні із безплідністю в анамнезі, сприймають ризик вагітності та який психоемоційний стан переважає в даних групах жінок. 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.

Проведене дослідження перебігу вагітності та пологів у вагітних із безплідністю в анамнезі привернуло увагу до наявності ряду явних особливостей психоемоційного стану даного контингенту вагітних, що мало значний вплив як на перебіг вагітності в цілому, так і на пологи та післяпологовий період. Враховуючи те, що кількість пацієнток даної групи має чітку тенденцію до зростання, дане питання представляє собою певну цікавість та безперечну необхідність дослідження.

З огляду на це вважаємо за доцільне залучати до роботи з вагітними із безплідністю в анамнезі психолога з метою корекції виявлених відхилень.

Таким чином, вагітні, які мали безплідність в анамнезі, становлять групу з високим рівнем тривожності та помітно нестабільним психоемоційним станом. Найбільш високі рівні психоемоційних розладів спостерігались у жінок з поєднаною безплідністю в анамнезі.

Комплексне тестування психоемоційного стану повинно стати невід’ємною складовою у стандартній схемі спостереження в жіночій консультації. Доцільне проведення щотриместра.

Вагітні із безплідністю в анамнезі у 100 % потребують постійної психоемоційної стабілізації, часом – допомоги спеціаліста (психолога, психотерапевта).

4.3. Показники якості життя у вагітних із різними видами безплідності в анамнезі

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. На сучасному етапі розвитку медицини показники якості життя є одними з ключових критеріїв, що відображають стан здоров’я в сенсі потенційних ризиків.

Оцінка самою вагітною показників якості життя надає надійну інформацію, що суттєво доповнює картину захворювання. Визначення оцінки якості життя допомагає встановити об’єктивний стан фізичної, соціальної та психоемоційної сфер життєдіяльності конкретної пацієнтки, виявити проблемні аспекти та вжити заходів щодо запобігання їх негативному впливу на виношування та пологи.

Ми використали діагностичну методику оцінки якості життя (WHOQOL), а саме короткий опитувальник WHOQOL–BREF(ВООЗЯЖ–26).

Опитувальник ВООЗЯЖ–26 розрахований на отримання показників оцінки загального сприйняття якості життя і здоров’я по сферах та кінцевого (сумарного) значення. Кожна зі сфер дає значення якості життя; а це означає, що чим вище значення по будь-якій зі сфер, тим вища якість життя по ній. Для негативно названих шкал це означає низьку виразність проблеми. Усі питання мають однакову вагу, і кожне належить тільки до своєї субсфери, тому результат досягається простим сумуванням (або відніманням) отриманих балів.

У цілому, отримані результати були кращими, тобто якість життя вища, у контрольній (4) групі – у здорових вагітних, які самостійно завагітніли протягом року подружнього життя. Помітно нижчими були показники в жінок, які мали в анамнезі різні види безплідності.

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 – 5,0±0,3 бали (рис. 4.2).

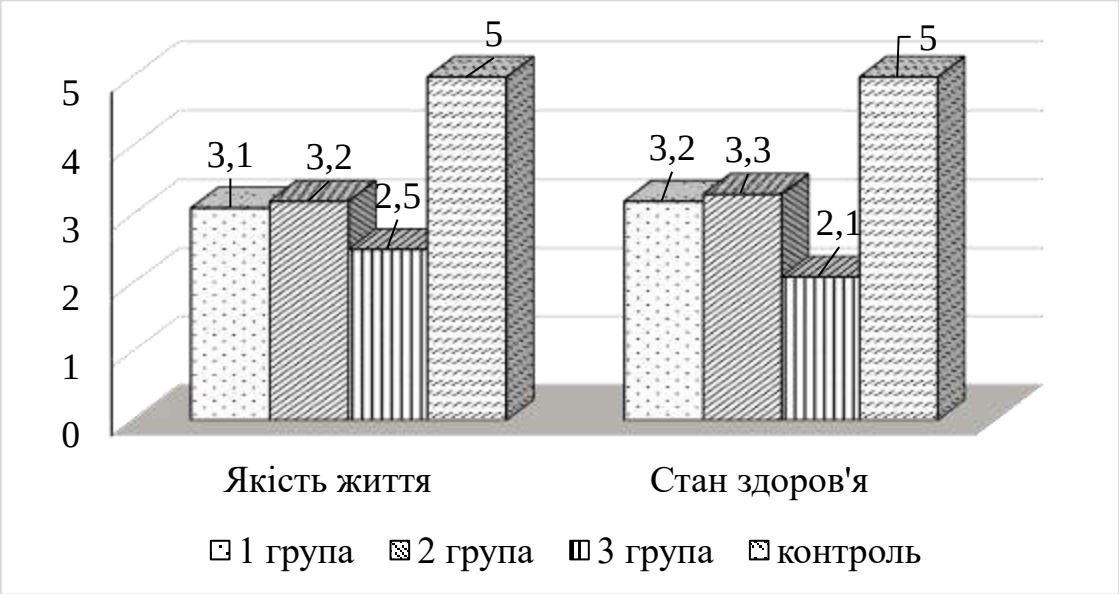


Рисунок 4.2 – Суб’єктивна оцінка пацієнтками якості власного життя та стану здоров’я (бали)

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 тривалого лікування безплідності, порівняно з жінками в контрольній групі. Найнижчими (≤3 балів) виявились показники у вагітних 3 групи 24 (96,0 %), ($p<0,05$), (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Рівні якості життя та стану здоров’я у вагітних, абс. (%)

Бал	Розподіл обстежених жінок по групах							
	1 (n=35)		2 (n=37)		3 (n=25)		контрольна (n=30)	
	якість життя	стан здоров’я	якість життя	стан здоров’я	якість життя	стан здоров’я	якість життя	стан здоров’я
≤3	30(85,7)*$^{\Delta}$	32(91,4) *	31(93,8)*	33(89,2) *	24(96,0)*	23(92,0)*	5(10,0)	1 (3,3)
≥4–5	5(14,3)* $^{\Delta}$	3(8,6)	6(16,2)* $^{\Delta}$	4(10,8) *	1(4,7)*	2(8,0)*	25(90)	29(96,7)

Примітки:

1. * – різниця достовірна відносно показників контрольної групи;
2. $^{\Delta}$ – різниця достовірна відносно показників 3 групи,
3. ^{0} – різниця достовірна відносно показників 2 групи ($p<0,05$).

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 (рис. 4.3).

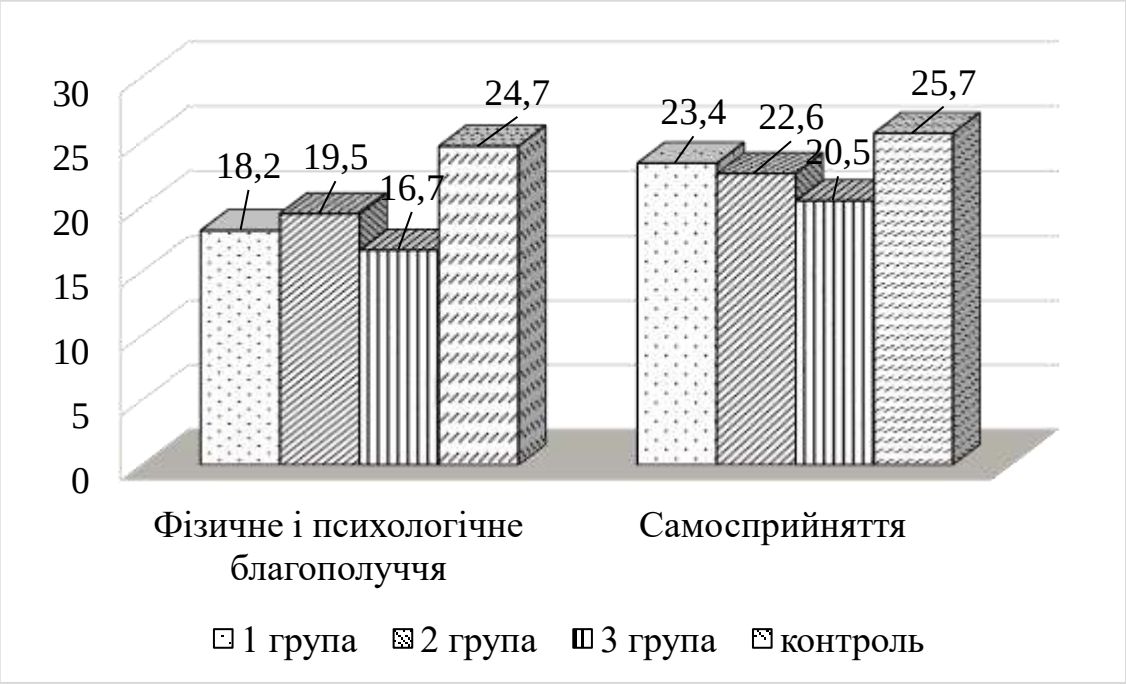


Рисунок 4.3 – Суб'єктивна оцінка пацієнтками власного фізичного і психологічного благополуччя та самосприйняття (бали)

Таблиця 4.6

Рівні фізичного і психологічного благополуччя та самосприйняття у вагітних, абс. (%)

Бал	Розподіл обстежених жінок по групах							
	1(n=35)		2 (n=37)		3 (n=25)		контрольна (n=30)	
	фізичне і психоло-гічне благо-получчя	самосприй-няття	фізичне і психоло-гічне благо-получчя	самосприй-няття	фізичне і психоло-гічне благо-получчя	самосприй-няття	фізичне і психоло-гічне благо-получчя	самосприй-няття
≤15	22(62,9)* $^{\Delta}$	29(82,9)*^{0}	22(59,5)*$^{\Delta}$	21 (56,8)*	20(80,0)*	21(84.0)*	3(10,0)	2(6,7)
>16–27	13(37,1)*$^{\Delta}$	6(17,1)*^{0}	15(40,5)$^{*\Delta}$	16 (43,2)* $^{\Delta}$	5(20,0) *	4(16,0)*	27(90)	28(93,3)

Примітки:

1. * – різниця достовірна відносно показників контрольної групи;
2. $^{\Delta}$ – різниця достовірна відносно показників 3 групи,
3. ^{0} – різниця достовірна відносно показників 2 групи ($p<0,05$).

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, стриї) у жінок із метаболічними порушеннями, які мали ендокринну та поєднану безплідність, ($p<0,05$) (табл. 4.6).

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 (рис. 4.4).

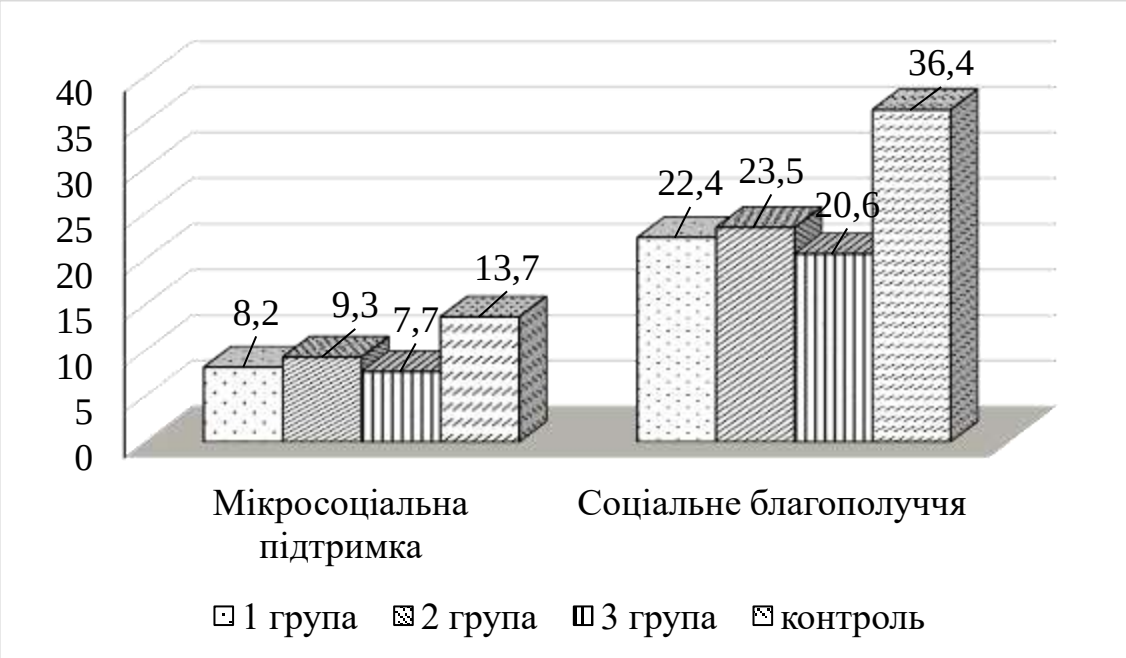


Рисунок 4.4 – Суб’єктивна оцінка пацієнтками мікросоціальної підтримки та соціального благополуччя (бали)

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 (табл. 4.7). 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, ($p<0,05$).

Таблиця 4.7

Рівні мікросоціальної підтримки та соціального благополуччя у вагітних, абс. (%)

Бал	Розподіл обстежених жінок по групах							
	1(n=35)		2 (n=37)		3 (n=25)		контрольна (n=30)	
	мікросоціальна підтримка	соціальне благополуччя	мікросоціальна підтримка	соціальне благополуччя	мікросоціальна підтримка	соціальне благополуччя	мікросоціальна підтримка	соціальне благополуччя
≤7	29 (82,9)*	20 (57,1)*$^{\Delta}$	31 (83,8)*	18 (48,6)*$^{\Delta}$	21 (84,0)*	18 (72)*	2 (6,7)	3 (10,0)
≥8	6 (17,1)*	15 (42,9)*$^{\Delta}$	6 (16,2)*	19 (51,4)*$^{\Delta}$	4 (16,0)*	7 (28,0)*	28 (93,3)	27 (90,0)

Примітки:

1. * – різниця достовірна відносно показників контрольної групи;
2. $^{\Delta}$ – різниця достовірна відносно показників 3 групи,
3. ^{0} – різниця достовірна відносно показників 2 групи ($p<0,05$)

Слід зазначити, що жінки з безплідністю в анамнезі відверто вказували на необхідність психологічної корекції за допомогою відповідного фахівця. Жінкам, які мають серйозну підтримку сім’ї, та яким, за їх словами, «пощастило з гарним лікарем», який їх добре розуміє, виявляє максимум уваги і

якому вони довіряють, значно легше, хоча б тимчасово, урівноважувати власний психологічний стан і почуватися добре.

Таким чином, 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.

Визначення показників якості життя в жінок із безплідністю в анамнезі є невід'ємною складовою нагляду в період виношування вагітності, що дає змогу адекватно оцінювати і своєчасно корегувати фізичну, соціальну і психоемоційну функції в інтересах матері та плода за допомогою відповідного фахівця.

Список публікацій у періодичних фахових виданнях, затверджених ДАК України, у яких надрукований зміст розділу:

1. 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.

2. Туманова ЛЕ, Коломиец ЕВ. Состояние соматического здоровья у женщин с бесплодием в анамнезе. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2021; 4(11):422-31.

3. Туманова ЛЄ , Коломієць ОВ. Показники якості життя у вагітних з різними видами безплідності в анамнезі. Перинатология и педиатрия. 2020; 3(83):16-21.

4. Туманова ЛЄ, Коломієць ОВ. Особливості психоемоційного стану вагітних із різними видами безплідності в анамнезі. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022; 1(56):52-58.

РОЗДІЛ 5
ОСОБЛИВОСТІ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСУ ПРОТЯГОМ ГЕСТАЦІЇ У ЖІНОК, ЯКІ МАЛИ РІЗНІ ВИДИ БЕЗПЛІДНОСТІ В АНАМНЕЗІ

5.1. Гормональний моніторинг функції жовтого тіла, трофобласта і плаценти при одноплідній вагітності у жінок з різними видами безплідності в анамнезі

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

Проводилось вивчення вмісту плацентарних гормонів в динаміці вагітності в 7-10 та в 11-14 тижнів: естрадіол (E_2), прогестерон, хоріонічний гонадотропін людини (β-ХГЛ) та асоційований з вагітністю плазмопротеїн (PAPP-A).

Отримані дані свідчать, що в терміні 7-10 тижнів вагітності концентрація прогестерону була достовірно вищою у жінок після ДРТ відносно показників у пацієнтів після самостійного запліднення (табл. 5.1). В цей термін вагітності рівень прогестерону не залежав від форми безплідності. Аналогічні тенденції спостерігалися відносно рівня естрадіолу у обстежених жінок. 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 більшість дослідників пов’язують із станом суперовуляції та захватом клітин гранульози при отриманні яйцеклітини.

Таблиця 5.1

Концентрація прогестерону та естрадіолу у вагітних одним плодом у 7-10 тижнів по групах, нмоль/л

Група обстежених жінок	Естрадіол	Прогестерон	Співвідношення П\Е2
1а, n=29	(8,4±1,1)$^{\Delta}$	(207,1±13,1)$^{\Delta}$	24,7±1,1
1б, n= 40	5,2±1,2	130,4±12,4	25,1±1,0
2а, n= 65	(8,2±1,3)$^{\Delta}$	(209,5±12,1)$^{\Delta}$	25,5±0,9
2б, n= 95	5,4±1,4	127,8±12,2	23,7±0,9
3а, n= 20	(8,0±0,9)$^{\Delta}$	(205,4±15,1)$^{\Delta}$	25,7±1,6
3б, n= 27	5,1±1,0	129,2±13,6	25,3±1,3

Примітка. $^{\Delta}$ - різниця достовірна між показниками підгрупи а та підгрупи б.

Співвідношення прогестерон/естрадіол практично не відрізнялось за групами (див. табл. 5.1).

Рівень естрадіолу та прогестерону в крові жінок в 11-14 тижнів вагітності, також практично не відрізнявся, як в залежності від форми безплідності, так і методу запліднення (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Концентрація прогестерону та естрадіолу у вагітних одним плодом у 11-14тиж. по групах, нмоль/л

Група обстежених жінок	Естрадіол	Прогестерон	Співвідношення П\Е2
1а, n=29	11,8±2,3	254,6±27,6	21,6±1,6
1б, n= 40	9,8±1,0	213,7±23,6	19,8±2,3
2а, n= 65	10,6±1,1	266,2±32,1	25,1±2,1
2б, n= 95	9,5±1,5	210,5±32,3	22,2±2,1
3а, n= 20	10,9±1,2	234,7±23,3	21,5±1,6
3б, n= 27	9,4±1,4	207,5±22,2	21,1±1,3

Але слід особливо відмітити, що в 11-14 тижнів мало місце зниження коефіцієнту прогестерон/естрадіол, відносно показників в 7-10 тижнів, що репрезентує прогресуючу виражену відносну прогестеронову недостатність і гіперестрогенію у жінок з безплідністю. Особливо низькими були показники у вагітних 1 та 3 груп, тих які мали ендокринну і поєднану безплідність в анамнезі.

Тобто при динамічному спостереженні за гормональними показниками в крові жінок всіх трьох груп на протязі І триместру ми виявили прогресивне збільшення вмісту естрадіолу та прогестерону.

При цьому темпи збільшення вмісту естрадіолу у крові в динаміці вагітності були більшими, ніж прогестерону. Так, при одноплідній вагітності зростання прогестерону у жінок із ЗІВ становило до 20-25 %, а зростання естрадіолу становило ≈40 %.

При самостійній одноплідній вагітності були вищими темпи зростання: прогестерону - до 60 %, а зростання естрадіолу – до 90-100 %, тобто в 2-3 рази більше, ніж при вагітностях після ЗІВ.

За нашими даними підтримуючу прогестеронотерапію отримували всі пацієнтки з безплідністю в анамнезі; тільки у пацієнток після ДРТ вона була більш масивною, що підтверджується у них високим рівнем прогестерону в 7-10 тижнів вагітності. А от вже у 11-14 тижнів у цих вагітних показники прогестерону та естрадіолу маже не відрізнялись по групах, як в залежності від методу запліднення, так і виду безплідності в анамнезі.

Також були досліджені показники β-ХГЛ та PAPP-A у вагітних в 11-14 тиж. по групах як класичні маркери скринінгу вроджених вад розвитку плода та ризику виникнення ускладнень вагітності (рис. 5.1, 5.2). Так, рівень PAPP-A у вагітних достовірно не відрізнявся по групах, як від від методу запліднення, так і виду безплідності в анамнезі (рис. 5.1).

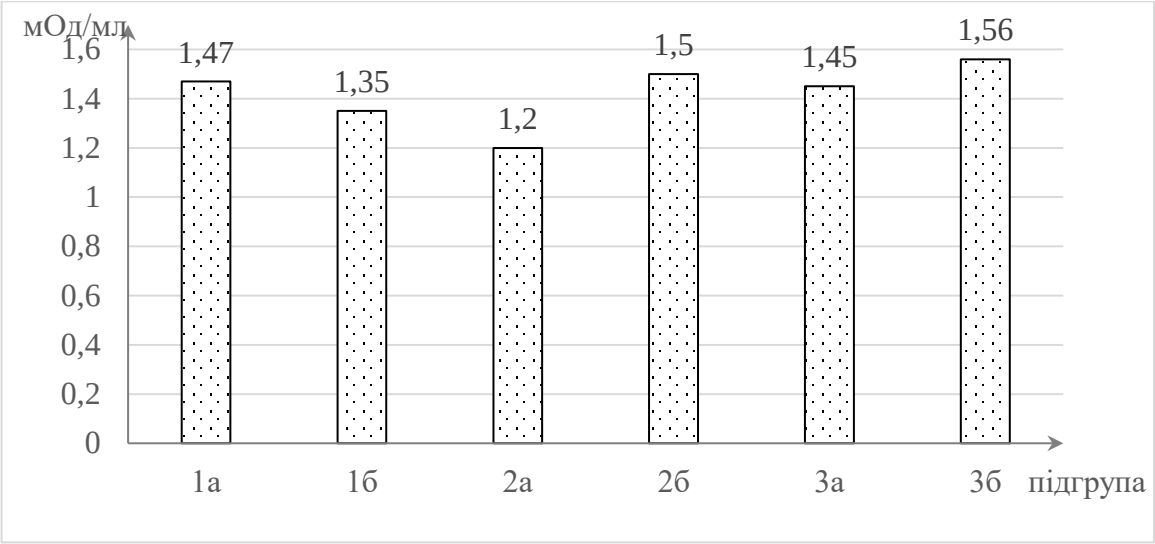


Рисунок 5.1 – Показники PAPP-A у вагітних одним плодом у 11-14тиж. по групах, мОд/мл.

Рівень β-ХГЛ у вагітних 11-14 тижнів при одноплідній вагітності після ДРТ був значно вищим (рис. 5.2), ніж у жінок з природним заплідненням. Найбільш високі показники спостерігались у групі із поєднаною безплідністю.

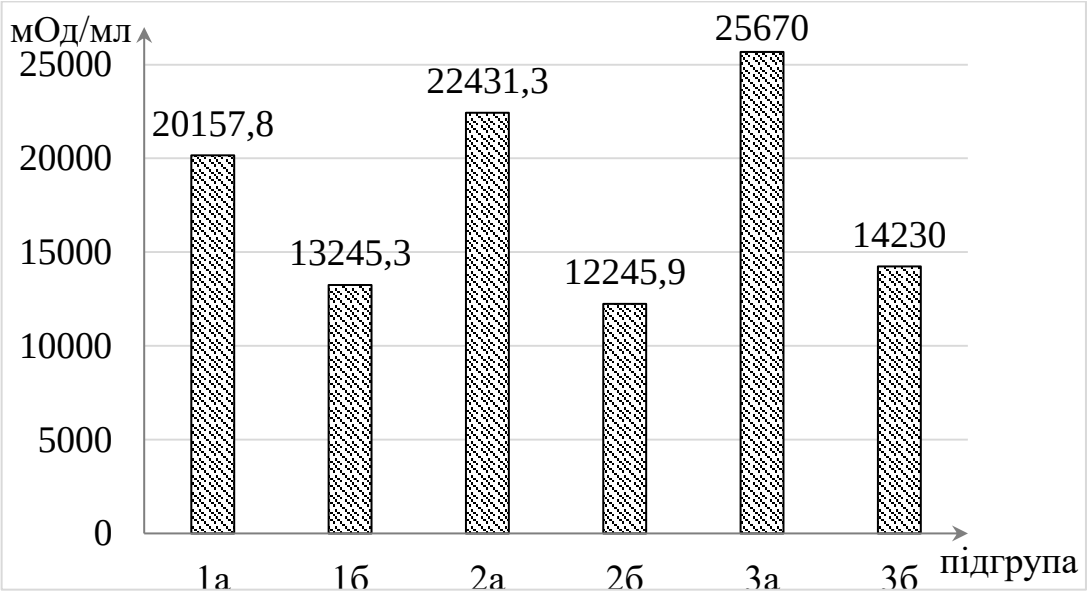


Рисунок 5.2 – Показники β-ХГЛ у вагітних одним плодом у 11-14тиж. по групах, мОд/мл

Оскільки основна біологічна роль ХГЛ в І триместрі вагітності полягає у стимуляції синтезу прогестерона жовтим тілом та трофобластом, а досить

стабільний рівень ХГЛ у крові всіх обстежених жінок після ДРТ (1а, 2а, 3а групи) може бути обумовлений підтримуючою терапією прогестероном і його високою концентрацією в крові.

Таким чином, рівень гормонів: естрадіолу та прогестерону у вагітних після ЗІВ в 7-10 тижнів був вищим, ніж у жінок з безплідністю в анамнезі при самостійному заплідненні. Вже в 11-14 тижнів дані показники у групах не відрізнялись.

При самостійному заплідненні темпи зростання естрадіолу значно випереджали ріст рівня прогестерону у вагітних із безплідністю в анамнезі.

Концентрація PAPP-A в І-му триместрі у вагітних після ДРТ достовірно не відрізнялась від показників у жінок із природним заплідненням.

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

5.2. Гормональна функція жовтого тіла, трофобласта і плаценти у жінок, які завагітніли двійнями після лікування безплідності

Завданням даного розділу було дослідження гормональної функції жовтого тіла, трофобласта і плаценти у жінок з різними видами безплідності в анамнезі, які завагітніли двійнями.

Вивчено особливості балансу статевих гормонів і білоксинтезуючої функції трофобласту в І триместрі з 7-го по 14-й тижні вагітності. Проведено гормональний моніторинг за функцією жовтого тіла і трофобласта та проаналізовано результати біохімічних маркерів плода у 87 вагітних двійнями, які мали різні види безплідності в анамнезі.

Вивчено вміст плацентарних гормонів у динаміці вагітності в 7-10 та 11-14 тижнів: естрадіол, прогестерон, β-ХГЛ і PAPP-A.

При динамічному спостереженні за гормональними показниками крові жінок усіх трьох груп протягом І триместру виявлено прогресивне збільшення

вмісту естрадіолу та прогестерону (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Концентрація прогестерону та естрадіолу в 7-10 тижнів вагітності по групах, нмоль/л

Група обстежених	Естрадіол	Прогестерон	Співвідношення прогестерон/естрадіол
1а, n=21	9,6±0,8$^{\Delta}$	226,3±14,2$^{\Delta}$	23,6±1,7
1б, n=10	6,6±0,75	152,3±14.3	23,1±1,9
2а, n=35	(9,8±1,1)$^{\Delta}$	(233,2±13,3)$^{\Delta}$	23,8±1,2
2б, n=6	6,4±0,8	149,4±14,7	23,3±1,8
3а, n=10	(9,0±1,2)$^{\Delta}$	(237,5±12,5)$^{\Delta}$	(26,4±1,0)$^{\Delta}$
3б, n=5	6,8±1,1	157,4±12,4	23,1±1,1

Примітка. $^{\Delta}$ - різниця достовірна між показниками підгрупи а та підгрупи б.

При цьому темпи збільшення вмісту естрадіолу та прогестерону у крові в динаміці вагітності були практично однаковими. При двійнях (після ЕКЗ) зростання прогестерону сягало понад 40 %, а естрадіолу – до 30-40 % і практично не залежало від фактора безплідності (рис. 5.3).

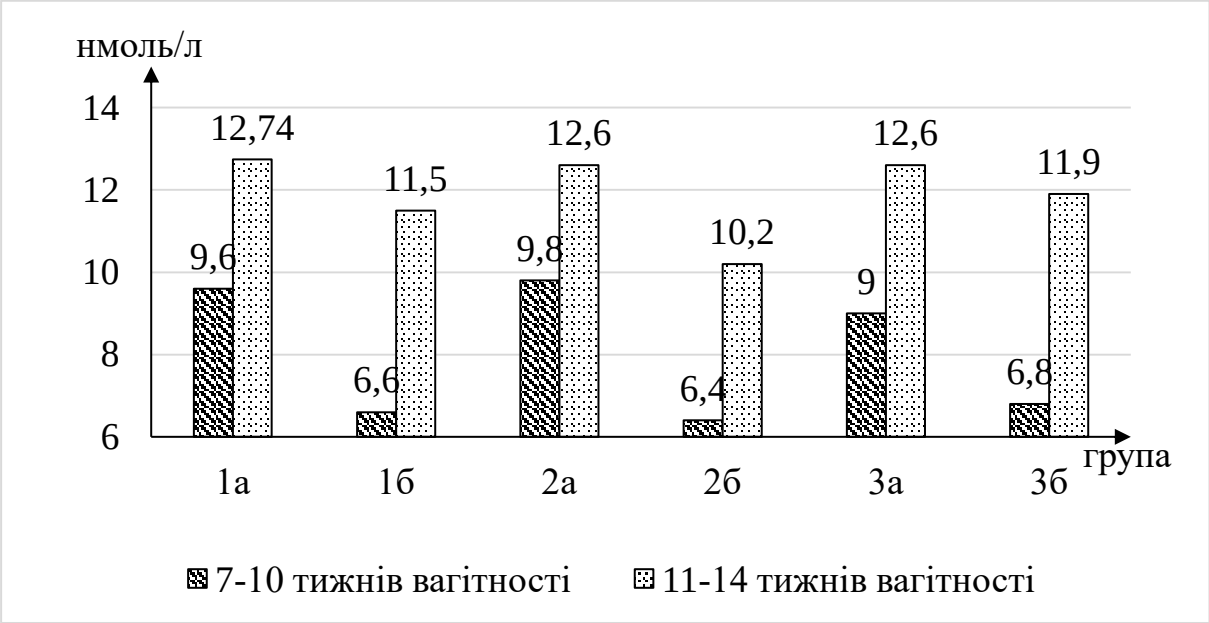


Рисунок 5.3 – Концентрація естрадіолу у вагітних по групах, нмоль/л

При багатоплідній самостійній вагітності збільшення прогестерону сягало близько 40-60 % (найнижчий приріст був при поєднаній безплідності), а естрадіолу – близько 75 % і практично не різнилося по групах (рис. 5.4).

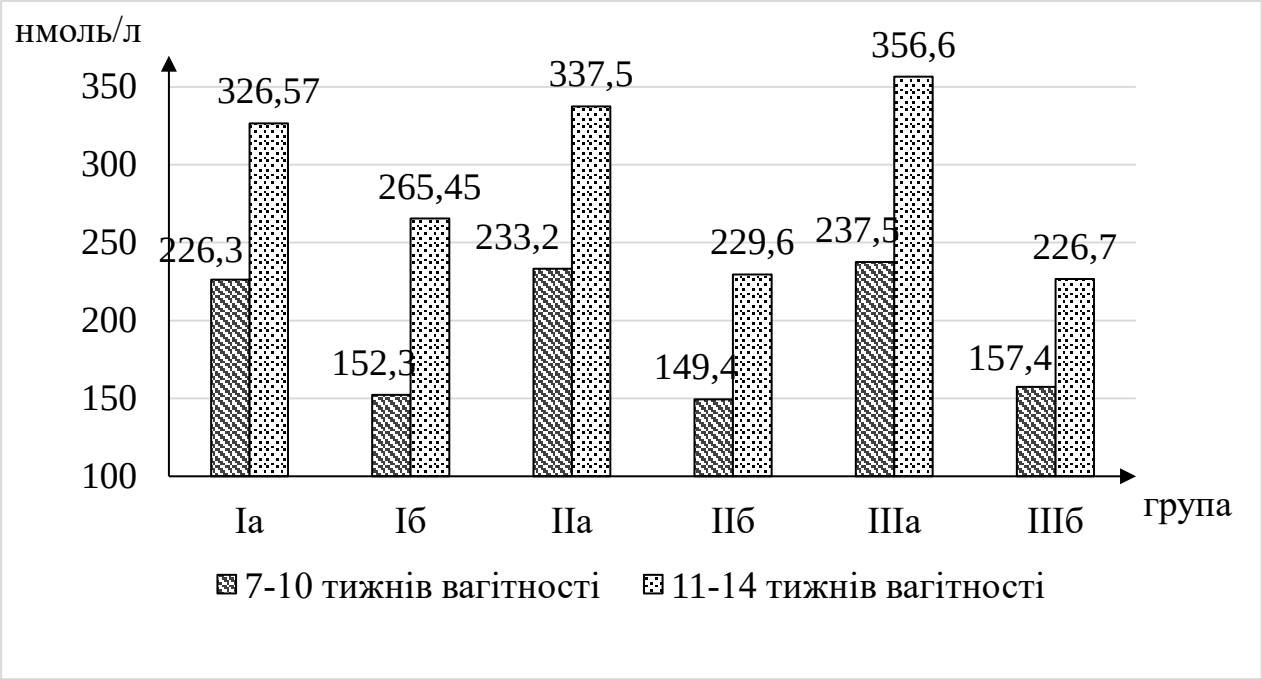


Рисунок 5.4 – Концентрація прогестерону у вагітних по групах, нмоль/л

У терміні 7-10 тижнів вагітності концентрація прогестерону була достовірно вищою в жінок після ЗІВ відносно показників у пацієнток після самостійного запліднення.

У цей термін рівень прогестерону не залежав від форми безплідності. Аналогічні зміни спостерігалися відносно рівня естрадіолу в обстежених жінок.

Такі високі показники гормонів у вагітних після ЗІВ, імовірно, пов’язані з інтенсивнішою (масивною) підтримувальною терапією прогестинами.

Співвідношення прогестерон/естрадіол практично не різнилося по групах.

Рівень естрадіолу в крові жінок (11-14 тижнів вагітності) також практично не різнився як залежно від форми безплідності, так і від методу запліднення.

У 11-14 тижнів вагітності порівняння показників рівня прогестерону показало достовірно високі показники в жінок із багатоплідною вагітністю

після ДРТ, що свідчить про інтенсивну гормонпродукуючу функцію за рахунок плацент двох плодів.

Слід зазначити, що при ендокринній та поєднаній безплідності в жінок після ЕКЗ були достовірно вищими показники відносно значень жінок аналогічних груп після самостійного запліднення.

Вміст статевих гормонів і в 7-10, і в 11-14 тижнів вагітності в усіх групах при вагітностях після ДРТ був вищим, ніж при вагітності шляхом природного запліднення.

Підвищення вмісту естрадіолу в крові жінок у програмах ДРТ більшість дослідників пов'язують зі станом суперовуляції та захватом клітин гранульози при одержанні яйцеклітини. А рівень прогестерону в 11-14 тижнів вагітності двома плодами у жінок після природного запліднення був 256,45±27,6 нмоль/л, тоді як такий самий показник у вагітних двома плодами після ДРТ становив 337,5±26,7 нмоль/л, ($p<0,05$) (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Концентрація прогестерону та естрадіолу в 11-14 тижнів вагітності двійнями по групах, нмоль/л

Група обстежених	Естрадіол	Прогестерон	Співвідношення прогестерон/естрадіол
1а, n=21	12,74±1,2	326,57±32,3$^{\Delta}$	25,6±3,2
1б, n=10	11,5±0,75	256,45±27,6	22,3±3,6
2а, n=35	12,6±1,0	(337,5±26,7)$^{\Delta}$	26,8±2,6
2б, n=6	10,2±0,8	229,6±19,6	22,5±2,4
3а, n=10	12,6±1,0	(356,6±24,2)$^{\Delta}$	28,3±2,4
3б, n=5	11,9±0,75	226,7±24,5	19,1±3,2

Примітка. $^{\Delta}$ - різниця достовірна між показниками підгрупи а відносно підгрупи б.

Слід зазначити, що більш тривале (до 13 тижнів) зниження коефіцієнта

прогестерон/естрадіол репрезентує більш виражену відносну прогестеронову недостатність і гіперестрогенію у вагітних після самостійного запліднення, особливо при поєднаній безплідності.

Високі рівні прогестерону в І триместрі вагітності, особливо після ДРТ (1а, 2а, 3а групи), були результатом інтенсивної підтримувальної терапії прогестагенами, що необхідно для забезпечення гестаційного процесу в І триместрі в програмі ДРТ. При самостійному заплідненні такої інтенсивної підтримуючої прогестеронотерапії вагітні не мали.

Також досліджено показники β-ХГЛ та PAPP-A в 11-14 тижнів вагітності по групах, як класичні маркери скринінгу природжених вад розвитку плода та ризику виникнення ускладнень вагітності (табл. 5.4). Так, PAPP-A при вагітностях після ДРТ достовірно не відрізнявся від такого при вагітностях шляхом природного запліднення, але мав тенденцію до підвищення при багатоплідній вагітності.

Таблиця 5.4

Показники β-ХГЛ та PAPP-A в 11–14 тижнів вагітності двійнями по групах, мОд/мл

Група обстежених	PAPP-A	β-ХГЛ
1а, n=21	2,8±0,4	(46359,4±360,7)$^{\Delta}$
1б, n=10	2,6±0,6	(32540,4±325,8)^{0}
2а, n=35	2,5±0,5	(44214,9±460,4)$^{\Delta,0}$
2б, n=6	2,7±0,5	(32212,5±330,5)^{0}
3а, n=10	2,8±0,5	(45670±535,5)$^{\Delta}$
3б, n=5	2,4±0,5	(23540±340,5)$^{\Delta}$

Примітки:

1. $^{\Delta}$ - різниця достовірна між показниками підгрупи а відносно підгрупи б;
2. * - різниця достовірна відносно 2 групи;
3. ^{0} - різниця достовірна відносно 3 групи.

Вміст β-ХГЛ в 11-14 тижнів вагітності двома плодами в усіх групах жінок

був вищим у 1,5-2 рази. Так, рівень β-ХГЛ в 11-14 тижнів вагітності в жінок Іа групи становив 46359,4±360,7 нмоль/л (див. табл. 5.4). Після ДРТ цей показник був вищим, ніж у вагітних із природним заплідненням. Найвищі показники спостерігалися в групі вагітних з ендокринною безплідністю в анамнезі; у вагітних, які мали поєднану безплідність та при самостійному заплідненні показники були значно менше.

Таким чином, у 7-10 тижнів вагітності двійнями в жінок після ЗІВ були вищими показники естрадіолу та прогестерону, ніж у вагітних двійнями після природного запліднення, що найімовірніше пов’язано із недавньою стимуляцією овуляції та інтенсивною зберігаючою вагітність терапією.

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 ДРТ, так як ця категорія жінок була на більших дозах препаратів прогестерону.

При двійнях після ЗІВ темп зростання прогестерону був вищим, ніж естрадіолу, що пов’язано із інтенсивною прогестероновою підтримкою.

При самостійному заплідненні темпи зростання естрадіолу значно випереджали підвищення рівня прогестерону у вагітних з ендокринною та поєднаною безплідністю в анамнезі, що пояснювалось тим що ці категорії вагітних не завжди мали підтримуючу терапію прогестероном.

Концентрація PAPP-A при вагітностях після ЗІВ достовірно не відрізнялася від такої при вагітностях шляхом природного запліднення і не залежала від фактора безплідності.

Досить стабільний рівень ХГЛ у крові всіх обстежених жінок після ЗІВ може бути обумовлений підтримувальною терапією прогестероном і його високою концентрацією в крові.

5.3. Основні показники гормонів щитоподібної залози, статевих та кортизолу в динаміці вагітності у жінок, які мали різні види безплідності в анамнезі

Однією з важливих ланок нейроендокринної системи, яка значним чином впливає на репродуктивну функцію є ЩЗ. Тиреоїдні гормони мають виключне значення для закладки і розвитку головного мозку плода, формування інтелекту, росту, дозрівання скелета, статевої системи дитини, а також для становлення менструальної функції, фертильності.

Завданням дослідження в данному розділі було вивчення гормонів щитоподібної залози з визначенням рівнів ТТГ, Т4 вільного та АТПО в динаміці вагітності.

Ми провели гормональний скринінг на гіпотиреоз та АІТ у вагітних в І-му триместрі, а саме визначали: ТТГ, Т4, АТПО (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Показники гормонального скринінгу ЩЗ вагітних з ендокринною безплідністю в анамнезі у І-му триместрі, n (%)

Група обстежених, n	ТТГ, мМО/л		Т4 вільний, нГр/дЛ		АТПО, МО/мл	
	0,1-3,5	> 3,5	0,52-1,1	>1,1	0- 34	>35
1, n=26	23(88,5)$^{\Delta\,0}$	3(11,5)$^{\Delta\,0}$	25(96,2)	1(3,8)	21(80,8)*$^{\Delta\,0}$	5(19,2)*$^{\Delta\,0}$
2, n=25	17(68) *	8(32) *	23(92)	2(8)	16(64) *	9(36) *
3, n=13	8(61,5)*	5(38,5)*	12(92,3)	1(7,7)	9(69,2) *	4(30,8) *
4, n=20	18(90)	2(10)	20(100)	-	18(90)	2(10)

Примітки:

1. * – дані достовірні відносно 4-ї (контроль) групи;
2. ^{0} – дані достовірні відносно показників 2-ї групи (p<0,05),
3. $^{\Delta}$ – дані достовірні відносно показників 3-ї групи (p<0,05).

Підвищення показника ТТГ, як основної ознаки гіпотиреозу, найчастіше виявлялись у жінок 2 (які мали анамнез з ГП) та 3 (які мали поєднання ГП та СПКЯ) груп – у 8 (32 %) вагітних 2 групи та 5 (38,5 %) вагітних 3 групи, а от у вагітних 1 групи та здорових жінок – у 3 (11,5 %) і у 2(10 %) відповідно,($p<0,05$).

Показник Т4 вільного особливих змін не зазнав в усіх групах, але була тенденція до підвищення у 2 та 3 групах – у 2(8 %) та 1(7, 7 %) в порівнянні з 1 та 4 групами,($p<0,05$).

Підвищення показника АТПО, як основної ознаки АІТ, виявлялись у кожної третьої жінки 2 (які мали анамнез з ГП) та 3 (які мали поєднання ГП та СПКЯ) груп – у 9 (36 %) вагітних 2 групи та 4 (30,8 %) вагітних 3 групи, а от у вагітних 1 групи та здорових жінок – у 5 (19,5 %) і у 2(10 %) відповідно, ($p<0,05$).

Таким чином, підвищення рівня ТТГ виявлено у кожної третьої вагітної у групах 2 (з ГП в анамнезі) та 3 (з ГП з СПКЯ в анамнезі): у 8 (32 %) вагітних 2 групи та 5 (38,5 %) вагітних 3 групи, що говорить про часте поєднання ГП та гіпотіреозу, ($p<0,05$). У зв’язку з цим слід проводити скринінг на гіпотиреоз усіх вагітних при першому зверненні до жіночої консультації або на етапі планування вагітності для призначення замісної терапії.

Підвищення рівня АТПО було частіше у групах 2, 3 та 1: у 9 (36 %) вагітних 2 групи та 4 (30,8 %) вагітних 3 групи, у 5 (19,5 %) вагітних 1 групи, що говорить про часте поєднання ГП та СПКЯ з АІТ,($p<0,05$). Тому всім жінкам, які мали особливо в анамнезі саму ГП або у поєднанні із СПКЯ доцільно проводити гормональний скринінг (ТТГ, Т4 вільний, АТПО) в ранні терміни вагітності та під час прегравідарної підготовки. Це обстеження повинно входити в адекватний акушерський супровід, що дозволить попередити можливі ускладнення вагітності та пологів у цієї категорії жінок, та знизить відсоток неонатальної захворюваності.

Нами також було досліджено деякі показники статевих гормонів та стресового гормону кортизолу у жінок в динаміці вагітності, які мали різні види безплідності в анамнезі.

Це вивчення в динаміці вагітності декількох андрогенів:17-оксипрогестерону (17-ОП), дегідротестостерону (ДГТ), індексу вільного тестостерону (ІВТ) і основного стресового гормону – кортизолу у жінок з різними видами безплідності в анамнезі у 11-12 тижнів та 36-38 тижнів вагітності.

Розглядаючи вагітність після лікування безплідності з точки зору стресового навантаження на організм майбутньої матері, ми визначали рівень стресовог гормону – кортизолу в динаміці І та ІІІ триместрів вагітності.

Розглядаючи вагітність, як провокуючий фактор, який вперше виявляє скриту дисфункцію стероїдоґенезу, а гіперандрогенію (ГА) як фактор ризику репродуктивних втрат, ми у своєму дослідженні зробили спробу оцінити значущість зміни рівнів ІВТ, ДГТ, 17-ОП у формуванні андрогензалежних ускладнень періоду гестації.

Порівнюючи вміст досліджуваних показників у жінок з ендокринною, трубно-перитонеальною та поєднаною безплідністю, слід відмітити достовірну різницю у концентраціях в сироватці крові ІВТ, ДГТ,17-ОП та К в порівнянні з контрольною групою (табл. 5.7).

Проведені дослідження демонструють прогресивне зростання К у сироватці крові жінок всіх обстежуваних груп зі збільшенням терміну вагітності. Проте, концентрація ІВТ, ДГТ особливо не залежали від терміну вагітності. Проте 17-ОП мав тенденцію до росту у ІІІ триместрі у вагітних 1 та 3 груп, у порівнянні з І триместром. Так, у 1 групі у І триместрі підвищений 17-ОП був у 16 (61,5 %) вагітних, а у ІІІ триместрі – у 18 (69,2 %). У 3 групі у І триместрі підвищений 17-ОП був у 9 (69,2 %) вагітних, а у ІІІ триместрі – у 1 (76,9 %), ($p<0,05$).

Таблиця 5.7

Деякі гормональні показники у вагітних з різними видами безплідності в анамнезі у І-му триместрі, n (%)

Група обстежених, n	Гормони за нормами показників							
	ІВТ, %		ДГТ, нг/мл		17-ОП, нг/мл		кортизол, мкг/дл	
	0,64 -9,4	> 9,4	24-368	>368	2-4,0	4,1-12	7,47- 14,21	>14,21
1, n=26	9 (34,6) $^{\Delta\ 0}$	17 (65,4)	10 (38,5)	16 (61,5)	10 (38,5)^{0}*	16 (61,5)	5 (19,2)*Δ^{0}	22 (80,8)*$^{\Delta 0}$
2, n=25	25 (100) *	0 (0) *	25 (100)	0 (0)	25 (100)	0 (0)	5 (20) *	20 (80)*
3, n=13	3 (23,1)*	10 (76,9)*	2 (15,4)	11 (84,6)	4 (30,8) *	9 (69,2)	3 (23,1)*	10 (76,9)*
4, n=20	20 (100)	0 (0)	20 (100)	0 (0)	20 (100)	0 (0)	18 (90)	2 (10)

Примітки:

1. * - дані достовірні відносно 4 (контроль) групи;
2. ^{0} - дані достовірні відносно показників 2-ї групи ($p<0,05$),
3. $^{\Delta}$ - дані достовірні відносно показників 3-ї групи ($p<0,05$).

Результати визначення К в обстежених групах продемонструвало підвищення його концентрації вже на початку гестації у І-му триместрі у вагітних 1 (80,8 %), 2 (80 %) та 3 (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, ($p<0,05$) (табл. 5.7).

Як видно з табл. 5.7 вміст К у жінок з ендокринною, трубно-перитонеальною та поєднаною безплідністю в анамнезі в ІІІ триместрі залишався більш високим відносно здорових вагітних. У жінок 1 та 3 груп – у 92,3 %, 2 групи – у 92 %, у вагітних 4 групи – у 50 %. Таке значне напруження у кортизолпродукуючих системах у ІІІ триместрі вагітності нами розцінено як стрес-реакція на акушерські ускладнення, яка розвивається у жінок перших трьох груп впродовж вагітності, ($p<0,05$).

ІВТ та концентрації ДГТ у вагітних 1 групи в І триместрі 17 (65,4 %) та 10 (76,9 %) відповідно та 3 групи 16 (61,5 %) та 11(84,6 %) відповідно були значно підвищені в порівнянні із показниками в 2 та 4 групах, як в І-му триместрі, ($p<0,05$) (див. табл.5.7), так і в ІІІ-му триместрі: 1 група 18 (69,2 %) та 17 (65,4 %) відповідно жінок та вагітні 3 групи 11(84,6%) та 12(92,3%) відповідно, ($p<0,05$) (див. табл. 5.8).

Таким чином, 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.

Таблиця 5.8

Деякі гормональні показники у вагітних з різними видами безплідності в анамнезі у ІІІ-му триместрі, n (%)

Група обстежених, n	Гормони за нормами показників							
	ІВТ, %		ДГТ, нг/мл		17-ОП, нг/мл		кортизол, мкг/дл	
	0,64 -9,4	> 9,4	24-368	>368	2-4,0	4,1-12	7,47- 14,21	>14,21
1, n=26	8 (30,8) $^{\Delta 0}$*	18 (69,2*)	9 (34,6) $^{\Delta 0}$*	17 (65,4) *$^{\Delta 0}$	8 (30,8)^{0}*	18 (69,2) *^{0}	2 (7,7)*	24 (92,3)*
2, n=25	25 (100)	0 (0)	25 (100) $^{\Delta}$	0 (0)	25 (100)	0 (0)	2 (8) *	23 (92) *
3, n=13	2 (15,4)*	11 (84,6) *	1 (7,7)*	12 (92,3)	3 (23,1) *	10 (76,9)	1 (7,7) *	12 (92,3)*
4, n=20	20 (100)	0 (0)	20 (100)	0 (0)	20 (100)	0 (0)	10 (50)	10 (50)

Примітки:

1. * - дані достовірні відносно 4 (контроль) групи;
2. ^{0} - дані достовірні відносно показників 2-ї групи ($p<0,05$),
3. $^{\Delta}$ - дані достовірні відносно показників 3-ї групи ($p<0,05$).

Відмічалось підвищення концентрації кортизолу вже на початку гестації у І-му триместрі у вагітних 1 22(80,8 %), 2 (80 %) та 3 (76,9 %) групи, в той час як в контрольній групі цей показники був достовірно нижчими і знаходився у 90 % пацієнток на рівні фізіологічної норми(p<0,05)..

В ІІІ триместрі спостерігалось подальше підвищення рівня котризолу, як у жінок з безплідністю в анамнезі (1-3 групи), так і у тих, які не мали безплідності в минулому (4група).

ІВТ у вагітних 1 (65,4 %) та 3 (61,5 %) груп були значно підвищений в порівнянні із показниками в 2 та 4 групах, як в І-му триместрі, так і в ІІІ-му триместрі: в 1 групі 18(69,2 %) жінок та в 3 групі 11(84,6 %), (p<0,05).

Показники ДГТ у вагітних 1 (76,9 %) та 3 (84,6 %) груп, як в І-му триместрі, так і в ІІІ-му триместрі: 1 група (65,4 %) жінок та 3 група (92,3 %) вагітних перевищували норму в порівнянні із показниками в 2 та 4 груп, (p<0,05).

17-ОП мав тенденцію до росту у ІІІ триместрі у вагітних 1 та 3 груп, у порівнянні з І триместром. Так, у 1 групі у І триместрі підвищений 17-ОП був у 16(61,5 %) вагітних, а у ІІІ триместрі – у 18(69,2 %). У 3 групі у І триместрі підвищений 17-ОП був у 9(69,2 %) вагітних, а у ІІІ триместрі – у 1(76,9 %),(p<0,05).

Отже, постійне вдосконалення методів гормональної діагностики, особливо стосовно жінок, які тривалий час лікувались від ендокринної та поєднаної безплідності, дасть можливість прогнозування та лікування невиношування і зниження частоти даної патології.

Список публікацій у періодичних фахових виданнях, затверджених ДАК України, у яких надрукований зміст розділу:

1. 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.

2. Туманова ЛЄ, Коломієць ОВ. Гормональна функція жовтого тіла, трофобласта і плаценти у вагітних двійнями, які раніше лікували безплідность. Перинатология и педиатрия. 2021; 1(85): 22-9.

3. 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.

4. Туманова ЛЕ, Коломиец ЕВ. Состояние щитовидной железы у беременных с эндокринным бесплодием в анамнезе. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2022; 2(12):165-74.

РОЗДІЛ 6
РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ВАГІТНИХ ІЗ БЕЗПЛІДНІСТЮ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ В АНАМНЕЗІ

6.1. Стан мікробіоценозу піхви у вагітних з різними видами безплідності в анамнезі

Однією з основних причин безплідності та невиношування вагітності є інфекції, що передаються статевм шляхом. Так, останні десятиліття відмічається неухильне зростання частоти урогенітальних інфекцій, які відрізняються поліетіологічністю, нетиповою клінічною симптоматикою, формуванням хронічних форм захворювання.

Завданням даного розділу було вивчити мікробіоценоз піхви під час вагітності у жінок з ендокринною, трубно- перитонеальною та поєднаною безплідністю в анамнезі.

Нами вивчено стан мікрофлори під час вагітності у 420 жінок. В основі розподілу вагітних на групи лежить фактор безплідності.

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).

Всім жінкам під час вагітності проводилось: визначення pH вагінального середовища, бактеріоскопічне, бактеріологічне дослідження вагінальних виділень.

Результати проведеного скринінгу виявили фізіологічні показники pH – 3,8-4,5 що і визначає нормоценоз піхвового пейзажу, найбільше – у контрольній групі – у 55 (91,7 %) пацієнток, в той час як лише 10 (16,7 %) жінок 3-ї групи та 80 (40 %) пацієнток 2-ї групи мали норму, у порівнянні з

69 (69 %) жінками 1-ї групи, (p<0,05). А патологічні показники pH – 4,7-5,7, коли середнє значення pH зміщувалось в лужний бік, мали у контрольній групі лише 5 (8,3 %) пацієнток, в той час як 50 (83,3 %) жінок 3-ї групи та 120 (60 %) пацієнток 2-ї групи мали найвищі цифри, у порівнянні з 31 (31 %) жінками 1-ї групи, (p<0,05) (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Аналіз результатів pH метрії піхвового вмісту у вагітних досліджуваних груп, абс.ч.(%)

pH	Значення показника по групам			
	1, n=100	2, n=200	3, n=60	4, n=60
3,8 -4,5	69(69) $*^{\Delta\,0}$	80(40) $*^{\Delta}$	10(16,7)*	55(91,7)
≥ 4,7	31(31) $*^{\Delta\,0}$	120(60) $*^{\Delta}$	50(83,3)*	5(8,3)

Примітки:

1. * - різниця достовірна відносно показників 4-ї групи (p<0,05),
2. Δ - різниця достовірна відносно показників 3-ї групи (p<0,05),
3. ^{0} - різниця достовірна відносно показників 2-ї групи (p<0,05).

Отримані результати були досить очікуваними, осільки анамнестичні дані щодо гінекологічної захворюваності вагітних 2-3 груп вказували на наявність численних інфекційно-запальних захворювань.

У вагітних із різними видами безплідності в анамнезі виявлено підвищення частоти дисбіозу у піхві. Про це свідчить значне збільшення у вагінальних виділеннях лейкоцитів і клітин епітелію, що злущився, а також різке зменшення чисельності Lactobacillus spp.

Оцінюючи бактеріоскопічні дані вмісту піхви у вагітних виявлено підвищення кількості лейкоцитів – понад 50 у полі зору: у 30 (50,0 %) жінок 3-ї групи та у 80 (40 %) пацієнток 2-ї групи, у порівнянні з 16 (16 %) жінок 1-ї групи, в контрольній групі він склав 2 (3,3 %) пацієнток, (p<0,05). А у 18 (30 %) жінок 3-ї та у 40 (20 %) 2-ї групи і у 10 (10 %) жінок 1-ї групи та у 5 (8,3 %) жінок контрольної групи лейкоцити виявлялись в діапазоні 31-50 в полі зору,

($p<0,05$). Це підтверджує підвищений рівень запальних процесів у піхві вагітних 3-ї та 2- ї груп, які мали в анамнезі запальний чинник безплідності або поєднання трубно-перитонеального з ендокринним.

Аналіз результатів мікроскопії та мікробіологічного обстеження представлено в таблиці 6.2.

Вивчаючи спектр вагінальної мікрофлори, бачимо значне поширення патогенних та факультативно-анаеробних бактерій у обстежених вагітних.

Причому виявлені збудники зустрічались в основному в асоціаціях. 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 (табл. 6.2)

Таким чином, проведені дослідження свідчать про значне поширення факультативних анаеробних бактерій у вагітних з поєднанням трубно-перитонеального та ендокринного факторів (3-я група) і трубно-перитонеального фактору безплідності в анамнезі (2-а група), в порівнянні з пацієнтками, які мали ендокринну безплідність до цієї вагітності (1-а група) та контрольною групою.

Виявлена висока частота асоціацій мікроорганізмів. Це засвідчує, що в більшості жінок персистує по декілька мікроорганізмів одночасно. У меншості жінок спостерігалося моноінфікування умовно-патогенними чи патогенними збудниками.

Аналіз біоценозу піхви в обстежених вагітних із безплідністю поєднаного, ендокринного і трубно-перитонеального генезу свідчить про те, що у 50 (83,3 %) обстежених 3-ї групи виявлялись мікроорганізми, причому у 45 (75 %) були дво та трьохвидові асоціації, ($p<0,05$).

Таблиця 6.2

Основні параметри мікробіоценозу піхви вагітних по групах, що визначаються бактеріоскопічно та бактеріологічно, абс.ч.(%)

Спектр мікрофлори	Фізіолог. рівень засіянності (мікробних клітин/ 1 мл) для нормоценозу	Кількість пацієнток по групах, у яких рівні засіянності виходили за межі норми			
		I, n=100	II, n=200	III, n=60	IV, n=60
1	2	3	4	5	6
Лактобактерії (Lactobacillus spp.)	$>10^6$	78 (78)*$^{\Delta}$	140 (70) *$^{\Delta}$	35 (58,3)*	58(96,6)
Молочнокислі стрептококи (Lactococcus spp.)	$10^1 – 10^7$	15 (15)*	30 (15)*	7 (11,7)*	45(75)
Corynebacterium spp.	$<10^6$	12 (12)	24 (12)	15 (25)*	3(5)
Enterococcus spp.	$<10^5$	10 (10) $^{\Delta 0}$	55 (27,5) *	17 (28,3) *	2(3,3)
Грампозитивні коки: коагулазонегативні стафілококи, стрептококи, що зеленять, та α і γ-гемолітичні	$<10^5$	8 (8) $^{\Delta 0}$	37 (18,5) *	12 (20) *	2(3,3)
E. coli та інші бактерії роду Enterobacteriaceae	$<10^4$	27 (27) *$^{\Delta 0}$	95 (47,5)*	23 (38,3)	2(3,3)

Продовження таблиці 6.2

1	2	3	4	5	6
Staphylococcus aureus, β-гемолітичні види роду Streptococcus (S. pyogenes, S. agalactia)	$<10^4$	12 (12)	50 (25)	15 (25)	2(3,3)
Гриби роду Candida	$<10^4$	30 (30) $^{*\Delta\ 0}$	90 (45)*	30 (50)*	5(8,3)
Gardnerella vaginalis	$<10^4$	10 (10)	30 (15)	10 (16,7)	2(3,3)
Mycoplasma	-	2 (2)	9 (4,5)	7 (11,7)	-
Ureaplasma	-	2 (2)	10 (5)	8 (13,3)	-
Neisseria gonorhoeae	-	-	-	-	-
Trichomonas vaginalis	-	-	2 (1)	1 (1,7)	-

Також у 140 (70 %) жінок 2-ї групи виявлені патогенні мікроорганізми, і у 120 (60 %) обстежених мікроорганізми виявлялись в основному в асоціаціях. У 1-й групі факультативно-анаеробні асоціації виявлені у 30 (30 %) обстежених, що достовірно нижче, ніж у 2-й та 3-й групах, ($p<0,05$).

Враховуючи одержані результати досліджень, можна зробити висновок, що вагітність у цих пацієнток перебігає на фоні персистенції одночасно кількох патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, які мають здатність до внутрішньоклітинного паразитизму, а також вражати тканини екстрацелюлярно.

Існування мікроорганізмів, які мають переважно внутрішньоклітинний механізм життєдіяльності (уреаплазми, мікоплазми) поєднувалося з контамінацією слизової оболонки піхви умовнопатогенними та патогенними мікроорганізмами або іншими внутрішньоклітинними паразитами, що є свідченням полімікробного процесу.

Треба наголосити ще раз, що найчастіше в 3-й групі спостерігались асоціації кількох різних умовно-патогенних мікроорганізмів, які одночасно співіснували на слизовій оболонці піхви. Піогенний стрептокок на слизовій оболонці піхви асоціювався з умовно патогенними мікроорганізмами (дріжджоподібними грибами роду Candida, E.coli, S. epidermidis, бактеріями роду Corynebacterium) та внутрішньоклітинними паразитами уреаплазмами та мікоплазмами. Даний патологічний стан характеризувався значною лейкоцитарною реакцією з боку слизової оболонки пологових шляхів.

Треба ще звернути увагу на те , що превалюючою патогенною флорою в усіх трьох групах була кишкова; а нормальний мікробіоценоз піхви виявлявся лише у 16,7 % жінок 3 групи, коли кількість Lactobaciterii була більшою 10^6 і не виявлялось патогенної флори,($p<0,05$).

Отже результати досліджень свідчать, що у вагітних із різними видами безплідності в анамнезі реєструються асоціативні форми бактеріальної контамінації пологових шляхів, які проявляються різними варіантами патології мікробіоценозу. Ступінь етіологічного значення асоціантів залежить від їх кількісного представництва в складі асоціацій та від факторів патогенності, якими

вони володіють. Формування патологічного мікробіоценозу в обстежених вагітних, в значній мірі, обумовлене порушенням співвідношення між потенційно-патогенними видами бактерій та захисною мікрофлорою- лактобацилами, кількісні показники якої не досягли рівня норми.

Таким чином, вагітність після лікування різних видів безплідності перебігає на фоні персистенції одночасно кількох патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів.

Мікрофлора піхви є важливим фактором, який забезпечує жіноче репродуктивне здоров'я. Оскільки порушення нормального мікробіоценозу призводить до інфекційно-запальних захворювань генітального тракту і, відповідно, до ускладнень вагітності і пологів, інфікуванню новонароджених, необхідно своєчасне виявлення інфекційного процесу і проведення патогенетичного лікування.

6.2. Статеві та TORCH- інфекції і вагітність після лікування безплідності

Нашим завданням було вивчити основні TORCH-інфекції та ІПСШ під час вагітності у жінок з ендокринною та трубно-перитонеальною безплідністю в анамнезі.

При аналізі результатів обстеження вагітних усіх груп(табл.6.3) на наявність специфічних антитіл класів IgM, IgG до токсоплазми з'ясовано, що половина з них первинно не була інфікована. Із 420 обстежених вагітних на наявність IgG до токсоплазми було виявлено 204 (48,6 %) серопозитивних, що склало: 1 група – 39 (39 %), 2 група – 120 (60 %), 3 група – 30 (50 %), контрольна (4) – 15 (25 %), ($p<0,05$). Більш високою була інфікованість токсоплазмою була у вагітних 3 та 2 груп в порівнянні з 1 та контрольною. Серед обстежених частіше виявляли середні та низькі рівні антитіл, ніж високі. У зв'язку з низькою інформативністю діагностичних рівнів антитіл IgG для встановлення стадії інфекційного процесу у всіх серопозитивних вагітних проводили обстеження на антитіла класів IgM. У 1

(1,7 %) вагітної 3 групи в 24 тижні вагітності при обстеженні був виявлений позитивний рівень IgM, який склав – 1,2, (p<0,05). Через два тижні у неї було повторно проведено ІФА крові на наявність Ig M, Ig G до токсоплазми, що все-таки підтвердило загострення хронічної токсоплазменної інфекції.

При обстеженні вагітних на серологічний маркер – Ig G до вірусу простого герпесу 2 типу встановлено, що показники інфікованності по групах склали: 1 – 10 (10 %), 2 – 30 (15 %), 3 – 10 (16,7 %), контроль – 2 (3,3 %), (p<0,05) (табл. 6.3).

Таблиця 6.3

Показники Ig M, Ig G інфекцій TORCH-комплексу методом ІФА у вагітних досліджуваних груп, абс.ч.(%)

Ig M, Ig G до збудників		Значення показника по групам			
		1, n=100	2, n=200	3, n=60	4, n=60
Toxoplasma gondii	Ig M	-	-	1(1,7)	-
	Ig G	39(39) $*^{\Delta\,0}$	120(60) $*^{\Delta}$	30(50)*	15(25)
Chlamydia trachomatis	Ig M	-	1(2)	-	-
	Ig G	7(7)$^{\Delta\,0}$	75(37,5) *	25(41,7)*	4(6,7)
Rubella	Ig M	-	-	-	-
	Ig G	98(98)	198(99,5)	59(98,3)	59(98,3)
CMV	Ig M	-	-	-	-
	Ig G	85(85)	180(90)	55(91,7)	52(86,6)
HSV 2	Ig M	-	1(2)	1(1,7)	-
	Ig G	10(10)	30(15) *	10(16,7) *	2(3,3)

Примітки:

1. * - різниця достовірна відносно показників 4-ї групи (p<0,05),
2. Δ - різниця достовірна відносно показників 3-ї групи (p<0,05),
3. ^{0} - різниця достовірна відносно показників 2-ї групи (p<0,05).

Також було проаналізовано наявність антигерпетичних Ig M у всіх групах обстежених. У двох пацієнток: у 1 (2 %) вагітної 2 групи – в 14 тижнів і у 1 (1,7 %)

– 3 групи у 35 тижнів, було загострення генітального герпесу з висипаннями під час вагітності, (p<0,05). У них обох було виявлено позивний рівень Ig M, який склав 1,7 і 2,2, відповідно. Вагітні були дообстежені методом ПЛР, діагноз підтвердився.

При обстеженні на специфічні антитіла класу Ig G до цитомегаловірусу у більшості обстежених було виявлено інфікування: 1 група – 85 (85 %), 2 група – 180 (90 %), 3 група – 55 (91,7 %), 4 група – 52 (86,6 %); у всіх цих обстежених рівень Ig M був негативний, (p<0,05) (див. табл. 6.3). За серонегативними вагітними був встановлений імунологічний моніторинг з динамічним визначенням антитіл класів Ig G та Ig M. В жодному випадку не було виявлено сероконверсії.

При обстеженні вагітних усіх груп на червоничку в кожній групі було по одній вагітній, яка не мала до неї імунітету. В зв'язку з цим, ці вагітні були віднесені до груп ризику. Протягом усієї вагітності з інтервалом в 6-8 тижнів проводились контрольні обстеження для виключення гострої форми хвороби.

Аналізуючи результати обстеження вагітних усіх груп на наявність специфічних антитіл класів IgM, IgG до хламідій, з'ясовано, що більшість вагітних 1 та 4 груп не була ними первинно інфікована (див. табл. 6.3). Досить високий рівень інфікування хламідіями був у вагітних 2 та 3 груп. Із 420 обстежених вагітних на наявність IgG до хламідій було виявлено 111(26,4 %) серопозитивних, що склало: 1 група – 7 (7 %) , 2 група – 75 (37,5 %), 3 група – 25 (41,7 %), контрольна (4) – 4 (6,7 %), (p<0,05). Серед обстежених частіше виявляли середні та низькі рівні антитіл, ніж високі. Для встановлення стадії інфекційного процесу у всіх серопозитивних вагітних проводили обстеження на антитіла класів IgM. У 1 (2 %) вагітної 2 групи в 29 тижні вагітності при обстеженні був виявлений позитивний рівень IgM, який склав – 1,4, (p<0,05). Через два тижні у неї було повторно проведено ІФА крові на наявність Ig M, Ig G до хламідій, що все-таки підтвердило загострення хронічної хламідійної інфекції.

Порівняльний аналіз показав, що багато збудників зустрічались в асоціаціях, що узгоджується з даними літератури і має особливе значення для розробки методів лікування.

На прикладі Chlamydia trachomatis можна розглянути її спектр виділення. Хламідійна моноінфекція виявлялась тільки у 2 (2 %) жінок 1 групи, 15 (7,5 %) – 2, 5 (8,4 %) – 3, у 1 (1,7 %) жінки контрольної групи, (p<0,05). Частіше виявлялись двох видові (вірусно-бактеріальні, бактеріально-дріжджові) та трьохвидові бактеріально-протозойно-вірусні) асоціації, відповідно: 1 – 5 (5 %), 2 – 60 (30 %), 3 – 20 (33,3 %), контроль – 3 (5 %), (p<0,05) (рис. 6.1).

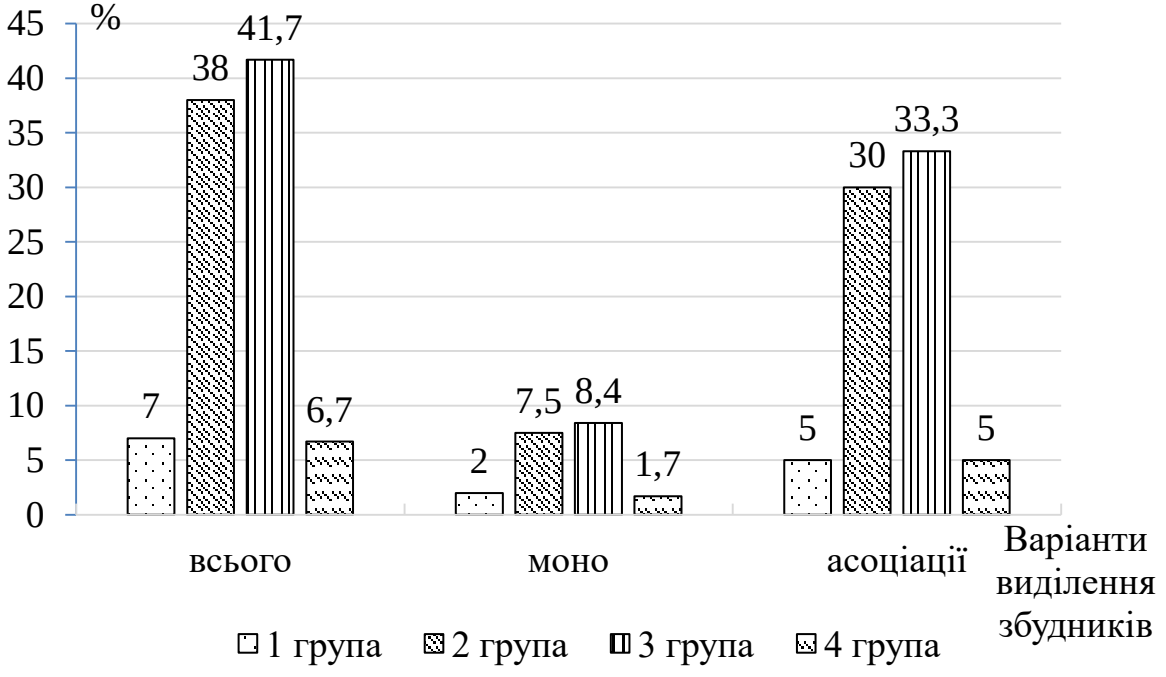


Рисунок 6.1 – Спектр виділення Chlamydia trachomatis у обстежених вагітних жінок

Таким чином, вивчивши спектр інфекцій TORCH-комплексу бачимо їх значне поширення у обстежених вагітних з поєднанням трубно-перитоального та ендокринного факторів (3-я група) і трубно-перитонеального фактору безплідності в анамнезі (2-я група), причому виявлені збудники були, в основному, в асоціаціях.

Наявність хронічних TORCH інфекцій може приводити до ускладнень вагітності і пологів, інфікуванню новонароджених, тому необхідно своєчасне

виявлення інфекційного процесу і бажано проведення патогенетичного лікування ще в період прегравідарної підготовки.

6.3. Зміни в системах: гемостазу, обміну ліпідів та вуглеводів у вагітних з різними формами безплідності в анамнезі

Завданням данного розділу було вивчити зміни в системі гемостазу у вагітних з різними видами безплідності в анамнезі.

Для оцінки гемостазу досліджено рівень декількох показників(АЧТЧ, фібриногену, фібриногену В), кожний з яких відіграє важливе значення у функціонуванні системи згортання крові.

За результатами оцінки рівнів АЧТЧ у жінок із різними видами безплідності по групах у І та ІІІ триместрах виявлено, що найчастіше АЧТЧ <27 с виявлялась в 1 і 3 групах в ІІІ триместрі.

З аналізу даних вимірювання фібриногену в жінок із різними видами безплідності по групах встановлено, що цей показник підвищився в одиничному випадку в І триместрі та у 20(57,1 %) жінок у ІІІ триместрі; підвищений рівень фібриногену був у жінок 1 і 3 груп, відносно пацієнток контрольної групи,($p<0,05$), (табл. 6.4).

Таблиця 6.4

Дані вимірювання фібриногену в жінок із різними видами безплідності по групах у І та ІІІ триместрах, абс. (%)

Група	Кількість, n=127	Фібриноген (норма - 2-6 г/л)	
		І триместр ≥4 г/л	ІІІ триместр ≥6 г/л
1	35	1 (2,9)	20 (57,1)*
2	37	1 (2,7)	23 (62,2)*
3	30	2 (6,7)	20 (66,7)*
4	25	0 (0)	5 (20)

Примітка. * – різниця достовірна відносно показників 4 групи, $p<0,05$.

З аналізу даних вимірювання рівня фібриногену В у жінок із різними видами безплідності по групах у І та ІІІ триместрах виявлено, що у всіх групах у жодної пацієнтки не було підвищеного показника в І триместрі, тоді як у ІІІ триместрі спостерігалися поодинокі випадки.

Таким чином, в усіх групах вагітних: тих, які мали безплідність в минулому (1-3), і тій, яка її не мала (4), у показниках АЧТЧ та фібриногену В достовірної різниці не виявлено, ($p>0,05$).

Високий рівень фібриногену відмічався у всіх вагітних незалежно від форми безплідності 20(66,7 %), ($p<0,05$). У групі вагітних, які не мали безплідності в анамнезі, цей показник був підвищеним тільки у 5(20 %) жінок, ($p<0,05$) .

Подальше вивчення метаболічних порушень з використанням сучасних клініко- лабораторних ендокринологічних досліджень дозволить не тільки прояснити патогенетичні механізми захворювання, але й обґрунтувати і запропонувати шляхи впливу на них з метою відновлення репродуктивного здоров’я, профілактики пов’язаних із ними захворювань, прегравідарної підготовки та покращення якості життя жінок із різними видами безплідності.

Нашим завданням в цьому розділі було вивчити зміни в системах: обміну ліпідів та вуглеводів у вагітних з різними формами безплідності. Для оцінки метаболічних порушень всім жінкам проводилось вимірювання АТ, в крові визначались рівні глюкози та індекс НОМА, тригліцериди та ліпопротеїди високої щільності.

Аналізуючи дані про метаболічні порушення у досліджуваних жінок треба відмітити високу частоту гестаційного діабету в 1 та 3 групах (більше 30 %) тоді як в 2 групі – 6 %. Ожиріння, також, частіше зустрічалось у вагітних 1 і 3 груп у порівнянні із 2. Гіпертонічні акушерські розлади найчастіше зустрічались у вагітних 1 та 3 груп і склали від 20 (28,6 %) до 22 (36,7 %), ($p<0,05$). Значно менше ці ускладнення мали місце у 2 групі до 8 (10,8 %), ($p<0,05$) (рис.6.2).

Аналізуючи дані вимірювання артеріального тиску (АТ) у жінок з різними видами безплідності по групах у І і ІІІ триместрах виявили, що у 1 групі підвищені показники були у 6 (8,6 %) пацієнток у І триместрі і у 20 (28,6 %) у ІІІ

триместрі; у 3 групі у 6 (10 %) пацієнток у I триместрі і у 22 (36,7 %) у III триместрі; в той час як АТ у жінок 2 групи був у 4 (5,4 %) пацієнток у I триместрі і у 8 (10,8 %) у III триместрі, і в 4 групі ні у кого не було підвищеного АТ у I триместрі і у 4 (8 %) у III триместрі, (p<0,05) (рис. 6.2).

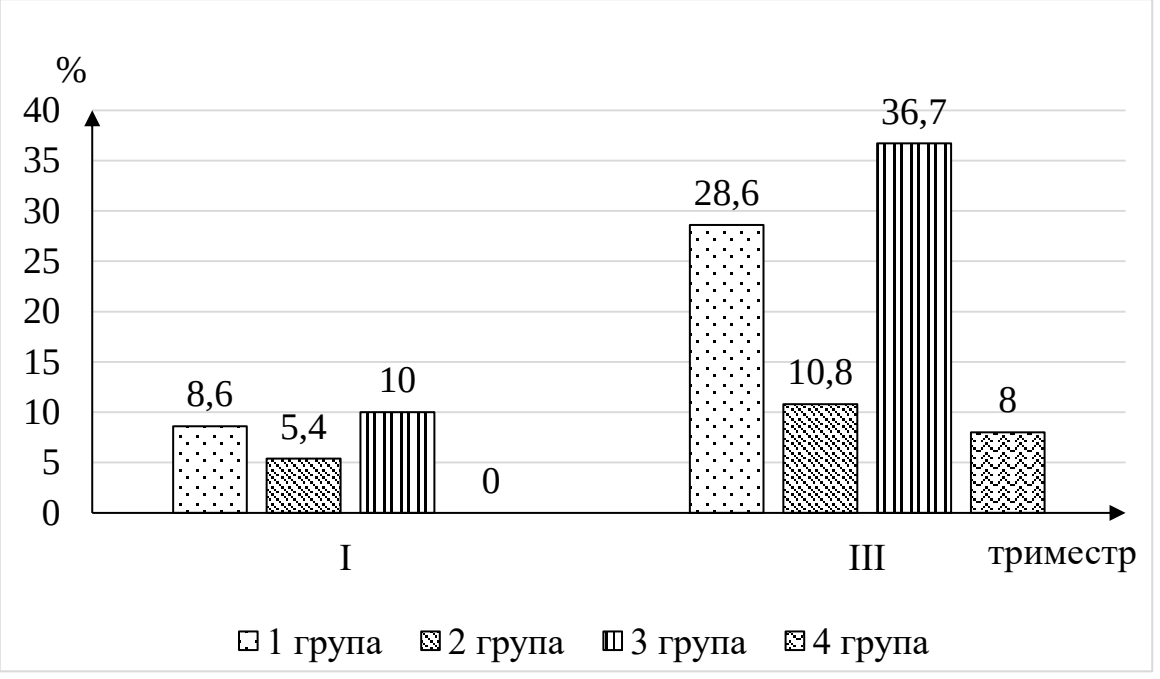


Рисунок 6.2 – Дані вимірювання артеріального тиску (≥140/90 мм рт.ст.) у жінок з різними видами безплідності по групах в I та III триместрах , %.

Вивчаючи дані вимірювання глюкози плазми крові у жінок з різними видами безплідності по групах у I і III триместрах виявили, що у 1 групі підвищені показники були у 10 (14,3 %) пацієнток у I триместрі і у 18 (25,7 %) у III триместрі; у 3 групі у 6 (10,0 %) пацієнток у I триместрі і у 20 (33,3 %) у III триместрі; в той час як підвищений рівень цукру крові у жінок 2 групи виявлено у 6 (10,0 %) пацієнток у I триместрі і у 20 (33,3 %) у III триместрі, і у 4 групі ні у кого не було підвищеного рівня глюкози у I триместрі і у 2 (8,0 %) пацієнтки він підвищився у III триместрі, (p<0,05) (табл. 6.7).

Таблиця 6.7

Рівень глюкози плазми крові (≥5,6) у жінок з різними видами безплідності по групах в I та III триместрах, абс.ч. (%)

Група	Кількість, n=254	Глюкоза плазми (≥5,6)	
		I триместр	III триместр
1	70	10 (14,3)*	18 (25,7)* °
2	74	0 (0)	2 (2,7) Δ
3	60	6 (10,0)	20 (33,3)*
4	50	0(0)	2(4,0) °

Примітки:

1. * - різниця достовірна відносно показників 4 групи;
2. Δ - різниця достовірна відносно показників 3 групи;
3. ° - різниця достовірна відносно показників 2 групи, $p<0,05$

Визначаючи індекс HOMA у жінок з різними видами безплідності по групах у I і III триместрах, виявили, що у 1 групі підвищені показники були у 8 (11,4 %) пацієнток у I триместрі і у 10 (14,3 %) у III триместрі; у 3 групі у 6(10,0 %) пацієнток у 1 триместрі і у 8 (13,3%) у III триместрі; в той час як показник індексу HOMA у жінки 2 групи не змінився як в I триместрі, так і у III триместрі й склав - 2 (2,7 %), і у 4 групі ні у кого не було підвищеного індексу HOMA, як в I триместрі, так і у III триместрі,($p<0,05$) (табл. 6.8).

Аналізуючи дані вимірювання ліпопротеїдів високої щільності (ЛВЩ) у жінок з різними видами безплідності по групах в I та III триместрах виявилось, що у 1 групі підвищені показники були у 4 (5,7 %) пацієнток у I триместрі і у 8 (11,4 %) у III триместрі; у 3 групі у 6(10,0 %) пацієнток у I триместрі і у 12 (20,0 %) у III триместрі; в той час як показник ЛВЩ у жінок 2 групи не змінився, як в I триместрі, так і у III триместрі й склали – 2 (2,7 %), і у 4 групі ні у кого не було підвищених ЛВЩ як в I триместрі, так і у III триместрі, ($p<0,05$) (табл. 6.9).

Таблиця 6.8

Дані вимірювання індексу HOMA у жінок з різними видами безплідності по групам в I та III триместрах, абс.ч. (%)

Група	Кількість, n=254	Індекс HOMA (норма до 2,7)	
		I триместр ≥ 2,7	III триместр ≥ 2,7
1	70	8 (11,4)	10(14,3)* °
2	74	2 (2,7)	2 (2,7) $^{\Delta}$
3	60	6 (10,0)	8(13,3)* °
4	50	0(0)	0(0)

Примітки:

1. * - різниця достовірна відносно показників 4 групи;
2. $^{\Delta}$ - різниця достовірна відносно показників 3 групи;
3. ° - різниця достовірна відносно показників 2 групи, $p<0,05$.

Таблиця 6.9

Дані вимірювання рівнів ліпопротеїдів високої щільності у жінок з різними видами безплідності по групах в I та III триместрах, абс.ч. (%)

Група	Кількість, n=254	Ліпопротеїди високої щільності (норма ≤1,3 ммоль/л)	
		I триместр ≥1,3 ммоль/л	III триместр≥ 1,3 ммоль/л
1	70	4 (5,7)	8 (11,4)* °
2	74	2 (2,7)	2 (2,7) $^{\Delta}$
3	60	6 (10,0)	12 (20,0)* °
4	50	0(0)	0(0)

Примітки:

1. * – різниця достовірна відносно показників 4 групи;
2. $^{\Delta}$ – різниця достовірна відносно показників 3 групи;
3. ° – різниця достовірна відносно показників 2 групи, $p<0,05$.

Оцінюючи дані вимірювання рівня тригліцеридів у жінок з різними видами безплідності по групах в I та III триместрах виявилось, що у 1 групі підвищені

показники були у 4 (5,7 %) пацієнток у I триместрі і у 6 (8,6 %) у III триместрі; у 3 групі у 6(10,0 %) пацієнток у I триместрі і у 10 (16,7 %) у III триместрі; в той час як показник тригліцеридів у жінок 2 групи не змінився, як в I триместрі, так і у III триместрі й склали – 2 (2,7 %), і у 4 групі ні у кого не було підвищених тригліцеридів як в I триместрі, так і у III триместрі,($p<0,05$) (табл. 6.10).

Таблиця 6.10

Рівень тригліцеридів (≥1,7 ммоль/л) у жінок з різними видами безплідності по групам в I та III триместрах, абс.ч. (%)

Група	Кількість, n=254	Тригліцериди (норма ≤1,7 ммоль/л)	
		I триместр ≥1,7 ммоль/л	III триместр≥ 1,7 ммоль/л
1	70	4 (5,7)	6 (8,6)*
2	74	2 (2,7)	2 (2,7) $^{\Delta}$
3	60	6 (10)	10 (16,7)* °
4	50	0(0)	0(0)

Примітки:

1. * – різниця достовірна відносно показників 4 групи;
2. $^{\Delta}$ – різниця достовірна відносно показників 3 групи;
3. ° – різниця достовірна відносно показників 2 групи, $p<0,05$

Таким чином, у вагітних 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 %), ($p<0,05$). У здорових вагітних, які не мали обтяженого безплідністю анамнезу, підвищення індексу HOMA не було.

Найвищі показники АТ були у вагітних 1-ї та 3-ї груп у III триместрі у 20 (28,6 %) і у 22 (36,7 %) відповідно, (p<0,05).

У вагітних з ендокринною та поєднаною безплідністю в анамнезі також підвищувався рівень ліпопротеїдів у 8 (11,4 %)-12 (20,0 %) відповідно і тригліцеридів у 6 (8,6 %)-10 (16,7 %) жінок в III триметрі відносно вагітних, які мали в анамнезі трубно-перитонеальну безплідність та здорових вагітних, (p<0,05).

6.4. Вроджені тромбофілії високого ризику і генетичні порушення фолатного циклу у вагітних із безплідністю в анамнезі

В цьому розділі ми дослідили наявність та ступінь вираженності спадкових тромбофілій і генетичних порушень фолатного циклу у вагітних, які мали безплідність в анамнезі, так як жоден з існуючих лікувальних протоколів не враховує роль поєднання найпоширеніших тромбогенних форм тромбофілії, що призводить до гестаційних ускладнень і перинатальних втрат.

Об'єктом дослідження стали мутації в генах Factor 2 Prothrombin, Factor 5 Лейден, MTHFR 677 і MTHFR 1298.

У таблиці 6.11 представлені результати дослідження мутацій в гені Factor 2 Prothrombin у вагітних з різними видами безплідності в анамнезі по групам. Так, у групі 1 гетерозиготи і гомозиготи мутантного гена зустрічалися однаково по 2 (5,0 %) пацієнток, (p<0,05). У групі 3 гомозиготи мутантного гена зустрічалися у 4 (11,1 %), (p<0,05). У групах 2 і 4, 28 (100,0 %)-18 (100,0 %) жінок мали нейтральний алель, (p<0,05).

Таким чином, мутантний Factor 2 Prothrombin виявлявся тільки у жінок з ендокринною і поєднаною безплідністю, і його частота досягала 4(10,0 %), (p<0,05) (табл. 6.11).

Таблиця 6.11

Показники мутацій Factor 2 Prothrombin 20210 у вагітних із безплідністю в анамнезі по групам, абс. (%)

Показник		Група обстежених жінок			
		1, n=40	2, n=28	3, n=36	4, n=18
Factor 2 Prothrombin 20210 G>A	G/G нейтральний алель	36 (90)	28 (100)	32 (88,9)*	18 (100)
	G/A гетерозигота	2 (5)	-	-	-
	A/A гомозигота	2 (5)	-	4 (11,1)	-

Примітка. * – різниця достовірна відносно показників контрольної групи, p<0,05

Результати виявлення мутацій Factor 5 у вагітних з безплідністю в анамнезі по групах представлені на рис.6.3. Так, у групі 1 гетерозиготи і гомозиготи мутантного гена з Лейденською мутацією зустрічалися у 2 (5,0 %) і 4 (10,0 %) пацієнток, у групі 2 – однаково по 4 (14,3 %), (p<0,05). У групі 3 гетерозиготи мутантного гена зустрічалися в 4 (11,1 %), (p<0,05). У 4 групі у 18 (100,0 %) жінок був нейтральний алель по Лейденській мутації, (p<0,05) (рис.6.3).

У групі 1 гетерозиготи і гомозиготи мутантного гена Factor 5 R2 4070 зустрічалися відповідно у 8(20,0 %) і 4(10,0 %) пацієнток, у групі 2 – у 8(28,6 %) і у 4(14,3 %), (p<0,05). У групі 3 гетерозиготи і гомозиготи мутантного гена зустрічалися однаково часто – у 4(11,1 %) жінок. У 4 групі гетерозиготи мутантного гена R2 4070 були у 6(33,3 %) жінок, (p<0,05), (рис.6.3.).

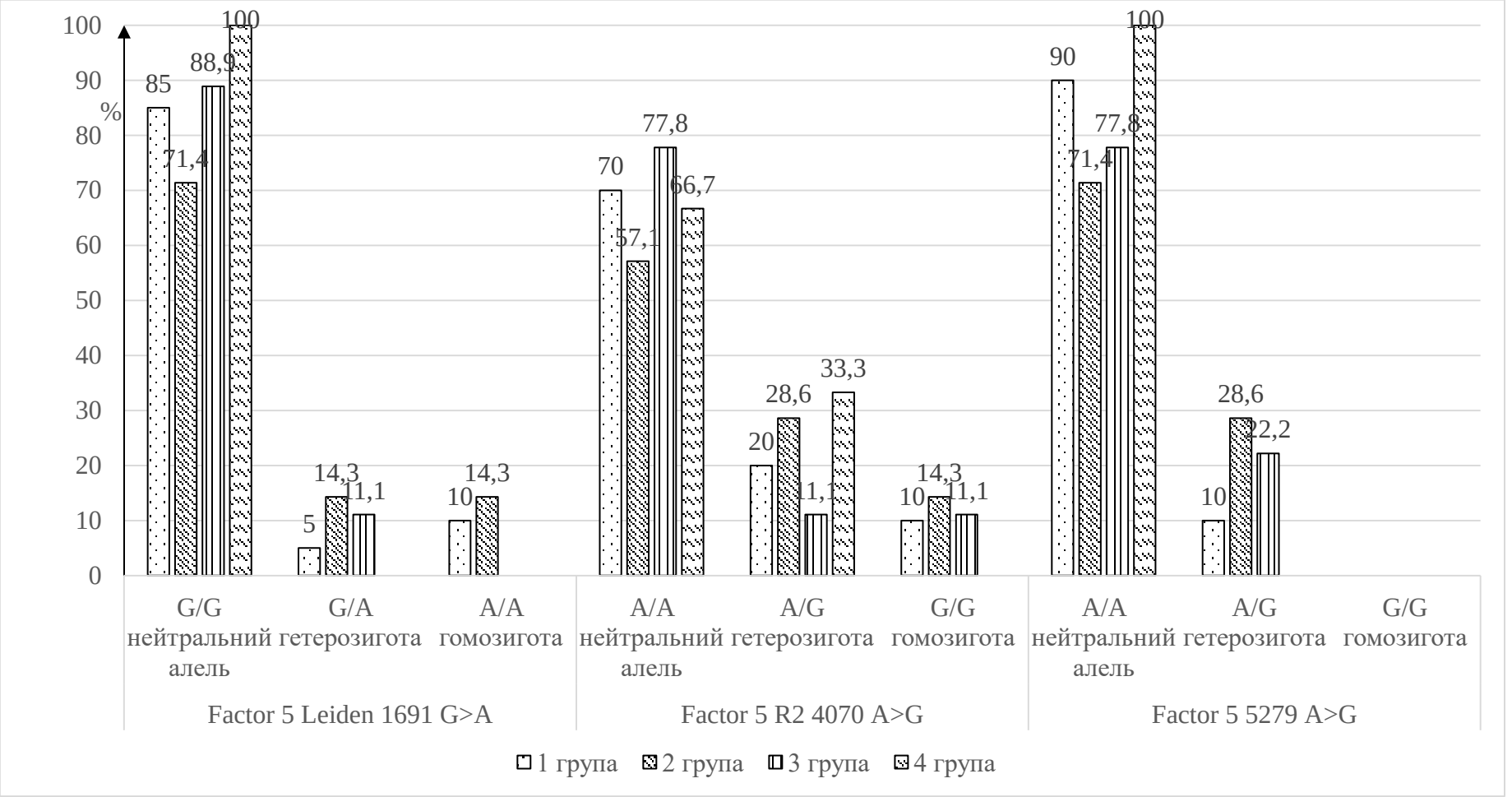


Рисунок 6.3 – Показники мутацій Factor 5 у вагітних із безплідністю в анамнезі по групах

У групі 1 гетерозиготи мутантного гена Factor 5 5279 зустрічалися у 4(10,0 %) пацієнток, у групі 2 – у 8(28,6 %), (p<0,05). У групі 3 гетерозиготи і гомозиготи мутантного гена Factor 5 5279 зустрічалися однаково часто – у 8(22,2 %) жінок, (p<0,05). Всі жінки в групі 4 мали нейтральний алель, (p<0,05), (рис.6.3).

Таким чином, частота наявності Factor 5 (гетерозиготи і гомозиготи) була найбільшою у жінок з трубно-перитонеальною безплідністю в анамнезі, це відноситься до F5 Leiden, F5 P2 4070 і F5 5249.

Також ми досліджували MTHFR у вагітних з безплідністю в анамнезі по групам (рис. 6.4). Так, у групі 1 гетерозиготи і гомозиготи мутантного гена MTHFR 677 зустрічалися у 20(50,0%) і 4(10,0%) пацієнток, в групі 2 гетерозиготи були у 8(28,6%), (p<0,05). У групі 3 гетерозиготи мутантного гена MTHFR 677 зустрічалися у 24(66,7%), (p<0,05). У групі 4 гетерозиготи мутантного гена зустрічалися у 5(27,7%) жінок, гомозиготи не зустрічалися, (p<0,05).

Так, гетерозиготи і гомозиготи за мутантним геном MTHFR 1298 зустрічалися в групі 1 у 20(50,0) % і 6(15,0 %) пацієнток, відповідно; у групі 2 були однакові показники – по 8(28,6 %), (p<0,05). У групі 3 гетерозиготи і гомозиготи за мутантним геном MTHFR 1298 зустрічалися у 8(22,2 %) і 4(11,1 %) жінок, відповідно, (p<0,05). У групі 4 зустрічалися тільки гетерозиготи мутантного гена 6(33,3 %) жінок, (p<0,05), (рис. 6.4).

Отже, 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, (p<0,05). У групі вагітних з поєднаною безплідністю в анамнезі гомозиготи за цим же мутантним геном зустрічалися в 4 (11,1 %) випадків, (p<0,05).

Частота патологічних мутацій Factor 5 (гетерозиготи і гомозиготи) була найбільшою у жінок з трубно-перитонеальною безплідністю в анамнезі і відноситься до F5 Leiden, F5 P2 4070 і F5 5249.

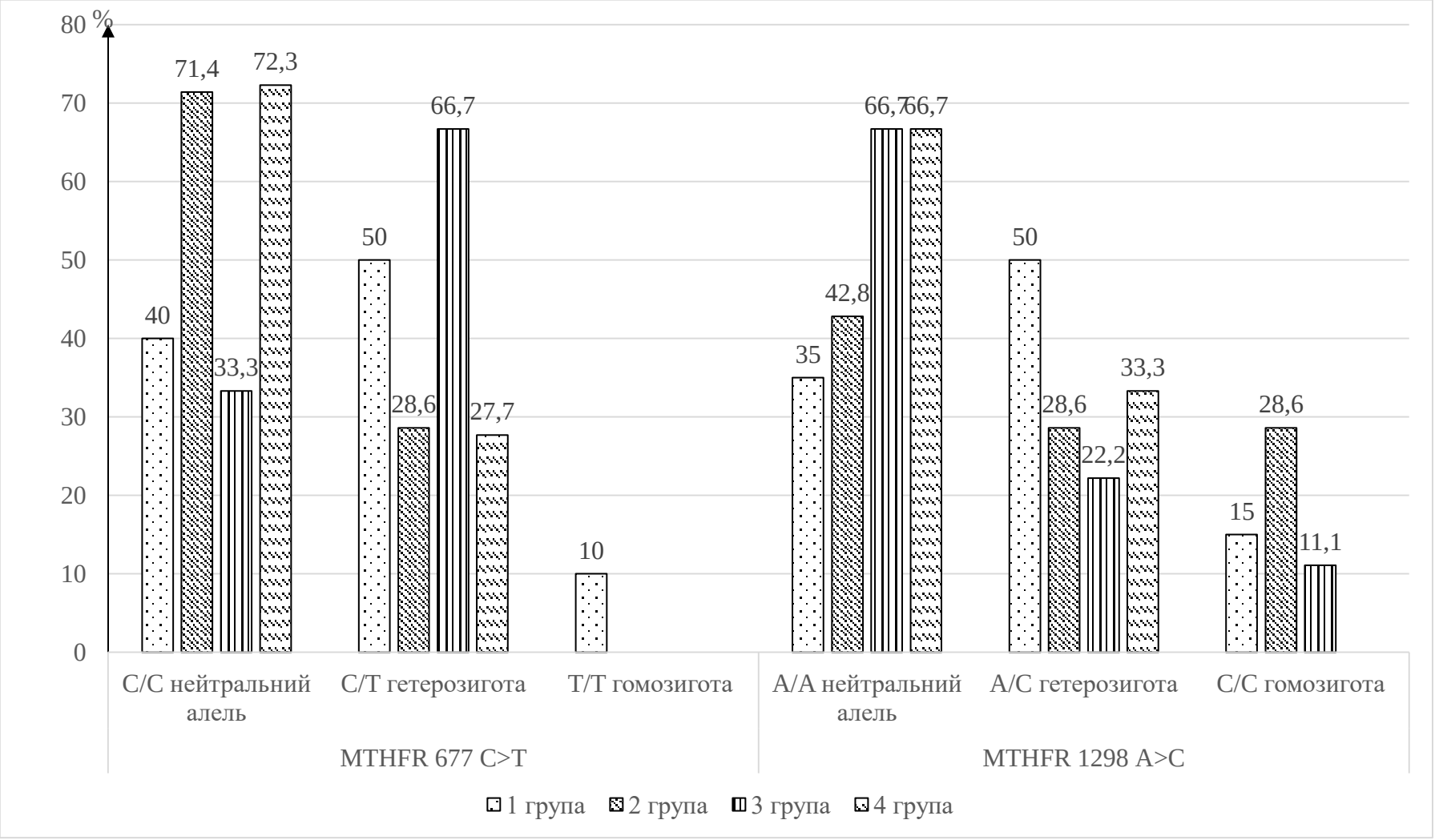


Рисунок 6.4 – Показники мутацій MTHFR у вагітних з безплідністю в анамнезі по групах

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.

Таким чином, отримані дані свідчать, що патологічні мутації Factor 2 Prothrombin зустрічались не часто і виявлялись у вагітних, що мали ендокринну безплідність в анамнезі. Патологічні мутації Factor 5 проявляються частіше і притаманні вагітним, які мали трубно-перитонеальну і поєднану безплідність в анамнезі. Найчастіше у вагітних різних груп зустрічаються патологічні мутації генів фолатного циклу.

Беручи до уваги вищевикладені дані, видається актуальним своєчасне проведення молекулярно-генетичного обстеження жінок із безплідністю в анамнезі. Це допоможе призначити коригуюче патогенетичне лікування та попередити розвиток невиношування вагітності.

6.5. Показники насиченості вітаміном Д в динаміці вагітності у жінок з різними видами безплідності в анамнезі

Дефіцит вітаміну Д особливо часто відзначається у жінок, у яких СПКЯ поєднується з ожирінням. Існує думка, що ожиріння може призводити до зменшення рівня циркулюючого у крові вітаміну Д через затримку його у жировій тканині . А зв’язок цього мікроелемента із розвитком інсулінорезистентності ще більше погіршує прогноз у таких пацієнток.

Оскільки на сьогодні існує достатньо доказів того, що порушення Д-вітамінного статусу організму зумовлює розвиток СПКЯ, це дає підстави рекомендувати визначення рівня 25-гідроксикальциферолу [25(ОН)Д] у плазмі крові для вчасного виявлення та корекції гіповітамінозного стану у жінок із зазначеною патологією. Призначення вітаміну Д при СПКЯ дозволяє гармонізувати роботу органів ендокринної та репродуктивної систем.

Отже, нестача вітаміну D призводить до порушення кальцієвого обміну, атрезії фолікулів, зниження стероїд-зв'язувального білка та підвищення рівня андрогенів.

Завданням даного розділу було вивчення показників вітаміну Д в динаміці вагітності у жінок з різними видами безплідності в анамнезі.

Ми вивчали 25-гідроксівітамін Д у 127 вагітних віком від 23 до 40 років в I та III триместрах, як маркер D дефіцитних станів і супутніх порушень регуляції кальцієвого обміну.

Вивчаючи рівні 25-гідроксивітаміну Д у жінок з різними видами безплідності по групах у I триместрі виявили його недостатність у 1 групі – у 10 (28,6 %) пацієнток у I триместрі і у 15 (42,9 %) у III триместрі; у 3 групі у 10(33,3 %) пацієнток у I триместрі і у 12 (40,0 %) у III триместрі; в той час як недостатність 25-гідроксивітаміну Д у жінок 2 групи був у 17 (45,9 %) пацієнток у I триместрі і у 20 (54,1 %) у III триместрі, і в 4 групі – у 5(20) пацієнток у I триместрі і у 10 (40 %) пацієнток – у III триместрі, ($p<0,05$), (табл. 6.12).

Таблиця 6.12

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

Група	Кількість, n=127	25-гідроксивітамін Д (норма > 75нмоль/л)			
		I триместр		III триместр	
		Недостатність 50 - 75 нмоль/л	Дефіцит <50 нмоль/л	Недостатність 50 - 75 нмоль/л	Дефіцит <50 нмоль/л
1	35	10 (28,6)*	15(42,9)* $^{\Delta\circ}$	15(42,9) °	20(57,1)* °
2	37	17 (45,9)* $^{\Delta}$	10(27,0)* $^{\Delta}$	20(54,1)* $^{\Delta}$	17(45,9)* $^{\Delta}$
3	30	10(33,3)*	15(50)*	12(40)	18(60)*
4	25	5(20)	5(20)	10(40)	7(28)

Примітки:

1.* – різниця достовірна відносно показників 4 групи;

2. $^{\Delta}$ – різниця достовірна відносно показників 3 групи;

3. ° – різниця достовірна відносно показників 2 групи, $p<0,05$

Аналізуючи показники 25-гідроксивітаміну Д у жінок з різними видами безплідності по групах у I і III триместрах, виявили його дефіцит у 1 групі – у 15 (42,9 %) пацієнток у I триместрі і у 20 (57,1 %) у III триместрі; у 3 групі у 15 (50,0 %) пацієнток у I триместрі і у 18 (60 %) у III триместрі; в той час як дефіцит 25-гідроксивітаміну Д у жінок 2 групи був у 10 (27,0 %) пацієнток у I триместрі і у 17 (45,9 %) у III триместрі, і в 4 групі – у 5 (20 %) пацієнток у I триместрі і у 7 (28 %) пацієнток – у III триместрі, ($p<0,05$) (див. табл. 6.12).

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

Все це доводить необхідність постійно контролювати рівень вітаміну Д під час вагітності та призначати відповідне лікування.

Отже, протягом вагітності у жінок з безплідністю в анамнезі має місце зростання недостатності та дефіциту вітаміну Д. Найгірші показники спостерігались у вагітних з ендокринною та поєднаною безплідністю в анамнезі.

У жінок, які не мали безплідності в анамнезі, виявлено також у III триместрі дефіцит вітаміну Д, що сягав 7(28,0%), а недостатність – 10(40,0 %),($p<0,05$).

Список публікацій у періодичних фахових виданнях, затверджених ДАК України, у яких надрукований зміст розділу:

1. Туманова ЛЄ, Коломієць ОВ. Мікробіоценоз піхви у вагітних з різними видами безплідності в анамнезі. Перинатология и педиатрия. 2020;2(82):68-75.

2. Туманова ЛЄ , Коломієць ОВ. TORCH- інфекції і вагітність після лікування безплідності. Збірник з’їзду асоціації акушерів-гінекологів. 2020;1(45):68-74.

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)

4. Коломієць ОВ. Зміни в системі гемостазу у вагітних з різними формами безплідності в анамнезі. Український журнал Здоров’я жінки. 2022; 1(158): 14-7.

5. 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.

6. 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.

7. 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.

РОЗДІЛ 7
ОСОБЛИВОСТІ ІМУННОГО СТАТУСУ ВАГІТНИХ ІЗ БЕЗПЛІДНІСТЮ В АНАМНЕЗІ

7.1. Фенотипічні особливості імунокомпетентних клітин в I-II триместрах вагітності у жінок, які мали безплідність різного генезу в анамнезі

Важливим напрямком сучасних досліджень, в тому числі механізмів нормальної та ускладненої вагітності, є визначення особливостей імунного статусу жінки, в тому числі ролі найбільш значущих антигенів, які експресують на мембранах імунокомпетентні клітини. На сьогодні метод проточної цитометрії є сучасною можливістю дослідити кількість цих лімфоцитів і маркерів їх активації, проліферації, міжклітинної кооперації та інше.

Завданням розділу було визначення особливостей рівнів імунокомпетентних клітин крові на основі CD-фенотипа у жінок із безплідністю в анамнезі на різних термінах вагітності.

За допомогою клітинного цитофлуориметра *FACSCan* і тест систем *Becton Dickinson* ми визначали 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), відносні рівні імунокомпетентних клітин (кл) крові у 436 невагітних (референтна група) та 514 вагітних жінок (ж) із безплідністю в анамнезі на першому (I) та другому (II) триместрах вагітності.

Далі ми аналізували особливості показників у жінок із безплідністю в анамнезі: у невагітних (група n) та вагітних в I-II триместрах в різні терміни в групах: a – 4-7 (140 ж), b – 8-9 (163 ж), c – 10-12 (133 ж), d – 13-18 (63 ж), e – 19-28 (15 ж) тижнів (т).

Аналіз виявив достовірне зниження відносного рівня лімфоцитів (в усіх групах $p<0,001$) та підвищення гранулоцитів у вагітних (в усіх групах $p<0,001$) порівняно з невагітними (рис. 7.1).

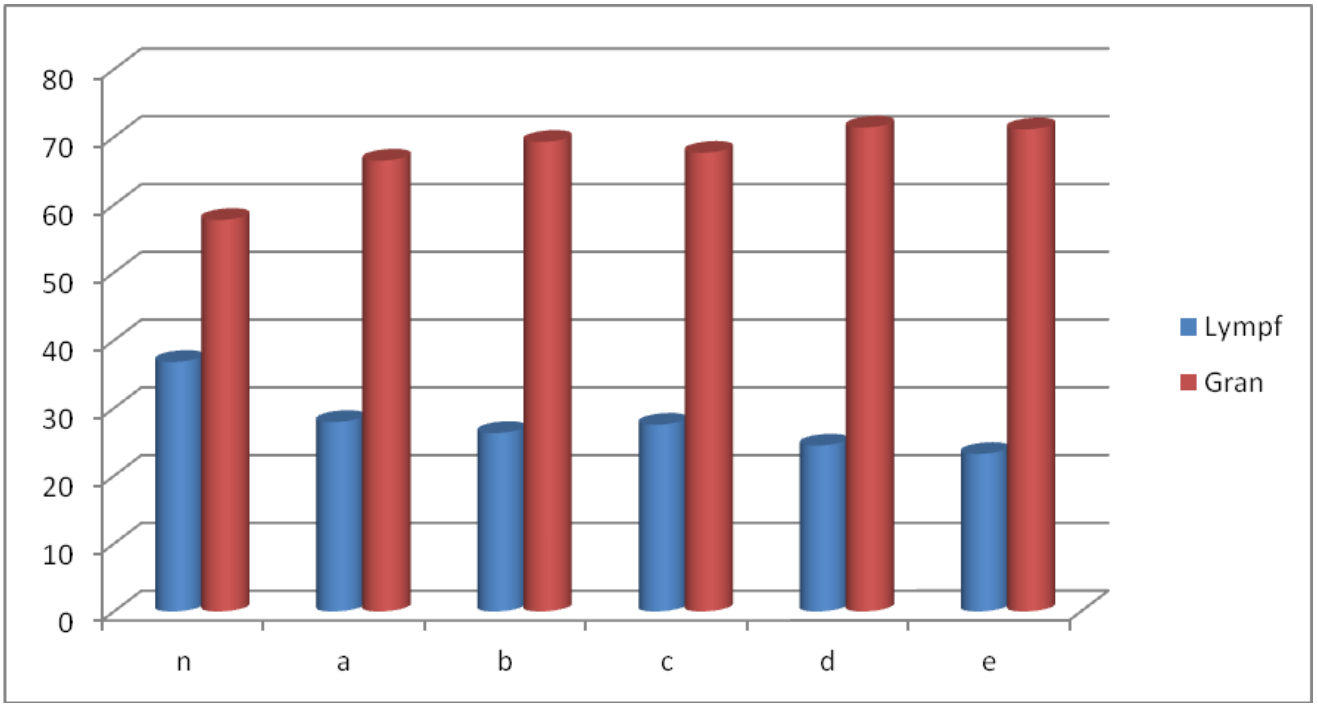


Рисунок 7.1 – Відносний рівень лімфоцитів (Limph) та гранулоцитів (Gran) у невагітних (n) та вагітних жінок груп a-e.

Відносний рівень моноцитів крові на перших 7 тижнях вагітності демонстрував тенденцію до підвищення, тоді як з 8 до 19 тижня спостерігалось його достовірне зниження, в групі e різниця була недостовірна (рис. 7.2).

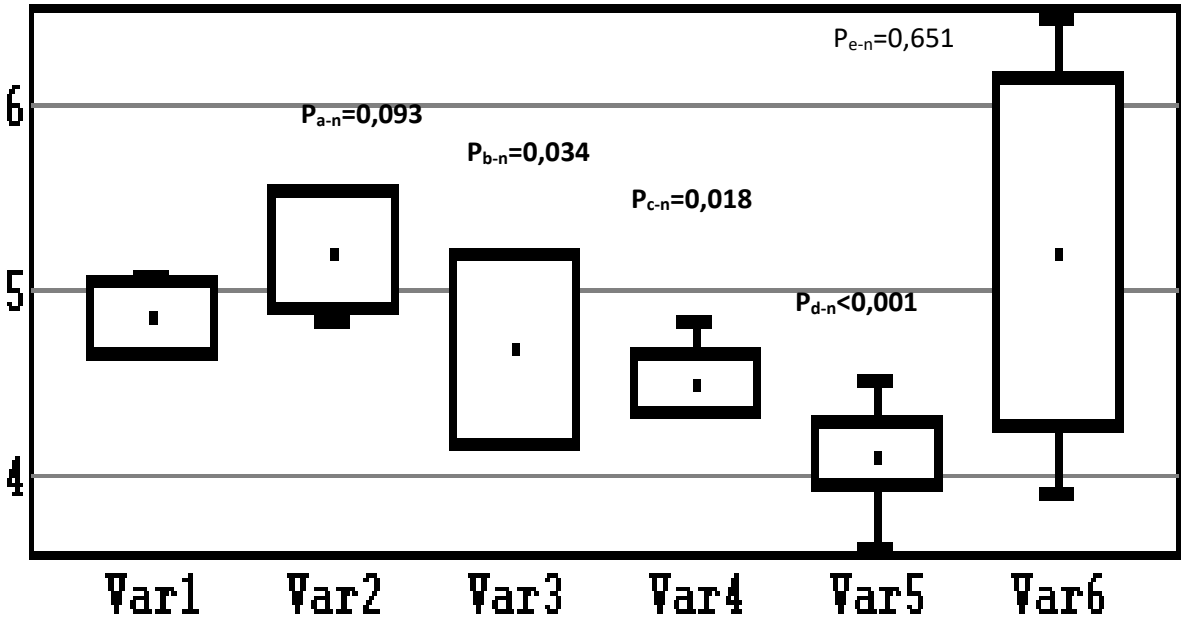


Рисунок 7.2 – Відносні рівні моноцитів у невагітних (n - Var 1) та вагітних жінок в групах a-e (відповідно, Var 1- Var 6).

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 (a-d) з високою кількістю CD3+CD56+-кл (Т-лімфоцитів з маркерами NK); в групі е відмічено тенденцію до зниження середніх показників CD3+-кл порівняно з першими тижнями вагітності (а) (табл. 7.1).

Середній відсоток Т-хелперів (Т-х) (CD3+CD4+-кл) і їх активація за даними експресії на поверхні молекул CD25 і HLA-DR також підвищена перші 18 тижнів (a-d) (табл.7.1) В групі е достовірно нижче, ніж в першій (а), середній рівень Т-х з маркерами активації на поверхні - CD25 (p=0,018) та HLA-DR (p<0,001), останній показник не відрізняється від норми (p=0,197) (табл. 7.1). Експресія на цих клітинах маркера NK (CD56+-кл) достовірно підвищена (p=0,040) (так само як і тенденція до підвищення на них CD158a, p=0,080), лише в гр. d, тобто в терміни від 13 до 18 тижня вагітності.

Звертає увагу достовірне зниження відносного рівня CD3+CD4+ CD25hiCD127lo-клітин на 8-9 тижні вагітності порівняно як з референтною групою (p<0,001), так і з групою а (p=0,001) (табл. 7.1).

Відносний рівень CD19+-кл знижений протягом перших 12 тижнів (в гр b - тенденція до зниження – p=0,060) з достовірним зниженням кількості В-л з експресією CD5+ з 8 тижня та надалі (див. табл. 7.1).

Виявлено достовірне підвищення рівня Т-цитотоксичних (CD3+CD8+) у вагітних всіх груп до 19 тижня вагітності (a-d) та тих з них, що несуть на мембрані антигени гістосумісності II класу – DR (їх висока активація), а також CD56 (табл. 7.2).

Таблиця 7.1

Середні відносні рівні імунокомпетентних клітин (Т-, В-лімфоцитів та субпопуляцій) з експресією маркерів активації у невагітних жінок (n) та пацієнток у різні терміни вагітності (a-e)

Показник	Група пацієнток					
	n	A	b	c	D	e
1	2	3	4	5	6	7
CD3+	72,5 [67,4; 77,3]	75,4* [71,2; 79,2]	75,9* [71,5; 79,3]	75,4* [71,1; 79,9]	75,1* [71,3; 80,0]	74,8 [71,6; 78,8]
..HLA-DR+	10,5 [7,6; 14,4]	10,2 [7,9; 14,5]	10,9 [7,8; 14,2]	11,3 [8,6; 15,7]	11,3 [8,1; 13,9]	7,9 [6,5; 12,3]
...CD56+	1,5 [1,5; 6,2]	4,5* [1,8; 9,7]	4,6* [1,8; 7,9]	4,8* [1,5; 9,1]	4,3* [1,5; 8,4]	1,5* [1,5; 1,5]
…CD158a+	3,4 [1,2; 5,0]	3,1 [1,3; 4,9]	3,2 [1,5; 5,1]	3,1 [1,3; 5,4]	2,8 [1,2; 3,1]	3,9 [1,8; 4,6]
…CD5 -	7,1 [3,8; 12,2]	7,7 [4,1; 12,2]	8,7* [4,8; 14,7]	7,6 [4,3; 14,2]	6,7 [4,0; 10,4]	7,9 [6,4; 11,3]
..CD4-CD8-	2,1 [0,5; 4,7]	1,7 [0; 3,6]	2,5 [0,6; 4,5]	1,9 [0,1; 4,3]	2,9 [0,1; 4,8]	3,4 [2,3; 5,3]
CD3+CD4+	44,4 [38,4; 49,5]	46,7* [40,6; 50,7]	46,5* [41,8; 50,8]	46,6* [41,5; 51,4]	45,1 [41,0; 49,4]	44,9 [41,4; 48,4]

Продовження таблиці 7.1

1	2	3	4	5	6	7
..HLA-DR+	5,7 [0; 8,5]	6,8* [5,4; 8,8]	6,7* [5,4; 8,9]	6,8* [5,0; 9,2]	6,3* [4,8; 9,1]	3,5 [2,0; 5,2]
…CD69+	3,0 [1,7; 5,8]	2,9 [1,9; 5,7]	2,8 [1,8; 4,8]	3,4 [2,1; 5,4]	3,7 [1,8; 7,1]	3,4 [2,3; 5,3]
…CD25+	8,1 [3,4; 26,5]	18,5* [5,6; 27,5]	21,3* [9,9; 26,5]	17,8* [4,5; 26,5]	20,1* [4,3; 32,1]	6,8 [5,4; 7,0]
…CD56+	1,8 [0,9; 3,7]	1,9 [0,9; 3,6]	1,8 [0,9; 3,4]	2,1 [0,9; 4,3]	2,2* [1,4; 4,9]	2,2 [1,4; 2,7]
…CD158a+	1,6 [0,7; 3,8]	1,6 [0,7; 3,1]	1,9 [0,7; 3,6]	1,7 [0,6; 3,3]	1,0^ [0,5; 3,1]	2,3 [0,9; 3,3]
…CD25hi CD127lo	4,9 [2,3; 7,3]	4,3 [2,6; 6,5]	3,1* [2,0; 5,7]	3,9 [2,4; 6,9]	5,2 [2,8; 6,9]	2,9 [2,0; 5,3]
CD19+	9,9 [7,6; 13,0]	9,5* [7,2; 11,7]	9,3^ [7,4; 11,8]	8,9* [7,1; 11,3]	10,2 [7,2; 12,4]	9,6 [7,7; 10,6]
...CD5+	16,3 [11,0; 22,8]	15,5 [11,1; 20,2]	12,7* [8,6; 18,3]	13,2 [9,7; 17,9]	14,1^ [10,0; 20,7]	7,2* [6,2; 12,3]

Примітки:

1. * - різниця достовірна з гр. n;
2. ^ - тенденція до достовірної різниці з гр. n

У вагітних всіх груп відносна кількість NK (CD3-CD56+-кл) не відрізняється від жінок референтної групи, але активація їх в усіх групах висока за даними аналізу CD3-CD56+HLA-DR+- (за винятком групи е) та CD3-CD56+69+-клітин (табл. 7.2).

Середній відсоток Т-кілерів (NK T CD3+CD8+CD56+) достовірно високий у всіх групах, за винятком е, їх активність достовірно зростає в групі с (за даними …HLA-DR+-кл, p=0,004) та d і е (…CD69+-кл, p=0,020 та p=0,021) (табл. 7.2), в останній (е) також простежується тенденція до підвищення … CD158a+ (p=0,071) порівняно з нормою та достовірне зростання (p=0,018) – з першими тижнями вагітності (а).

Відносний рівень NK T CD3+CD4+CD56+ , так само як і їх активація (% … HLA-DR+-кл) (табл. 7.2), підвищені тільки в групі d порівняно як і з референтною групою (p=0,007), так і з середніми показниками на початку вагітності (а) (p=0,024).

Експресія молекул CD158a (KIR2DL1), які мають інгібіторні властивості, достовірно знижена лише у NK T CD3+CD4+CD56+-кл в період 8-10 тижнів вагітності (p=0,014), тоді як у субпопуляцій CD3+CD8+, CD3-CD56+ і NK T CD3+CD8+CD56+ не відрізняється від невагітних на всіх тижнях I-II триместрів (p>0,05) (див. табл. 7.2).

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.

Спираючись на важливість кооперативної взаємодії імунокомпетентних клітин, визначали надалі також відносний рівень їх популяцій та субпопуляцій.

Таблиця 7.2

Середні відносні рівні імунокомпетентних клітин (Т-цитотоксичних, Т-кілерів та натуральних кілерів) з експресією маркерів активації у невагітних жінок (0) та пацієнток в різні терміни вагітності (a-e)

Показник	Група пацієнток					
	n	a	b	c	d	e
1	2	3	4	5	6	7
CD3+CD8+	24,5 [20,3; 29,8]	26,5* [22,1; 30,5]	25,8* [22,4; 29,7]	25,7^ [21,9; 30,4]	26,1* [23,4; 31,8]	27,2 [20,3; 22,3]
...HLA-DR+	17,3 [11,2; 25,7]	19,4* [12,7; 27,5]	20,1* [13,5; 27,2]	21,8* [16,7; 28,7]	20,7* [15,3; 29,9]	10,6 [7,7; 14,7]
...CD56+	13,3 [7,2; 21,4]	18,2* [12,2; 27,5]	17,1* [12,0; 24,7]	18,6* [12,5; 26,0]	16,8* [6,9; 15,8]	16,3 [10,3; 22,3]
…CD158a+	4,9 [2,6; 9,9]	5,1 [2,6; 8,6]	6,2 [2,9; 9,3]	6,5 [3,2; 9,4]	4,8 [3,6; 8,4]	7,9 [3,4; 10,1]
CD3-CD56+	11,7 [8,4; 15,7]	11,4 [7,9; 14,0]	11,1 [8,6; 14,1]	10,8 [7,9; 14,5]	10,4 [7,6; 13,8]	10,9 [7,4; 12,2]
…HLA-DR+	11,7 [6,5; 18,5]	14,6* [7,8; 21,9]	13,6* [8,6; 23,3]	15,6* [10,1; 23,3]	16,6* [10,5; 23,4]	14,7 [10,0; 24,8]
…CD69+	6,8 [4,3;12,1]	8,7* [6,1;14,5]	7,7* [5,5;10,6]	7,2* [5,3;13,4]	9,6* [4,3;12,1]	11,3* [10,0;13,2]
…CD8+	54,9 [45,8; 63,8]	57,2 [45,8; 63,8]	55,5 [46,4; 64,4]	53,5 [45,9; 61,1]	55,6 [46,1; 62,4]	50,1 [43,4; 62,1]

Продовження таблиці 7.2

1	2	3	4	5	6	7
…CD158a+	28,5 [18,5; 41,0]	29,9 [20,4; 44,5]	28,9 [19,2; 42,8]	29,4 [19,0; 42,7]	28,5 [20,8; 47,9]	36,6 [27,3; 45,8]
NK T CD3+CD8+CD5+	3,4 [1,7; 6,1]	5,2* [2,9; 7,8]	5,2* [2,9; 7,8]	5,2* [3,6; 7,4]	4,8* [3,4; 7,8]	2,9 [2,1; 4,8]
…HLA-DR+	14,7 [8,5; 26,8]	15,3^ [10,3; 30,5]	17,8 [10,1; 26,5]	19,4* [12,6; 28,4]	17,9 [8,7; 17,5]	16,4 [10,5; 32,2]
…CD69+	11,3 [7,0; 18,2]	13,1 [8,1; 21,3]	12,1 [7,5; 17,3]	12,1 [7,3; 19,6]	14,3* [8,8; 24,9]	20,6* [12,5; 13,6]
…CD158a+	10,5 [5,8; 21,6]	10,1 [5,0; 16,0]	9,5 [4,7; 18,3]	14,1 [5,7; 25,2]	9,3 [5,2; 15,2]	15,0^ [10,1; 31,8]
NK T CD3+CD4+CD5+	0,8 [0,4; 1,5]	0,8 [0,4; 1,5]	0,8 [0,4;1,5]	0,9 [0,4; 1,5]	1,1* [0,7; 1,9]	0,9 [0,6; 1,4]
…HLADR+	14,6 [7,2; 25,0]	15,6 [7,8; 26,5]	15,3^ [9,9; 25,8]	15,8^ [8,9; 27,9]	18,3* [8,9; 27,6]	16,3 [3,9; 18,9]
…CD69+	9,5 [3,9; 20,0]	11,4 [5,5; 20,7]	7,7 [4,8; 13,6]	9,8 [4,9; 20,9]	10,7 [5,7; 19,7]	14,1 [8,8; 16,4]
…CD158a+	5,2 [0,9; 13,7]	4,7 [1,1; 12,3]	3,6* [0,6; 8,6]	4,8 [1,8; 10,3]	3,6 [0; 9,7]	5,8 [2,6; 8,9]

Примітки:

1. * - різниця достовірна з гр. n;
2. ^ - тенденція до достовірної різниці з гр. n

Виявлено достовірне підвищення рівня Т-л (CD3+) до 19 тижня вагітності (a-d) з високою кількістю тих, що експресують на мембрані маркери NK (CD3+CD56+-кл). Середній відсоток Т-л-хелперів (CD3+CD4+-кл) і їх кількість з маркерами активації (HLA-DR і CD25) також підвищені в той самий терміні.

В останній досліджуваній групі в терміни від 19 до 28 тижнів достовірно нижче, ніж на початку вагітності (4-7 т) % Т-хелперів з маркерами активації на поверхні - CD25 та HLA-DR, а останній показник досягає норми, що можна трактувати, як позитивні тенденції для нормального перебігу вагітності (особливо якщо це активність Т-х 1 типу).

Відомо, що HLA-DR – поверхневий маркер тривалої активації лімфоцитів крові, який до того ж приймає участь в регуляції імунної відповіді з розпізнаванням антигенів як свій-чужий. Підвищення експресії рецептору до ІЛ-2 (CD25+) на лімфоцитах свідчить про їх активацію, але клітинам з фенотипом CD4+CD25+ властива висока супресивна активність (Т-регуляторні клітини – Т-рег), що є прогнозопозитивним фактором для розвитку плода в ці терміни вагітності.

В ті самі терміни (від 4 до 19 т) у вагітних відбувається достовірне підвищення рівня субпопуляції CD3+CD8+-кл і експресії на їх мембрані CD56+ (Т-цитолітичні кл), (як і для популяції Т-л), а також їх активація за даними високої кількості з HLA-DR (так само як і у Т-л-хелперів).

Підвищення рівня Т-супресорів/цитотоксичних лімфоцитів з маркерами NK (Т-цитолітичні) в цей термін вагітності може насторожувати, але вважаємо позитивним той факт, що надалі (>19 т) відносний рівень CD3+CD8+CD56+ не відрізняється від референтної групи (p=0,791) та достовірно нижче ніж на початку вагітності (a) (p=0,046).

Відносний рівень клітин з маркером В-л (CD19) знижений протягом перших 12 тижнів зі зниженням долі цих лімфоцитів, що експресують CD5 (12-28 т), найбільш низьким показник CD19+CD5+-кл є у вагітних в останній досліджуваній нами групі – в терміни 19-28 т, коли він нижче, ніж на початку обстеження - в 4-7 т (p<0,001). Можемо трактувати отримані дані як підвищення в першому

триместрі вагітності ризику інфекційних ускладнень, особливо бактеріальних. З іншого боку, вважаємо низький відносний рівень субпопуляції В-1а (CD5+) В-л, яка експресує Ig з низькою афінністю до власних антигенів, позитивним предиктором для цих жінок. Відомо, що зростання цієї підгрупи В-кл спостерігається у разі аутоімунних порушень (ревматоїдний артрит, інсулінзалежний цукровий діабет, хвороба Грейса та ін.), що може стати загрозливою ситуацією для стану вагітності.

Позитивним предиктором нормального перебігу у вагітних всіх досліджених груп можна вважати незмінну кількість середнього відсотку натуральних кілерів CD3-CD56+ (хоча і з підвищенням їх активації за високим рівнем …DR+-, … CD69+- та … CD25+-кл) та CD3-CD56+8+-кл і CD3- CD56+CD158+-кл. NK (CD3-CD56+-кл) здатні до лізису чужерідних клітин-мішеней без попередньої сенсибілізації, антителозалежної цитотоксичної активності, яка здійснюється з використанням багатьох рецепторів, в тому числі CD69, як молекули костимуляції для активації і проліферації клітин, в тому числі регуляції синтезу цитокінів, та інгібіторного CD158a.

Середній відсоток Т-кілерів/цитотоксичних (NK T CD3+CD8+CD56+) достовірно підвищений до 19 тижня вагітності, їх активність зростає з 10 тижня, коли зростає відносний рівень …HLA-DR+-кл, а з 13 - …CD69+-кл, починаючи з 19 тижня відмічається тенденція до підвищення … CD158a+ порівняно з нормою, і цей показник вище, ніж в перші 4-7 тижнів.

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.

Виявлено зменшення відносного рівня Т-регуляторних клітин CD3+CD4+ CD25hi CD127lo-клітин, які можуть забезпечувати захист від прозапальних факторів впливу, на 8-9 тижні вагітності порівняно як відносно норми, так і з показниками перших тижнів (4-7) вагітності, можна трактувати як період

можливого порушення про/протизапального балансу ланок імунітету периферичної крові.

Відносна кількість клітин з інгібіторними молекулами CD158a (KIR2DL1), що експресуються субпопуляціями Т-л і NK, достовірно знижена лише у NK Т CD3+CD4+CD56+-кл в період 8-10 тижнів вагітності (p=0,014), тоді як у субпопуляцій Т-с/ц, NK і Т-кілерів не відрізняється від невагітних на всіх тижнях I-II триместрів (p>0,05).

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.

Отже, підвищений середній рівень (%) Т-л (CD3+) і Т-ц (CD3+CD8+-кл з їх активацією за рівнем експресії HLA-DR+) і маркерів на мембранах NK (CD56+-л), так само як і активацію самих природних кілерів (CD3-CD56+DR+ і CD3-CD56+ CD69+) до 19 т вважаємо логічним, але не виключаємо обґрунтованість індивідуального аналізу ступеню зростання та подальших спостережень (III триместр).

Від 4 до 18 тижня вагітності достовірно підвищуються відносні рівні CD3+CD4+-клітин-хелперів та їх активація зі зростанням експресії на їх мембранах активаційних маркерів – HLA-DR і CD25; рост кількості в крові

CD3+CD4+CD25+-Т-рег в цей період може грати позитивну роль для формування толерантності імунної системи до антигенів плода.

Низький відносний рівень В-л (перші 10 т) та їх субпопуляції В-1а з експресією імуноглобулінового рецептору зі слабкою афінністю до антигенів (CD19+CD5+) з 8 тижня і далі протягом досліджених нами 1-2 триместрів, можна враховувати як додаткові позитивні предиктори для вагітності та додаткові маркери можливих інфекційних ускладнень (особливо у жінок з хронічними процесами).

Також нас зацікавили фенотипічні особливості клітин імунної системи у вагітних жінок, які мали безплідність різного генезу в анамнезі. Вагітні жінки, які мали безплідність ендокринного і трубно-перитонеального ґенезу в анамнезі, складають значний сегмент в загальній їх кількості з тенденцією до збільшення.

Наслідки невиявлених та нелікованих інфекцій сечостатевої системи наносять суспільству демографічні і економічні збитки, що оцінюються астрономічними сумами, являються частою причиною безплідності як у жінок, так і чоловіків. У пацієнток з гострими та хронічними запальними процесами геніталій в анамнезі є високий ризик переривання вагітності. Досить розповсюдженими є інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ): гонорея, хламідіоз, уреаплазмоз, генітальний мікоплазмоз, гарднерельоз, герпес-вірусна інфекція та ін. Саме вони і є причиною безплідності трубно-перитонеального ґенезу: гострих та хронічних сальпінгоофоритів, хронічних метритів, ускладнень післяабортного періоду. Хронічні інфекції, що існують тривалий час, здатні викликати соматичні мутації клітин, а також значні порушення імунної системи - пригнічення Т-клітинного імунітету, дефекти формування первинної імунної відповіді, зменшення фагоцитарної активності нейтрофілів і макрофагів.

До важливих ендокринних порушень у жінок, які призводять до безплідності, відносяться ГП та СПКЯ.

Враховуючи те, що втрати вагітності у жінок із безплідністю ендокринного та трубно-перитонеального ґенезу в анамнезі вище за середньопопуляційні, залишаються недостатньо вивченими питання: етіопатогенезу, діагностики і

лікування невиношування вагітності, її профілактики, особливо при поєднанні цих двох факторів. В цьому аспекті важливого значення набуває визначення особливостей імунного статусу у таких вагітних пацієнток.

Відомо, що в перші тижні вагітності при імплантації в децидуальній оболонці накопичуються CD3-56+NK-клітини, CD3+ Т-лімфоцити (Т-л) та CD14+ макрофаги (відповідно, 80 % та по 10 %), які забезпечують імунну відповідь жінки в напрямках розвитку Т-хелперів (Т-х) 1 або 2 типу з продукцією відповідних цитокінів.

Значення цитокінової ланки імунітету, в тому числі для нормального перебігу вагітності, безперечно; і на цей час визначено більш ніж 100 таких медіаторів, виявлені їх амінокислотна послідовність і клітини-продуценти. Цитокіни відіграють важливу роль в розвитку патології - регулюють розвиток місцевих захисних реакцій в тканинах з участю різних типів клітин крові, ендотелію, сполучної тканини та епітелію.

Цитокіни макрофагів визначають тип імунної відповіді, впливаючи на диференціювання Т-х, ідентифікація субпопуляцій яких виявила, що Т-х 1 продукують IL-2, IFN-γ, IL-3, лейкотрієни, GM-CSF; Т-х 2 - IL-4, IL-10 та ін.; Т-х 3 або Т-регуляторні – IL-10, TGF-β.

До важливих прозапальних цитокінів можна віднести фактор некрозу пухлин-α (TNF-α), який грає важливу роль в регуляції проліферації Т- і В-клітин, цитотоксичних лімфоцитів, фагоцитозу, індукує синтез IL-1β, -6, хемоатрактантsв, адгезивних молекул (ICAM-1, VCAM-1), активує синтез фібробластів, колагену та коагуляцію, тобто опосередковано регулює цитокіновий каскад і є причиною запалення і місцевої деструктивної реакції.

Особливий інтерес серед чисельних цитокінів, які мають контрольно-регуляторні функції, викликають інтерферони, які здатні чинити пряму антипроліферативну і цитотоксичну дію; антагоністами IFN-γ, спроможними пригнічувати продукцію цього та інших прозапальних медіаторів, є IL-10 та IL-4.

Проведення комплексних клінічних досліджень у вагітних жінок з вивченням стану імунної системи з урахуванням, як числа імунокомпетентних

клітин, так і їх функціональної активності, в тому числі і за продукцією цитокінів як факторів міжклітинної взаємодії, є актуальним і важливим.

Завданням розділу було визначення особливостей рівнів імунокомпетентних клітин крові на основі CD-фенотипа з експресією внутрішньоклітинних цитокінів у вагітних жінок із безплідністю різного генезу в анамнезі.

За допомогою клітинного цитофлуориметра і відповідних тест систем визначали відносні рівні імунокомпетентних клітин (кл) крові у 436 невагітних (референтна група n) та у 88 жінок (ж) із безплідністю різного генезу в анамнезі. Відбір пацієнток в 1 групу з ендокринною безплідністю в анамнезі включав вагітних із: СПКЯ, ГП та їх поєднанням (28 ж). До 2 групи із трубно-перитонеальним генезом безплідності увійшли 46 вагітних із запальними гінекологічними захворюваннями в анамнезі (позаматкові вагітності, сактосальпінгси, хронічні рецидивуючі сальпінгоофорити, хронічні метрити) у 15% з яких плюс хронічні інфекції сечової системи. До 3 групи увійшли пацієнтки, які мали в анамнезі поєднання гормонального (СПКЯ та ГП) та трубно-перитонеального факторів безплідності перед цією вагітністю (14 ж).

В усіх трьох досліджених групах виявлено достовірне зниження у вагітних порівняно з невагітними відносного рівня лімфоцитів ($p<0,001$) та підвищення ($p<0,001$) - гранулоцитів, в той час як відсоток моноцитів не відрізнявся від норми в 1 і 3 гр з тенденцією до зниження ($p=0,063$) у жінок з запальними захворюваннями, що сприяли розвитку безплідності (2 гр). Між собою групи за даними відносного числа лімфоцитів, гранулоцитів та моноцитів не відрізнялись ($p>0,05$), за винятком тенденції до зниження останніх в 2 гр порівняно з 1 ($p=0,091$) (рис. 7.3).

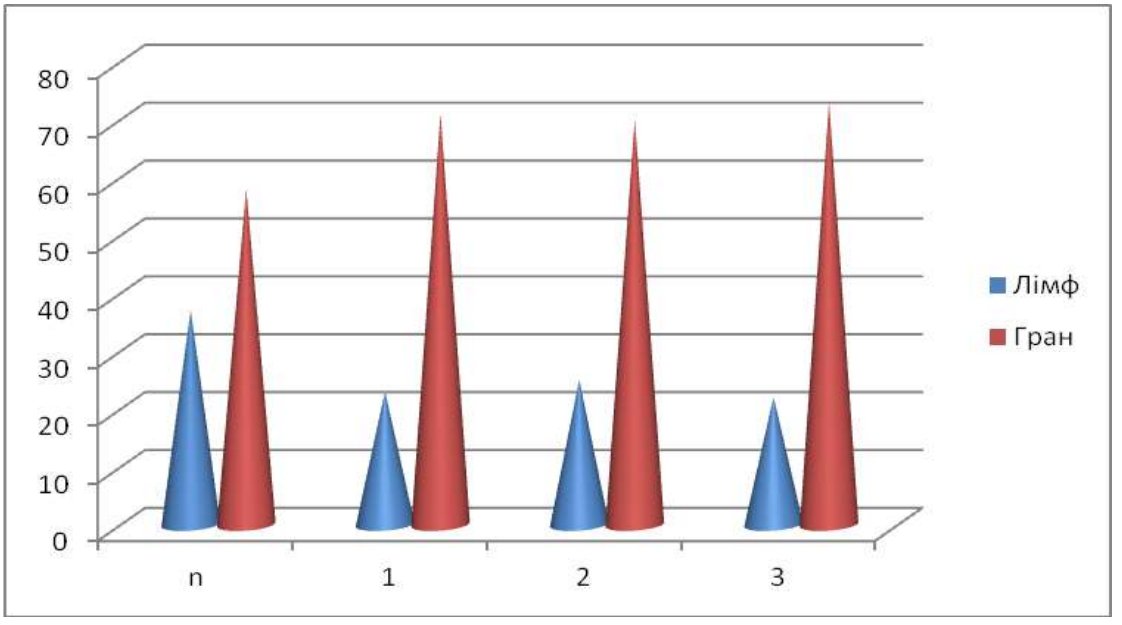


Рисунок 7.3 – Відносний рівень лімфоцитів та гранулоцитів у невагітних (n) та вагітних жінок 1-3 груп.

Аналіз відносних рівнів клітин імунної системи за даними їх CD-фенотипа, в тому числі мембранних маркерів активації, показав достовірне підвищення у пацієнток 2 гр відносних рівнів CD3+ та CD3+CD4+-лімфоцитів з високою активацією останніх за даними експресії відповідних маркерів - HLA-DR та CD25, а також з достовірним зниженням кількості CD19+CD5+-лімфоцитів в 2 і 3 групах (табл. 7.3). Звертає увагу високий рівень CD3+CD56+-клітин у жінок 2 гр з тенденцією до підвищення в 1 гр, так само як і тенденція до підвищення в 3 гр активації CD3+- та CD3+CD4+-лімфоцитів за даними експресії, відповідно, HLA-DR та CD25 на їх поверхні (табл. 7.4).

Таблиця 7.3

Середні відносні рівні імунокомпетентних клітин (Т-, В-лімфоцитів та субпопуляцій) з експресією маркерів активації у невагітних референтної групи (n) та у жінок із безпліддям різного генезу в анамнезі (1-3 гр)

Показник	Група пацієнток				Р		
	n	1	2	3	1-n	2-n	3-n
1	2	3	4	5	6	7	8
CD3+	74,7 [70,2; 79,3]	74,7 [70,2; 79,3]	75,9 [73,1; 78,4]	75,9 [72,2; 82,1]	0,420	**0,019**	**0,090**
..HLA-DR+	10,5 [7,6; 14,4]	7,8 [4,0; 13,1]	10,9 [8,4; 15,5]	6,3 [3,9; 10,5]	0,179	0,331	**0,056**
...CD56+	1,5 [1,5; 6,2]	7,5 [3,5; 11,9]	4,8 [2,3;10,4]	4,6 [1,5; 11,2]	**0,067**	**0,008**	0,359
…CD158a+	3,4 [1,2; 5,0]	2,4 [1,8; 5,5]	3,5 [1,2; 4,3]	1,8 [1,3; 4,1]	0,513	0,930	0,731
…CD5 -	7,1 [3,8; 12,2]	7,8 [5,2; 16,0]	6,6 [3,0; 10,8]	7,3 [5,8; 8,3]	0,461	0,587	0,760
..CD4-CD8-	2,1 [0,5; 4,7]	4,2 [0,8; 6,0]	2,2 [0,3; 3,8]	1,2 [0,9; 3,5]	0,370	0,583	0,722
CD3+CD4+	44,4 [38,4; 49,5]	46,3 [39,1; 55,9]	48,8 [43,0; 51,9]	50,7 [45,5; 51,2]	0,401	**0,009**	0,129

Продовження таблиці 7.3

1	2	3	4	5	6	7	8
..HLA-DR+	5,7 [0; 8,5]	5,8 [3,5; 7,3]	6,9 [5,7; 9,3]	6,1 [5,5; 7,7]	0,665	**0,012**	0,490
…CD69+	3,0 [1,7; 5,8]	3,1 [2,6; 3,9]	2,9 [2,4; 6,2]	2,1 [1,6; 67,5]	0,825	0,306	0,930
…CD25+	8,1 [3,4; 26,5]	19,2 [9,3; 22,0]	22,4 [15,7; 30,7]	27,8 [13,5; 35,1]	0,220	**0,002**	***0,064***
…CD56+	1,8 [0,9; 3,7]	1,2 [0,4; 3,3]	1,4 [0,9; 2,5]	2,2 [0,7; 5,2]	0,351	0,537	0,890
…CD158a+	1,6 [0,7; 3,8]	2,0 [1,6; 4,4]	1,0 [0,3; 3,1]	1,7 [0,4; 3,7]	0,273	0,129	0,569
…CD25hi CD127lo	4,9 [2,3; 7,3]	2,5 [2,2; 3,6]	3,8 [2,0; 6,5]	4,0 [2,2; 6,5]	0,122	0,324	0,664
CD19+	9,9 [7,6; 13,0]	9,0 [5,8; 10,0]	9,4 [7,7; 12,3]	10,4 [8,3; 15,4]	***0,082***	0,455	0,757
...CD5+	16,3 [11,0; 22,8]	12,5 [10,8; 18,5]	12,7 [9,4; 17,0]	11,3 [8,3; 13,4]	0,173	**0,031**	**0,044**

Таблиця 7.4

Середні відносні рівні імунокомпетентних клітин (Т-цитотоксичних, Т-кілерів та натуральних кілерів) з експресією маркерів активації у невагітних референтної групи (n) та у жінок із безпліддям різного генезу в анамнезі (1-3)

Показник	Група пацієнток				Р		
	n	1	2	3	1-n	2-n	3-n
1	2	3	4	5	6	7	8
CD3+CD8+	24,5 [20,3; 29,8]	24,1 [18,7; 28,0]	25,3 [21,9; 27,9]	28,0 [21,5; 28,6]	0,578	0,761	0,502
...HLA-DR+	17,3 [11,2; 25,7]	13,7 [8,0; 22,7]	21,6 [18,4; 26,3]	18,4 [10,7; 21,4]	0,430	**0,032^**	0,724
...CD56+	13,3 [7,2; 21,4]	18,8 [7,4; 23,0]	17,8 [13,8; 21,3]	15,1 [8,4; 26,0]	0,591	**0,035**	0,391
…CD158a+	4,9 [2,6; 9,9]	5,4 [3,1; 7,6]	4,9 [2,5; 8,6]	3,5 [1,9; 8,5]	0,947	0,625	0,461
CD3-CD56+	11,7 [8,4; 15,7]	10,5 [9,7; 13,2]	11,6 [8,2; 14,5]	9,1 [5,1; 13,2]	0,979	0,748	0,233
…HLA-DR+	11,7 [6,5; 18,5]	11,4 [6,4; 12,7]	17,6 [12,6; 28,7]	12,7 [8,2; 14,8]	0,373	**0,011***	0,748

Продовження таблиці 7.4

1	2	3	4	5	6	7	8
…CD69+	6,8 [4,3;12,1]	7,3 [4,5; 10,3]	7,3 [5,7; 12,9]	10,4 [6,7; 13,4]	0,951	**p<0,001**	0,211
…CD8+	54,9 [45,8; 63,8]	55,7 [52,7; 70,2]	54,7 [50,2; 62,6]	52,0 [29,9; 71,0]	0,433	0,582	0,892
…CD158a+	28,5 [18,5; 41,0]	18,9 [14,9; 30,2]	33,2 [21,4; 54,0]	22,0 [15,2; 36,1]	0,109	0,104	0,511
NK T CD3+CD8+CD56+	3,4 [1,7; 6,1]	6,5 [1,6; 7,8]	5,4 [3,3; 6,2]	3,8 [2,5; 8,6]	0,573	***0,055***	0,538
…HLA-DR+	14,7 [8,5; 26,8]	11,9 [3,1; 13,8]	18,5 [11,4; 30,1]	20,7 [10,6; 27,5]	0,290	0,191^	0,691
…CD69+	11,3 [7,0; 18,2]	16,9 [13,1; 18,7]	14,1 [7,3; 24,1]	12,1 [7,3; 19,6]	0,247	0,280	0,419
…CD158a+	10,5 [5,8; 21,6]	8,0 [2,9; 10,1]	8,4 [3,2; 15,4]	10,5 [6,8; 26,9]	0,137	0,354	0,654

Продовження таблиці 7.4

1	2	3	4	5	6	7	8
NK T CD3+CD4+CD56+	0,8 [0,4; 1,5]	0,6 [0,2; 1,6]	0,7 [0,5;1,1]	1,2 [0,4; 2,6]	0,440	0,910	0,518
…HLADR+	14,6 [7,2; 25,0]	11,5 [6,6; 23,7]	18,9 [11,3; 31,3]	17,6 [7,1; 16,4]	0,714	**0,045**	0,535
…CD69+	9,5 [3,9; 20,0]	8,6 [3,6; 11,3]	9,4 [5,8; 18,6]	10,5 [6,8; 26,9]	0,525	0,817	0,408
…CD158a+	5,2 [0,9; 13,7]	3,1 [1,8; 11,3]	4,3 [0,6; 9,5]	1,1 [0,0; 7,5]	0,531	0,577	***0,093***

Примітка. *- достовірна різниця між 2 і 1 гр; ^- тенденція до достовірності між 2 і 1 гр

Аналіз субпопуляцій показав, що у пацієнток 2 гр достовірно підвищений рівень активації CD3+CD8+-, NK T CD3+CD4+CD56+- та CD3-CD56+-лімфоцитів за даними експресії ними антигенів гістосумісності II класу - HLA-DR, а у останніх клітин – і CD69 (табл. 7.4). При цьому, відносна кількість CD3-CD56+HLA-DR+-клітин у них перевищує рівень в 1 гр (p=0,026) (табл. 7.4), а CD3+CD8+HLA-DR+- (p=0,073) та NK T CD3+CD8+CD56+HLA-DR+-лімфоцитів (p=0,089) мають тенденцію до підвищення відносно 1 гр.

Дослідження експресії внутрішньоклітинних цитокінів показало достовірне підвищення у вагітних жінок 2 групи, порівняно з нормою у невагітних (n), рівнів CD3+CD4+-клітин, що експресують прозапальні цитокіни IFN-γ+ і TNF-α (рис. 7.4, табл. 7.5). Не виявлено особливостей відносної кількості таких клітин у вагітних 1 і 3 груп, а також Т-хелперів/індукторів з експресією протизапальних ІЛ-4 та ІЛ-10 (табл. 7.5).

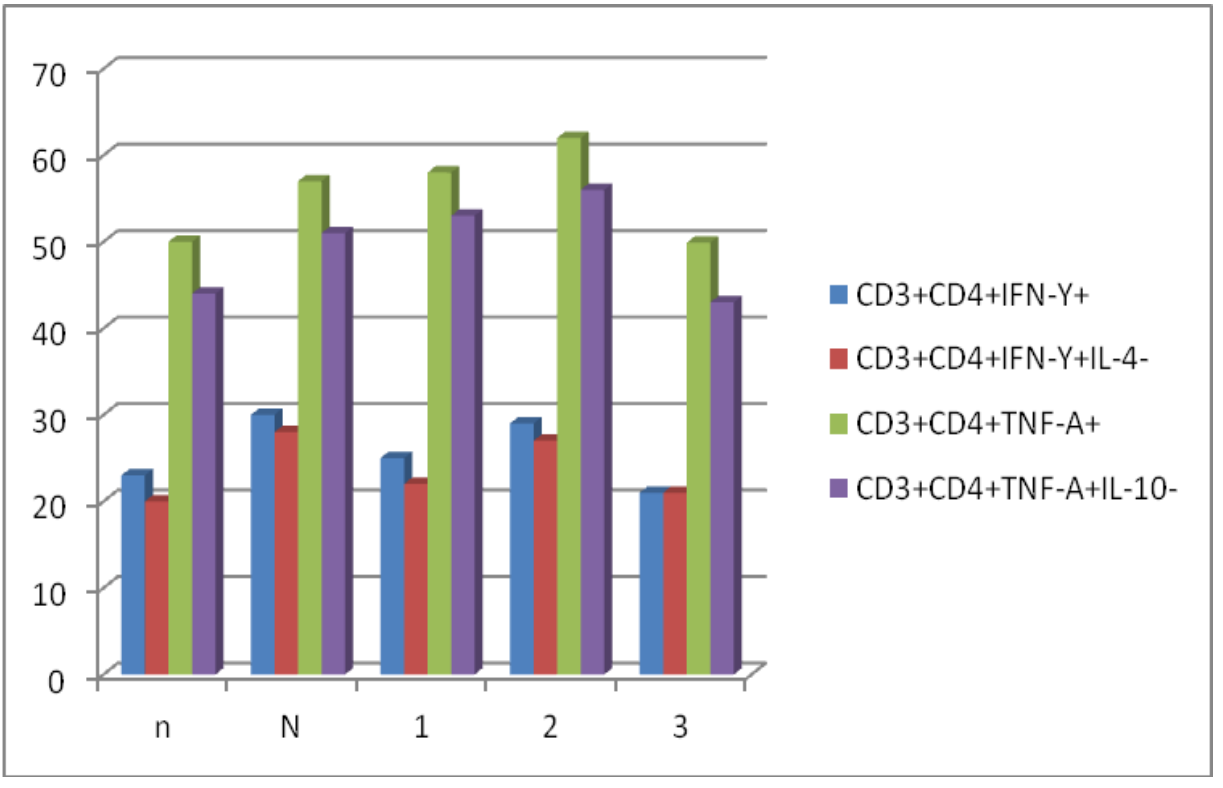


Рисунок 7.4 – Середні відносні рівні CD3+CD4+-лімфоцитів з експресією прозапальних внутрішньоклітинних цитокінів у невагітних референтної групи (n), здорових жінок з тим самим терміном вагітності (N) та у жінок із безплідністю різного генезу в анамнезі (1-3).

Таблиця 7.5

Середні відносні рівні Т-лімфоцитів хелперів/індукторів (**CD3+ CD4+)** з експресією внутрішньоклітинних цитокінів у невагітних референтної групи (n) та у жінок із безплідністю різного генезу в анамнезі (1-3)

Показники **CD3+CD4+-**	Група пацієнток				Р		
	n	1	2	3	1-n	2-n	3-n
...IFN-Y+	23,4 [8,5; 39,6]	25,5 [15,8; 29,5]	28,6 [21,3; 36,1]	18,1 [17,1; 30,7]	0,825	**0,029**	0,740
...IL-4+	5,6 [2,5; 9,3]	6,1 [5,1; 8,4]	7,4 [4,5; 10,6]	12,3 [3,7; 15,1]	0,448	0,125	0,184
...IFN-Y+IL-4+	1,8 [0,6; 3,8]	1,9 [1,7; 3,7]	2,4 [1,3; 4,6]	3,4 [0,9; 4,9]	0,599	***0,099***	0,403
...IFN-Y+IL-4-	20,7 [7,9; 28,9]	20,8 [14,2; 27,8]	25,0 [19,2; 32,9]	16,7 [13,1; 27,3]	0,730	**0,024**	0,730
...IL-4+IFN-Y-	3,5 [1,3; 5,9]	4,2 [3,3; 6,6]	3,9 [2,3; 5,3]	4,7 [2,8; 11,7]	0,207	0,321	0,172
...TNF-A+	50,1 [21,0; 65,2]	54,0 [43,6; 69,8]	62,3 [48,9; 68,5]	49,9 [35,2; 67,9]	0,131	**0,011**	0,543
...IL-10+	4,7 [0,0; 9,3]	2,4 [0,0; 10,6]	4,4 [1,5; 6,2]	12,1 [0,5; 20,3]	0,825	0,577	0,140
...TNF-A+IL-10+	3,0 [0,0; 5,7]	2,4 [0,0; 6,9]	3,2 [0,7; 5,3]	8,3 [0,3; 12,0]	0,857	0,716	0,206
...TNF-A+IL-10-	44,7 [18,2; 56,9]	53,9 [46,8; 69,8]	56,3 [45,4; 64,7]	49,6 [32,7; 58,6]	***0,053***	**0,002**	0,662
...IL-10+ TNF-A-	0,5 [0,0; 3,0]	0,0 [0,0; 3,9]	0,4 [0,0; 1,4]	2,5 [0,1; 9,7]	0,606	0,336	0,175

В той же час, порівняння даних експресії внутрішньоклітинних цитокінів з групою здорових вагітних (280 жінок) в ці терміни 1 триместру (6-10 тижнів) продемонстрували відсутність достовірної різниці з ними середніх рівнів CD3+CD4+IFN-γ+-клітин в 1 і 2 гр (відповідно, p=0,243 та p=0,889) з тенденцією до зниження в 3 гр (p=0,056) (можливо, внаслідок невеликої кількості обстежених). Не виявлені також зміни для 1-3 гр за аналізом внутрішньоклітинної експресії іншого прозапального цитокіну TNF-α (p=0,803; 0,787; 0,295), а також протизапального IL-4 (p=0,550; 0,608; 0,183). Інший протизапальний IL-10 достовірно знижений у жінок 2 гр (p=0,008) порівняно з вагітними без ускладненого анамнезу, тоді як середній рівень CD3+CD4+IL-10+-лімфоцитів в 1 і 3 гр не відрізнявся (відповідно, p=0,780 і 0,252).

Проведені дослідження імунної системи вагітних жінок із трубно-перитонеальною, ендокринною чи поєднаною (ендокринною і трубно-перитонеальною) безплідністю в анамнезі виявили достовірні 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 (2гр).

Попередні наші дослідження показали, що здорові жінки з таким самим терміном вагітності (6-10 тижнів), як і пацієнтки 2 групи, також мають підвищені рівні Т-лімфоцитів (CD3+) та Т-кілерів (CD3+56+), а також Т-хелперів/індукторів (CD3+CD4+) з експресією ними активаційних маркерів HLA-DR і CD25. Так само особливості у жінок 2 гр – підвищена активація Т-цитотоксичних (CD3+CD8+) і кілерів (CD3-CD56+) за даними експресії ними маркерів активації HLA-DR обома типами клітин та CD69 останніми – характерні і для вагітних жінок без ускладненого анамнезу. Можна вважати, що виявлені фенотипічні особливості імунокомпетентних клітин пацієнток із трубно-перитонеальним характером безплідності в анамнезі не відрізняються від здорових вагітних в ці терміни часу, хоча і відрізняються від невагітних жінок. Достовірних відхилень

від показників вагітних 1 і 3 гр за вищеназваними показниками також не виявлено. Таким чином, у вагітних всіх груп з ускладненим анамнезом показники відповідають таким у здорових вагітних на тих самих строках, але активація Т-кілерів і Т-хелперів/індукторів, Т-цитотоксичних і клітин-кілерів більш висока у жінок із запальними гінекологічними процесами в анамнезі, так само як і внутрішньоклітинна секреція прозапальних цитокінів IFN-γ, TNF-α.

В цьому аспекті не можна не звертати увагу на результати інших авторів, що в динаміці вагітності, ускладненою загрозою переривання, змінюється характер цитокінового профілю у вигляді активації Т-х 1 типу за продукцією IL-2 та IFN-γ у першому триместрі з подальшим пригніченням їх функції в другому з підвищенням продукції протизапальних цитокінів.

З іншого боку, за нашими попередніми дослідженнями, кількість вагітних з високими рівнями в крові Т-хелперів з внутрішньоклітинною експресією IFN-γ та TNF-α найбільша протягом перших 12 тижнів, з 13 тижня цей показник для TNF-α, а з 20 – IFN-γ не відрізняються від невагітних. В даному аналізі, у жінок з ендокринними проблемами безплідності в анамнезі (1 та 3 гр) число лімфоцитів з маркерами …IFN-γ+ та …TNF-α+ не відрізняється на перших тижнях вагітності від норми у невагітних. Можемо вважати це особливістю таких пацієнток, яка потребує більш активного спостереження, в тому числі для нормального розвитку в подальшому протизапальної складової цитокінової ланки для попередження відторгнення плода.

Достовірне зниження продукції IL-10, за даними рівнів CD3+CD4+IL-10+-лімфоцитів, порівняно з вагітними без ускладненого анамнезу, у жінок із запальними процесами як причиною безплідності в анамнезі можна пояснити тривалою активацією Т-х на тлі хронічної сечостатевої інфекції із зниженням резервних можливостей лімфоцитів по продукції протизапального IL-10. Вважаємо цей факт прогностично небезпечним для зберігання нормального для перебігу вагітності про-/протизапального цитокінового балансу, на що вказують і інші дослідники.

Таким чином, обстежені нами жінки з ускладненим анамнезом на перших тижнях вагітності (6-10) не мали суттєвих порушень імунної системи порівняно із вагітними в такі самі терміни без аналогічних особливостей. Але у разі порівняння груп залежно від причини безплідності в минулому, жінки із запальними процесами геніталій відрізнялись від 1 і 3 групи 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.

7.2. Особливості CD3+- і CD3+CD4+- клітин периферийної крові на різних термінах вагітності у жінок із різними видами безплідності в анамнезі

Завданням розділу було охарактеризувати фенотипічні особливості Т-клітин і їх субпопуляції Т-хелперів (CD3+CD4+) з експресією внутрішньоклітинних цитокінів у жінок із безплідністю в анамнезі на різних етапах вагітності.

За допомогою клітинного цитофлуориметра і відповідних тест систем визначали відносні рівні імунокомпетентних клітин (кл) крові у 436 невагітних (референтна група n) та 514 вагітних жінок (ж) із безплідністю в анамнезі на першому та другому триместрах вагітності. Аналізували особливості показників у вагітних на різних строках в групах: a – 4-7 (140 ж), b – 8-9 (163 ж), c – 10-12 (133 ж), d – 13-18 (63 ж), e – 19-28 (15 ж) тижнів (т) порівняно з групою n та між собою.

Показано достовірне зниження відносного рівня лімфоцитів (в усіх групах $p<0,001$) та підвищення – гранулоцитів у вагітних (в усіх групах $p<0,001$) порівняно з невагітними а також груп b, d і e відносно a ($p<0,05$) (лімф), а в гр e лише тенденція до більш високого (гран) ($p=0,081$). Достовірної різниці між групами a і c не виявлено – відповідно, $p=0,668$ (лімф) та $p=0,140$ (гран) (рис. 7.5).

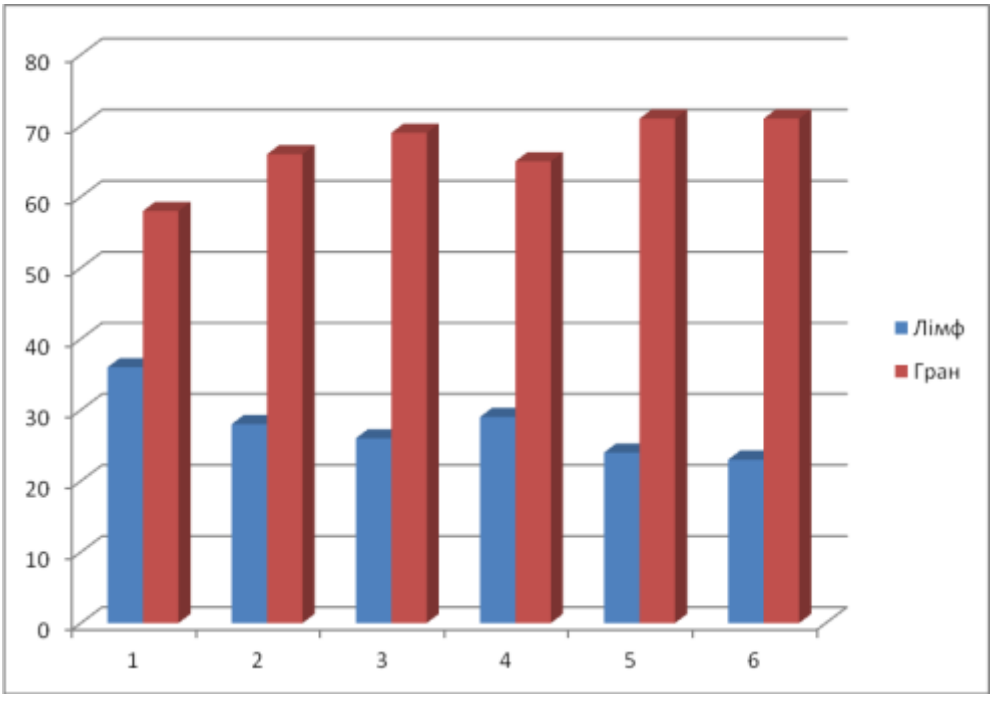


Рисунок 7.5 – Відносний рівень лімфоцитів (Лімф) та гранулоцитів (Гран) у невагітних (1) та вагітних вагітних із безплідністю в анамнезі груп a-e (2-6).

Відносний рівень моноцитів крові на перших 7 тижнях вагітності демонстрував тенденцію до підвищення (p=0,093), тоді як з 8 до 19 тижня спостерігалось його достовірне зниження (відповідно, p=0,034, 0,018 та <0,001 в гр b, c, d), в групі e різниця була недостовірна (p=0,651).

Аналіз показав достовірне підвищення рівня Т-клітин (CD3+) у вагітних всіх груп до 19 тижня вагітності (a-d) з високою кількістю CD3+CD56+-кл (Т-лімфоцитів з маркерами NK); в групі e відмічено тенденцію до зниження середніх показників CD3+-кл порівняно з першими тижнями вагітності (a) (табл.7.6).

Середній відсоток Т-хелперів (CD3+CD4+-кл) і їх активація за даними експресії на них маркерів CD25 і HLA-DR також підвищені перші 18 тижнів (a-d) (табл.7.6). В групі e достовірно нижче, ніж в першій (a), середній рівень Т-хелперів з маркерами активації на поверхні – CD25 (p=0,018) та HLA-DR (p<0,001), останній показник не відрізняється від норми (p=0,197) (табл. 7.6). Експресія на цих клітинах маркера NK (CD56+-кл) достовірно підвищена (p=0,040), так само як і тенденція до підвищення CD158a (p=0,080), лише в гр. d, тобто в терміни від 13 до 18 тижня вагітності.

Таблиця 7.6

Середні відносні рівні Т-лімфоцитів (**CD3+-** та Т-хелперів/індукторів (**CD3+ CD4+)** з експресією маркерів активації та внутрішньоклітинних цитокінів у невагітних жінок (n) та вагітних із безплідністю в анамнезі у різні терміни вагітності (a-e)

Показник	Група пацієнток					
	n (436)	a (140)	b (163)	c (133)	d (63)	e (15)
1	2	3	4	5	6	7
CD3+	72,5 [67,4; 77,3]	75,4* [71,2; 79,2]	75,9* [71,5; 79,3]	75,4* [71,1; 79,9]	75,1* [71,3; 80,0]	74,8 [71,6; 78,8]
..HLA-DR+	10,5 [7,6; 14,4]	10,2 [7,9; 14,5]	10,9 [7,8; 14,2]	11,3 [8,6; 15,7]	11,3 [8,1; 13,9]	7,9 [6,5; 12,3]
...CD56+	1,5 [1,5; 6,2]	4,5* [1,8; 9,7]	4,6* [1,8; 7,9]	4,8* [1,5; 9,1]	4,3* [1,5; 8,4]	1,5* [1,5; 1,5]
…CD158a+	3,4 [1,2; 5,0]	3,1 [1,3; 4,9]	3,2 [1,5; 5,1]	3,1 [1,3; 5,4]	2,8 [1,2; 3,1]	3,9 [1,8; 4,6]
…CD5 -	7,1 [3,8; 12,2]	7,7 [4,1; 12,2]	8,7* [4,8; 14,7]	7,6 [4,3; 14,2]	6,7 [4,0; 10,4]	7,9 [6,4; 11,3]
..CD4-CD8-	2,1 [0,5; 4,7]	1,7 [0; 3,6]	2,5 [0,6; 4,5]	1,9 [0,1; 4,3]	2,9 [0,1; 4,8]	3,4 [2,3; 5,3]

Продовження таблиці 7.6

1	2	3	4	5	6	7
CD3+CD4+	44,4 [38,4; 49,5]	46,7* [40,6; 50,7]	46,5* [41,8; 50,8]	46,6* [41,5; 51,4]	45,1 [41,0; 49,4]	44,9 [41,4; 48,4]
..HLA-DR+	5,7 [0; 8,5]	6,8* [5,4; 8,8]	6,7* [5,4; 8,9]	6,8* [5,0; 9,2]	6,3* [4,8; 9,1]	3,5 [2,0; 5,2]
…CD69+	3,0 [1,7; 5,8]	2,9 [1,9; 5,7]	2,8 [1,8; 4,8]	3,4 [2,1; 5,4]	3,7 [1,8; 7,1]	3,4 [2,3; 5,3]
…CD25+	8,1 [3,4; 26,5]	18,5* [5,6; 27,5]	21,3* [9,9; 26,5]	17,8* [4,5; 26,5]	20,1* [4,3; 32,1]	6,8 [5,4; 7,0]
…CD56+	1,8 [0,9; 3,7]	1,9 [0,9; 3,6]	1,8 [0,9; 3,4]	2,1 [0,9; 4,3]	2,2* [1,4; 4,9]	2,2 [1,4; 2,7]
…CD158a+	1,6 [0,7; 3,8]	1,6 [0,7; 3,1]	1,9 [0,7; 3,6]	1,7 [0,6; 3,3]	1,0^ [0,5; 3,1]	2,3 [0,9; 3,3]
…CD25hi CD127lo	4,9 [2,3; 7,3]	4,3 [2,6; 6,5]	3,1* [2,0; 5,7]	3,9 [2,4; 6,9]	5,2 [2,8; 6,9]	2,9 [2,0; 5,3]
…IFN-Y+	23,4 [8,5; 39,6]	**27,6*** **[21,2; 39,6]**	**30,3*** **[22,1; 38,0]**	**31,0*** **[22,5; 40,7]**	**27,2*** **[18,5; 38,3]**	30,2 [18,8; 34,1]
…IL-4+	5,6 [2,5; 9,3]	**7,5*** **[5,2; 10,1]**	**6,9*** **[5,1; 11,1]**	**7,6*** **[5,6; 11,3]**	**7,3*** **[5,1; 10,0]**	**9,2*** **[7,4; 11,4]**

Продовження таблиці 7.6

1	2	3	4	5	6	7
…IFN-Y+IL-4+	1,8 [0,6; 3,8]	**2,8*** **[1,6; 4,5]**	**2,6*** **[1,6; 4,1]**	**3,2*** **[1,9; 4,7]**	**3,0*** **[1,5; 4,8]**	3,4 [2,0; 5,6]
…IFN-Y+IL-4-	20,7 [7,9; 28,9]	**25,3*** **[18,3; 34,9]**	**27,5*** **[197; 34,6]**	**26,8*** **[18,9; 36,1]**	**23,4*** **[16,3; 33,2]**	25,8 [15,4; 29,7]
…IL-4+IFN-Y-	3,5 [1,3; 5,9]	**4,2*** **[2,9; 6,1]**	**4,1*** **[2,9; 6,4]**	**4,5*** **[2,8; 6,4]**	4,0 [2,2; 5,8]	**5,7*#** **[5,3; 6,3]**
…TNF-A+	50,1 [21,0; 65,2]	**58,7*** **[45,6; 70,2]**	**62,3*** **[50,8; 70,8]**	**59,8*** **[41,1; 69,5]**	**55,0*** **[42,7; 67,3]**	56,4 [39,8; 63,8]
…IL-10+	4,7 [0,0; 9,3]	**6,2*** **[3,0; 10,6]**	5,1 [0,4; 10,3]	**6,3*** **[2,4; 10,5]**	5,8 [1,2; 9,6]	**8,5*** **[5,3; 14,8]**
…TNF-A+IL-10+	3,0 [0,0; 5,7]	**3,9*** **[1,6; 8,2]**	3,8^ [0,3; 6,7]	**3,9*** **[1,5; 7,4]**	3,4 [0,9; 6,4]	3,9 [1,9; 8,8]
…TNF-A+IL-10-	44,7 [18,2; 56,9]	**53,6*** **[39,9; 64,6]**	**54,4*** **[44,2; 65,7]**	**53,4*** **[38,7; 61,7]**	**51,1*** **[37,5; 58,6]**	45,4 [37,9; 55,3]
…IL-10+ TNF-A-	0,5 [0,0; 3,0]	**1,2*** **[0,2; 3,1]**	0,5 [0,0; 3,3]	**1,0*** **[0,2; 3,2]**	1,0 [0,1; 2,3]	**3,2*&** **[2,1; 4,1]**

Примітка. * - різниця достовірна з гр. n; ^ - тенденція до достовірної різниці з гр. n; # - різниця достовірна з гр.а; & - тенденція до достовірної різниці з гр. а

Звертає увагу достовірне зниження відносного рівня CD3+CD4+ CD25hi CD127lo-клітин на 8-9 тижні вагітності порівняно як з референтною групою (p<0,001), так і з групою а (p=0,001) (див. табл. 7.6).

Виявлено достовірне підвищення рівня Т-х з внутрішньоклітинною секрецією гама-інтерферона (IFN-γ+), а також як IFN-γ+, так і інтерлейкіну-4 (IL-4) - CD3+CD4+ IFN-γ+- та CD3+CD4+IFN-γ+IL-4+-, так само як і без IL-4 - IFN-γ+IL-4–-лімфоцитів - у жінок груп a-d (див. табл.7.6).

Середній рівень Т-х з експресією іншого прозапального цитокіну TNF-α - CD3+CD4+TNF-α+-, так само як і CD3+CD4+ TNF-α+ IL-10–-кл, був достовірно підвищений в тих самих групах a-d (див. табл.7.6)

Відносна кількість Т-л з внутрішньоклітинною секрецією протизапального IL-4 - CD3+CD4+IL-4+- і CD3+CD4+IL-4+IFN-γ- достовірно перевищує рівень референтної групи у жінок всіх груп (a-e) (див. табл.7.6)

Експресія іншого протизапального IL-10 - % CD3+CD4+IL-10+-кл і …IL-10+TNF-α- – перевищувала рівень у невагітних жінок в групах a, c і d, а останній – і в гр e (див. табл. 7.6).

Важливо, що 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 (рис. 7.6). Середні показники протизапальних змінювались не так суттєво, хоча всі групи демонстрували достовірне підвишення від норми CD3+CD4+IL-4+-л (рис. 7.6).

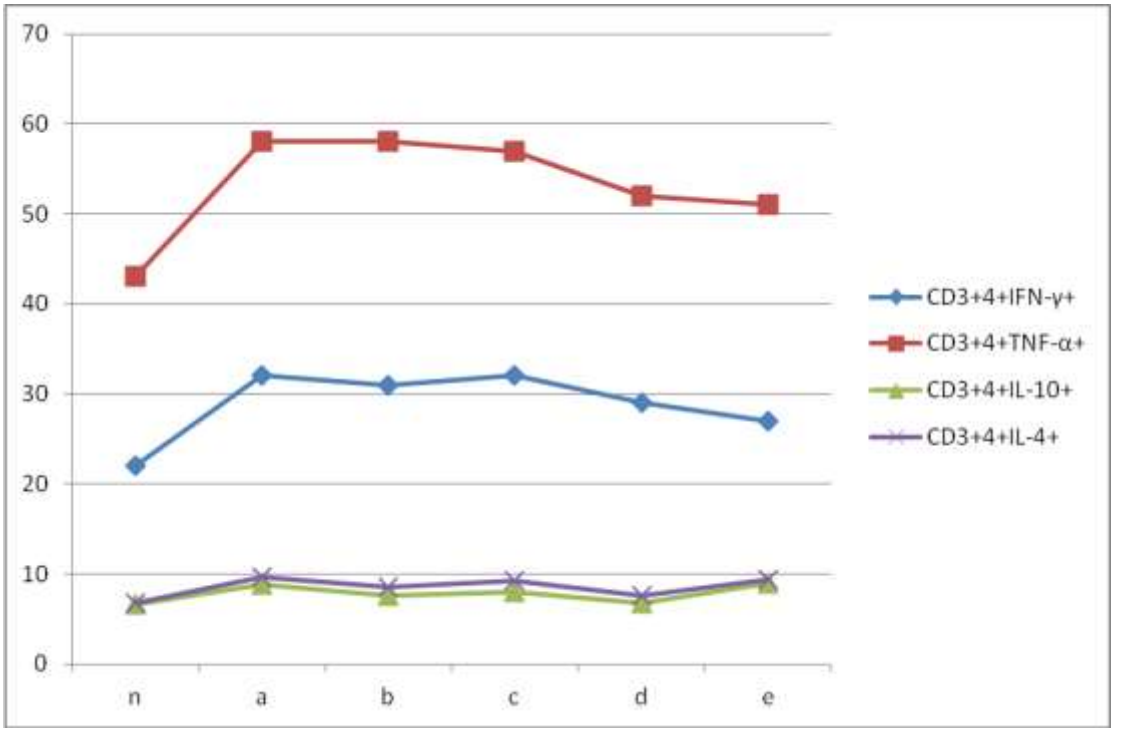


Рисунок 7.6 – Середні відносні рівні CD3+CD4+-клітин з експресією внутрішньоклітинних цитокінів у невагітних жінок (n) та вагітних із безплідністю в анамнезі на різних термінах вагітності (a-e)

Індивідуальний аналіз показав, що % жінок з високим рівнем Т-х з прозапальними медіаторами (вище ніж 2 квартиль референтних значень) є високим на початку вагітності в гр a і b; надалі їх кількість зменшується і не відрізняється від % серед невагітних - в групах c-e для TNF-α+ і лише в гр e для IFN-γ+-кл (рис. 7.7).

Спираючись на різноспрямовані дані літератури щодо можливого, як позитивного, так і негативного впливу на вагітність IL-4 та IL-10, провели індивідуальний аналіз % жінок не тільки з низьким, але і високим рівнем Т-х з експресією цих протизапальних медіаторів (більш низькими ніж 1, та вищими ніж 2 квартилі референтних значень).

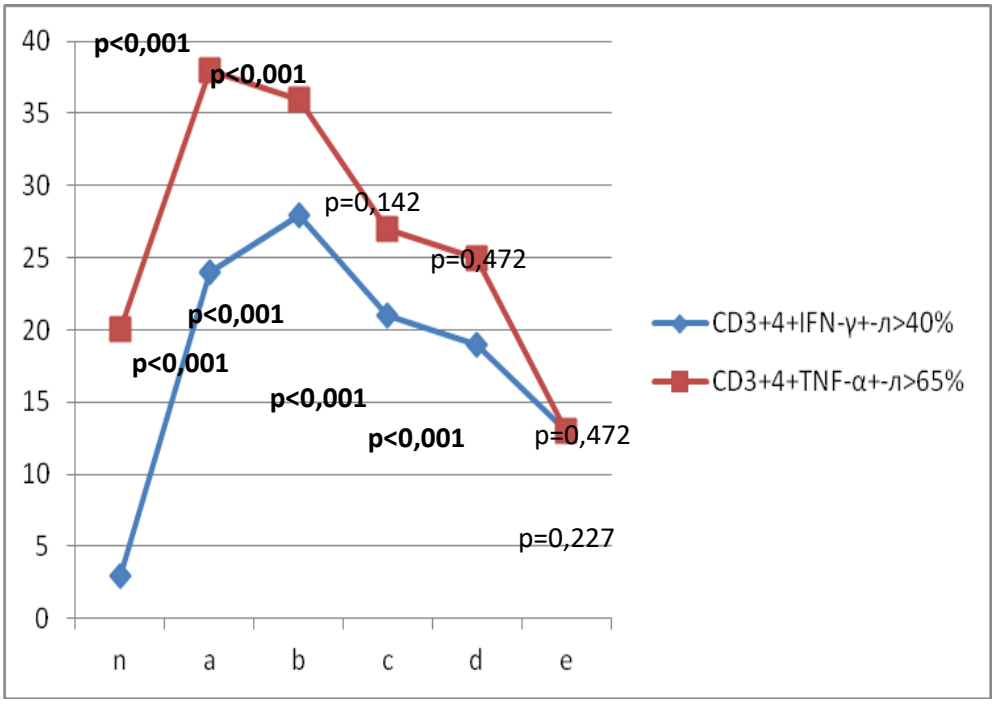


Рисунок 7.7 – Відносна кількість жінок (%) з високою експресією прозапальних цитокінів IFN-γ та TNF-α CD3+CD4+-клітинами у невагітних (n) та вагітних із безплідністю в анамнезі на різних термінах вагітності (a-e) (p – порівняно з n).

Не виявлено достовірної різниці відносної кількості пацієнток з високими показниками CD3+CD4+IL-4+- і CD3+CD4+IL-10+-кл як порівняно з гр n, так і в динаміці вагітності (p>0,05), лише тенденція до більш високого їх числа в гр b і c для IL-4+-л (відповідно, p= 0,062 і 0,097) (рис. 7.8). В той же час, з початку вагітності достовірно зменшується відсоток жінок з низькою експресією IL-4 і IL-10 клітинами CD3+CD4+ (гр a-c); в період 13-18 тижнів кількість таких вагітних підвищується і не відрізняється від референтної групи, надалі знову знижується і частка жінок, у яких рівень CD3+CD4+IL-10+-кл менше ніж 3 %, знову достовірно нижче, ніж у невагітних (рис. 7.8).

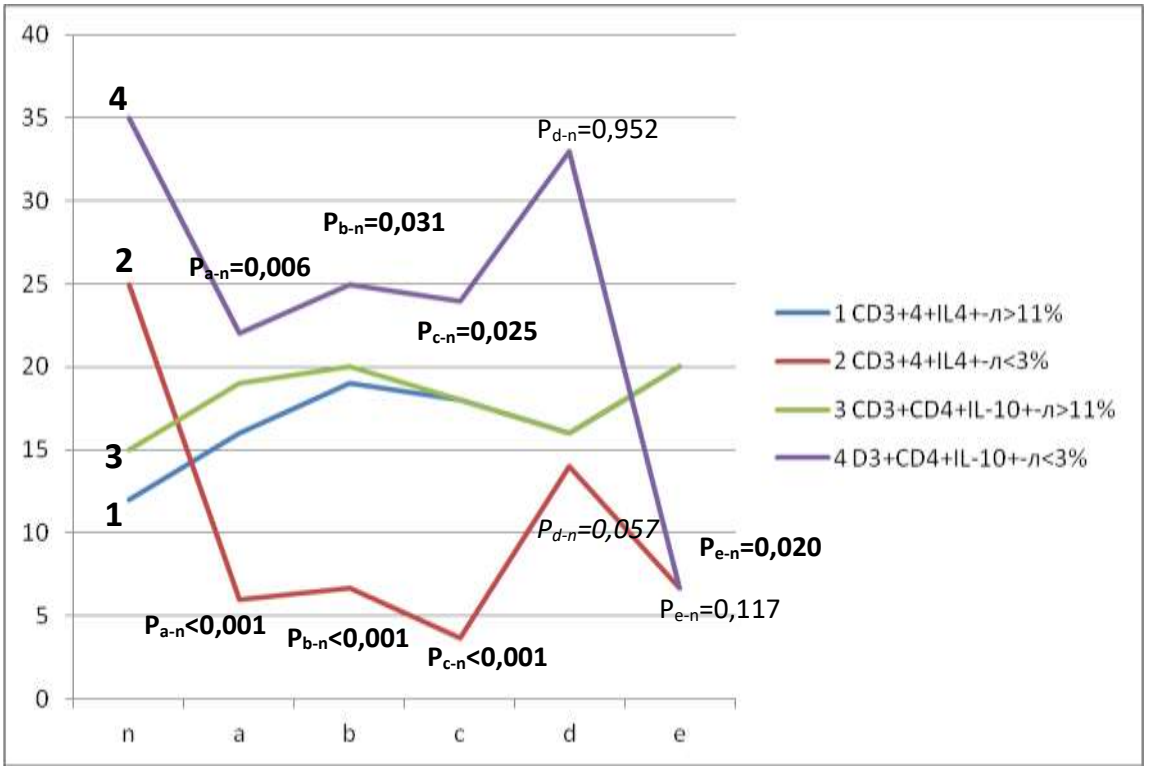


Рисунок 7.8 – Відносна кількість жінок (%) в групах з високою (1, 3) та низькою (2, 4) експресією протизапальних цитокінів CD3+CD4+-клітинами у невагітних (n) та вагітних із безплідністю в анамнезі на різних термінах вагітності (a-e) (p – порівняно з n).

Проведені дослідження підтвердили зростання в крові вагітних жінок із безплідністю в анамнезі відносної кількості Т-лімфоцитів, в тому числі з експресією маркерів NK (CD56+), а також субпопуляції CD3+CD4+-кл з їх високою активацією за даними зростання експресії відповідних маркерів – CD25 і HLA-DR. Тобто, перші 2 триместри зростає потенціал Т-кілерів та Т-хелперів, спрямований на антигени плода, і важливим є функціональна активність Т-х1, 2 і Т-рег протягом різних термінів вагітності.

Аналіз внутрішньоклітинних цитокінів, що секретуються Т-х, продемонстрував підвищення протягом перших 18 тижнів вагітності середніх відносних рівнів як клітин з прозапальними IFN-γ і TNF-α, так і протизапального IL-4, який залишався високим і надалі в останній групі спостереження (до 28 тижня). Середні показники іншого протизапального – IL-10 змінюються тільки в

групах a, c, d, тобто в періодах 4-7, 10-12 та 19-28 тижнів достовірно підвищені рівні як CD3+CD4+IL-10+-, так і CD3+CD4+IL-10+ TNF-α- клітин.

Важливо підкреслити, що за даними інших дослідників, прогестерон в різних дозах може знижувати продукцію не тільки IFN-γ і TNF-α, але й IL-10, і таким чином викликати девіацію про-/протизапального балансу; можливо, цим пояснюється відсутність чіткої динаміки цього протизапального цитокіну.

З 20 тижня вагітності середні рівні CD3+CD4+IL-4+IFN-γ-кл достовірно перевищують не тільки рівень референтної групи, але і показники перших 4-7 тижнів вагітності, а для експресії іншого протизапального за даними CD3+CD4+IL-10+TNF-α-кл спостерігається тенденція до більш високого рівня (p=0,076). Вважаємо це позитивним станом для прогнозування позитивного перебігу, спираючись на ряд публікацій. В динаміці вагітності, ускладненою загрозою переривання в 1 триместрі, змінюється характер цитокінового профілю у вигляді активації Т-хелперів 1 типу у першому триместрі з подальшим пригніченням їх функції у другому триместрі на тлі підвищення продукції протизапальних цитокінів Т-хелперів 2 типу. До того ж, посилення продукції прозапальних цитокінів Т-х 1 та зниження протизапального IL-10 у навколоплідних водах жінок з передчасними пологами порушує баланс у між- та внутрішньоклітинній цитокіновій мережі і, очевидно, позначається на багатьох процесах, що відбуваються у всій системі «мати – плацента-плід».

Проведений нами індивідуальний аналіз виявив, що кількість вагітних з високими рівнями в крові Т-х з внутрішньоклітинною експресією IFN-γ та TNF-α найбільша протягом перших 12 тижнів, з 13 тижня цей показник для TNF-α, а з 20 - IFN-γ не відрізняються від невагітних.

Відповідно до високої частки вагітних з підвищеною секрецію прозапальних, число пацієнток з низькою - протизапальних цитокінів IL-4 і IL-10 достовірно зменшується протягом тих самих 12 тижнів, що дозволяє утримувати задовільний баланс, з різким підвищенням їх кількості в період 13-18 тижнів (до норми) на фоні високої кількості вагітних з високою експресією IFN-γ, що є небезпечним для таких жінок, з подальшим поверненням до низького їх відсотка

для IL-10+-клітин з 19 тижня. Можливо, період 13-18 тижнів вагітності з найбільш високою кількістю жінок з найбільш низькими показниками – < 3 % клітин з експресією протизапальних цитокінів Т-х 2 (IL-4) і Т-рег (IL-10) (хоча середні показники в цій групі не привертають особливої уваги) є небезпечним для пацієнток та потребує особливого спостереження.

З іншого боку, можна сподіватись на внутрішню регуляцію цих механізмів відповідно Т-х2-концепції вагітності, яка знайшла численні підтвердження як в лабораторних дослідженнях, так і в акушерській практиці. Показано, що культуральна рідина клітин трофобласта пригнічувала секрецію in vitro IL-2, IFN-γ та TNF-α лімфоцитами, виділеними з периферичної крові, в той час як продукція IL-4 та IL-10 не відрізнялася від контрольних значень, що вказує на здатність розчинних факторів клітин трофобласта змінювати Т-х1/Т-х2 баланс убік переважання Т-х2-механізмів, які підтримують стан толерантності до чужих антигенів.

Отримані результати свідчать про актуальність та важливість вищевикладених даних для уявлення про комплекс змін функціональної активності Т-хелперів та визначення прогностичних маркерів перебігу вагітності та предикторів її ускладнень у жінок із безплідністю в анамнезі.

Отже, на фоні зниження відносного рівня лімфоцитів протягом перших двох триместрів вагітності відбувається достовірне підвищення рівня Т-клітин (CD3+) і експресії маркерів NK (CD56+) в крові жінок із безплідністю в анамнезі.

Перші 12 тижнів вагітності характеризуються високим відсотком CD3+CD4+-клітин з підвищенням їх активації за даними зростання експресії рецептору до IL-2 (CD25+) і антигенів гістосумісноті II класу - HLA-DR.

Виявлено достовірне синхронне підвищення середніх рівнів Т-хелперів з внутрішньоклітинною секрецією прозапальних цитокінів - CD3+CD4+IFN-γ+- та CD3+CD4+TNF-α+-л протягом перших 18 тижнів вагітності з одночасним – лімфоцитів з протизапальним - CD3+CD4+IL-4+-кл протягом всіх 27 тижнів спостереження.

Індивідуальний аналіз виявив, що кількість вагітних з високими рівнями в крові CD3+CD4+IFN-γ+- та CD3+CD4+TNF-α+-л найбільша протягом перших 12 тижнів, з 13 тижня відсоток жінок з високою експресією TNF-α, а з 20 - IFN-γ не відрізняється від невагітних.

З початку вагітності достовірно зменшується відсоток жінок з низькою експресією IL-4 і IL-10 клітинами CD3+CD4+ (гр а-с); в період 13-18 тижнів відносна кількість таких вагітних суттєво підвищується і не відрізняється від референтної групи, надалі знову знижується і частка жінок, у яких рівень CD3+CD4+IL-10+-кл менше ніж 3 %, знову достовірно нижче, ніж у невагітних, що можна вважати прогнозопозитивною ознакою.

Список публікацій у періодичних фахових виданнях, затверджених ДАК України, у яких надрукований зміст розділу:

1. 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.

2. Туманова ЛЄ, Коломієць ОВ. 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.

3. 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.

РОЗДІЛ 8
РЕЗУЛЬТАТИ АПАРАТНИХ МЕТОДІВ ОБСТЕЖЕННЯ У ВАГІТНИХ ІЗ РІЗНИМИ ВИДАМИ БЕЗПЛІДНОСТІ В АНАМНЕЗІ

8.1. Кольпоскопічно-цитологічні паралелі у вагітних з безплідністю різного ґенезу в анамнезі

На сьогодні залишаються недостатньо вивченими питання стану шийки матки під час вагітності в жінок з ендокринною, трубно-перитонеальною та поєднаною безплідністю в анамнезі .

Актуальність вивчення цієї проблеми обумовлена не лише високою частотою зазначеної патології, розвитком її в жінок соціально активного віку та можливістю розвитку злоякісних форм, але й недостатньою ефективністю існуючих методів діагностики і лікування .

Завданням нашого дослідження було визначити взаємозв’язок між характером і ступенем вираженості кольпокоскопічних та цитологічних змін на шийці матки у вагітних з безплідністю в анамнезі.

Для вирішення поставлених завдань обстежено 101 вагітну жінку, які мали різні види безплідності в анамнезі.

Для оцінки стану піхвової частини шийки матки проведено кольпоскопічне дослідження за допомогою кольпоскопа «Olympus». Аналіз одержаних даних проведено за класифікацією кольпоскопічних термінів, прийнятою на 14-му Всесвітньому конгресі Міжнародної федерації патології шийки матки і кольпоскопії (IFCPC) у Ріо-де-Жанейро у 2011 році.

Досліджено цитологічні мазки, у тому числі на наявність койлоцитарної атипії, з каналу шийки матки, зони перехідного епітелію та піхвової частини шийки матки.

Використано основні світові рекомендації в цитологічному скринінгу, зокрема, систему Бетесда (2014).

За даними таблиці 8.1, нормальні цитологічні зміни виявлено: в 1-й групі – у 8 (57,2 %), у 2-й групі – у 15 (55,6 %), у 3-й групі – у 23 (57,5 %), у 4-й групі – у 14 (70 %) вагітних, ($p<0,05$). Доброякісні цитологічні та ASCUS ознаки відмічено: в 1-й групі – у 5 (35,7 %), у 2-й групі – у 6 (22,2 %), у 3-й групі – у 10 (25 %), у 4-й групі – у 5 (25 %) пацієнток, ($p<0,05$). Передраки (LSIL+HSIL) встановлено: у 1-й групі – в 1 (7,1 %), у 2-й групі – у 6 (22,2 %), у 3-й групі – у 9 (22,5 %), а в 4-й групі передраків не виявлено цитологічно,($p<0,05$) (табл. 8.1).

Таблиця 8.1

Цитологічні зміни епітелію шийки матки у вагітних, абс. (%)

Цитологічні зміни епітелію шийки матки	Група обстежених жінок			
	1-а (n=14)	2-а (n=27)	3-я (n=40)	4-а (n=20)
Норма, зміни немає (NILM)	8 (57,2) *	15 (55,6) *°	23 (57,5)*	14 (70) °
Доброякісні клітинні зміни: запалення, реактивні, репаративні (ASCUS)	5 (35,7)* ° Δ	6 (22,2)	10 (25)	5 (25)
LSIL: CIN I, папіломавірусні зміни (койлоцитоз)	1 (7,1) ° Δ	5(18,5) *	7 (17,5)*	1 (5)
HSIL: - CIN II - CIN III - Carcinoma *in situ*	 - -	 1 (3,7) - -	 1 (2,5) 1 (2,5) --	 - - -
Атипові клітини залозистого епітелію	-	-	-	-
Аденокарцинома	-	-	-	-

Примітки:

1.* - різниця достовірна відносно показників 4-ї групи;

2. Δ - різниця достовірна відносно показників 3-ї групи;

3. ° - різниця достовірна відносно 2-ї групи.

Нормальні кольпоскопічні ознаки (багатошаровий плоский епітелій) виявлені (табл. 8.2): у 3-й групі – в 11 (27,5 %), у 2-й групі – у 8 (29,6 %), у 1-й групі – у 7 (50,0 %) вагітних; доброякісні кольпоскопічні зміни (ектопія, відкриті залози, Наботові кісти, децидуоз): у 3-й групі – у 19 (47,5 %), у 2-й групі – у 16 (59,3 %), у 1-й групі – у 6 (42,9 %), у 4-й групі – у 5 (35,7 %) пацієнток, ($p<0,05$) (рис. 8.1, 8.2, 8.3).

Таблиця 8.2

Кольпоскопічні доброякісні зміни епітелію шийки матки у вагітних, абс. (%)

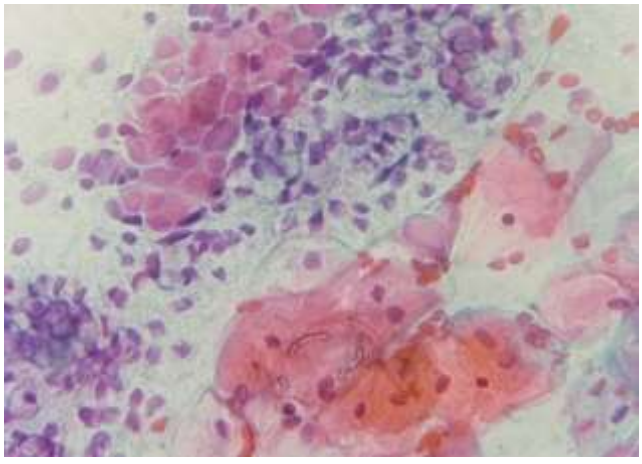
Група обстежених	Загальна кількість	БПЕ-норма	Доброякісні зміни			
			ектопія	відкриті залози	Наботові кісти	децидуоз
1-а (n=14)	14	7 (50)*Δ°	5 (35,7)Δ*	4 (28,6)Δ°	2 (14,3) °	2 (14,3)Δ
2-а (n=27)	27	8(29,6)*	8 (29,6)Δ	2 (7,4) *	1 (3,7)	5 (18,6)Δ
3-я (n=40)	40	11(27,5)*	4 (10),° *	2 (5) *	2 (5)	11 (27,5) Δ
4-а (n=20)	20	14(70)	5 (25)	4 (20)	2 (10)	4 (20)

Примітки:

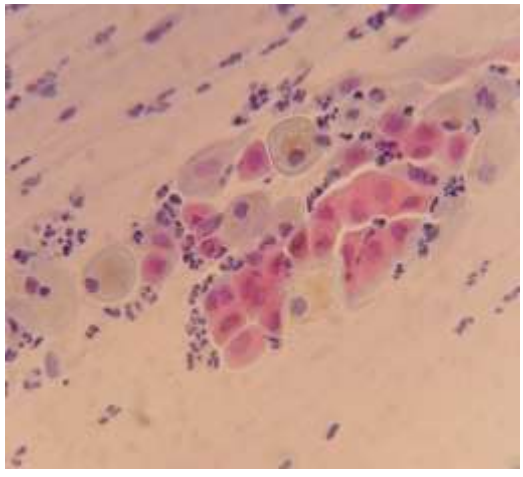
1.* - різниця достовірна відносно показників 2-ї групи;

2. Δ - різниця достовірна відносно показників 3-ї групи;

3.° - відносно показників 4-ї групи



А)



Б)

Рисунок 8.1 – Доброякісні та передракові цитологічні зміни під час вагітності: А) *вагітна Н.*, 38 років, 36 тижн. вагітності, з ендокринною безплідністю в анамнезі. Пласти клітин залозистого епітелію, поодинокі клітини багатошарового плоского епітелію жінки з ектопією шийки матки. Забарвлення за Папаніколау. Ок. 20, об. 40; Б) *вагітна С.*, 41 рік, 37 тижн. вагітності, з трубно-перитонеальною безплідністю в анамнезі. Пласт клітин багатошарового плоского епітелію з атипією ядер (легка дисплазія шийки матки - LSIL). Забарвлення за Папаніколау. Ок. 20, об. 40

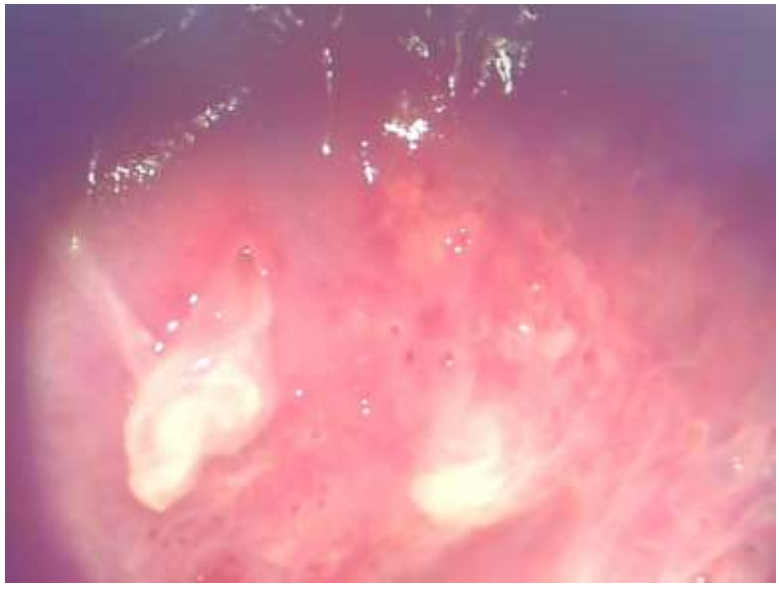


Рисунок 8.2 – *Вагітна Н.,* 38 років, 36 тижн. вагітності, з ендокринною безплідністю в анамнезі. Адекватна кольпоскопічна картина. Лінія стику візуалізується повністю на рівні зовнішнього вічка. Зона трансформації I типу. Шийка матки вкрита у 2 та 3-й зонах багатошаровим плоским епітелієм. Ектопія циліндричного епітелію в 1-й зоні та метаплазований епітелій у 2-й зоні. Велика кількість відкритих залоз у 2-й зоні. Проста кольпоскопія

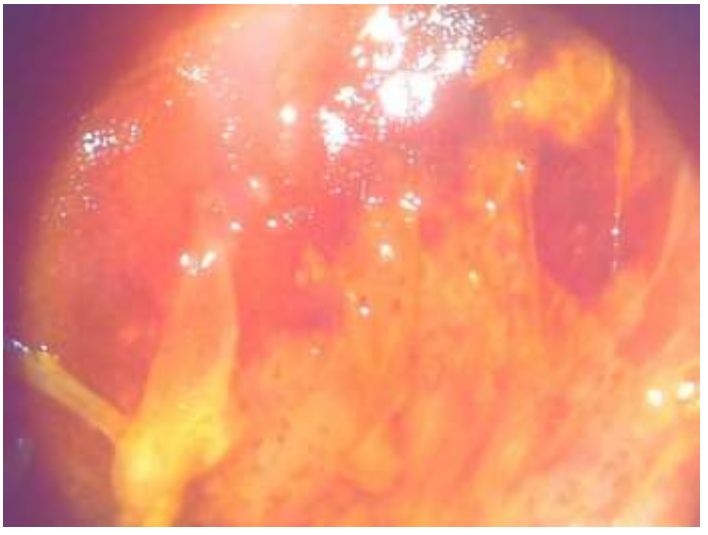


Рисунок 8.3 – *Вагітна Н.,* 38 років, 36 тижн. вагітності, з ендокринною безплідністю в анамнезі (та ж сама пацієнтка, що і на рис. 26). Адекватна кольпоскопічна картина. Лінія стику візуалізується повністю на рівні зовнішнього вічка. Зона трансформації I типу. Шийка матки вкрита у 2 та 3-й зонах багатошаровим плоским епітелієм. Ектопія циліндричного епітелію в 1-й зоні та метаплазований епітелій у 2-й зоні. Велика кількість відкритих залоз у 2-й зоні. Проба Шилера.

За отриманими даними, передраки при кольпоскопії виявлено: у 3-й групі – у 9 (22,5 %), у 2-й групі – у 3 (11,1 %), у 1-й групі – в 1 (7,1 %), у 4-й групі – в 1 (5 %) жінки, ($p<0,05$). Кольпоскопічних ознак інвазивного росту не виявлено в жодній групі.

Деякі розбіжності в діагностиці пояснюються тим, що під час вагітності не тільки кольпоскопічні, але й морфологічні аспекти в нормі відрізняються деякою атипією. Це пов’язано з фізіологічною проліферацією, активною секрецією, набряком, посиленою васкуляризацією, а іноді - з децидуальною інфільтрацією епітелію шийки матки під час вагітності (рис. 8.4).

Рисунок 8.4 – *Вагітна К.,* 36 років, 34 тижні вагітності, з трубно-перитонеальною безплідністю в анамнезі. Адекватна кольпоскопічна картина. Лінія стику візуалізується повністю на рівні зовнішнього вічка. Зона трансформації I типу. Шийка матки вкрита багатошаровим плоским епітелієм. Децидуоз на передній губі шийки матки в 1 та 2-й зонах. Гіперваскуляризація, підвищена кількість слизу, нависання правої бокової стінки піхви. Проста кольпоскопія

У зв’язку з цим у підозрілих випадках кольпоскопію під час вагітності слід робити повторно в динаміці, обов’язково в поєднанні з цитологічними обстеженням.

Отримані дані свідчать про підвищений рівень передракової патології шийки матки у вагітних з трубно-перитонеальною і поєднаною безплідністю в анамнезі порівняно з вагітними, які мали ендокринну безплідність.

Досить великий відсоток передракових станів шийки матки (у 2-й групі – у 6 (22,2 %) і у 3-й групі – у 9 (22,5 %) жінок), ($p<0,05$) свідчить про те, що за наявності ВПЛ та інших статевих інфекцій та зі збільшенням віку ймовірність самоелімінації вірусу папіломи знижується, відповідно, зростає ризик розвитку передраку і раку шийки матки.

Тому жінки з запальною та поєднаною безплідністю в анамнезі мають гірші цитологічні та кольпоскопічні результати.

Отже, проведене дослідження виявило підвищений рівень передракової патології шийки матки у вагітних з трубно-перитонеальною і поєднаною безплідністю в анамнезі.

Досить великий відсоток передракових станів шийки матки (у 2-й групі – у 6 (22,2 %) і у 3-й групі – у 9 (22,5 %) жінок, ($p<0,05$)) свідчить про те, що за наявності ВПЛ та інших статевих інфекцій, а також зі збільшенням віку ймовірність самоелімінації вірусу папіломи знижується.

Усім вагітним після тривалого лікування безплідності обов'язково при першій явці в жіночу консультацію слід проводити кольпоскопічний огляд, крім взяття цитологічного мазка.

У разі виявлення LSIL і HSIL у цій категорії жінок слід проводити кольпоскопічний і цитологічний контроль 1 раз на 3 місяці під час вагітності, при цьому обов'язково визначати полімеразну ланцюгову реакцію для виявлення штамів віруса папіломи людини високого канцерогенного ризику.

8.2. Передній матково-шийковий кут, як новий ультразвуковий маркер передчасних пологів у вагітних з ендокринною та поєднаною безплідністю в анамнезі

У жінок з ендокринною (із СПКЯ) або поєднаною (ендокринний та трубно-перитонеальний чинники) безплідністю, частіше всього після стимуляції овуляції або в результаті ДРТ, спостерігається висока частота загрози переривання вагітності в різних термінах, обумовлена формуванням недостатності лютеїнової фази циклу (НЛФ) у поєднанні з ГА та розвитком функціональної істміко-цервікальної недостатності.[163].

Стандартні УЗ протоколи пренатального скринінгу (без ТВУЗД) протягом I та II триместру ідентифікують лише 55 % та 69 % випадків спонтанних передчасних пологів, відповідно.

В зарубіжних наукових працях є поодинокі роботи щодо зміни матково-шийкового кута у вагітних з загрозою переривання. Матково-шийковий кут може стати додатковим УЗ маркером прогнозування передчасних пологів у другому триместрі вагітності [203].

Матково-шийковий кут – це кут, утворений шийкою матки і передньою стінкою матки(нижнім сегментом). Вимірювання переднього матково-шийкового кута проводилось трансвагінально на основі візуалізації кута, утвореного двома лініями: лінією, яка проходить по передній стінці матки, включаючи перешийок і лінією, проведеною вздовж цервікального каналу через внутрішнє і зовнішнє вічко (рис. 8.5, 8.6).

У жінок із безплідністю в анамнезі (ендокринного чи трубно-перитонеального генезу) ми контролювали стан шийки матки (УЗ цервікометрія) в динаміці вагітності.

Рисунок 8.5 – Передній матково-шийковий кут

Рисунок 8.6 – Передній матково-шийковий кут

Завданням цього розділу було визначити інформаційну значимість матково-шийкового кута для прогнозування передчасних пологів у жінок з одноплідною вагітністю та безплідністю в анамнезі.

Ультразвукове дослідження проводили в терміни вагітності 12-14 тижні і 16-20 тиждень у 127 жінок з одноплідною вагітністю віком від 20 до 49 років з яких, 97 мали безплідність різного ґенезу в анамнезі, а 30 вагітних – не мали. Середній вік вагітних із безпліддям в анамнезі становив 38,5 року. В основі розподілу вагітних на групи лежав фактор безплідності.

При трансабдомінальній эхографії оцінювались фетометричні показники по загальноприйнятому протоколу.

Далі проводилось трансвагінальне ультразвукове дослідження, яке включало: оцінку довжини шийки матки, розмір матково-шийкового кута і оцінку стану внутрішнього та зовнішнього вічка .

Визначали комбінацію додаткових критеріїв: відношення довжини шийки матки до її діаметра на рівні внутрішнього вічка, обчислення відсотка деформації шийки матки до її довжини, зміни ехоструктури та особливості васкуляризації шийки матки у режимі КДК.

Діагностичними критеріями ІЦН вважали:

- довжину шийки матки < 2,5 см (у терміні 16-24 тижні).
- ширину цервікального каналу > 1 см (у терміні вагітності < 21 тижня)
- пролабування плодового міхура з деформацією внутрішнього вічка;
- наявність клиноподібної трансформації каналу шийки матки на ≥ 40 % довжини;
- співвідношення довжини до діаметра шийки матки на рівні внутрішнього вічка <1,16±0,04;
- розширення цервікального каналу > 0,2 см у поєднанні з більше, ніж чотирма матковими скороченнями за годину.

Було проаналізовано перебіг вагітності та пологів у обстежених вагітних по групах. Наведені дані свідчать, що акушерські ускладнення були у всіх групах жінок із безплідністю в анамнезі (табл. 8.4).

Найбільш висока частота загрозливих ранніх та пізніх викиднів і передчасних пологів було в 1 та 3 групах. Так в І триместрі цей показник був 11 (44,0 %), а в ІІ – 10 (40,0 %) у 3 групі, що втричі більше за такі показники в контрольній групі, ($p<0,05$). Діагноз ІЦН був поставлений у 9(26,0%)-7(28,0%) жінок 1 та 3 груп та у 4 (10,8 %) вагітних у 2 групі, ($p<0,05$) (див. табл. 8.4).

У 10 (27,0 %) жінок 2 групи та у 32 % вагітних в 3 групі був ПРПО, ($p<0,05$). А передчасні пологи найчастіше були у жінок 3-ї групи – у 6 (25,0 %), ($p<0,05$). Тоді як цей показник у жінок 1 та 2 груп статистично не відрізнявся (див. табл. 8.4)

При проведенні І пренатального скринінгу в поодиноких випадках (2,9 до 4 %) у всіх пацієнток трьох основних групах (1,2,3) було виміряно довжину шийки матки, розширення цервікального каналу на рівні внутрішнього вічка – симптома «лійки» не було ні у кого виявлено.

Таблиця 8.4

Стани, пов'язані із загрозою переривання вагітності у жінок по групах, n (%)

Стани, пов'язані із загрозою переривання вагітності	Значення показника по групам			
	1, n=35	2, n=37	3, n=25	4, n=30
Загроза раннього викидня	12(34,3) *	7(18,9) $^{\Delta}$	11(44) *	4(13,3)
Загроза пізнього викидня	11(31) * ^{0}	6(16,2) $^{\Delta}$	10(40)*	3(10)
Загроза передчасних пологів	10(29) *$^{\Delta 0}$	7(18,9) *$^{\Delta}$	11(44)*	2(6,6)
ІЦН	9(26) * ^{0}	4(10,8) $^{\Delta}$	7(28) *	1(3,3)
ПРПО	4(11,4) Δ^{0}	10(27) *^{0}	8(32) *	2(6,7)
Передчасні пологи	5(14,3) Δ	6(16,2) $^{\Delta}$	6(25) *	2(6,6)
Акушерський песарій	5(14,3) *	3(8,1)	3(12) *	1(3,3)
Цервікальний серкляж	4(11,4) *	1(2,7)	4(16) *	-

Примітки:

1.* різниця достовірна відносно показників 4-ї групи (p<0,05),

2. Δ - різниця достовірна відносно показників 3-ї групи (p<0,05),

3. ^{0} - різниця достовірна відносно показників 2-ї групи (p<0,05).

А от вимірювання матково-шийковий кута в цих же термінах – 12-14 тижнів показало більш загрозливі результати.

При проведенні пренатального скринінгу другого триместру у 9 (25,7 %) жінок 1 групи, у 7 (28,0 %) вагітних 3 групи і у 2 (5,4 %) пацієнток 2 групи довжина шийки матки було ≤ 25 мм, у контрольній групі тільки – у 1 (3,3 %) жінок, (p<0,05). Розширення цервікального каналу на рівні внутрішнього вічка – симптом «лійки» був у 5 (14,3 %) жінок 1 групи, у 5 (20,0 %) вагітних 3 групи і у 1 (2,7 %) пацієнток 2 групи, у контрольній групі – у 1 (3,3 %) жінок, (p<0,05) (табл. 8.5).

Таблиця 8.5

УЗ критерії ІЦН у вагітних в 16-20 тиждень по групам, абс.ч.(%)

УЗ критерії	Значення показника по групах			
	1, n=35	2, n=37	3, n=25	4, n=30
Довжина шийки матки ≤25	9(25,7) * ^{0}	2(5,4) $^{\Delta}$	7(28)*	1(3,3)
Симптом «лійки»	5(14,3) *^{0}	1(2,7) $^{\Delta}$	5(20)*	1(3,3)

Примітки:

1. * різниця достовірна відносно показників 4-ї групи (p<0,05),
2. Δ - різниця достовірна відносно показників 3-ї групи (p<0,05),
3. ^{0} - різниця достовірна відносно показників 2-ї групи (p<0,05).

Так 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) (табл.8.6).

Таблиця 8.6

Матково-шийковий кут у вагітних в 16-20 тиждень по групам, абс.ч.(%)

Кут	Значення показника по групах			
	1, n=35	2, n=37	3, n=25	4, n=30
≤95°	24(68,6) * ^{0}	33(89,2) $^{\Delta}$	17(68)*	28(93,4)
96-105°	5(14,3)	3(8,1)	4(16)*	2(6,6)
>105 °	6(17,1) * ^{0}	1(2,7) $^{\Delta}$	4(16) *	0

Примітки:

1. * - різниця достовірна відносно показників 4-ї групи (p<0,05),
2. Δ - різниця достовірна відносно показників 3-ї групи (p<0,05),
3. ^{0} - різниця достовірна відносно показників 2-ї групи (p<0,05).

Вимірювання матково-шийковий кута 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) (див. табл. 8.6).

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

Аналіз термінів настання пологів у обстежених вагітних показав наступне: передчасні пологи сталися у 16 (45,4 %) жінок 1 групи, у 28 (75,3 %) – 15 (62,5 %) вагітних 2 та 3 груп, які мали тупий шийково-матковий кут в 2 триместрі, (p<0,05). А от вагітні із кутом ≤ 95° значно рідше мали передчасні пологи: у 1 групі – у 2 (4,2 %), у 2 групі – у 2 (6,06 %), у 3 групі – у 15 (5,9 %), (p<0,05) (рис. 8.7).

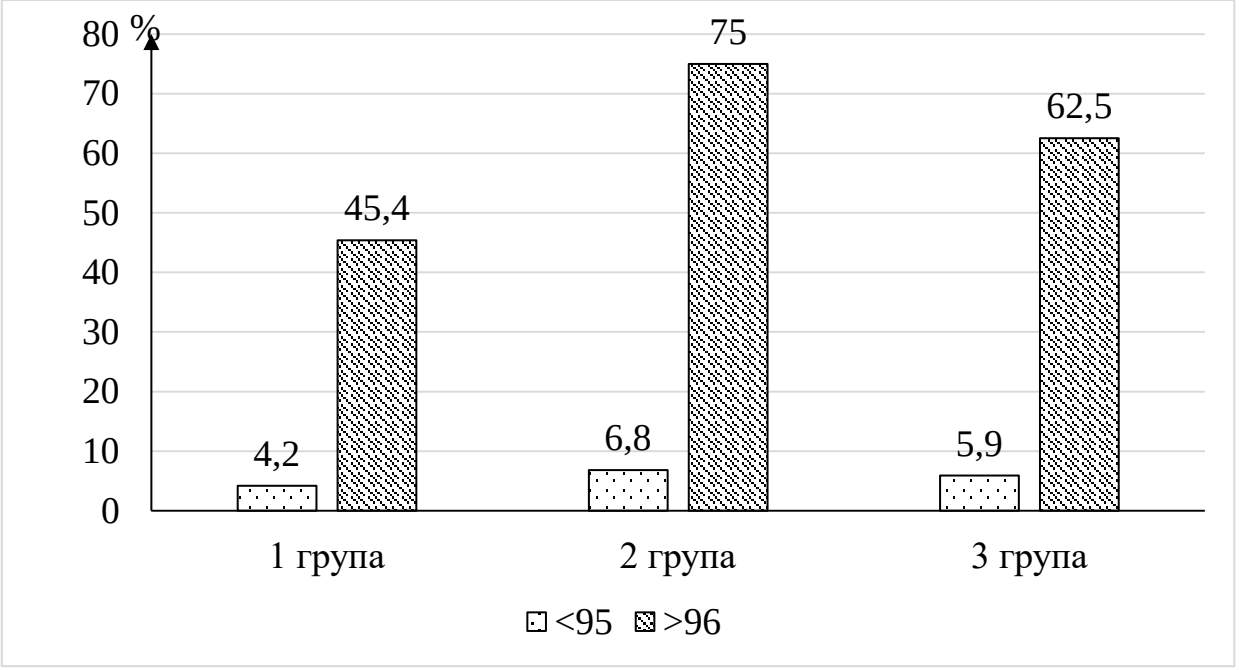


Рисунок 8.7 – Частота передчасних пологів у обстежених вагітних в залежності від величини матково-шийкового кута в І половині вагітності

Всі передчасні пологи були у терміні від 34 до 37 тижнів.Ми співвставили матково-шийковий кут та частоту передчасних пологів (див. рис. 8.7)

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

Таким чином, частота матково-шийкового кута > 96 ° в І половині вагітності була у вагітних з ендокринною безплідністю в анамнезі – у 11 (31,4 %), у 4 (10,8 %) жінок – із трубно-перитонеальною безплідністю та у 8 (32,0 %) пацієнток – із поєднаною безплідністю в анамнезі, (p<0,05).

При виявленні матково-шийкового кута > 96 ° в І половині вагітності передчасні пологи були у 16 (45,4 %) жінок з ендокринною безплідністю в анамнезі, у 28 (75,3 %) вагітних із трубно-перитонеальною безплідністю та у 15 (62,5 %) – з поєднаною безплідністю в анамнезі, (p<0,05).

У І половині вагітності на УЗ цервікометрії матково-шийковий кут у поєднанні з іншими параметрами шийки матки(довжина, стан внутрішнього вічка і т.д.), атакож материнські характеристики та акушерський анамнез, покращує діагностику ІЦН у вагітних груп ризику.

Список публікацій у періодичних фахових виданнях, затверджених ДАК України, у яких надрукований зміст розділу:

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

2. Туманова ЛЄ, Коломієць ОВ. 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.

РОЗДІЛ 9
ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЛАЦЕНТ У ПОРОДІЛЬ З ЕНДОКРИННОЮ БЕЗПЛІДНІСТЮ В АНАМНЕЗІ

9.1. Патоморфологічні особливості плацент у породіль з ендокринною безплідністю в анамнезі

Вивчення механізмів розвитку плацентарної дисфункції є одним з основних завдань сучасного акушерства та перинатології. Цей патологічний стан приводить до затримки внутрішньоутробного розвитку та дистресу плода і є, крім того, основною причиною його антенатальної загибелі.

Проведено морфологічний та морфометричний аналіз ворсинчастих і хоріальних структур плацент у жінок з ендокринною безплідністю в анамнезі, що є важливим для уточнення патогенетичних механізмів розвитку плацентарної дисфункції.

Для вирішення поставлених у роботі завдань проводилося дослідження 34 плацент жінок з ендокринною безплідністю в анамнезі, із них 28 плацент із ГА в анамнезі становили 1 групу; 6 плацент із ГП в анамнезі – 2; 10 плацент жінок, які завагітніли самостійно, – 3-ю (контрольну) групу.

Дослідження структурно-функціональних особливостей плацент включало органометричний, макроскопічний, загальногістологічний методи.

Морфологічно в досліджених плацентах 1-ї та 2-ї групи порівняно з 3-ю (контрольною) групою виявлялися неоднорідні зміни, які стосувалися локалізації порушень у материнських і плодових структурах. Так, дифузні зміни відмічалися як у структурах децидуальної оболонки, так і у ворсинчастому хоріоні в плацентах 1 групи. Більш виразні структурні пошкодження спостерігалися в децидуальній тканині плацентарного бар'єру у 2 групі (табл. 9.1).

Таблиця 9.1

Морфологічні особливості плацент у жінок з ендокринною безплідністю в анамнезі, у відсотках

Група обстежених	Значення показників макроскопічних досліджень			Значення гістологічних показників плацент у жінок					
				децидуальна тканина			ворсини хоріона		
	маса, г.	інфаркти	дистроф. (Са)	розлад кровообіг.	дистроф. (Са)	кількість лімфоїд.	фіброз	міжворс. фібриної	кількість запал.
1-а (n=28)	300-600	42,9	0,1	мікро, 45	10	2,0	стовб. ворс. 85 сер.ворс. 95 терм.ворс. 50	поодинокий 1	0
2-а (n=6)	370-475	1,7	30	мікро, 80	18	0,1	стовб.ворс. 90 сер.ворс. 90 терм.ворс. 80	збільшений, 10	0
3-я (n=10)	≈500	1,0	0,1	поодинокі, 0,1	поодин., 0,1	0,1	в стовб. ворс. – вогнищ. 0,1	мікровогнищ. 0,1	0

При аналізі макроскопічних досліджень найбільш значущими були зміни ваги плацент 1 та 2 груп порівняно з контролем. Маса плацент 1 групи варіювала в межах 300–600 г.

Макроскопічно плаценти були переважно округлої форми, додаткові долі відсутні. Плодова поверхня у 35 (78,5 %) плацент була гладенькою, сірувато-блакитного кольору з добре вираженим розгалуженням пуповинних судин, ($p<0,05$). Плідні оболонки – тонкими, сірувато-білого кольору. Пуповинний канатик – середньою довжиною 52–55 см і діаметром 1,5х1,5 см^2. У 28 (64,3%) плацент прикріплення пуповинного канатика було парацентральним, у 9 (21,4 %) – центральним, у 6(14,3 %) – із крайовим прикріпленням, ($p<0,05$). Судини пуповини предста влені двома артеріями і однією веною. У 9 (21,4 %) спостережень відмічалися поодинокі хибні вузлики пуповини, ($p<0,05$). Материнська поверхня мала характерну структуру, губчасту консистенцію, дрібно або середньодольчаста. На поверхні дольок у деяких спостереженнях виявлялися згортки крові. Борозни більшості плацент були переважно неглибокими, але в деяких відмічалися середні та глибокі. Кровонаповнення — помірне, рівномірне. У 19 (42,9 %) плацент виявлялися поодинокі ішемічні інфаркти, розташовані по периферії, розмірами від 0,5х0,7 до 2х2,4 см^2, ($p<0,05$).

При гістологічному дослідженні плацент 1-ї групи в децидуальному шарі відмічалася дистрофія окремих децидуальних клітин (рис. 9.1), оточених фібриноїдом, та незначна кількість лімфо-гістіоцитарних інфільтратів 1 (2,0 %), (рис. 9.2).

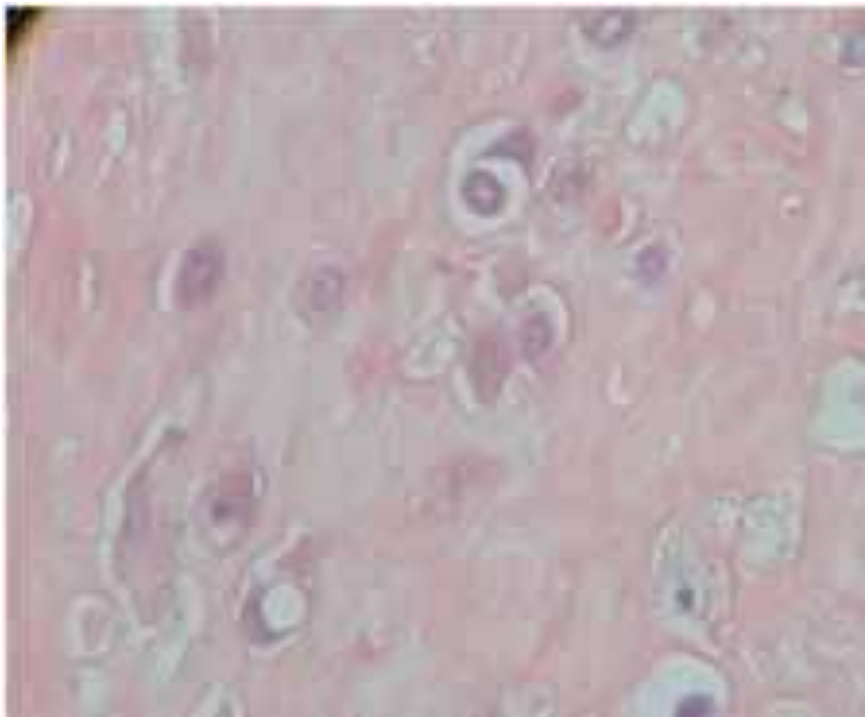


Рисунок 9.1 – Плацента жінки 1-ї групи. Дистрофія децидуальних клітин. Зб.10×20. Забарвлення гематоксилін-еозином.

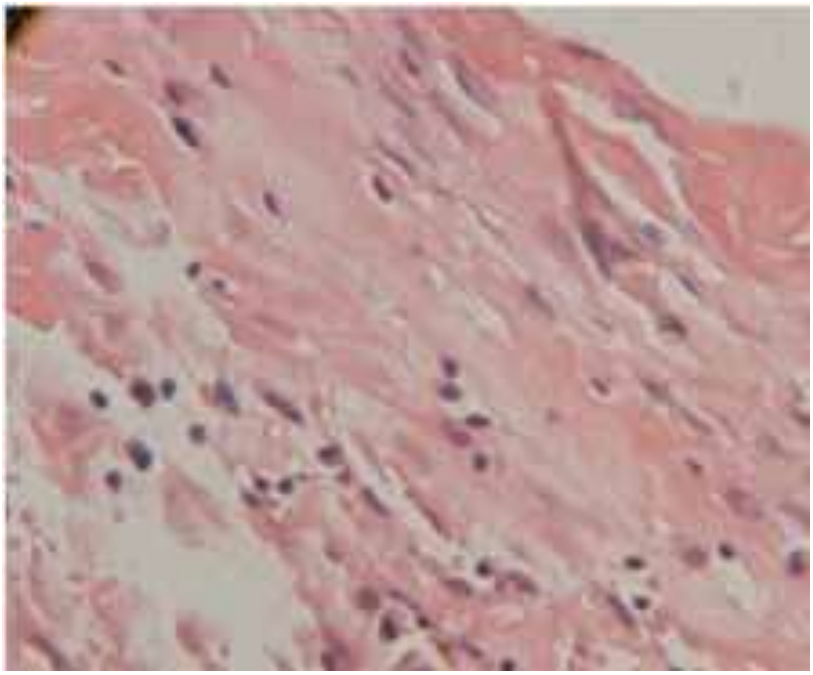


Рисунок 9.2 – Плацента жінки 1-ї групи. Лімфо-гістіоцитарний інфільтрат у децидуальній оболонці. Зб.10×10. Забарвлення гематоксилін-еозином.

Децидуальна тканина в основному була нерівномірно витонченою та з ділянками фіброзу, набряку і розгалуженням (рис. 9.3, 9.4).

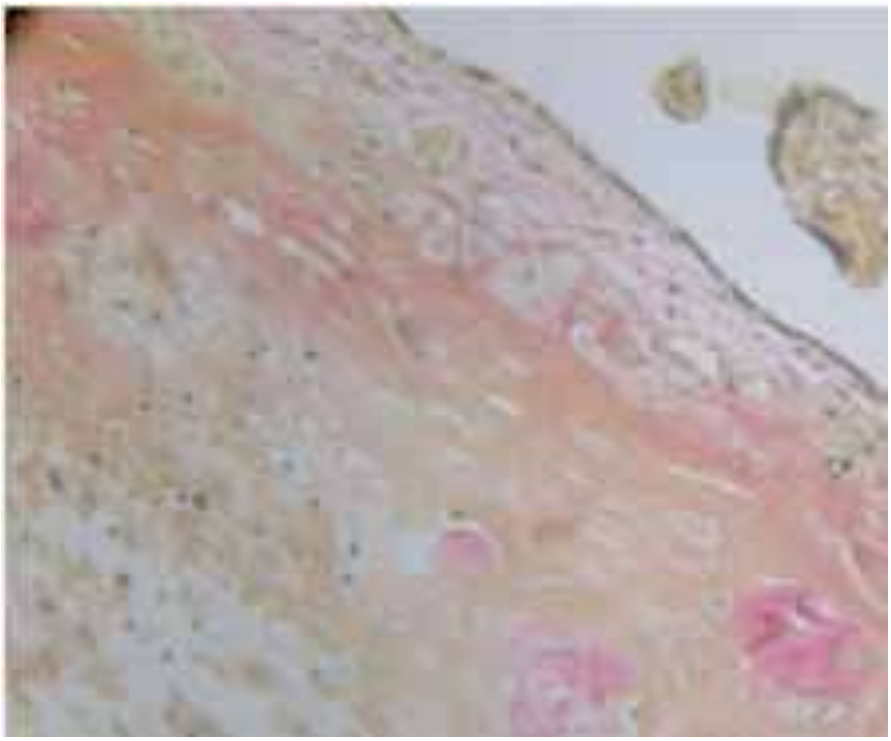


Рисунок 9.3 – Плацента жінки 1-ї групи. Ділянка витончення децидуальної оболонки з наявністю фіброзних ворсинок із відсутністю синцитія. Зб.10×10. Забарвлення пікрофуксином за Ван-Гізон

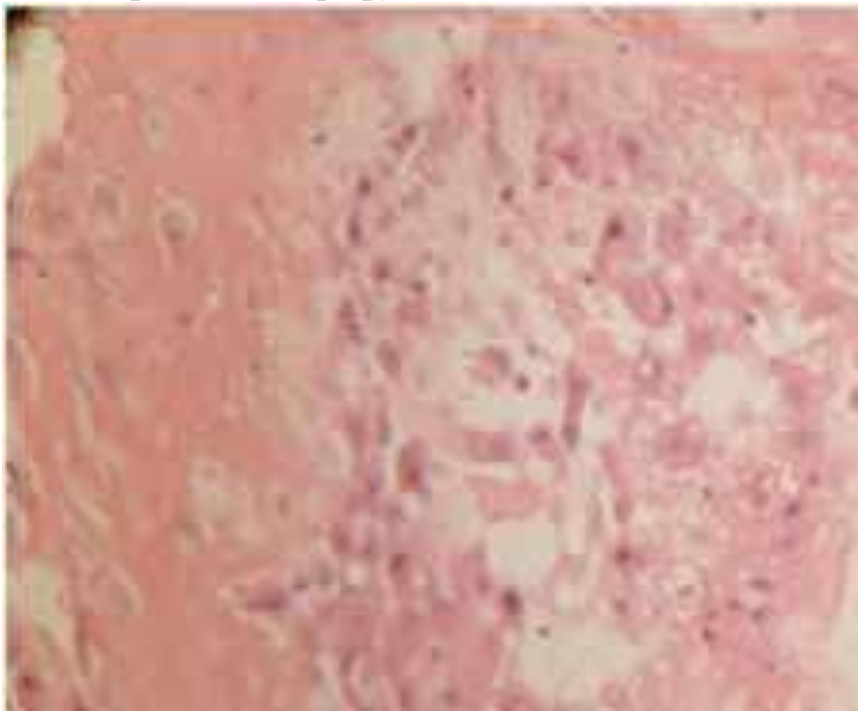


Рисунок 9.4 – Плацента жінки 1-ї групи. Ділянка виразного набряку децидуальної тканини з некрозом і дистрофією децидуальних клітин . Зб.10×10. Забарвлення гематоксилін-еозином.

Децидуальні клітини були з дистрофією, вакуолізацією ядра, а також мали місце багатоядерні клітини 13 (45,0 %), (p<0,05). У цій групі спостерігалося мікровогнищеве відшарування децидуальної тканини з незначною кількістю мікрокрововиливів, мінеральною дистрофією, що свідчило про розлади кровообігу у 13(45,0 %) досліджень, (p<0,05). Структура хоріонічної пластинки відповідала терміну гестації. Відмічалося пропорційне розгалуження ворсинчастого хоріону з характерною щільністю ворсинок у міжворсинчастому просторі. Подекуди зустрічалися невеликі конгломерати фібриноїда з цитотрофобластом. У 4 (15,0 %)- 6 (20,0 %) спостережень були ворсини хоріону з облітерацією, (p<0,05). У судинах стовбурових ворсин відзначалися кальцифікати. Спостерігалося виразне дифузне нерівномірне повнокров'я судин ворсинок із вогнищами стазу (рис. 9.5), також зустрічалися вогнища синусоїдальних судин. У стовбурових і ворсинках середнього калібру мали місце 2 (8,0 %)–25(90, %) фіброз та колагенізація, (p<0,05).

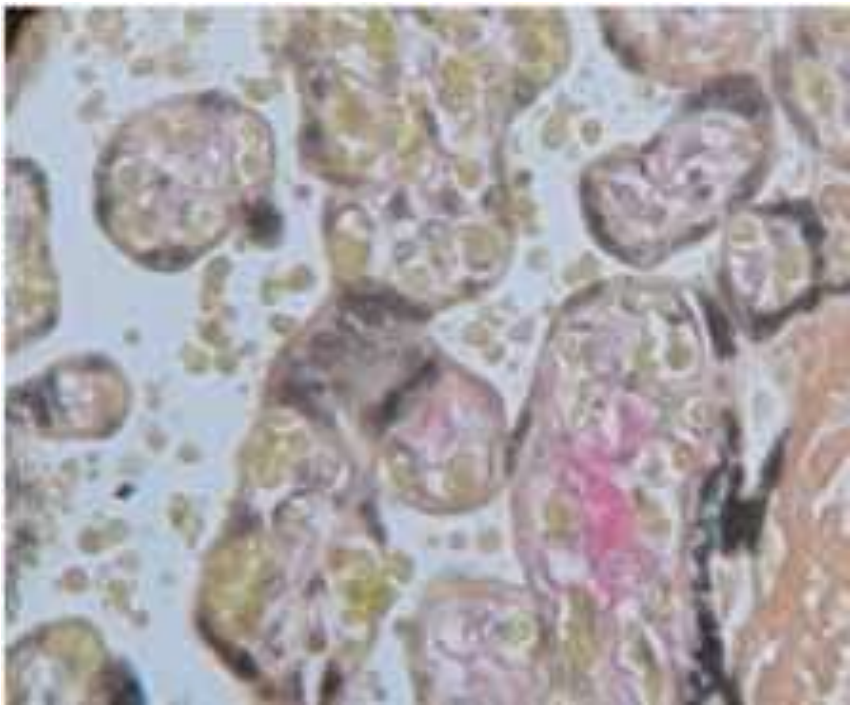


Рисунок 9.5 – Плацента жінки 1-ї групи. Виразне, дифузне, нерівномірне повнокров'я судин ворсинок із вогнищами стазу. Міжворсинчастий фібриноїд. Фіброз строми окремих ворсин. Зб.10×10. Забарвлення пікрофуксином за Ван-Гізон.

У термінальних ворсинах виявлялися колагенові волокна, які локалізувалися у стромі та стінках судин (рис. 9.6).

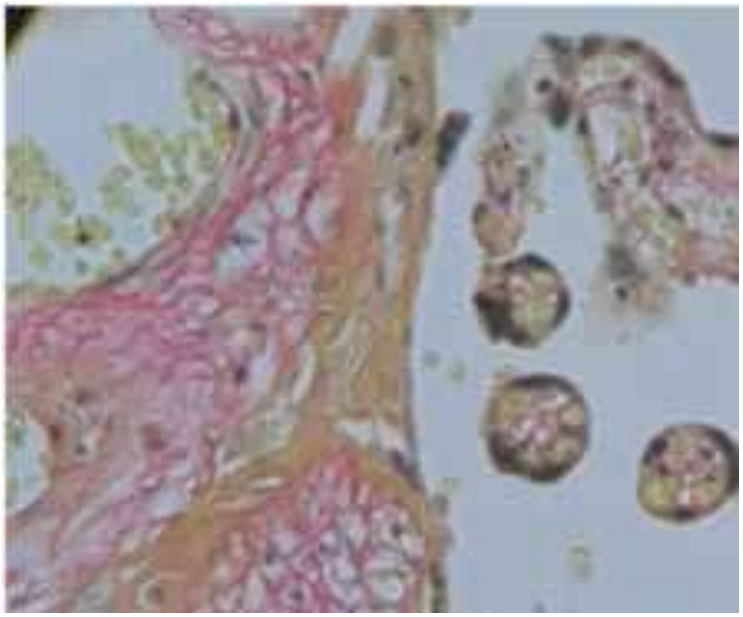


Рисунок 9.6 – Плацента жінки 1-ї групи. Термінальні ворсини з наявністю колагенових волокон, які локалізуються у стромі та стінках судин. Зб.10×10. Забарвлення пікрофуксином за Ван-Гізон.

Слід відмітити зміни в синцитіотрофобласті ворсинок, оскільки ці структури беруть участь в ендокринній функції плаценти та продукції синтезу хоріонічного гонадотропіну, плацентарного лактогену та ін. В усіх дослідженнях виявлялися вогнищеві структурні зміни в синцитіотрофобласті, який був фокально заміщений фібриноїдом на 3 (10,0 %)–4 (15,0 %) досліджуваних зон, ($p<0,05$).Спостерігалося зменшення синцитіокапілярних мембран за рахунок збільшення судин, розташованих у центральній частині ворсинок.

Маса плацент 2-ї групи варіювала в межах 370–475 г (таблиця 9.1).

Макроскопічно плаценти були округлої форми, додаткові долі відсутні. Плодова поверхня плацент була гладенькою, сірувато-блакитного кольору з добре вираженим розгалуженням пуповинних судин. Плідні оболонки – тонкими, сірувато-білого кольору. Пуповинний канатик – середньої довжини 52–55 см і діаметром 1,5х1,5 см^2. Прикріплення пуповини у всіх випадках було

парацентральним. Судини пуповини представлені двома артерія- ми та однією веною. Материнська поверхня мала характерну структуру, губчатої консистенції, дрібно або середньодольчастою. В одному спостереженні на материнській поверхні виявлялися згортки крові. Борозни плацент були переважно неглибокими, середні- ми. Кровонаповнення — помірним, рівномірним, інфарктів не виявлено. В одному дослідженні відмічалася невелика кількість кальцифікатів.

При гістологічному дослідженні 2 групи була більш виразною нерівномірність деци- дуальної оболонки з вогнищами витончення, вогнища фібриноїду, крововиливів, набряку, кальцифікатів, повнокров'я судин, а також депо- стеструкції судинної структури (рис. 9.7, 9.8, 9.9).

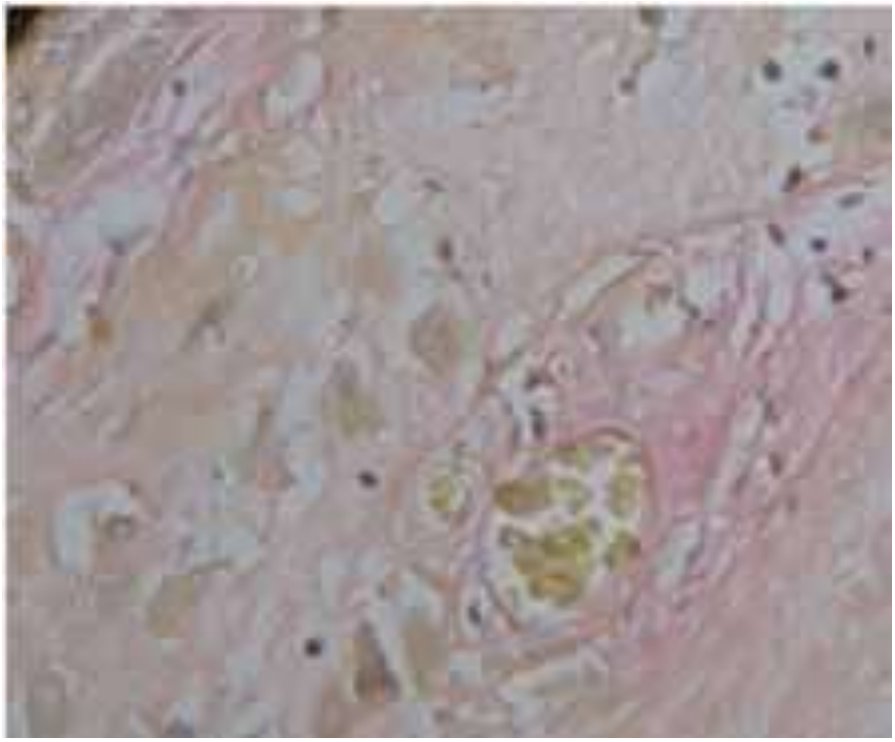


Рисунок 9.7 – Плацента жінки 2-ї групи. Перевоскулярний фіброз децидуальної тканини. Дистрофія децидуальних клітин. Зб. 10×20. Забарвлення пікрофуксином за Ван-Гізон.

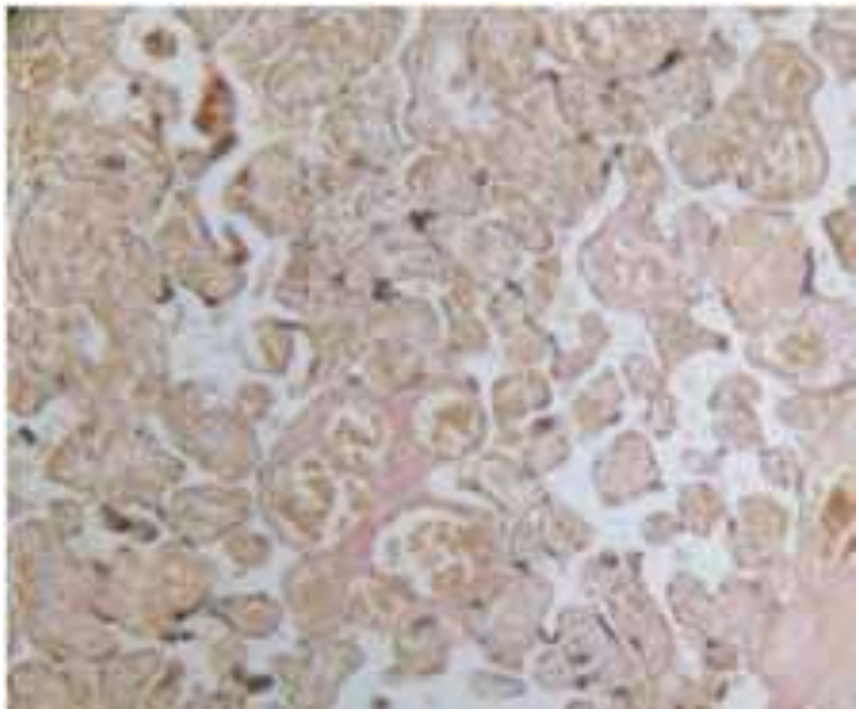


Рисунок 9.8 – Плацента жінки 2-ї групи. Вогнищеве витончення децидуальної оболонки з повнокров'ям і стазом венозних судини. Фокальний фіброз строми ворсин хоріону. Зб.10×10. Забарвлення пікрофуксином за Ван-Гізон.

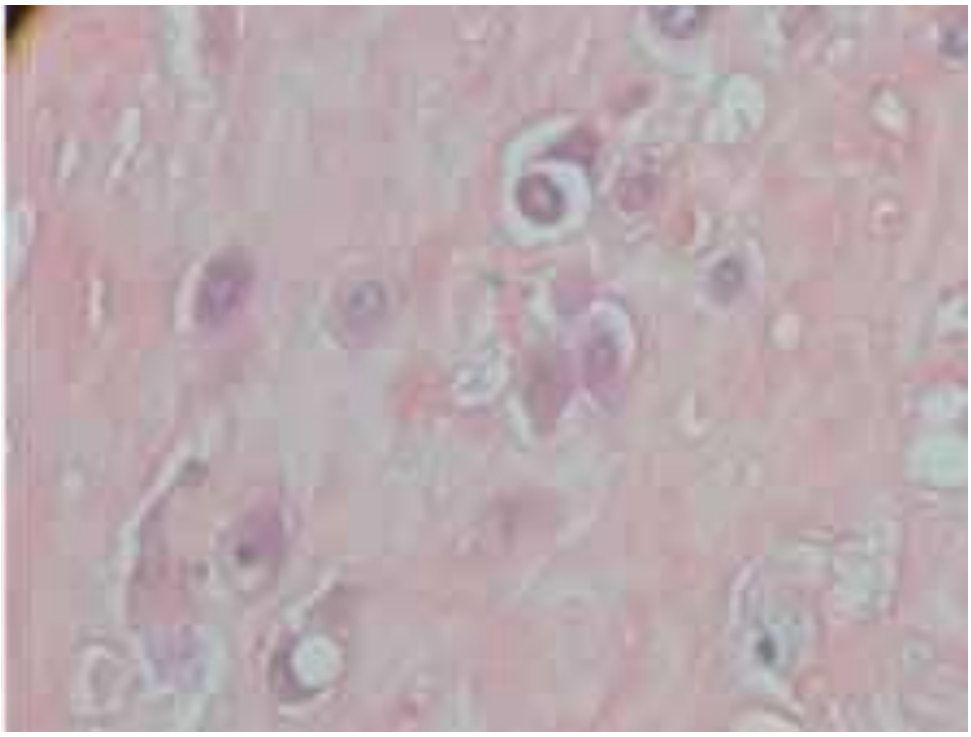


Рисунок 9.9 – Плацента жінки 2-ї групи. Мінеральна дистрофія з вогнища кальцифікатів у децидуальній тканині. Зб.10×20. Забарвлення пікрофуксином за Ван-Гізон.

У вогнищах потовщення спостерігався виразний набряк, крововиливи та розгалуження (рис. 9.10).

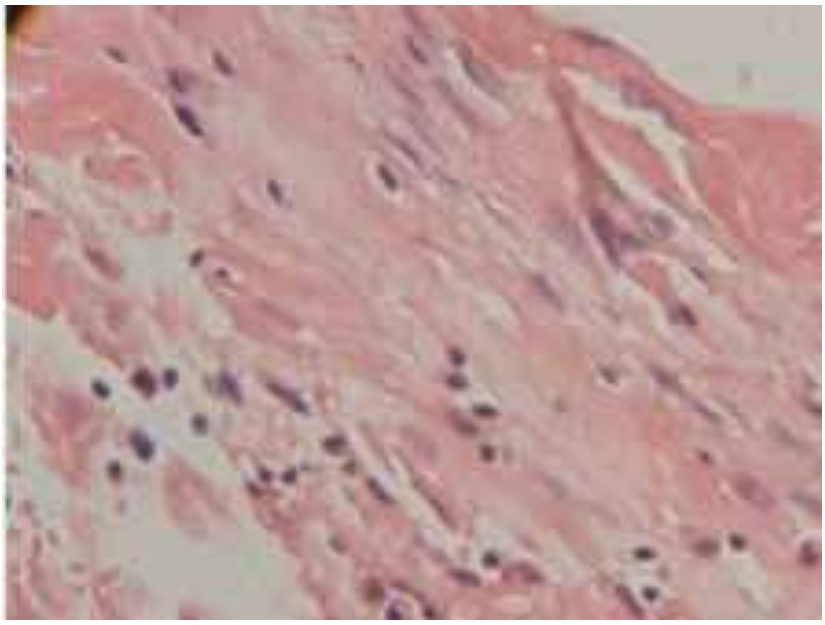


Рисунок 9.10 – Плацента жінки 2-ї групи. Вогнищевий набряк децидуальної оболонки з крововиливом. Зб.10×20. Забарвлення пікрофуксином за Ван-Гізон.

Клітини децидуального шару з апоптозом, апонекрозом і некрозом (рис. 9.11).

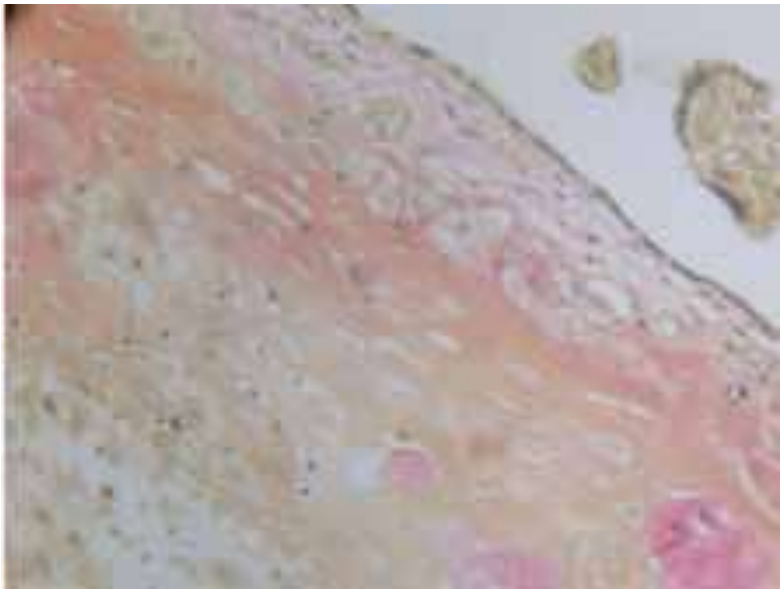


Рисунок 9.11 – Плацента жінки 2-ї групи. Перевоскулярний фіброз децидуальної тканини. Дистрофія децидуальних клітин. Зб. 10×20. Забарвлення пікрофуксином за Ван-Гізон.

Під децидуальною оболонкою відмічалися ділянки щільно зближених ворсинок, які з'єдна- ні між собою синцитіальними містками, тобто ділянки «афункціональних ворсин» (рис. 9.12).

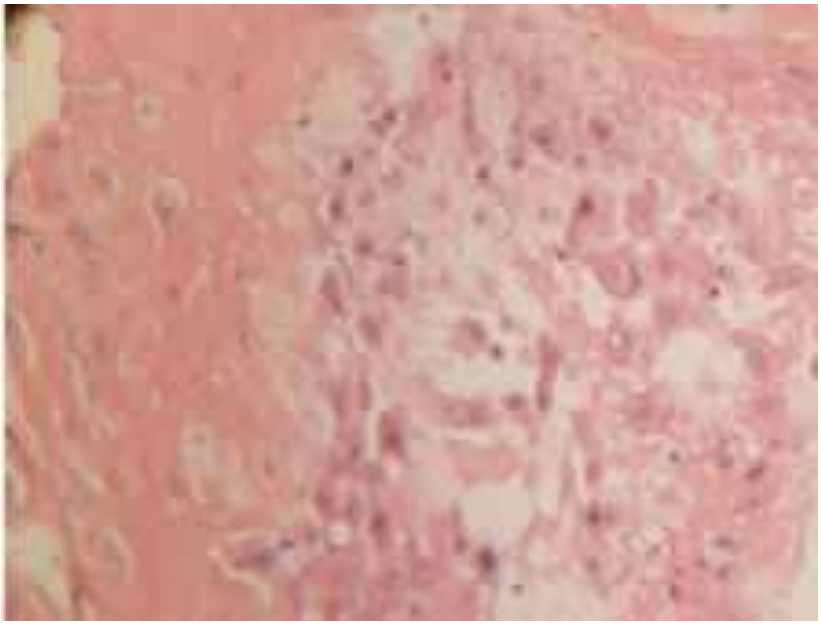


Рисунок 9.12 – Плацента жінки 2-ї групи. Вогнищеве витончення децидуальної оболонки з повнокров'ям і стазом венозних судини. Фокальний фіброз строми ворсин хоріону. Зб.10×10. Забарвлення пікрофуксином за Ван-Гізон.

Відмічалося пропорційне розгалуження ворсинчастого хоріону з характерною щільністю ворсинок у міжворсинчастому просторі. Подекуди міжворсинчастий простір був нерівномірно звуженим (рис. 9.13), з невеликими ділянками крововиливів, під децидуальною і хоріонічною оболонками спостерігалося збільшення фібриноїдних мас (рис. 9.14).

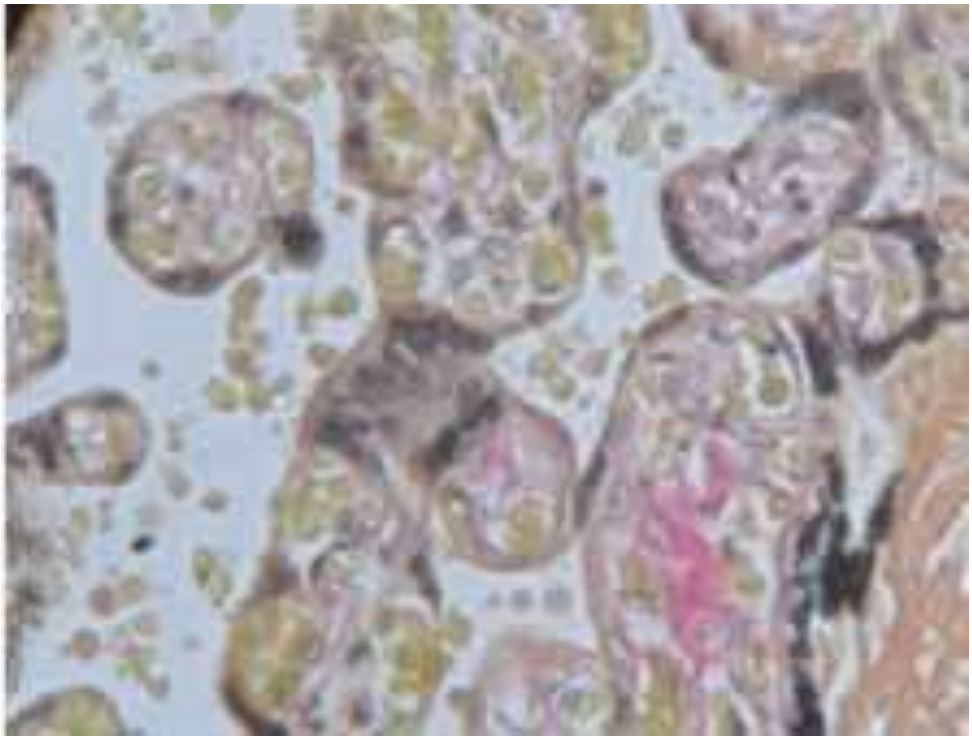


Рисунок 9.13 – Плацента жінки 2-ї групи. Нерівномірно звужений міжворсинчастий простір. Нерівномірний фіброз строми середніх і частково термінальних ворсинок. Зб.10×10. Забарвлення пікрофуксином за Ван-Гізон.

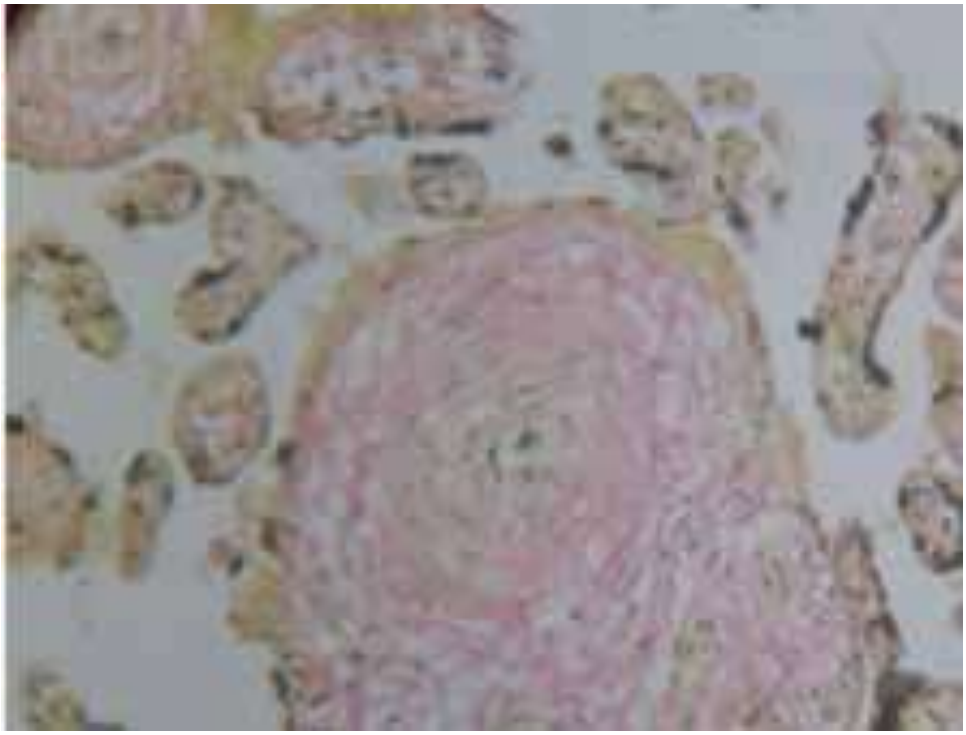


Рисунок 9. 14 – Плацента жінки 2-ї групи. Ділянки фібриноїдних мас у міжворсинчастому просторі та вогнища «замурованих» ворсинок. Зб.10×10. Забарвлення гематоксилін-еозином.

Також візуалізувалося зменшення кількості судин у стромі ворсинок середнього калібру (рис. 9.15).

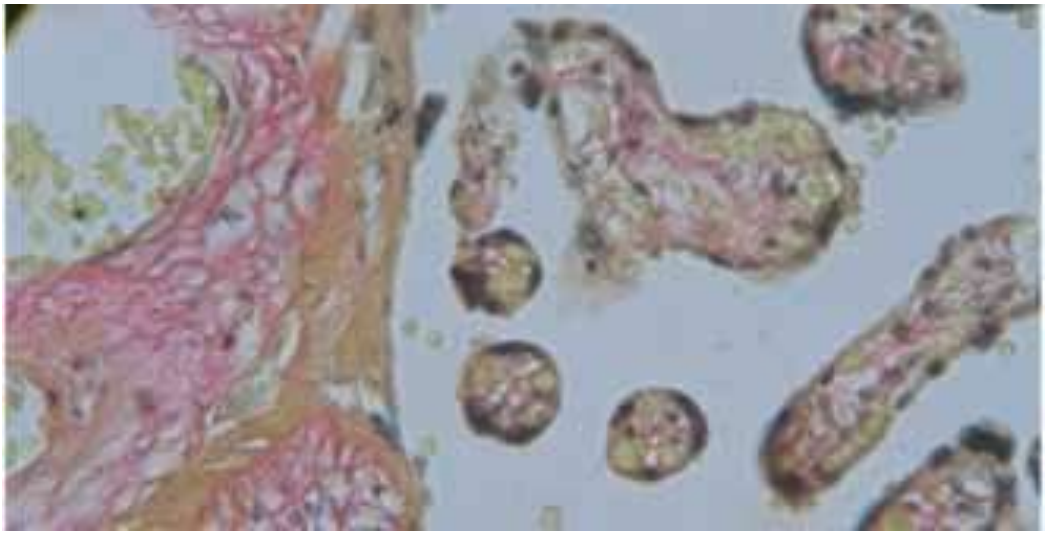


Рисунок 9.15 – Плацента жінки 2-ї групи. Зменшення кількості фетальних судин у стромі ворсинок середнього калібру та порушення архітектоніки ворсин. Зб.10×10. Забарвлення гематоксилін-еозином.

У порівняльному аспекті спостерігалося збільшення кількості фібриноїду та фібриноїдних мас у ворсинчастому хоріоні, що зменшує площу синцитіального покриву ворсин. Також порівняно з першою групою відмічалося збільшення кількості «замурованих» ворсинок у фібриноїдні маси, в яких повністю відсутній синцитій. В 3(50,0 %) досліджених плацентах спостерігалася проліферація синцитіотрофобласта у вигляді «бруньок» мікровузликів. У термінальних і середніх ворсинках фіксувалося зменшення кількості синцитіокапілярних мембран, ($p<0,05$) (рис. 9.16).

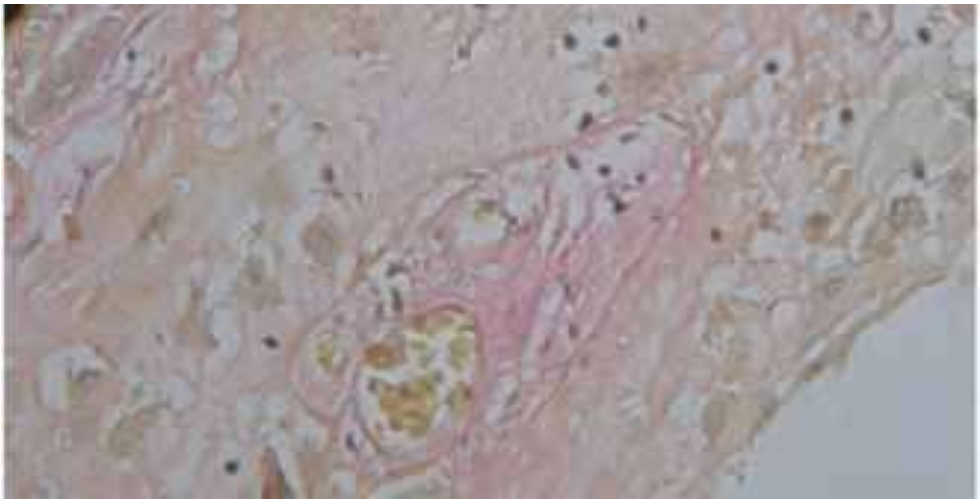


Рисунок 9.16 – Плацента жінки 2-ї групи. Зменшення кількості синцитіокапілярних мембран у середніх термінальних ворсинках. Зб.10×10. Забарвлення гематоксилін-еозином.

Таким чином, порівняно з контрольною групою отримані морфологічні дані засвідчили наявність плацентарної дисфункції у жінок 1-ї та 2-ї груп. У 1-й групі зміни носили дифузний характер в усіх структурах материнської та плодової поверхні. Найбільші зміни відмічалися в плацентах зі зменшеною масою: підвищення вмісту інфарктів, фіброз ворсинчастого хоріону та розлади кровообігу. У 2 групі відмічалася локалізація патологічних змін, характерних для дисфункції плаценти, зокрема, у децидуальній оболонці. Порівняно з 1 групою спостерігалися збільшені прояви деструктивних змін, апоптозу та некрозу в структурних клітинах і стромі децидуальної оболонки. У ворсинках хоріону, особливо термінальних, 2-ї групи відмічалося збільшення фіброзу строми 5(90,0 %), ($p<0,05$). Найбільш значними були порушення в синцитіотрофобласті ворсинок усіх калібрів.

Отже, морфологічне та морфометричне дослідження плацент жінок залежно від виду ендокринного розладу (ГА чи ГП) є важливими для розуміння струк- турних змін плацентарного бар'єру та його адаптаційних можливостей при ускладненнях гестаційного процесу.

Патологічні структурні зміни у ворсинах синцитіотрофобласту, який фокально заміщений фібриноїдом на 3(10,0 %)–4 (15,0 %), є характерними для

плацент обох основних груп жінок, як із ГА , так і з ГП в анамнезі, (p<0,05).

У плацентах жінок із ГА 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 із 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 2-ї групи, особливо в термінальних спостерігається збільшення фіброзу строми до 5(90,0 %), (p<0,05).

На підставі проведеного морфологічного та морфометричного аналізу плацент цієї категорії пацієнток виявлено характерні особливості розвитку плацентарної дисфункції. Остання є, як відомо, основною причиною антенатальних порушень розвитку та дистресу плода.

Важливо, що в жінок з ендокринною безплідністю в анамнезі патологічні зміни у ворсинчастих і хоріальних структурах відіграють провідну роль у порушенні ендокринної функції плаценти, зокрема, продукції синтезу хоріонічного гонадотропіну, плацентарного лактогену тощо.

9.2. Морфологічні та імуногістохімічні особливості плацент у породіль із гіперпролактинемією в анамнезі

Ми провели морфологічні та імуногістохімічні дослідження в тканинах плацентарного бар’єру з урахуванням експресії пролактину у породіль з гіперпролактинемією і прослідкували їх зміни.

У дослідженні взяли участь 57 пацієнток віком від 20 до 40 років, які склали 2 групи. Перша група: 30 породіль з безплідністю ендокринного генезу в анамнезі, пов’язаною з ГП (5 жінок мали мікропролактиноми гіпофіза, виявлені до вагітності, і 25 жінок – з функціональною ГП). Другу (контрольну) групу склали 27 здорових породіль без ГП, які не мали безплідності і

завагітніли протягом першого року життя без контрацепції. Середній вік вагітних склав 32 роки. Критеріями включення у дослідження були: для 1 групи – підтверджена до вагітності гіперпролактинемія (рівень пролактину в сироватці крові 2000-10000 мОд/л (100-500 мг/л) або наявність пролактиноми гіпофіза на МРТ з контрастуванням при рівні пролактину більш ніж 5000 мОд/л (250 мг/л)); для 2 групи – вагітність наступила на першому році життя без контрацепції, нормальна гормонограма до вагітності. Пологи у жінок обох груп відбувалися як через природні пологові шляхи, так і шляхом кесарських розтинів у термінах вагітності від 35 до 41 тижня. 20 (66,6 %) жінок 1-ї групи і 5 (18,8 %) пацієнток 2-ї групи мали різноманітну екстрагенітальну патологію: хронічний пієлонефрит, хронічний гастрит, хронічний гайморит, вузловий зоб, аутоімунний тіреоїдит. 22 (73,3 %) жінки 1-ої групи і 7 (25,8 %) пацієнток 2-ї групи мали різні гестаційні ускладнення: загрозу передчасних пологів, прееклампсію, передчасний розрив плодових оболонок, дистрес плода в пологах, низьку плацентацію, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, ($p<0,05$). Пацієнтки, які брали участь у дослідженні, дали інформовану згоду на обробку своїх персональних даних та дослідження плацент після пологів.

Плацента породіль 1-ї і 2-ї групи досліджувалася у гестаційному терміні 39-40 тижнів. Вивчення морфологічних особливостей плацент породіль включало: органометричний, макроскопічний, гістологічний та імуногістохімічний методи. Морфологічний аналіз плацент проводився згідно міжнародної класифікації пошкоджень плаценти, прийнятої в 2015 році Амстердамським Консенсусом по плаценті. При характеристиці плацентарних уражень відмічали судинні зміни в материнських та плодових частинах плаценти, ознаки порушення перфузії ворсинчастих структур та відшарування децидуальної оболонки.

При макроскопічному дослідженні встановлено, що плаценти породіль з ГП мали округлу та овальну форму і не мали додаткових долей. Плодова поверхня плацент була гладенькою, сірувато-блакитною; плідні оболонки -

тонкими, сірувато-білого кольору. Маса плаценти породіль з ГП достовірно не відрізнялася від маси плаценти породіль без гіперпролактинемії (табл. 9.2). У породіль з ГП виявлялися наступні зміни в судинних структурах пуповини. У 22 (73,3 %) породіль з ГП прикріплення пуповинного канатика в плаценті було парацентральним, у 3 (26,7 %) породіль – центральним; у 4 (13,3 %) породіль визначалася мальформація судин пуповини у вигляді сплетіння аномальних судин зі звивистими розширеннями та звуженнями їх просвітів (рис. 9.18, табл. 9.1); у 7 (23,3 %) породіль в пуповині виявили артеріальні судини з різким звуженням і закриттям просвіту, з вогнищевим набряком стінки судин, а також вогнища нерівномірного набряку вартонових драглів, ($p<0,05$). (табл. 9.2).

Таблиця 9.2

Порівняльна характеристика морфологічних змін
у плаценті жінок з гіперпролактинемією в анамнезі (1 гр) та у породіль
без гіперпролактинемії (2 гр), абс.ч (%)

Група обстежених	Значення макроскопічних			Значення гістологічних показників плаценти					
	Маса (г)	зміни в артеріях пуповин	мальфор-мації су-дин	децидуальна тканина			ворсини хоріона		
				частк. відшар	пікноз, апопто	мікров иливи	фіброз	аваску-лярні	Фібрин о-їд
1 (n=30)	300-600	7 (23,3)*	4 (13,3)	18 (60)*	18 (60)*	8 (26,6)*	15 (50)*	12 (40)*	12 (40)*
2 (n=27)	370-475	1(3,7)	0	1 (3,7)	2 (7,4)	1 (3,7)	2 (7,4)	1 (3,7)	1 (3,7)

Примітка. * – статистично значущі відмінності за точним критерієм Фішера у порівнянні з групою 2 ($p<0,05$)

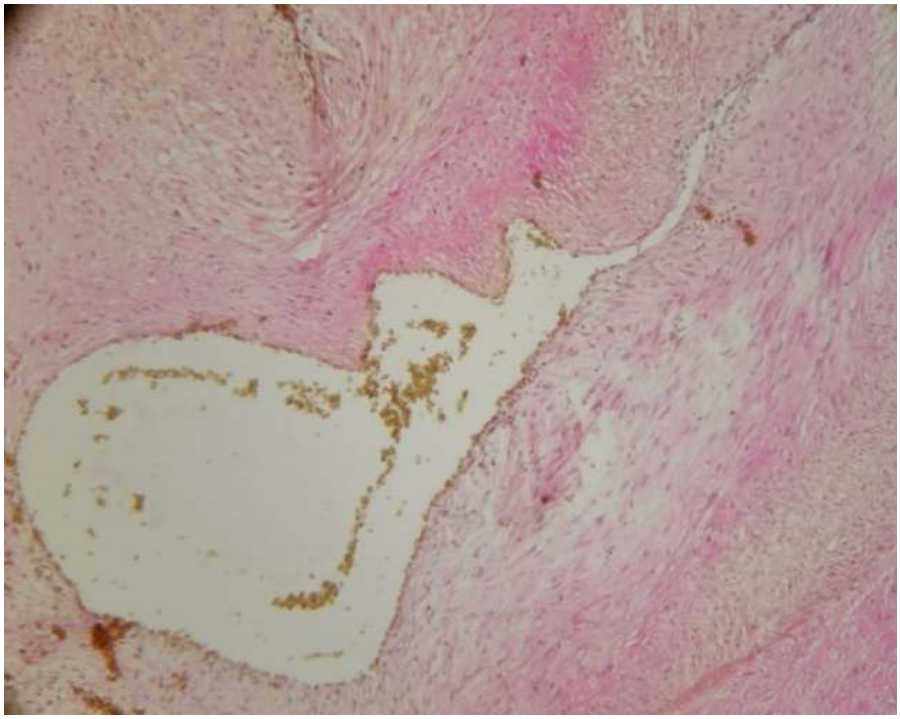


Рисунок 9.18 – Плацента породіллі з гіперпролактинемією на 39-40 тижні гестації. Мальформація судин пуповини. Забарвлення за ван-Гізон. Зб.: ок.х10, об.х20.

При гістологічному дослідженні у породіль з ГП відмічали судинні зміни в материнських та плодових частинах плаценти, виявляли ознаки порушення перфузії ворсинчастих структур, а також відшарування децидуальної оболонки. У 18 (60 %) плацент породіль з ГП відмічалось порушення кровообігу вогнищевого характеру: часткове відшарування децидуальної оболонки, ($p<0,05$) (рис. 9.19, табл. 9.1), яке відносяться до плацентарного материнського порушення перфузії. У 8 (26,6 %) плацент виявлені мікровиливи та витончення децидуальної оболонки з розширенням та повнокрів’ям її судин, ($p<0,05$). У 18 (60 %) плацент породіль з ГП виявили вогнищеві потовщення децидуальної оболонки з наявністю в ній значних фібриноїдних мас та різкого набряку строми, а також пікноз та апоптоз децидуальних клітин, ($p<0,05$).

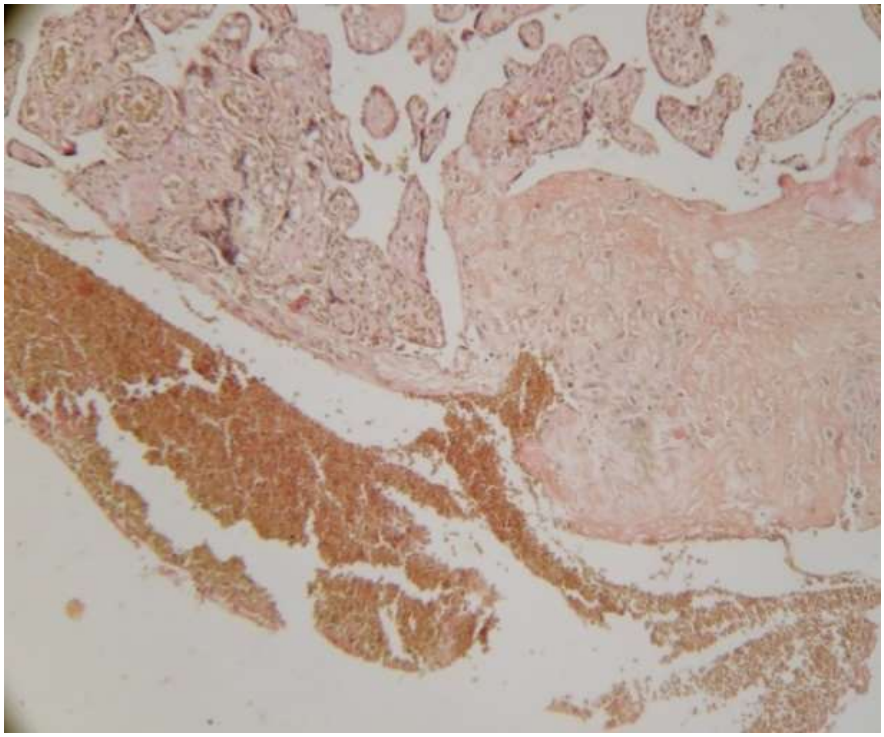


Рисунок 9.19 – Плацента породіллі з гіперпролактинемією на 39-40 тижні гестації. Витончення та відшарування децидуальної оболонки з крововиливом. Забарвлення за ван-Гізон. Зб.: ок.х10, об.х20

При гістологічному дослідженні ворсинчастого хоріону плацент породіль з ГП в ряді спостережень виявлена наявність материнських внутрішніх інфарктів з перивілозним відкладанням фібрину (рис. 9.20) (згідно міжнародної класифікації пошкоджень плаценти Амстердамського Консенсусу по плаценті [6]) та ділянками зближених ворсин. Виявлені зміни зменшують судинну перфузійну здатність плаценти.

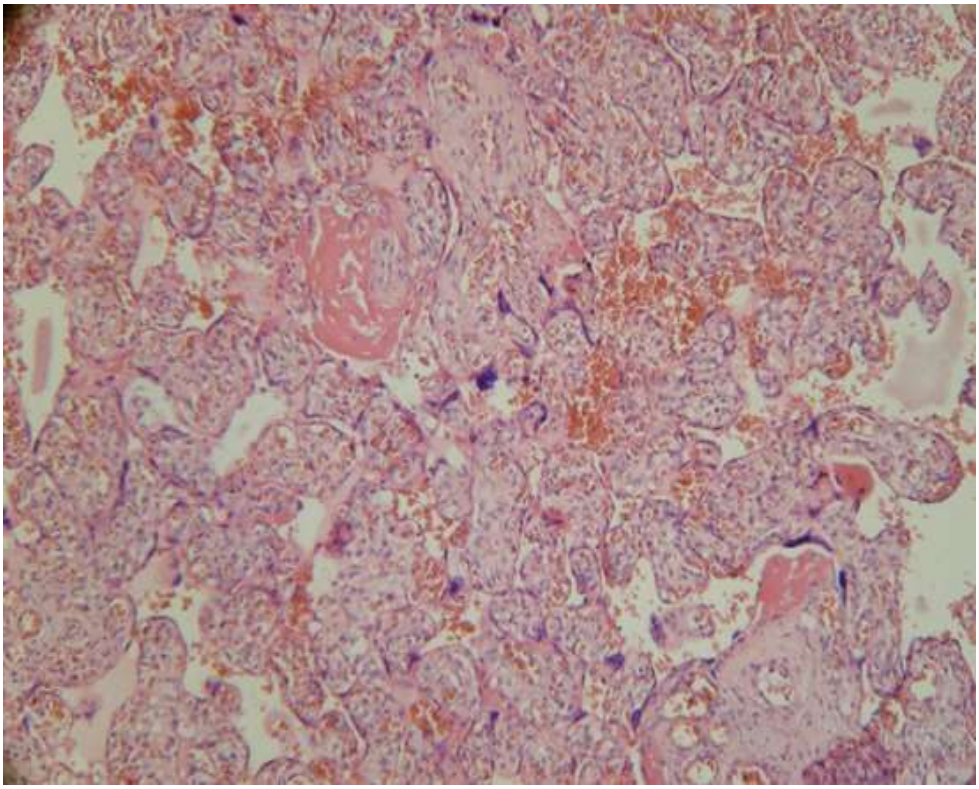


Рисунок 9.20 – Плацента породіллі з гіперпролактинемією на 39-40 тиждень гестації. Інфаркт ворсинчастого хоріону з перівілозним відкладанням фібрину. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб.: ок.х10, об.х1

У 15 (50 %) плацентах жінок з ГП в стовбурових ворсинах і ворсинах середнього калібру мали місце фіброз та колагенізація ворсин ($p<0,05$) (див. табл. 9.2). У 12 (40 %) плацентах породіль з ГП відмічався фіброз дрібних ворсин (можливо за рахунок місцевої гіпоксії), а також спостерігалися аваскулярні дрібні ворсини($p<0,05$) (див. табл. 9.2), які були нерівномірно і хаотично розподілені в плацентарній тканині поряд з типовими термінальними гілками. У частині спостережень в термінальних ворсинах відмічалося зменшення кількості синцитіальних вузлів та синцитіокапілярних мембран, що складаються із синцитіотрофобласта ворсин, ендотелія синусоїдних капілярів і локалізованої між ними базальної мембрани.

У 12 (40 %) плацентах породіль з гіперпролактинемією відмічалася наявність замурованих фібриноїдом ворсин з проліферуючим

цитотрофобластом, в яких епітелій ворсин повністю або частково замінений фібриноїдними масами, ($p<0,05$) (див. табл. 9.2).

Як відомо, саме децидуальна тканина займає провідне місце в утворенні пролактину. Враховуючи виявлені нами значні гістологічні зміни в децидуальній тканині, нами були проведені імуногістохімічні дослідження експресії пролактину в плацентарних тканинах у жінок з ГП в анамнезі та в плацентах здорових жінок. В плаценті породіль з ГП у гестаційному терміні 39-40 тижнів були виявлені численні вогнища децидуальних клітин з гіперекспресією пролактину в цитоплазмі, оціненою в 3 бали за прийнятою нами шкалою (рис. 9.21), які чередувалися з вогнищами децидуальних клітин з відсутньою цитоплазматичною експресією пролактину.

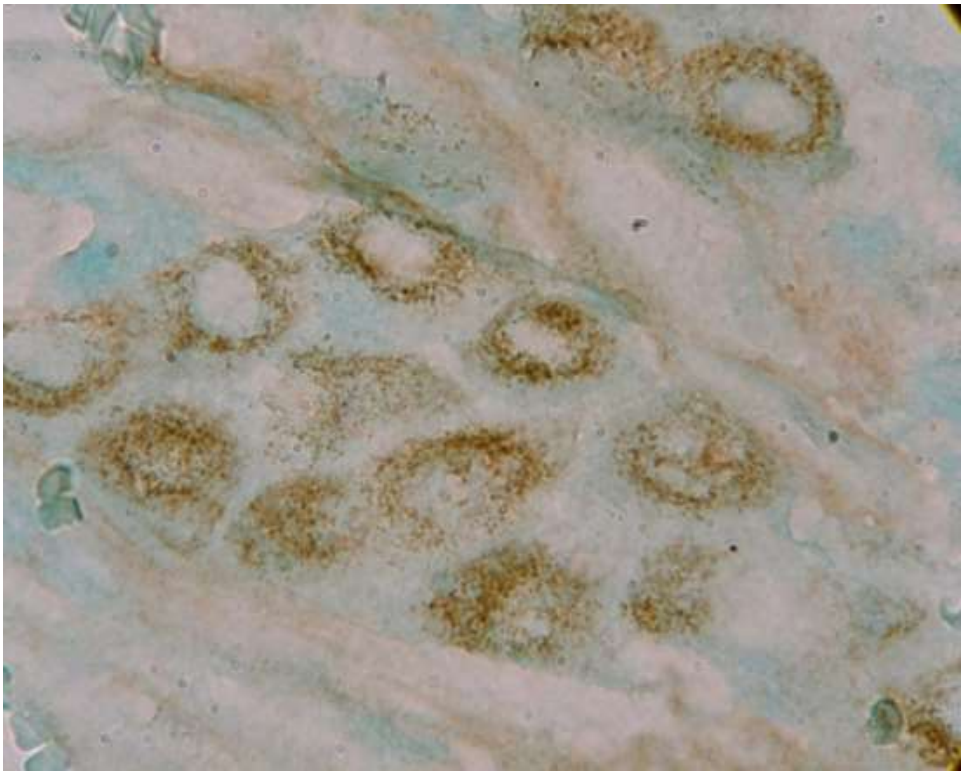


Рисунок 9.21 – Плацента породіллі з гіперпролактинемією на 39-40 тижні гестації. Вогнище децидуальних клітин з виразною експресією пролактину в цитоплазмі (3 бала). Rabbit a-Hu Prolactin Antibody (Clone EP 193). Зб.: ок.х10, об.х100

За даними гістологічних досліджень у плаценті породіль без ГП, гістоархітектоніка ворсинчастого дерева характеризувалася пропорційним розгалуженням, достатньою зрілістю ворсин та характерною щільністю ворсинок в міжворсинчастому просторі. Будова ворсинок у 24 (89,9 %) плацентах відповідала гестаційному терміну 39-40 тижнів (рис. 9.22).

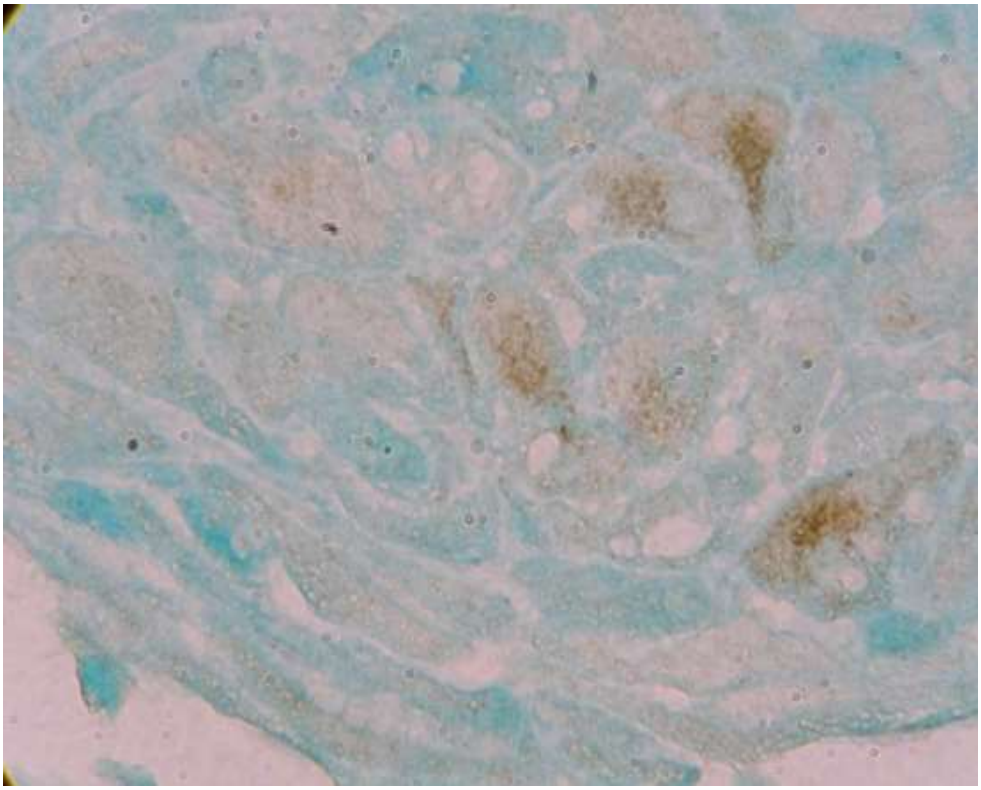


Рисунок 9.22 – Плацента породіллі без гіперпролактинемії на 39 тижні гестації. Будова ворсинок відповідає гестаційному терміну вагітності 39-40 тижнів. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб.: ок.х10, об.х10.

При імуногістохімічному дослідженні в плаценті жінок без ГП у гестаційному терміні 39-40 тижнів виявлялася слабка (оцінена в 1 бал) експресія пролактину в цитоплазмі поодиноких децидуальних клітин (рис. 9.23).

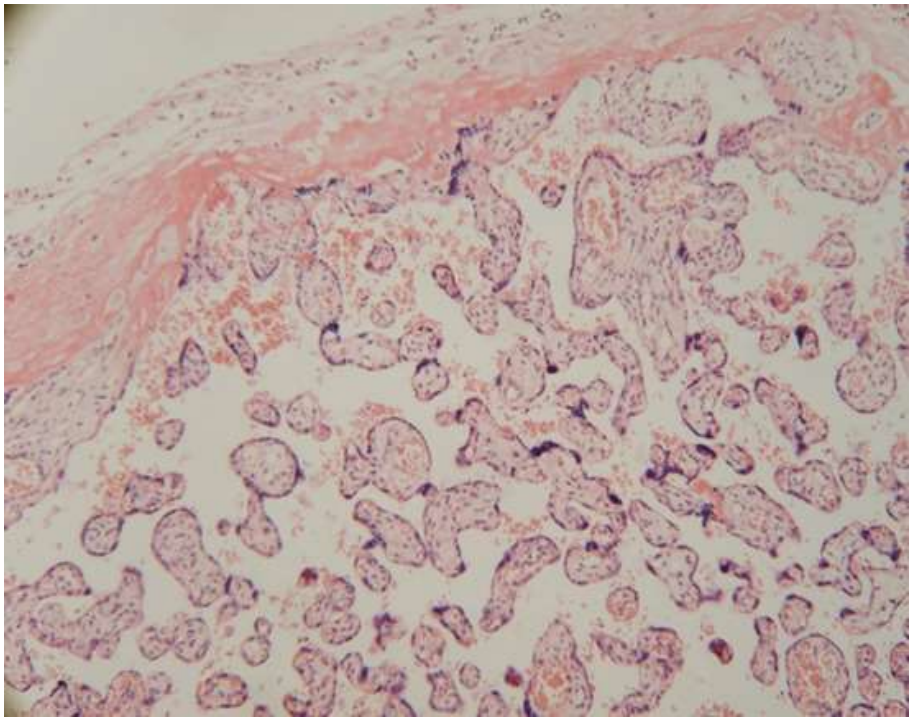


Рисунок 9.23 – Плацента породіллі без гіперпролактинемії на 39-40 тижні гестації. Слабка експресія пролактину в цитоплазмі поодиноких децидуальних клітин (1 бал). Rabbit a-Hu Prolactin Antibody (Clone EP 193). Зб.: ок.х10, об.х100

В плаценті жінок з ГП з доношеною вагітністю 39-40 тижнів гестації встановлені значні патологічні зміни, а саме: фокальні судинні зміни в децидуальній оболонці з частковим її відшаруванням, наявність в плаценті внутрішніх інфарктів, - які свідчать про важливу роль материнських факторів в їх патогенезі. Необхідно підкреслити, що всі ці патологічні зміни можуть стати причиною внутрішньоутробної гіпоксії плода. Водночас у вагітних жінок з ГП нами визначені також зміни плодових структур плаценти: ознаки часткових порушень перфузії в плацентарному бар'єрі та вогнища аваскулярних ворсин. Треба відмітити крайню недостатність досліджень плаценти при ГП та відсутність сучасних патоморфологічних публікацій з цієї проблеми. Виявлені, за результатами наших досліджень, патологічні зміни в материнських і плодових структурах плаценти є головними ланками, що порушують систему

мати-плацента-плід при ГП у вагітних, і це треба враховувати в неонатальній практиці.

У породіль з ГП в терміні гестації 39-40 тижнів в плаценті нами виявлена значна експресія пролактину в цитоплазмі децидуальних клітин, що свідчить про продукцію пролактину саме цими структурами і співпадає з даними інших дослідників. Секреція плацентарного пролактину мала нерівномірний характер: численні вогнища децидуальних клітин з гіперекспресією пролактину в цитоплазмі чередувалися з вогнищами децидуальних клітин без експресії пролактину в цитоплазмі. В той же час, в плаценті породіль контрольної групи без ГП в ті ж строки гестації 39-40 тижнів визначалася фокальна мінімальна експресія пролактину в цитоплазмі поодиноких клітин децидуальної оболонки.

Пролактин-імунопозитивні клітини виявлені зарубіжними морфологами в синцитіотрофобласті, в тому числі і в синцитіокапілярних мембранах, а також в ендотелії судин в амніотичному епітелії і в децидуальних клітинах. Але імуногістохімічні дослідження плацентарного пролактину у жінок з гіперпролактинемією поки ще не проводилися. Деякі вчені для оцінки функціональної зрілості плаценти вивчали імуногістохімічну експресію пролактину тільки в хоріальних структурах і ворсинах у жінок різних вікових груп, без урахування їх гормонального статуса до вагітності. Ці результати не співставляються з отриманими нами даними, тому що в цьому дослідженні не вивчалася децидуальна оболонка і децидуальні клітини.

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.

Таким чином, морфологічні зміни у плаценті породіль з ГП в анамнезі відрізняються від змін у плаценті породіль без ГП наявністю фокальних судинних змін в децидуальній оболонці з її частковим відшаруванням та внутрішніх інфарктів в материнській частині плаценти, а також наявністю ознак часткових порушень перфузії хоріальних ворсин та вогнищ аваскулярних ворсин в плодовій частині плаценти.

У породіль з ГП у гестаційному терміні 39-40 тижнів в плаценті імунногістохімічно виявлені численні вогнища децидуальних клітин з інтенсивною цитоплазматичною експресією пролактину, що вказує на розлади синтезу пролактину в організмі та дискоординацію в роботі ендокринної системи жінок.

Список публікацій у періодичних фахових виданнях, затверджених ДАК України, у яких надрукований зміст розділу:

1. Туманова ЛЄ, Коломієць ОВ. Сучасний погляд на ендокринну функцію плаценти (огляд літератури). Перинатология и педиатрия. 2016; 4(68): 33-36.

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.

3. 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)

РОЗДІЛ 10
ПРОГНОЗУВАННЯ АКУШЕРСЬКИХ УСКЛАДНЕНЬ У ЖІНОК ІЗ ПОЄДНАНОЮ БЕЗПЛІДНІСТЮ В АНАМНЕЗІ

Узагальнюючи дані літератури та власні дослідження, можна сказати, що вагітність після лікування безплідності характеризується значною частотою ускладнень вагітності і пологів, порушень стану плода і новонародженого. Важливу роль у виникненні цих ускладнень відіграють зміни вмісту гормонів фето-плацентарного комплексу, статевих та наднирників; інфекції, імунологічні порушення та обміну речовин.

Вивчено, що в популяції гіпертензивні розлади у жінок різних вікових груп під час вагітності зустрічаються з частотою до 10,0 %, частота прееклампсії складає 3,0–5,0 %, тоді як у вагітних з безплідністю в анамнезі ці показники збільшуються.

Поширення іншого акушерського ускладення – гестаційного діабету в США досягає 4,0 %, а в країнах Європи – до 14,0 % вагітних. У жінок з безплідністю в анамнезі частота гестаційного діабета значно вища, особливо коли існує ендокринний чинник – СПКЯ. Як відомо, діабет вагітних характеризується зниженням толерантності до глюкози. Ймовірність народити великий плід при виявленні проблемної толерантності зростає у вагітної до 8-18,5 %.

Частота ІЦН в популяції під час вагітності становить від 7,2 до 13,5 %. ІЦН є причиною 15-40 % пізніх мимовільних викиднів і до 30 % передчасних пологів. Традиційно фактори ризику виникнення ІЦН ділять на три групи: посттравматичну, її частота сягає 70,0 % серед усіх причин ІЦН, функціональну (30,0 % випадків) і вроджену (~ 1%).

За нашими даними, основними гестаційними ускладненнями у вагітних, які мали поєднану трубно-перитонеальну з ендокринною безплідність в анамнезі, є: невиношування, гіпертензивні та метаболічні розлади. До 30 % жінок, із поєднаною безплідністю в анамнезі, ендокринний чинник якої був

пов'язаний із ГА, під час вагітності мали функціональну ІЦН, що була причиною пізніх викиднів або передчасних пологів; гестаційний діабет та гестаційну гіпертензію, або прееклампсію.

Адекватне вирішення задач профілактики різних акушерських ускладнень стало можливим шляхом розробки методів прогнозування із застосуванням в клініках комп'ютерних технологій. В результаті першого етапу роботи нами була створена автоматизована база даних (в Exel) – формалізовані історії пологів, які включали історії пологів жінок, із різними видами безплідності в анамнезі. Прогнозування здійснювалось із використанням різної кількості найбільш інформативних ознак.

Метою нашої роботи було розробити достовірний механізм прогнозування передчасних пологів, розвитку ІЦН, гестаційної гіпертензії та гестаційного діабету у вагітних із поєднаною безплідністю в анамнезі.

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).

До складу навчальної вибірки було включено 483 історії хвороби, контрольної – 89. Основні групи дослідження були наступні: 1 група – 155 вагітних, які мали в анамнезі ендокринну безплідність, 2 група – 245 вагітних, які мали в анамнезі безплідність трубно-перитонеального ґенезу, 3 група – 83 вагітних, які мали в анамнезі поєднану безплідність: трубно-перитонеального ґенезу з ендокринним, контрольна група 4 – 89 здорових вагітних, які не мали безплідності в анамнезі.

Для розроблення механізму прогнозування основних гестаційних ускладнень: гіпертензивних та метаболічних розладів, невиношування вагітності була вибрана група самої тяжкої категорії вагітних (група 3) 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.

Для прогнозування акушерських ускладнень обраний нами логістичний регресійний аналіз дозволяє будувати статистичну модель для прогнозування ймовірності настання події також і за даними з бінарним відгуком.

Логістична регресія 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.

Логістичний регресійний аналіз дозволяє будувати статистичну модель для прогнозування ймовірності настання події за наявними даними (наприклад, факторів ризику). Для цього вводиться так звана залежна змінна, що приймає лише одне з двох значень (бінарна змінна), і безліч незалежних змінних (предиктори або регресори) – які мають кількісний характер, на основі значень яких потрібно обчислити ймовірність прийняття того чи іншого значення залежною змінною.

В якості критерію оцінки значущості коефіцієнтів регресії (бета-коефіцієнтів) ми традиційно використовували статистику Вальда (якщо рівень значущості статистики Вальда менший за 0,05, то аналізований предиктор є значущім, та може використовуватися для побудови рівняння моделі.

Якість отриманої моделі ми оцінювали за допомогою Відношення незгоди (відношення шансів). Цей параметр обчислюється як відношення добутку значень правильно розкласифікованих спостережень до добутку значень невірно розкласифікованих спостережень.

Нами до розгляду приймалися лише ті моделі, які мали високий коефіцієнт Відношення незгоди, та значущі показники достовірності.

У загальному випадку логістичну регресію можна подати у вигляді одношарової нейронної мережі з функцією активації сигмоїдальної, ваги якої є коефіцієнти логістичної регресії, а вага поляризації - константа регресійного рівняння.

В результаті логіт-регресійного аналізу виходить модель (оцінка регресійних коефіцієнтів), яку використовують для оцінки ймовірності результату аналізованої події.

В якості критерію оцінки значущості коефіцієнтів регресії (бета-коефіцієнтів) використовується статистика Вальда. Якщо рівень значущості статистики Вальда менше 0,05, цей аналізований предиктор є значущим для аналізу моделі.

Оцінити якість збудованої моделі можна, якщо оцінити параметр Відношення незгоди. Якість передбачуваної моделі характеризується величиною Відношення незгоди. Відношення незгоди (відношення шансів) обчислюється як відношення добутку чисел правильно розкласифікованих спостережень до добутку чисел невірно розкласифікованих спостережень.

Відношення незгоди більше 1 показує, що побудована класифікація краще, ніж, якби ми просто провели класифікацію навмання.

При використанні логістичної регресійної моделі можна доповнювати дослідження іншими методами, наприклад, деревами класифікації.

Ми розробили значущі моделі прогнозування основних гетаційних ускладнень: гіпертензивних та метаболічних розладів, невиношування вагітності (ІЦН, передчасні пологи) тільки у самої тяжкої категорії вагітних (3-я група), які мали в анамнезі поєднану безплідність: трубно- перитонеального ґенезу з ендокринним.

Для прогнозування ми дослідили залежності **передчасних пологів** у вагітних із поєднаною безплідністю в анамнезі від певних факторів ризику. Була отримана прогностична модель (значущість моделі p=0,019938; відсоток правильно знайдених відповідей: 73,43 %). В результаті була створена формула для прогнозування:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(1{,}23 - 0{,}03 * \text{вік} - 0{,}04 * \text{ІМТ} - 0{,}89 * 17_{\text{ОП}} + 0{,}02 * \text{ДГТ} + 0{,}40 * \text{ТТГ} - 0{,}88 * \text{Тестестерон} + 0{,}12 * \text{ІВТ} - 0{,}03 * \text{Кортизол} - 1{,}61 * \text{ТШМК})}}$$

Із збільшенням віку та при наявності тупого шийково-маткового кута на УЗ цервікометрії ризик передчасних пологів різко збільшувався. При збільшенні ІМТ, при рості 17-ОП , загального тестостерону, кортизолу ризик передчасних пологів теж збільшувався. При зміні ДГТ та ТТГ значного збільшення ризику передчасних пологів не було. При рості ІВТ ризик передчасних пологів, навпаки, зменшувався.

Далі було досліджено 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), кортизолу 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.

Нами також було складено модель бінарної логістичної регресії для **прогнозування гестаційної гіпертензії** (значущість моделі p=0,00322; відсоток правильно знайдених відповідей: 82,61 %). Отримана формула моделі.

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(21{,}22-0{,}27*\text{Вік}-0{,}53*\text{ІМТ}+0{,}46*17_\text{ОП}+0{,}77*\text{ТТГ}-0{,}52*\text{Тестестерон}+0{,}01*\text{ІВТ}-0{,}02*\text{Кортизол}+0{,}03*\text{Гемогл}-1{,}04*\text{ТШМК})}}$$

Із збільшенням показників віку та ІМТ ризик гестаційної гіпертензії різко збільшувався. При збільшенні 17-ОП, загального тестостерону, кортизолу ризик гестаційної гіпертензії теж збільшувався, але вплив цих показників був значно меншим. При зміні ТТГ, ІВТ значного збільшення ризику гестаційної гіпертензії не було. Наявність анемії та тупого шийково-маткового кута на УЗД на ризик гестаційної гіпертензії не впливали.

Пояснюється це тим, що 17-гідроксипрогестерон є попередником кортизолу і використовується організмом для його виробництва. Кортизол виробляється наднирниками і він бере участь у розщепленні білків, глюкози і жирів, у підтримці нормального кров'яного тиску і регулюванні активності

імунної системи. Відповідно при збільшенні в організмі цієї категорії вагітних 17-ОП, кортизолу ризик розвитку гестаційної гіпертензії теж збільшується.

Нами було складено модель бінарної логістичної регресії для **прогнозування гестаційного діабету** у вагітних із поєднаною безплідністю в анамнезі (значущість моделі p=0,00004; відсоток правильно знайдених відповідей: 80,43 %). Отримана формула моделі.

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-14{,}21+0{,}3*\text{Вік}+0{,}14*\text{ІМТ}+0{,}31*17_\text{ОП}+1{,}37*\text{ТТГ}+0{,}89*\text{Тестестерон}-0{,}15*\text{ІВТ}-0{,}05*\text{Кортизол}+5{,}54*\text{ГТТ})}}$$

Із збільшенням віку, ІМТ та наявності підвищеного ГТТ ризик гестаційного діабету різко збільшувався. При збільшенні 17-ОП, загального тестостерону, кортизолу, ТТГ ризик гестаційного діабету теж збільшувався. При рості ІВТ навпаки ризик гестаційного діабету (ГД) зменшувався.

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, кортизол, ГТТ, шийково-матковий кут), що дозволяє удосконалити тактику ведення цих вагітних.

Список публікацій у періодичних фахових виданнях, затверджених ДАК України, у яких надрукований зміст розділу:

1) 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.

РОЗДІЛ 11
КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРЕГРАВІДАРНОЇ ПІДГОТОВКИ ТА МЕДИКО-ОГРАНІЗАЦІЙНОГО АЛГОРИТМУ ВЕДЕННЯ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК, ЯКІ МАЛИ БЕЗПЛІДНІСТЬ В АНАМНЕЗІ

11.1. Терапевтичні можливості прегравідарної підготовки у жінок з поєднаною безплідністю в анамнезі

Ми удосконалили схему прегарвідарної підготовки пацієнток, які мали поєднання ендокринного з трубно- перитонеальним чинників безплідності. Нами призначались курси прегравідарної підготовки 102 жінкам віком від 23 до 40 років, які мали поєднану безплідність. Тобто в обох групах були пацієнтки, які мали поєднання гормонального (СПКЯ та ГП) та трубно-перитонеального факторів безплідності перед цією вагітністю. Як відомо, причиною безплідності ендокринного генезу найчастіше був СПКЯ сам або з гіперпролактинемією (ГП). СПКЯ у 75 % супроводжувався метаболічним синдромом, ожирінням, інсулінорезистентністю [110].

Пацієнтки були розприділені на дві групи в залежності від того, яку схему прегравідароної підготовки вони отримували:

Група порівняння – 52 жінки з поєднаною безплідністю, які отримували для прегравідарної підготовки базову прегравідарну підготовку.

Основна група – 50 пацієнток з поєднаною безплідністю, які отримували для підготовки до вагітності – розроблену нами схему у поєднанні з дієтою. Курс прегравідарної підготовки в обох групах пацієнток з поєднаною безплідністю склав три місяці.

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

Стандартна базова 3-місячна прегравідарна підготовка включала в себе:

1) дідрогестерон 10 мг – 2 рази на день з 16 по 27 дні циклу, 2) фолієву кислоту 400мкг на добу щоденно, 3) метформін по 1табл.(500мг) тричі на день після прийому їжі. І рекомендовано було дотримуватись паралельно збалансованої дієти зі зниженою енергетичною цінністю.

Основна група жінок, яка мала поєднану безплідність в анамнезі, отримувала удосконалену нами схему прегравідарної підготовки, а саме:

1) 5-метилтетрагідрофолата – 600мкг- 1раз на добу до щоденно, 2) йодид калію по 200 мкг щоденно 1 раз на добу, 3) вітамін D3 – 100 мкг (4000 МО) -1 раз на добу щоденно, 4) дідрогестерон 10 мг – 2 рази на день з 16 по 27 дні циклу, 5) комплекс із: міо-інозитолу – 500мг, D-хіро-інозитолу – 12,5мг застосовували по 4 капсули на добу (2 вранці і 2 ввечері). І також рекомендовано було дотримуватись паралельно збалансованої дієти зі зниженою енергетичною цінністю.

1) Ми призначали жінкам із поєднаною безплідністю 5-метилтетрагідрофолат (5-МТГФ) – сучасну активну форму фолієвої кислоти. Згідно результатів наших досліджень, ця категорія пацієнток має великий відсоток вроджених тромбофілій високого ризику та генетичних порушень фолатного циклу. Так гетерозиготи мутантного гена MTHFR 677 зустрічались у 66,7 % вагітних, які мали поєднану безплідність в анамнезі. 5-МТГФ сприяє нормалізації фолатного обміну, репродуктивної функції у жінок. Ця форма відрізняється 100 % біодоступністю незалежно від наявності мутації гена MTHRR (поліморфізм С677Т), із-за якої засвоювання фолатів із їжі неможливо.

2) Ми враховували те, що у 30 % наших пацієнток з СПКЯ та ГП зустрічається гіпотиреоз, а маніфестний гіпотиреоз не тільки знижує фертильність жінки, але й негативно впливає на перебіг вагітності та здоров’я плода. Для профілактики гіпотиреозу жінкам, які планують вагітність, ми рекомендувати прийом препаратів йоду по 150-200 мкг щоденно не менше, ніж за 3 місяці.

Не слід призначати препарати йоду при гіпотиреозі, причиною якого є аутоімунний тиреоїдит. У такому разі необхідно використовувати препарати

гормонів щитоподібної залози. При ТТГ ≥ 4 мМО/л незалежно від наявності або відсутності антитіл показана терапія левотироксином.

3) Наші дослідження показують, що у вагітних із поєднаною безплідністю в анамнезі, які не приймали вітамін Д під час вагітності, у 40 % була Д-недостатність, а у 60 % жінок був Д- дефіцит. Ми рекомендовали дозу вітаміну D3 для пацієнток з СПКЯ в 2 рази вище, ніж середньо терапевтична, яка склала 4000 МО.

4) Для підтримки другої фази циклу та підготовки ендометрію до імплантації обов'язковим є призначення препаратів прогестерону.

5) Наші дослідження показали, що 33,3% вагітних із поєднаною безплідністю в анамнезі мали гестаційний діабет, тому ми додали пацієнткам 2 групи у схему перегравідарної підготовки ще інозитоли для того, щоб профілактувати у них такі гестаційні ускладення: гестаційний діабет і фетальна макросомія .

6) Жінкам обом груп, які мали поєднану безплідність в анамнезі на етапі прегравідарної підготовки, проводили санацію сечовивідних шляхів і/або інших вогнищ хронічної інфекції (антибактеріальна терапія, фітотерапія тощо).

Далі протягом вагітності у вагітних обох груп оцінювали частоту виявлення гестаційного діабету, фетальної макросомії та частоту загрози раннього та пізнього викиднів.

Аналізуючи дані метаболічних гестаційних ускладнень у жінок з поєднаною безплідністю в анамнезі по групах, бачимо, що пацієнтки які отримували удосконалену нами схему з інозитолами (основна група) у порівнянні з жінками, які приймали стандартний терапевтичний комплекс з метформіном (група порівняння), мали кращі показники.

Так, частота ГД в групі порівняння була на третину більша 16(30,8 %), ніж в основній групі 10(20,0 %), ($p<0,05$)(табл.10.1).

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

Таблиця 11.1

Метаболічні гестаційні ускладнення у вагітних з поєднаною безплідністю в анамнезі по групах, абс.ч. (%)

Групи	Кількість вагітних, n=102	Гестаційний діабет	Фетальна макросомія
Порівння	52	16(30,8)	10 (19,2)
Основна	50	10 (20,0) *	5(10,0) *

Примітка. * – Різниця достовірна відносно показників групи порівняння, $p<0,05$

Отже, застосування інозитолів у схемі прегравідарної підготовки дає кращий клінічний ефект для профілактики метаболічних гестаційних ускладнень, ніж призначення стандартних схем.

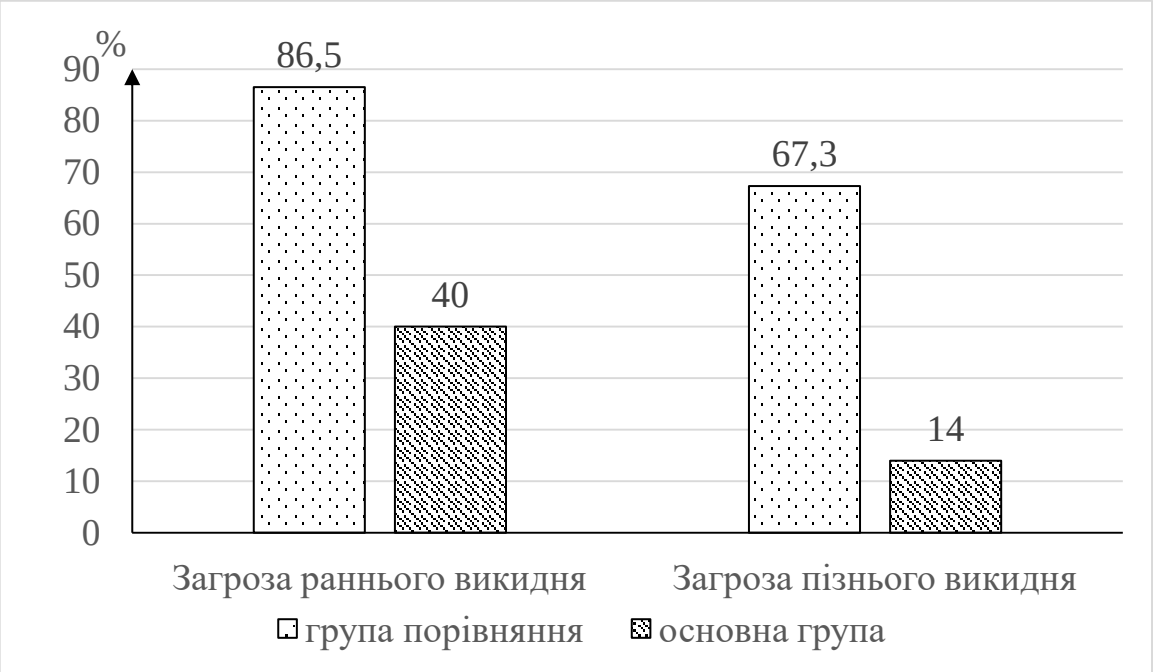


Рисунок 11.1 – Гестаційні ускладнення, пов’язані із невиношуванням у першій половині вагітності, у жінок з поєднаною безплідністю в анамнезі по групах

Оцінюючи дані з невиношування в першій половині вагітності у жінок з поєднаною безплідністю в анамнезі по групах, бачимо, що пацієнтки які отримували удосконалену нами схему з інозитолами (основна група) у порівнянні з жінками, які приймали стандартний терапевтичний комплекс з метформіном (група порівняння), мали кращі показники. Це пояснюється індивідуальним ретельним підходом до кожної ланки удосконаленої прегравідарної підготовки у жінок поєднаною безплідністю.

Слід відмітити, що з настання вагітності (з позитивного сечового тесту) жінки обох груп відновлювали прийом дідрогестерону 10 мг у профілактичній дозі 2 рази на день до 24 тижні вагітності.

Отже, загроза раннього викидня у основній групі була значно меншою 20(40,0 %), ніж у групі порівняння 45(86,5 %), ($p<0,05$) (рис. 10.1). І частота загрози пізнього викидня зустрічалась у жінок основної групи майже вдвічі менше 7(14,0 %), ніж в групі порівняння 35(67,3 %), ($p<0,05$). Зменшення частоти загрози раннього та пізнього викиднів у пацієнток основної групи, можна пояснити, як застосуванням удосконаленої схеми прегравідарної підготовки, так і подальшим призначенням розробленої нами схеми індивідуальної підтримки вагітності у цих жінок.

Таким чином, все це дає можливість профілактувати гестаційні ускладнення по невиношуванню у жінок із поєднаною безплідністю при багатофакторному підході до комплексної терапії прегравідарної підготовки.

Застосування удосконаленої схеми прегравідарної підготовки дозволило позитивно вплинути на перебіг вагітності у жінок із поєднаною безплідністю в анамнезі. Так, частота гестаційного діабету у вагітних основної групи була на третину менша 10(20,0 %), ніж в групі порівняння 16(30,8 %), яка були на стандартній схемі прегравідарної підготовки,($p<0,05$). Фетальна макросомія зустрічалась у жінок основної групи вдвічі рідше 5(10,0 %) проти 10(19,2 %), ($p<0,05$).

Загроза раннього викидня у жінок основної групи фіксувалась значно менше 20(40,0 %), ніж у жінок групи порівняння 45(86,5 %), а загроза пізнього

викидня була у жінок основної групи майже вдвічі рідше 7(14,0 %), ніж у групі порівняння 35(67,3 %), ($p<0,05$).

11.2. Обгрунтування принципів профілактики та лікування основних гестаційних ускладнень у жінок, які мали поєднану безплідність в анамнезі

Наші дослідження показали, що перебіг вагітності у жінок з безплідністю різного ґенезу 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 та стан новонароджених у цих жінок в анамнезі супроводжується високою частотою передчасного виливу навколоплідних вод, слабкістю пологової діяльності, високою частотою оперативного розродження, народженням дітей з малою вагою, післяпологовими ускладненнями, які залежали не тільки від чинника безплідності, а і від методу запліднення.

Тому, жінки після лікування поєднаної безплідності мають бути віднесені до групи високого ризику, щодо: загрози переривання вагітності у I та II триместрі, ІЦН, ПРПО, передчасних пологів, гіпертензивних розладів та гестаційного діабету.

1) Найчастіше серед екстрагенітальних захворювань, на які страждали вагітні з безплідністю поєднаного ґенезу в анамнезі, зустрічались: гіпертензивні розлади, метаболічний синдром, варикозна хвороба нижніх кінцівок, ожиріння, анемія, хронічні захворювання органів сечової системи, дифузний зоб та вегетативна соматоформна дисфункція, патологія молочних залоз. Тому для ведення цих жінок має бути створена мультидисциплінарна бригада спеціалістів із: акушера-гінеколога, терапевта, ендокринолога, мамолога, невропатолога, психолога і тощо.

2) У жінок з безплідністю поєднаного ґенезу, особливо при самостійному заплідненні, темпи зростання естрадіолу значно випереджали ріст рівня

прогестерону. Тому ці вагітні потребують тривалої прогестеронової підтримки. Дози препаратів прогестерону та тривалість прийому визначаються індивідуально.

3) За нашими даними, вагітність після лікування безплідності перебігає на фоні персистенції одночасно кількох патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів. Оскільки порушення нормального мікробіоценозу приводить до інфекційно-запальних захворювань генітального тракту і, відповідно, до ускладнень вагітності і пологів, інфікуванню новонароджених, необхідний постійний моніторинг наявності інфекційного процесу і проведення патогенетичного лікування.

Вивчаючи спектр інфекцій TORCH-комплексу у жінок з поєднаною безплідністю в анамнезі, бачимо більш значне їх поширення у цих вагітних, причому виявлені збудники були, в основному, в асоціаціях. Тому контроль збудників TORCH-групи у цієї категорії вагітних проводити доцільно.

Складні імунологічні зміни під час вагітності у жінок з поєднаною безплідністю в анамнезі свідчать про необхідність ретельного контролю Т-клітин (CD3+CD4+) і експресії NK(CD56+).

4) Протягом вагітності у жінок з безплідністю в анамнезі має місце зростання недостатності та дефіциту вітаміну Д. Найвищі показники спостерігались у вагітних з ендокринною та поєднаною безплідністю в анамнезі, що обумовило обов’язкове призначення цього вітаміну протягом вагітності.

5) У 10(14,3 %) та у 6(10,0 %) вагітних з ендокринною та поєднаною безплідністю в анамнезі вже в I триместрі рівень глюкози перевищував 5,6 ммоль/л; а в III триместрі цей показник у них дорівнював 18(25,7 %) та 20(33,3 %), ($p<0,05$). Все це спричиняє необхідність комплексного спостереження за метаболічними порушеннями у цих вагітних, і крім глюкозо-толерантного тесту, рекомендувати визначення глікованого Hb один раз у триместр.

6) Отримані результати свідчать, що патологічні мутації генів Factor 2 Prothrombin зустрічаються нечасто і виявляються у вагітних, які мали ендокринну безплідність в анамнезі. Патологічні мутації гену Factor 5 проявляються частіше і притаманні вагітним, які мали трубно-перитонеальну і поєднану безплідність в анамнезі. Найчастіше всього у вагітних, які мали історію безплідності, зустрічаються патологічні мутації генів фолатного циклу.

Тому є актуальним своєчасне проведення молекулярно-генетичного обстеження жінок з безплідністю в анамнезі. Рекомендовано призначити жінкам із поєднаною безплідністю 5-метилтетрагідрофолат (5-МТГФ) – сучасну активну форму фолієвої кислоти. Ця форма відрізняється 100 % біодоступністю незалежно від наявності мутації гена MTHRR (поліморфізм C677T), із-за якої засвоювання фолатів із їжі неможливо.

7) На підставі проведеного морфологічного, морфометричного та імуногістохімічного аналізу плацент роділь із безплідністю в анамнезі виявлено характерні особливості розвитку плацентарної дисфункції. Остання є, як відомо, основною причиною антенатальних порушень розвитку та дистресу плода. Періоди плацентації і органогенезу є найбільш відповідальними в розвитку вагітності. Плацента повинна забезпечити розділення потоків материнської і плодової крові, створити імунологічну несприйнятливість, забезпечити синтез гормонів і інші метаболічні потреби плода, від надійності цього етапу залежить весь перебіг вагітності. Тому, всім жінкам ми рекомендували донатори оксиду азоту, як профілактику розвитку плацентарної дисфункції.

8) Проведене нами дослідження виявило підвищений рівень – 9(22,5 %), ($p<0,05$), передракової патології шийки матки у вагітних з поєднаною безплідністю в анамнезі, яке пояснюється наявністю ВПЛ та інших статевих інфекцій, а також тим, що із віком ймовірність самоелімінації ВПЛ знижується. Тому доцільне проведення щотриместра цитологічного дослідження і кольпоскопічного огляду цим вагітним.

9) У І половині вагітності на УЗ цервікометрії 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.

11) Вагітні, які мали безплідність в анамнезі, становлять групу з високим рівнем тривожності та помітно нестабільним психоемоційним станом. Найбільш високі рівні психоемоційних розладів спостерігались у жінок з поєднаною безплідністю в анамнезі.

Комплексне тестування психоемоційного стану є невід'ємною складовою у стандартній схемі спостереження в жіночій консультації. Вагітні із безплідністю в анамнезі 100 % потребують постійної психоемоційної стабілізації, часом – допомоги спеціаліста (психолога, психотерапевта).

12) У жінок, які завагітніли після тривалого лікування безплідності в анамнезі, відмічалося суттєве погіршення показників якості життя та здоров'я порівняно зі здоровими жінками. Це пояснюється високою частотою розвитку акушерських ускладнень вагітності, що потребували тривалого амбулаторного та стаціонарного лікування, з обмеженням звичного режиму життя.

Визначення показників якості життя у жінок із безплідністю в анамнезі є невід'ємною складовою нагляду в період виношування вагітності, що дає змогу адекватно оцінювати і своєчасно корегувати фізичну, соціальну і психоемоційну функції в інтересах матері та плода за допомогою відповідного фахівця.

11.3. Результати застосування удосконаленого терапевтичного комплексу у вагітних, які мали поєднану безплідність в анамнезі

Пацієнтки були розподілені на групи, в залежності від призначеної схеми лікування: група порівняння – 52 вагітні із поєднаною безплідністю в анамнезі, які отримували з позитивного сечового тесту на вагітність базову терапію (дідрогестерон по 10 мг 2 рази на день до 12 тижнів, фолієва кислота 400мкг на добу до 14 тижнів вагітності).

Основна група – 50 вагітних із поєднаною безплідністю, які отримували удосконалену нами схему (5-метилтетрагидрофолат-600мг, йод-200 мкг, мікронізований прогестерон 200 мг, кардіоаспірин у дозі 150 мг, кальцій з вітаміном D3, омега 3, 6, 9 поліненасичені жирні кислоти – 1000 мг, магній з вітаміном B_6).

Обидві групи були співставні за віком, наявністю поєднаної безплідності в анамнезі. При розподілу використовувався принцип рандомізації.

Оцінюючи дію різних лікувально-профілактичних комплексів, 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 терапію під час вагітності у порівнянні з пацієнтками групи порівняння, які вживали традиційний лікувальний комплекс. Так загроза раннього викидня відмічалась тільки у 20(40,0 %) вагітних основної групи проти 45(86,5 %) жінок групи порівняння, ($p<0,05$). Загроза пізнього викидня була у 7(14,0 %) вагітних основної групи проти 35(67,3 %) жінок групи порівняння, ($p<0,05$). А загроза передчасних пологів зустрічалась у 5(10,0 %) вагітних основної групи порівняно з 30(57,7 %) жінками групи порівняння, ($p<0,05$) (табл.11.2).

Таблиця 11.2

Частота загрози переривання вагітності у жінок, в залежності від схеми лікування, абс.ч. (%)

Група	Кількість вагітних, n=102	Триместр		
		I (загроза ран. викидня)	II (загроза пізн. викидня)	III (загроза передч. пологів)
Порівняння	52	45 (86,5)	35(67,3)	30(57,7)
Основна	50	20 (40) *	7(14) *	5(10) *

Примітка. * – Різниця достовірна відносно показників групи порівняння , $p<0,05$

Гестаційних ускладнень у II триместрі у пацієнток основної групи було менше. Так, багатоводдя виявлялось майже в 2,5 рази рідше у пацієнток основної групи 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, ($p<0,05$) (табл. 11.3).

Таблиця 11.3

Гестаційні ускладнення II триместру, у вагітних, які мали поєднану безплідність в анамнезі, абс.ч. (%)

Гестаційні ускладнення	Група вагітних	
	порівняння, (n=52)	основна, (n=50)
Багатоводдя	6 (11,5)	2 (4)*
Маловоддя	4(7,7)	1(2)
ІЦН	11(21,2)	4(8) *
Аномалії прикріплення плаценти	8(15,4)	3 (6) *
Передчасне дозрівання плаценти	9 (17,3)	3 (6) *
Анемія	10(19,2)	6 (12)
Гестаційний діабет	16(30,8)	10 (20)*
Загострення хронічного пієлонефриту	4(7,7)	2 (4)
Вагініт	12(23,1)	3 (6) *

Примітка. * – відмінність достовірна відносно групи порівняння

Гестаційна анемія була виявлена у 6(12%) жінок основної групи та у 10(19,2 %) групи порівняння, (p<0,05). Гестаційний діабет, також зустрічався менше в основній групі (табл. 11.3).

У жінок основної групи менше зустрічалось загострення хронічного пієлонефриту та вагініту (див.табл. 11.3).

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) (рис.11.2).

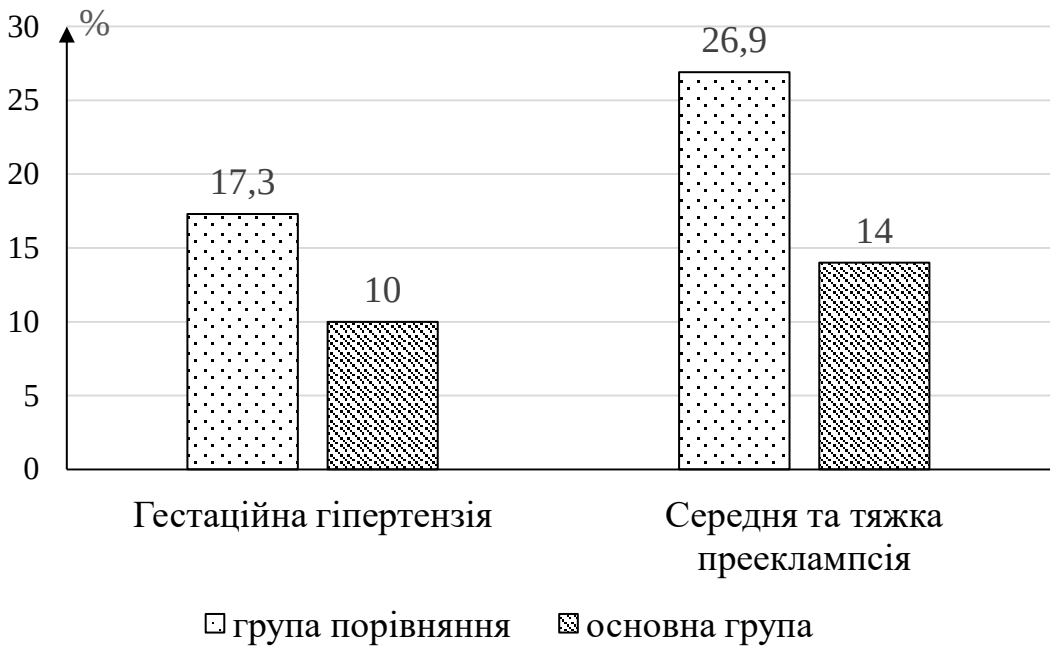


Рисунок 11.2 – Частота гіпертензивних розладів у вагітних, які приймали дві схеми лікування, %

За нашими даними вагітні які мали тривалу історію безплідності, відрізняються високим рівнем тривожності. Такі зміни також обумовлені і впливом гормонів стресу. Тому в нашу удосконалену схему ми обов’язково включили седативні препарати, що містять магній.

Ми проконтролювали рівень стресового гормону кортизолу в III триместрі у вагітних, які мали поєднану вагітність в анамнезі.

Так, вагітні групи порівняння 40(76,92 %) мали майже в 4 рази більше підвищений рівень кортизолу в кінці вагітності, ніж жінки основної групи 10(20 %), (p<0,05) (табл. 11.4).

Таблиця 11.4

Рівень кортизолу у вагітних з поєднаною безплідністю в анамнезі у III-му триместрі, n (%)

Група	Кількість вагітних, n=102	Кортизол, мкг/дл	
		19,43- 32,4	>32,4
Порівняння	52	12(23,08)	40 (76,92)
Основна	50	40 (80) *	10(20) *

Примітка. * – Різниця достовірна відносно показників групи порівняння, p<0,05

Доведено, що дефіцит вітаміну Д підвищує ризик виникнення системних інфекцій та погіршує імунну відповідь організму. А дефіцит вітаміну Д особливо часто відзначається у жінок, у яких СПКЯ поєднується з ожирінням. У більшої частини наших вагітних в анамнезі був СПКЯ у поєднанні із трубно-перитонеальним фактором, тому ми обов’язково включили у свою схему вітамін Д, що позитивно вплинув на цей показник.

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) (табл. 11.5).

Таблиця 11.5

Дані вимірювання 25-гідроксивітаміну Д у жінок з поєднаною безплідністю в анамнезі по групам в III триместрі, абс.ч. (%)

Група	Кількість вагітних, n=102	25-гідроксивітамін Д		
		Норма > 75нмоль/л	Недостатність 50 - 75 нмоль/л	Дефіцит <50 нмоль/л
Порівняння	52	1 (1,9)	7 (13,5)	44(84,6)
Основна	50	45 (90,0) *	5(10,0)	-

Примітка. * – Різниця достовірна відносно показників групи порівняння, $p<0,05$.

Все це доводить необхідність постійно контролювати рівень вітаміну Д під час вагітності та призначати відповідне лікування.

Всі порушення функціонального стану плода у теперішній час позначають терміном „дистрес плода”. А одним із важливих критеріїв оцінки стану плода є визначення його біофізичного профілю.

Ми визначали БПП у вагітних обох груп, які мали поєднану безплідність в анамнезі.

Так, задовільний стан плода (при оцінці 7-10 балів) був 35(67,4 %) вагітних групи порівняння і у 45(90,0 %) вагітних основної групи, ($p<0,05$). Сумнівний результат БПП (при оцінці в 5-6 балів) мали 15(28,8 %) вагітних групи порівняння і 45(10,0 %) вагітних основної групи,($p<0,05$) (рис. 11.3).

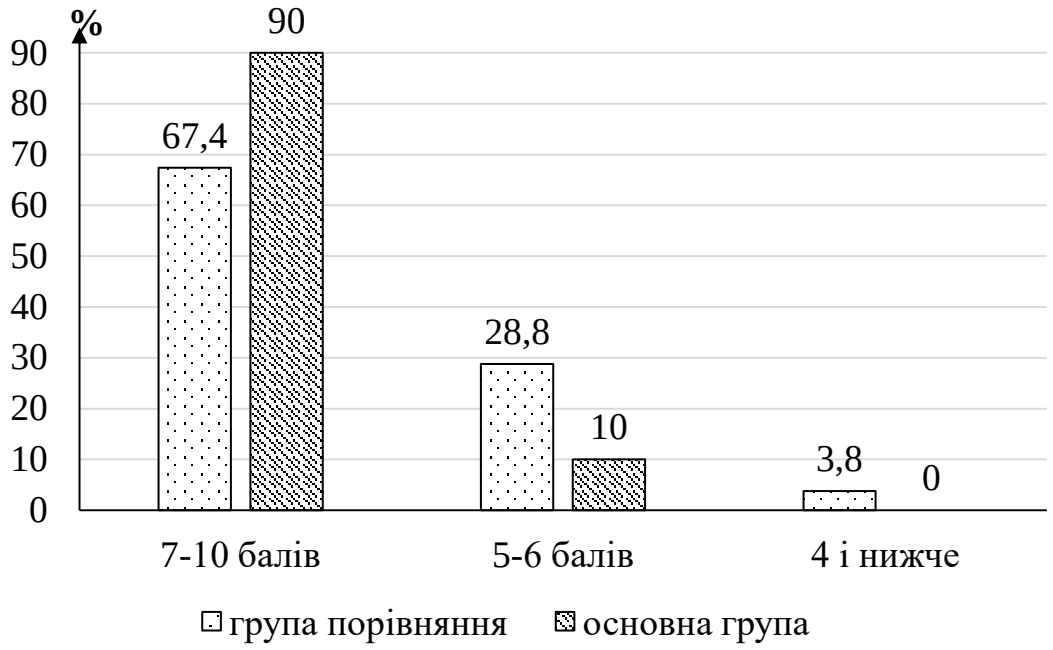


Рисунок 11.3 – Біофізичний профіль плода у вагітних, які мали поєднану безплідність в анамнезі, %

Також важливим методом діагностики стану плода є кардіотокографія, яким ми широко користувались у вагітних з поєднаною безплідністю в анамнезі.

Ми користувались автоматизованою програмою за критеріями Доуз-Редмана, яка широко застосовується у всіх провідних клініках світу, визнана найбільш надійною, інформативною і рекомендована Всесвітньою асоціацією акушерів-гінекологів (FIGO) в акушерську практику.

Особливу увагу слід звертати на показник STV (short-term variation). Це математичний показник, який розраховується тільки при комп’ютерній обробці КТГ. STV є надійним параметром КТГ, який дозволяє з високою ймовірністю прогнозувати неблагоприємні результати вагітності.

В нормі STV повинен складати більше 4 мілісекунд (мс), показники 3,5 – свідчать про початкові ознаки внутрішньоутробного страждання; від 3,0 до 3,49 – виражені порушення, від 2,5 до 2,99 – вказує на тяжкий стан дитини, і менше 2,5 – загроза життю дитини.

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) (табл. 11.6).

Таблиця 11.6

STV- критерій в КТГ плода за Доуз-Редманом у вагітних, які мали поєднану безплідність в анамнезі, абс.ч (%)

Група	STV- критерій, в мілісекундах				
	4 і більше	3,5 - 4	3,0-3,49	2,99-2,5	2,5 і менше
Порівняння	35 (67,3)	10 (19,3)	5(9,6)	1(1,9)	1(1,9)
Основна	46(92,0)*	3(6,0)*	1(2,0)	-	-

Примітка. * – Різниця достовірна відносно показників групи порівняння, p<0,05.

Таким чином, удосконалений лікувально- профілактичний комплекс позитивно вплинув на стан плода.

Оцінюючи перебіг пологів у вагітних, які мали поєднану безплідність анамнезі, бачимо, що вагітні групи порівняння частіше мали ускладнення. Так, передчасний розрив плодових оболонок у вагітних групи порівняння 10(19,2 %) зустрічався частіше, чим у вагітних основної групи 3(6,0%), (p<0,05). Аномалії пологової діяльності у жінок групи порівняння зустрічались у 7(13,5 %), а у вагітних основної групи 2(4,0 %), (p<0,05). Відмічалась тенденція до зменшення частоти: гострого дистреса плода в пологах, передчасного відшарування нормально розташованої плаценти, кровотечі в III періоді пологів (табл. 11.7).

Таблиця 11.7

Особливості перебігу пологів у вагітних, які мали поєднану безплідність в анамнезі, абс.ч. (%)

Перебіг пологів	Група жінок	
	Порівняння	Основна
Передчасний розрив плодових оболонок	10 (19,2)	3 (6)*
Аномалії пологової діяльності	7 (13,5)	2 (4)*
Гострий дистрес плода в пологах	8 (15,4)	5 (10)
Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти	4 (7,7)	1(2)
Дефект посліду	3 (5,7)	1 (2,0)
Щільне прикріплення плаценти	1 (1,9)	–
Кровотеча в ІІІ періоді пологів та ранньому післяпологовому періоді	4 (7,7)	2 (4)
Розриви м’яких тканин пологових шляхів	8 (15,4)	5 (10)

Примітка. * – відмінність достовірна відносно групи порівняння, $p<0,05$;

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 (табл. 11.8).

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 9(17,3 %) малюків у матерів групи порівняння і 3(6,0 %) дітей у матерів основної групи, ($p<0,05$) (табл. 11.9).

Таблиця 11.8

Стан новонароджених за шкалою Апгар у матерів, які мали поєднану безплідність в анамнезі та отримували різні схеми лікування, абс.ч (%)

Група	Оцінка в балах		
	9-10	7-8	6 і менше
Порівняння	8 (15,4)	39 (75,0)	3(5,8)
Основна	30 (60,0)*	20 (40,0)*	1(2,0)

Примітка. * – відмінність достовірна відносно групи порівняння, p<0,05.

Макросомія частіше зустрічається у вагітних із метаболічними порушеннями. Так, великі плоди – 4001 г і більше зустрічались – у 10(19,2 %) жінок групи порівняння і у 5(10,0 %) роділь основної групи (табл. 11.9).

Таблиця 11.9

Вага новонароджених у матерів, які мали поєднану безплідність в анамнезі та отримували різний лікувально-профілактичний комплекс, абс.ч. (%)

Вага, г	Група	
	Порівняння	Основна
До 2500	9 (17,3)	3 (6,0)*
2501-4000	33 (63,5)	42 (84,0)*
4001 і більше	10(19,2)	5 (10,0)*

Примітка. * – відмінність достовірна відносно групи порівняння, p<0,05

Різні патологічні стани у новонароджених більше зустрічались матері яких належали до групи порівняння. Так, недоношеність зустрічалась в 2,5 рази частіше – у 10(19,2%) малюків матерів групи порівняння та у 4(8,0%) новонароджених матерів основної групи, p<0,05. Асфіксія діагностувалась у 6(11,5 %) дітей матерів групи порівняння, порівняно з 1(2,0%) малюків основної групи, p<0,05 (табл. 11.10).

Таблиця 11.10

Патологія у новонароджених, матері яких мали поєднану безплідність в анамнезі та отримували різний лікувально-профілактичний комплекс, абс.ч (%)

Патологія	Група	
	Порівняння	Основна
Недоношеність	10 (19,2)	4 (8,0)*
Асфіксія	5(9,6)	1(2,0) *
Затримка росту плода	8 (15,3)	3 (6,0)*
Пологова травма	1(1,9)	–
Порушення мозкового кровообігу	5 (9,6)	1 (2,0)*

Примітка. * – відмінність достовірна відносно групи порівняння, p<0,05.

Затримка росту плода зустрічалась у 2,5 рази частіше – у 8(15,3 %) дітей матерів групи порівняння, проти 3(6,0 %) новонароджених матерів основної групи p<0,05. Порушення мозкового кровообігу у новонароджених групи порівняння виявлялось в 5(9,6 %), та у малюків основної групи – 1(2,0 %), p<0,05 (табл. 11.10).

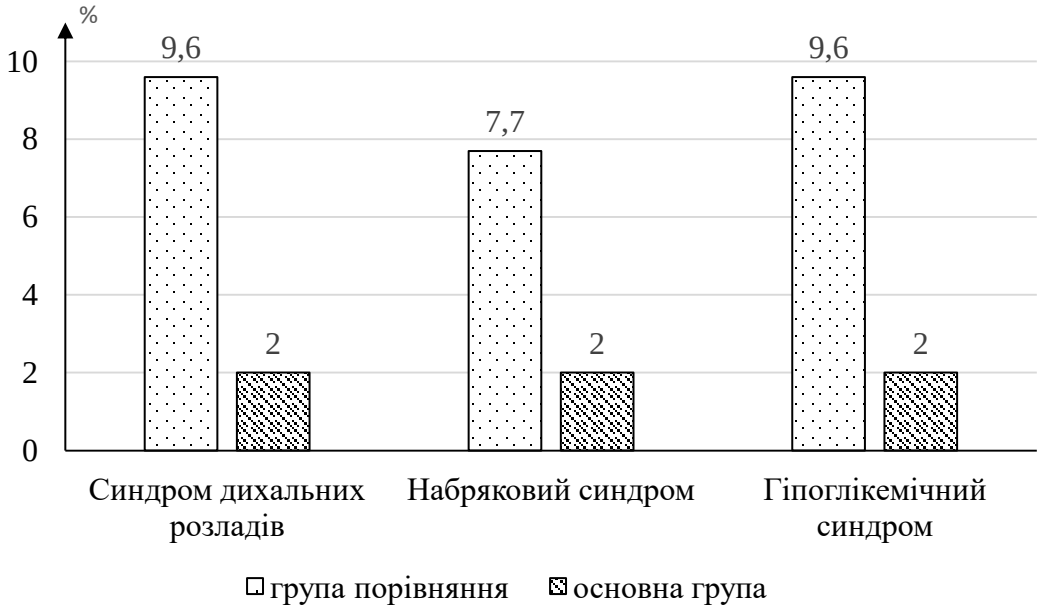


Рисунок 11.4 – Синдроми дезадаптації у новонароджених, матері яких мали поєднану безплідність в анамнезі та отримували різний лікувально-профілактичний комплекс, %.

Синдроми дезадаптації у новонароджених, матері яких входили до групи порівняння зустрічались частіше (рис. 11.4). Синдром дихальних розладів був у 5(9,6 %) малюків матерів групи порівняння та у 1(2,0 %) новонароджених матерів основної групи, $p<0,05$.

Отже, 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.

Список публікацій у періодичних фахових виданнях, затверджених ДАК України, у яких надрукований зміст розділу:

1. 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.

2. Туманова ЛЄ, Коломієць ОВ. Терапевтичні можливості прегравідарної підготовки у жінок з поєднаною безплідністю в анамнезі. Репродуктивне здоров’я жінки. 2022; 2(57):53-58.

3. 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.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вагітні, які мали безплідність в анамнезі, на сьогодні складають значний сегмент в загальній кількості вагітних, і простежується чітка тенденція, щодо їх збільшення.

Зміни ендокринно-метаболічного балансу у жінок із різними видами безплідності 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.

Беручи до уваги, що головними ускладненням перебігу вагітності у жінок із безплідністю є: невиношування, гіпертензивні та метаболічні розлади, ми намагались з'ясувати ті патофізіологічні механізми, які з ранніх етапів гестаційного процесу і до пологів визначають їх характер.

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 безплідністю різного генезу в анамнезі; II етап – клініко- лабораторне власне обстеження 160 вагітних, які мали тривалу історію безплідності різного генезу 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.

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 %) і до 95(95,0 %), ($p<0,05$). В той час, як пацієнтки з ендокринною безплідністю в анамнезі мали поодинокі трубні вагітності.

Цікаво, що 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 гіперпролактиемії 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 %), ($p<0,05$).

Пацієнтки всіх трьох груп мали в анамнезі інфекції, що передаються статевим шляхом, але більше їх було у вагітних, які мали трубно-перитональну і поєднану безплідність в анамнезі – 100(100,0 %), ніж жінки, які мали ендокринну безплідність в анамнезі – (30,0 %), (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 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. Тому всім жінкам, які мали особливо в анамнезі саму ГП або у поєднанні із СПКЯ доцільно проводити скринінгове УЗД під час вагітності.

Враховуючи високу частоту екстрагенітальної патології у вагітних із безплідністю в анамнезі, ми дослідили деякі пов'язані з нею гестаційні ускладнення. Аналізуючи їх бачимо що, 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 %). Наші дані співпали із даними вітчизняних та зарубіжних вчених[] 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, ($p<0,05$).

Аналізуючи перебіг вагітності у жінок з безплідністю різного генезу в анамнезі бачимо, що він супроводжується високою частотою акушерських ускладнень, а саме: загрозливими ранніми та пізніми викиднями, передчасними пологами, передчасним виливом навколоплідних вод, 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.

Частота планового кесаревого розтину досягала – 35(75,0 %)-25(83,3 %), ургентний проводився – у 5(14,3 %)-5(25,0 %) випадків, (p<0,05).

Вагінальні пологи у всіх групах жінок мали певні ускладнення, частина з яких привела до ургентного оперативного розродження.

Додаткова оперативна допомога в пологах і ранньому післяпологовому періоді у жінок також надавалась доволі часто. 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, що мали в анамнезі перенесені генітальні інфекції. 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, що мали в анамнезі ендокринний чинник безплідності, зокрема СПКЯ. Відтак, гіпогалактія була у 6(20,0 %) породіль 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, ($p<0,05$).

Аналіз стану новонароджених у жінок з різними формами безплідності в анамнезі показав, що 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 %), ($p<0,05$). Тому маючи великий відсоток передчасних пологів та народження двієн, майже кожна третя дитина із усіх трьох груп мала масу тіла при народженні менше 2500 гр.

Аналізуючи перебіг пологів та стан новонароджених у жінок з безплідністю різного генезу в анамнезі бачимо, що вони супроводжувались 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.

Проведене дослідження перебігу вагітності та пологів у вагітних із безплідністю в анамнезі привернуло увагу до наявності ряду явних особливостей психоемоційного стану даного контингенту вагітних, що мало значний вплив, як на перебіг вагітності в цілому, так і на пологи та післяпологовий період. Враховуючи те, що кількість пацієнток даної групи має

чітку тенденцію до зростання, дане питання представляє собою певну цікавість та безперечну необхідність.

Аналізуючи 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, ($p<0,05$). Серед вагітних 2 групи виявлено 22(59,5 %) - із високим рівнем тривожності, ($p<0,05$). Серед вагітних 3 групи виявлено 17(68,0 %) вагітних із високим рівнем тривожності, ($p<0,05$). А в контрольній (4 групі) - лише 2(6,7 %) вагітних із високим рівнем тривожності, ($p<0,05$).

1, 2, 3 групи помітно вирізняється високим відсотком за 6 – 8 позиціями – 20(57,1 %) – 22(59,5 %) – 17(68,0 %) проти 2(6,7 %) 4 -ї групи, що свідчить про високий рівень тривожності вагітних, які мали безплідність анамнезі. І 15(42,9 %) жінок 1 та 2 груп і 8(32,0) % вагітних 3 групи відчувають себе впевнено, ($p<0,05$).

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, ($p<0,05$).

Отже ми оцінили, як вагітні із безплідністю в анамнезі, сприймають ризик вагітності та який психоемоційний стан переважає в даних групах жінок. 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.

Вагітні з високим рівнем психосоціального стресу можуть бути віднесені до групи осіб, які потребують отримання психологічної допомоги. З огляду на це вважаємо за доцільне залучати до роботи з вагітними із безплідністю в анамнезі психолога з метою корекції виявлених відхилень.

Комплексне тестування психоемоційного стану повинно стати невід’ємною складовою у стандартній схемі спостереження в жіночій консультації. Доцільне проведення щотриместра.

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, що відображають стан здоров’я в сенсі потенційних ризиків. Ми використали діагностичну методику оцінки якості життя (WHOQOL), а саме короткий опитувальник WHOQOL–BREF(ВООЗЯЖ–26).

У цілому, отримані результати були кращими, тобто якість життя вища, у контрольній (4) групі – у здорових вагітних, які самостійно завагітніли протягом року подружнього життя. Помітно нижчими були показники в жінок, які мали в анамнезі різні види безплідності.

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 – 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 тривалого 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, стриї) 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, ($p<0,05$).

Слід зазначити, що жінки з безплідністю в анамнезі відверто вказували на необхідність психологічної корекції за допомогою відповідного фахівця. Жінкам, які мають серйозну підтримку сім'ї, та яким, за їх словами, «пощастило з гарним лікарем», який їх добре розуміє, виявляє максимум уваги і якому вони довіряють, значно легше, хоча б тимчасово, урівноважувати власний психологічний стан і почуватися добре.

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.

Визначення показників якості життя в жінок із безплідністю в анамнезі є невід'ємною складовою нагляду в період виношування вагітності, що дає змогу адекватно оцінювати і своєчасно корегувати фізичну, соціальну і психоемоційну функції в інтересах матері та плода за допомогою відповідного фахівця.

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. В цей термін вагітності рівень прогестерону не залежав від форми безплідності. Аналогічні тенденції спостерігалися відносно рівня естрадіолу у обстежених жінок. Так, рівень естрадіолу у вагітних 7-10 тижнів при природній вагітності становив $\approx$ 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 більшість дослідників пов'язують із станом суперовуляції та захватом клітин гранульози при отриманні яйцеклітини.

Співвідношення прогестерон/естрадіол практично не відрізнялось за групами.

При самостійному заплідненні у вагітних із безплідністю в анамнезі темпи зростання естрадіолу значно випереджали ріст рівня прогестерону.

В 11-14 тижнів при одноплідіній вагітності показники естрадіолу та

прогестерону у цих же групах не відрізнялись.

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

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

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.

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, ($p<0,05$).

Було проаналізлвано деякі показники статевих гормонів та стресового гормону кортизолу у жінок в динаміці вагітності, які мали різні види безплідності в анамнезі. Вивчено в динаміці вагітності декількох андрогенів:17-оксипрогестерону(17-ОП), дегідротестостерону (ДГТ), індексу вільного тестостерону(ІВТ) і основного стресового гормону - кортизолу у жінок з різними видами безплідності в анамнезі у 11-12 тижнів та 36-38 тижнів вагітності.

Розглядаючи вагітність після лікування безплідності з точки зору стресового навантаження на організм майбутньої матері, ми визначали рівень стресовог гормону – кортизолу в динаміці І та ІІІ триместрів вагітності. Також вагітність є провокуючим фактором, який вперше виявляє скриту дисфункцію

стероїдогенезу, а гіперандрогенію (ГА) як фактор ризику репродуктивних втрат, ми у своєму дослідженні зробили спробу оцінити значущість зміни рівнів ІВТ, ДГТ, 17-ОП у формуванні андрогензалежних ускладнень періоду гестації.

Порівнюючи вміст досліджуваних показників у жінок з ендокринною, трубно-перитонеальною та поєднаною безплідністю, слід відмітити достовірну різницю у концентраціях в сироватці крові ІВТ, ДГТ,17-ОП та К в порівнянні з контрольною групою.

Проведені дослідження демонструють прогресивне зростання К у сироватці крові жінок всіх обстежуваних груп зі збільшенням терміну вагітності. Проте, концентрація ІВТ, ДГТ особливо не залежали від терміну вагітності. Проте 17-ОП мав тенденцію до росту у ІІІ триместрі у вагітних з ендокринною та поєднаною безплідністю в анамнезі, у порівнянні з І триместром. Так, у вагітних з ендокринною безплідністю в анамнезі у І триместрі підвищений 17-ОП був у 16(61,5 %) вагітних, а у ІІІ триместрі – у 18(69,2 %). У вагітних із поєднаною безплідністю в анамнезі у І триместрі підвищений 17-ОП був у 9(69,2 %) вагітних, а у ІІІ триместрі – у 1(76,9 %), ($p<0,05$).

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. У жінок з ендокринною безплідністю та

поєднаною безплідністю в анамнезі – у 92,3 %, з трубно-перитонеальною безплідністю в анамнезі – у 92 %, у вагітних контрольної групи – у 50 %. Таке значне напруження у кортизолпродукуючих системах у III триместрі вагітності нами розцінено як стрес-реакція на акушерські ускладнення, яка розвивається у жінок перших трьох груп впродовж вагітності ($p<0,05$).

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 безплідністю в анамнезі в I триместрі 17(65,4 %) та 10(76,9 %) відповідно 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 I-му триместрі, ($p<0,05$). Так і в III-му триместрі: група з ендокринною безплідністю в анамнезі у 18(69,2 %) та 17(65,4 %) відповідно жінок та вагітні групи з поєднаною безплідністю в анамнезі (84,6 та 92,3 % відповідно) ($p<0,05$).

17-ОП мав тенденцію до росту у III триместрі у вагітних з ендокринною безплідністю в анамнезі та поєднаною безплідністю в анамнезі, у порівнянні з I триместром. Так, у групі вагітних з ендокринною безплідністю в анамнезі у I триместрі підвищений 17-ОП був у 16(61,5 %) вагітних, а у III триместрі – у 18(69,2 %). У групі з поєднаною безплідністю в анамнезі у I триместрі підвищений 17-ОП був у 9(69,2 %) вагітних, а у III триместрі – у 1(76,9 %), ($p<0,05$).

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.

Таким чином, постійне вдосконалення методів гормональної діагностики, особливо стосовно жінок, які тривалий час лікувались від ендокринної та поєднаної безплідності, дасть можливість прогнозування та лікування невиношування і зниження частоти даної патології.

Так, як однією з основних причин безплідності та невиношування вагітності є інфекції, ми проаналізували: мікробіоценоз піхви, спектр статевих інфекцій та TORCH-комплекс у жінок з безплідністю в анамнезі і бачимо більш значне їх поширення у вагітних з поєднаною та трубно-перитонеальною безплідністю в анамнезі.

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 %) були дво та трьохвидові асоціації, ($p<0,05$).

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

Існування мікроорганізмів, які мають переважно внутрішньоклітинний механізм життєдіяльності (уреаплазми, мікоплазми) поєднувалося з контамінацією слизової оболонки піхви умовнопатогенними та патогенними мікроорганізмами або іншими внутрішньоклітинними паразитами, що є свідченням полімікробного процесу.

Вивчивши спектр інфекцій TORCH-комплексу бачимо їх значне поширення у обстежених вагітних з поєднанням трубно-перитоального та

ендокринного факторів і трубно-перитонеального фактору безплідності в анамнезі , причому виявлені збудники були, також, в асоціаціях.

Так, хламідійна моноінфекція виявлялась тільки у 2(2,0 %) вагітних з ендокринною безплідністю в анамнезі, у 15(7,5 %) – з трубно-перитонеальною безплідністю в анамнезі, і у 5(8,4 %) – з поєднаною безплідністю в анамнезі, у 1(1,7 %) жінок контрольної групи,($p<0,05$). Частіше виявлялись двох видові (вірусно-бактеріальні, бактеріально-дріжджові) та трьохвидові бактеріально-протозойно-вірусні) асоціації, відповідно: у жінок з ендокринною безплідністю в анамнезі – 5(5 %), з трубно-перитонеальною безплідністю в анамнезі – у 60(30 %), з поєднаною безплідністю в анамнезі –у 20(33,3 %), в контролі –у 3(5 %),($p<0,05$).

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, ($p>0,05$) .

Високий рівень фібриногену відмічався у всіх вагітних незалежно від форми безплідності 20(66,7 %), ($p<0,05$). У групі вагітних, які не мали безплідності в анамнезі, цей показник був підвищеним тільки у 5(20 %) жінок, ($p<0,05$) .

Аналізуючи зміни в системах: обміну ліпідів та вуглеводів у вагітних з різними формами безплідності, бачимо, що 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 %), ($p<0,05$). У здорових вагітних, які не мали обтяженого безплідністю анамнезу, підвищення індексу HOMA не було.

Найвищі показники АТ були у вагітних із ендокринною та поєднаною безплідністю в анамнезі у III триместрі у 20(28,6 %) і у 22(36,7 %) відповідно, (p<0,05).

У вагітних з ендокринною та поєднаною безплідністю в анамнезі також підвищувався рівень ліпопротеїдів у 8(11,4 %)-12(20,0 %) відповідно і тригліцеридів у 6(8,6 %)-10(16,7 %) жінок в III триметрі відносно вагітних, які мали в анамнезі трубно-перитонеальну безплідність та здорових вагітних, (p<0,05).

Проведено аналіз на наявність та ступінь вираженості спадкових тромбофілій і генетичних порушень фолатного циклу у вагітних, які мали безплідність в анамнезі, так як жоден з існуючих лікувальних протоколів не враховує роль поєднання найпоширеніших тромбогенних форм тромбофілії, що призводить до гестаційних ускладнень і перинатальних втрат. Об'єктом дослідження стали мутації в генах Factor 2 Prothrombin, Factor 5 Лейден, MTHFR 677 і MTHFR 1298.

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,(p<0,05). У групі вагітних з поєднаною безплідністю в анамнезі гомозиготи за цим же мутантним геном зустрічалися в 4(11,1 %) випадків, (p<0,05).

Частота патологічних мутацій Factor 5 (гетерозиготи і гомозиготи) була найбільшою у жінок з трубно-перитонеальною безплідністю в анамнезі і відноситься до F5 Leiden, F5 P2 4070 і F5 5249.

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.

Отримані дані свідчать, що патологічні мутації Factor 2 Prothrombin зустрічались не часто і виявлялись у вагітних, що мали ендокринну

безплідність в анамнезі. Патологічні мутації Factor 5 проявляються частіше і притаманні вагітним, які мали трубно-перитонеальну і поєднану безплідність в анамнезі. Найчастіше у вагітних різних груп зустрічаються патологічні мутації генів фолатного циклу.

Оскільки на сьогодні існує достатньо доказів того, що порушення Д-вітамінного статусу організму зумовлює розвиток СПКЯ, це дає підстави рекомендувати визначення рівня 25-гідроксикальциферолу [25(ОН)Д] у плазмі крові для вчасного виявлення та корекції гіповітамінозного стану у жінок із СПКЯ, який поєднується із ожирінням.

Аналізуючи показники 25-гідроксивітаміну Д у жінок з різними видами безплідності по групах у І і ІІІ триместрах, виявили його дефіцит у вагітних з ендокринною безплідністю – у 15 (42,9 %) пацієнток у І триместрі і у 20 (57,1 %) у ІІІ триместрі; у вагітних з поєднаною безплідністю у 15(50,0 %) пацієнток у І триместрі і у 18 (60 %) у ІІІ триместрі; в той час як дефіцит 25-гідроксивітаміну Д у жінок вагітних з трубно-перитонеальною безплідністю був у 10 (27,0 %) пацієнток у І триместрі і у 17 (45,9 %) у ІІІ триместрі, і в контрольній групі – у 5(20) пацієнток у І триместрі і у 7 (28 %) пацієнток – у ІІІ триместрі, ($p<0,05$).

Протягом вагітності у жінок з безплідністю в анамнезі має місце зростання недостатності та дефіциту вітаміну Д. Недостатність вітаміну Д виявлена у всіх пацієнток, найбільш низькі показники були у жінок з ендокринною та поєднаною безплідністю.

Важливим напрямком сучасних досліджень, в тому числі і у вагітних, які мали безплідність в анамнезі є визначення особливостей імунного статусу жінки, в тому числі ролі найбільш значущих антигенів, які експресують на мембранах імунокомпетентні клітини.

Проведені дослідження імунної системи вагітних жінок із трубно-перитонеальною, ендокринною чи поєднаною (ендокринною і трубно-перитонеальною) безплідністю в анамнезі виявили достовірні 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.

При порівняння груп вагітних залежно від причини безплідності в минулому, жінки із запальними процесами геніталій в анамнезі відрізнялись від вагітних із ендокринним чинником безплідності в анамнезі 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.

Враховуючи те, що вагітні з безплідністю в анамнезі, в основному належать до старшої вікової категорії було проведено аналіз стану шийки матки: кольпоскопію та цитологічний скринінг.

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

У зв’язку з цим у підозрілих випадках кольпоскопію під час вагітності слід робити повторно в динаміці, обов’язково в поєднанні з цитологічними обстеженням.

У жінок з ендокринною або поєднаною безплідністю, частіше всього після стимуляції овуляції або в результаті ДРТ, спостерігалась висока частота до 80 % загрози переривання вагітності в різних термінах, обумовлена

формуванням недостатності лютеїновоі фази циклу (НЛФ) у поєднанні з гіперандрогенією та розвитком ІЦН у кожної третьої вагітної.

У жінок із безплідністю в анамнезі ми контролювали 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 .

Було запропоновано новий УЗ маркер ІЦН – передній матково-шийковий кут. Аналізуючи частоту виявлення тупого матково-шийкового кута >96° в першій половині вагітності бачимо, що вона була вищою, ніж вкорочення довжини шийки матки ≤25мм.

Найбільш висока частота загрозливих ранніх та пізніх викиднів і передчасних пологів було в 1 та 3 групах. Так в I триместрі цей показник був 11(44,0 %), а в II – 10(40,0 %) у 3 групі, що втричі більше за такі показники в контрольній групі, ($p<0,05$). Діагноз ІЦН був поставлений у 9(26,0 %)-7(28,0 %) жінок 1 та 3 груп та у 4(10,8 %) вагітних у 2 групі($p<0,05$) .

У 10(27,0 %) жінок 2 групи та у 32 % вагітних в 3 групі був ПРПО, ($p<0,05$). А передчасні пологи найчастіше були у жінок 3-ї групи – у 6(25,0 %), ($p<0,05$). Тоді як цей показник у жінок 1 та 2 груп статистично не відрізнявся.

При проведенні I пренатального скринінгу в поодиноких випадках (2,9 до 4 %) у всіх пацієнток трьох основних групах (I,II,III) було виміряно довжину шийки матки, розширення цервікального каналу на рівні внутрішнього вічка – симптома «лійки» не було ні у кого виявлено.

А от вимірювання матково-шийковий кута в цих же термінах – 12-14 тижнів показало більш загрозливі результати.

При проведенні пренатального скринінгу другого триместру у 9(25,7 %) жінок 1 групи, у 7(28,0 %) вагітних 3 групи і у 2(5,4 %) пацієнток 2 групи довжина шийки матки було ≤25 мм, у контрольній групі тільки – у 1(3,3 %) жінок($p<0,05$). Розширення цервікального каналу на рівні внутрішнього вічка – симптом «лійки» був у 5(14,3 %) жінок 1 групи, у 5(20,0 %) вагітних 3 групи і у

1(2,7 %) пацієнток 2 групи, у контрольній групі – у 1(3,3 %) жінок, (p<0,05).

Так 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).

Вимірювання матково-шийковий кута 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 ≤25мм.

Аналіз термінів настання пологів у обстежених вагітних показав наступне: передчасні пологи сталися у 16(45,4 %) жінок 1 групи, у 28(75,3 %) – 15(62,5 %) вагітних 2 та 3 груп, які мали тупий шийково-матковий кут в 2 триместрі, (p<0,05). А от вагітні із кутом ≤95° значно рідше мали передчасні пологи: у 1 групі – у 2(4,2 %), у 2 групі – у 2(6,06 %), у 3 групі – у 15(5,9 %), (p<0,05).

Всі передчасні пологи були у терміні від 34 до 37 тижнів.Ми співвставили матково-шийковий кут та частоту передчасних пологів.

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

У І половині вагітності на УЗ цервікометрії матково-шийковий кут у поєднанні з іншими параметрами шийки матки(довжина, стан внутрішнього вічка і т.д.), атакож материнські характеристики та акушерський анамнез, покращує діагностику ІЦН у вагітних груп ризику. Застосування цього додаткового УЗ маркера ІЦН дозволило нам своєчасно діагностувати та проводити її корекцію у вагітних, які мали безплідність в анамнезі.

Проведено морфологічний та морфометричний аналіз ворсинчастих і хоріальних структур плацент у жінок з ендокринною безплідністю в анамнезі, що є важливим для уточнення патогенетичних механізмів розвитку

плацентарної дисфункції. Зроблені морфологічні та імуногістохімічні дослідження в тканинах плацентарного бар'єру з урахуванням експресії пролактину у породіль з гіперпролактинемією і прослідкували їх зміни.

Морфологічне, морфометричне та імуногістохімічне дослідження плацент жінок залежно від виду ендокринного розладу (гіперандрогенія чи гіперпролактинемія) показало, що патологічні структурні зміни у ворсинах синцитіотрофобласту, який фокально заміщений фібриноїдом на 10–15 %, є характерними для плацент жінок, як з гіперандрогенією, так і з гіперпролактинемією в анамнезі.

У плацентах жінок із гіперандрогенією 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 гіперпролактиемією 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 %.

У роділь з гіперпролактинемією в плацентах імунногістохімічно виявлені численні вогнища децидуальних клітин з інтенсивною цитоплазматичною експресією пролактину, що вказує на розлади синтезу пролактину в організмі та дискоординацію в роботі ендокринної системи жінок.

В плаценті жінок з ГП з доношеною вагітністю 39-40 тижнів гестації встановлені значні патологічні зміни, а саме: фокальні судинні зміни в децидуальній оболонці з частковим її відшаруванням, наявність в плаценті внутрішніх інфарктів, - які свідчать про важливу роль материнських факторів в їх патогенезі. Необхідно підкреслити, що всі ці патологічні зміни можуть стати причиною дистресу плода. Водночас у вагітних жінок з ГП нами визначені також зміни плодових структур плаценти: ознаки часткових порушень перфузії в плацентарному бар'єрі та вогнища аваскулярних ворсин. Треба відмітити

крайню недостатність досліджень плаценти при ГП та відсутність сучасних патоморфологічних публікацій з цієї проблеми. Виявлені, за результатами наших досліджень, патологічні зміни в материнських і плодових структурах плаценти є головними ланками, що порушують систему мати-плацента-плід при ГП у вагітних, і це треба враховувати в неонатальній практиці.

У породіль з ГП в терміні гестації 39-40 тижнів в плаценті нами виявлена значна експресія пролактину в цитоплазмі децидуальних клітин, що свідчить про продукцію пролактину саме цими структурами і співпадає з даними інших дослідників.

Пролактин-імунопозитивні клітини виявлені зарубіжними морфологами в синцитіотрофобласті, в тому числі і в синцитіокапілярних мембранах, а також в ендотелії судин в амніотичному епітелії і в децидуальних клітинах. Але імуногістохімічні дослідження плацентарного пролактину у жінок з гіперпролактинемією поки ще не проводилися. Деякі вчені для оцінки функціональної зрілості плаценти вивчали імуногістохімічну експресію пролактину тільки в хоріальних структурах і ворсинах у жінок різних вікових груп, без урахування їх гормонального статуса до вагітності. Ці результати не співставляються з отриманими нами даними, тому що в цьому дослідженні не вивчалася децидуальна оболонка і децидуальні клітини.

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.

За нашими даними, основними гестаційними ускладненнями у вагітних, які мали поєднану трубно-перитонеальну з ендокринною безплідність в анамнезі, є: невиношування, гіпертензивні та метаболічні розлади. До 30 % жінок, із поєднаною безплідністю в анамнезі, ендокринний чинник якої був пов'язаний із гіперандрогенією, під час вагітності мали функціональну істміко-цервікальну недостатность, що була причиною пізніх викиднів або передчасних пологів; гестаційний діабет та гестаційну гіпертензію, або прееклампсію.

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.

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, кортизол, ГТТ,

шийково-матковий кут), що дозволяє удосконалити тактику ведення цих вагітних.

Жінки, які виношують вагітність після лікування різних видів безплідності, складають групу високого ризику, щодо ускладнень перебігу вагітності та пологів. Відтак існувала нагальна потреба у розробці спеціального комплексу медичних заходів, спрямованих на поліпшення перинатальних наслідків вагітності у цього контингенту жінок.

Ми запропонували удосконалену прегравідарну підготовку та медико-організаційний алгоритм ведення вагітності з ранніх термінів у жінок, які мали поєднану безплідність в анамнезі.

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

Далі протягом вагітності у вагітних обох груп оцінювали частоту виявлення гестаційного діабету, фетальної макросомії та частоту загрози раннього та пізнього викиднів.

Аналізуючи дані метаболічних гестаційних ускладнень у жінок з поєднаною безплідністю в анамнезі по групах, бачимо, що пацієнтки які отримували удосконалену нами схему з інозитолами (основна група) у порівнянні з жінками, які приймали стандартний терапевтичний комплекс з метформіном (група порівняння), мали кращі показники.

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 групи порівняння вдвічі частіше 10(19,2 %), ніж в основній групі 5(10,0 %), ($p<0,05$).

Отже, застосування інозитолів у схемі прегравідарної підготовки дає кращий клінічний ефект для профілактики метаболічних гестаційних ускладнень, ніж призначення стандартних схем.

Оцінюючи дані з невиношування в першій половині вагітності у жінок з поєднаною безплідністю в анамнезі по групах, бачимо, що пацієнтки які отримували удосконалену нами схему з інозитолами (основна група) у порівнянні з жінками, які приймали стандартний терапевтичний комплекс з метформіном (група порівняння), мали кращі показники. Це пояснюється індивідуальним ретельним підходом до кожної ланки удосконаленої прегравідарної підготовки у жінок поєднаною безплідністю.

Слід відмітити, що з настання вагітності (з позитивного сечового тесту) жінки обох груп відновлювали прийом дідрогестерону 10 мг у профілактичній дозі 2 рази на день до 24 тижні вагітності.

Отже, 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 %), ($p<0,05$). Зменшення частоти загрози раннього та пізнього викиднів у пацієнток основної групи, можна пояснити, як застосуванням удосконаленої схеми прегравідарної підготовки, так і подальшим призначенням розробленої нами схеми індивідуальної підтримки вагітності у цих жінок.

Таким чином, все це дає можливість профілактувати гестаційні ускладнення по невиношуванню у жінок із поєднаною безплідністю при багатофакторному підході до комплексної терапії прегравідарної підготовки.

Оцінюючи дію різних лікувально-профілактичних комплексів, 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 терапію під час вагітності у порівнянні з пацієнтками групи порівняння, які вживали традиційний лікувальний комплекс. Так загроза раннього викидня відмічалась тільки у 20(40,0 %) вагітних основної групи проти 45(86,5 %) жінок групи порівняння, ($p<0,05$). Загроза пізнього викидня була у 7(14,0 %) вагітних

основної групи проти 35(67,3 %) жінок групи порівняння, (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 майже в 2,5 рази рідше у пацієнток основної групи 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).

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

У жінок основної групи менше 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 прееклампсіі у жінок основної групи не було, (p<0,05) .

За нашими даними вагітні які мали тривалу історію безплідності, відрізняються високим рівнем тривожності. Такі зміни також обумовлені і впливом гормонів стресу. Тому в нашу удосконалену схему ми обов’язково включили седативні препарати, що містять магній.

Було проконтрольовано рівень стресового гормону кортизолу в III триместрі у вагітних, які мали поєднану вагітність в анамнезі.

Так, вагітні групи порівняння 40(76,92 %) мали майже в 4 рази більше підвищений рівень кортизолу в кінці вагітності, ніж жінки основної групи 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).

Все це доводить необхідність постійно контролювати рівень вітаміну Д під час вагітності та призначати відповідне лікування.

Всі порушення функціонального стану плода у теперішній час позначають терміном „дистрес плода”. А одним із важливих критеріїв оцінки стану плода є визначення його біофізичного профілю.

Ми визначали БПП у вагітних обох груп, які мали поєднану безплідність в анамнезі.

Так, задовільний стан плода (при оцінці 7-10 балів) був 35(67,4 %) вагітних групи порівняння і у 45(90,0 %) вагітних основної групи,(p<0,05). Сумнівний результат БПП (при оцінці в 5-6 балів) мали 15(28,8 %) вагітних групи порівняння і 45(10,0 %) вагітних основної групи, (p<0,05).

Також важливим методом діагностики стану плода є кардіотокографія, яким ми широко користувались у вагітних з поєднаною безплідністю в анамнезі. Була використана автоматизована програма за критеріями Доуз-Редмана.

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).

Таким чином, удосконалений лікувально-профілактичний комплекс позитивно вплинув на стан плода.

Оцінюючи перебіг пологів у вагітних, які мали поєднану безплідність анамнезі, бачимо, що вагітні групи порівняння частіше мали ускладнення. Так, передчасний розрив плодових оболонок у вагітних групи порівняння 10(19,2 %) зустрічався частіше, чим у вагітних основної групи 3(6,0 %), (p<0,05). Аномалії пологової діяльності у жінок групи порівняння зустрічались у 7(13,5 %), а у вагітних основної групи 2(4,0 %), (p<0,05). Відмічалась тенденція до зменшення частоти: гострого дистреса плода в пологах, передчасного відшарування нормально розташованої плаценти, кровотечі в III 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 9(17,3 %) малюків у матерів групи порівняння і 3(6,0 %) дітей у матерів основної групи, (p<0,05).

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

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

6(11,5 %) дітей матерів групи порівняння, порівняно з 1(2,0 %) малюків основної групи, p<0,05.

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

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

Отже, 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.

Аналіз клінічних даних показав, що застосування розробленого нами 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.

Було обгрунтовано удосконалену схему прегравідарної підготовки та алгоритм індивідуального спостереження, які позитивно вплинув на перебіг вагітності у жінок із поєднаною безплідністю в анамнезі. А формуванню патогенетично обґрунтованих схем терапії вагітним із поєднаною безплідністю в анамнезі сприяло вивчення: особливостей гормонального та імунного статусу,

мікробіоценозу пологових шляхів, метаболічних та тромбофілійних порушень, змін фетоплацентарного комплексу.

Узагальнюючи вивчення причин невишування, гестаційних метаболічних та гіпертензивних порушень з використанням сучасних клініко-лабораторних ендокринологічних досліджень та інструментальних методів, дозволило не тільки прояснити патогенетичні механізми хвороб, але й обґрунтувати і запропонувати шляхи впливу на них з метою відновлення репродуктивного здоров'я, профілактики пов'язаних із ними захворювань, прегравідарної підготовки та покращення якості життя жінок із різними видами безплідності.
А постійне удосконалення методів діагностики (особливо стосовно жінок, яких протягом тривалого часу лікували від ендокринної та трубно-перитонеальної безплідності), прогнозування і лікування гестаційних ускладнень сприяли зниженню частоти цієї патології.

Тому саме вивчення механізмів гормональних порушень репродуктивної системи в поєднанні із трубно-перитонеальним чинником, сприяло більш глибокому розумінню причин: невиношування вагітності, гестаційних метаболічних та гіпертензивних розладів, зниженню рівня перинатальної захворюваності і смертності.

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 I 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 I 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 з 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 дозволяє 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 3-6місяців. 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 порушень 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 C677T), 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 I та II триместрах доцільно (особливо при самостійному заплідненні) 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: накладанням цервікального серкляжу або постановкою 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Анчева ІА. Патоморфологічний субстрат прогресування дисфункції плаценти у вагітних з проявами сидоропенічного синдрому. Вісник морфології. 2014; 20 (2): 406-9.

2. Антипкін ЮГ, Задорожна ТД, Парницька ОІ. Патологія плаценти (сучасні аспекти). Київ.- НАМН України ДУ «ІПАГ»; 2016.124 с.

3. Астахов ВМ, Бацылева ОВ, Пузь ИВ. Психодиагностика в репродуктивной медицине. Винница: ООО «Нилан-ЛТД», 2016. 380 с.

4. Барковский ДЕ. Изменения Т-хелпер ассоциированных цитокинов при угрозе невынашивания беременности. Запорожский медицинский журнал. 2019. 3. DOI: https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019; 3:169191.

5. Бенюк В.О., Щерба О.А., Ластовецька Л.Д. Функціональний стан слизової оболонки піхви при бактеріальному вагінозі та його корекція. *Здоровье женщины*. 2017; 125 (9):77-80.

6. Бенюк ВО, Вигівська ЛМ, Майданник ІВ, Олешко ВФ. Психоемоційний стан жінок зі спонтанною вагітністю та після застосування допоміжних репродуктивних технологій. Здоровье женщины. 2019;10(146):10-5.

7. Бенюк ВО, Гінзбург ВГ, Чеботарьова АС, Гичка НМ, Ковалюк ТВ, Бенюк СВ, Олешко ВФ. Pathogenetic background of occurrence of venous thromboembolic complications in women with antenatal fetal death. POLSKI MERKURIUSZ LEKARSKI. Pol Merkur Lekarski, 2021; XLIX (293); 391–395 (SCOPUS)

8. Боровкова ЕИ. Взаимодействие возбудителей инфекции с организмом беременной, как фактор риска внутриутробного инфицирования плода. Здоровье женщины. 2013; 2:95-8.

9. Васильєва НА. (2013). TORCH-інфекції і вагітність. Інфекційні хвороби, (2). https://doi.org/10.11603/1681-2727.2010.2.641

10. Вдовиченко ЮП, Жук СИ, Щуревская ОД. Поддержка беременности и родов в условиях социальных стрессов. К.: ЧП «Принт Лайн», 2014. 64 с.

11. Венцковская ИБ, Белая ВВ, Загородняя АС. Преждевременные роды - проблемы и перспективы их решения. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2013; 4(28): 10-1.

12. Венцківський БМ, Загородня АС, Леуш ССт. Поліморфизм генів фолатного обміну як причина прередчасних пологів. Репродуктивне здоров'є. Східна Європа. 2015; 4:8-15.

13. Веропотвелян П.Н., Веропотвелян Н.П., Гужевская И.В. Цитокины в системе мать-плацента-плод при физиологическом и патологическом течении беременности. Здоровье женщины. 2013;77(1):126-9.

14. Вигівська Л, Бенюк В, Майданник І, Усевич І, Ластовецька Л, Друпп Ю, & Курочка В. Можливості корекції піхвового біотопу у вагітних після застосування допоміжних репродуктивних технологій. Репродуктивна ендокринологія. 2021; (60):40–45. https://doi.org/10.18370/2309-4117.2021.60.40-45 (SCOPUS)

15. Всемирная организация здравоохранения. (2018). Опросник качества жизни Всемирной организации здравоохранения (ядерный модуль)]. URL: http://psylab.info.

16. Ган Р.З. Особливості фізичного та психомоторного розвитку дітей, які народились в результаті застосування допоміжних репродуктивних технологій [дисертація]. Київ-2014. 191 с.

17. Ганжий ІЮ. Клініко-патогенетичне обґрунтування профілактики та лікування синдрому полікістозних яєчників у жінок різних вікових груп. [автореф]. Київ: ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»; 2013. 36 с.

18. Голяновський ОВ, Мехедко ВВ, Будченко МА. Сучасні підходи до лікування бактеріального вагінозу та змішаних неспецифічних вагінітів. Здоровье женщины. 2017; 124 (8):44-9.

19. Гопчук ОМ. Диференційований підхід до застосування прогестерону в акушерсько-гінекологічній практиці. Здоровье женщины. 2016;2:36-41.

20. Гопчук ОМ, Морозова ОВ. Стратегії впливу на вагінальний біоценоз у жінок груп ризику. Здоровье женщины. 2015; 102 (6):81-3.

21. Граділь ОГ. Оваріальний резерв та його гормональна корекція при використанні програм допоміжних репродуктивних технологій [автореферат]. Харків, 2015. 23 с.

22. Давыдова ЮВ, Задорожная ТД, Бутенко ЛП, Лиманская АЮ, Огородник АА, Мокрик АН. Профилактика гипоксических фетальних осложнений у беременных с врожденными пороками сердца и анемией. Перинатология и педиатрия. 2016; 66(2):43-7.

23. Дарш О С. Оптимізація тактики допоміжних репродуктивних технологій у подружтх пар із обтяженим генетичним анамнезом [автореферат]. Київ: Нац. Мед. академія тслядипломної освіти ім. П.Л. Шупика; 2019. 20 с.

24. Дикусарова СМ, Платонова ОМ, Хилобок-Яковенко ОВ. Перинатальні висліди багатоплідної вагітності після запліднення in vitro та при спонтанних вагітностях. Перинатология и педиатрия. 2018;1:70–3. DOI 10.15574/PP.2018.73.70.

25. Дола ЛЛ. До питання частоти і структури синдрому втрати плода у жінок з тромбофіліями. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2016;1(Ч.1, 20):74-77.

26. Дука ЮМ. Материнська тромбофілія як предиктор виникнення акушерських ускладнень та перинатальних втрат у жінок з невиношуванням вагітності залежно від маси тіла. Репродуктивна ендокринологія. 2018;42(4):68-74. http://reproduct-endo.com/article/view/144276/142175

27. Дубоссарская ЗМ и др. Проблемы репродуктивного здоровья с позиции перинатальной психологии. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ : Інтермед, 2014;1-2:129-33.

28. Дюльмезова-Білаш ОО, Резніченко НЮ, Резніченко ГІ. Маркери гіперандрогенії в дерматологічній практиці. Матеріали науково-практичної

конференції «Актуальні питання дерматології, венерології та ВІЛ/СНІД-інфекції». Харків, 2019.71-81.

29. Епідеміологія, імунопатогенез, діагностика, лікування хламідіозу та TORCH-інфекцій (Огляд конференції). Медицинские аспекты здоровья женщины. 2013; 64 (1):23-8.

30. Жабченко ІА, Сюдмак ОР. Особливості фертильності у жінок старшого репродуктивного віку: проблеми відкладеного дітонародження та методи їх корекції. Репродуктивна ендокринологія. 2019; 49 (5): 45-9.

31. Жабченко ІА, Сюдмак ОР. Проблеми відкладеного дітонародження: порушення фертильності у жінок старшого репродуктивного віку та методи їх корекції. Здоровье України. Тематичний номер. Акушерство. Гінекологія, Репродуктологія. 2019; 35 (3):12-4.

32. Жабченко ИА, Сюдмак ОР, Коваленко ТН, Буткова ОИ. Сравнительная характеристика особенностей течения беременности и родов у женщин с бесплодием и ожирением за последние 10 лет. Репродуктивная медицина. 2019; 39 (2):15-20.

33. Жабченко ІА, Сюдмак ОР, Бондаренко ОМ, Коваленко ТМ, Ліщенко ІС. Пізній репродуктивний вік та ожиріння як підгрунтя для акушерських та перинатальних ускладнень (огляд літератури та результати власних досліджень). *Здоровье женщины*. 2020; 5-6:91-98.

34. Жабченко ІА. Невынашивание: бег на месте. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2020;10(3): 296-311.

35. Жабченко ІА, Занько СН, Журавлев АЮ. Бег на месте. Status Praesens. Москва. 2020;4 (69):28-34.

36. Жабченко ІА, Сюдмак ОР, Ліщенко ІС, Бондаренко ОМ. Особливості мікронутрієнтного обміну у вагітних з ожирінням (огляд літератури). Запорожский медицинский журнал. 2021; 23(3): 446-53.

37. Жабченко ІА, Сюдмак ОР, Ліщенко ІС, Бондаренко ОМ, Коваленко ТМ, Геревич НВ. Вагітність у жінок старшого репродуктивного віку: стан

проблеми, особливості перебігу, перинатальні наслідки. Журнал НАМН України. 2021; 27(3):1-7.

38. Жук СІ, Щуревська ОД. Психологічний статус вагітних і рівень автоантитіл до нейроантигенів у ІІІ триместрі вагітності. Здоровье женщины. 2016; 110(4):67-70.

39. Жук ІС, Щуревська ОД, Вітер ВП. Пренатальний стрес та його наслідки (огляд літератури). Здоровье женщины. 2015; 1:41-4.

40. Задорожна ТД, Туманова ЛЄ, Банніков ВІ, Єщенко ОІ. Морфологічні та імуногістохімічні особливості структур плацент від жінок з ЕКЗ. Ж.: Світ медицини та біології. 2008;2:94-6.

41. Запорожан ВН. Акушерство та гінекологія : у 4 т. : нац. підручник / за ред. акад. НАМН України, проф. В. М. Запорожана. Т. 1: Акушерство. В. М. Запорожан та ін. Київ: ВСВ «Медицина», 2013. 1032 с.

42. Запорожан ВН, Татарчук ТФ, Дубініна ВГ, Володько НА, Сіліна НК. Передопухолевая патология шейки матки: объем компетенции врача-гинеколога. Репродуктивна ендокринологія. 2013; 12 (4): 7-17

43. Запорожан ВМ, Подольський ВлВ. Репродуктивне здоров’я жінок з соматоформними захворюваннями та порушенням вегетативного гомеостазу. Київ, 2016. 520 с.

44. Калугіна ЛВ, Татарчук ТФ. Нові можливості корекції метаболічних порушень у жінок з СПКЯ. Репродуктивна ендокринологія. 2018;39(1):27-32.

45. Калашник НВ, Нікітіна ІМ, Кондратюк В К. Адекватна корекція постнатальних ускладнень при багатоплідній вагітності. Буковинський медичний вісник. 2017; 21(1):58–62.

46. Ковалюк ТВ, Бенюк ВО. Особливості психоемоційної та нейровегетативної адаптації вагітних з аліментарною недостатністю маси тіла. Здоровье женщины. 2014; 3:87-90.

47. Коломієць ОВ. Особливості психоемоційного стану вікових первісток. Перинатология и педиатрия. 2016;66(2):35-9.

48. Комісаренко ЮІ. Вітамін D та його роль у регуляції метаболічних розладів. Лекції, огляди, новини. 2013; 4: 51–4.

49. Кравчун НО. Субклінічний гіпотиреоз. Здоров'я України. 2017; 3 (39).

50. Кузибаева РК. Длина шейки матки как предиктор преждевременных родов. Здравоохранение Таджикистана. 2015; 2: 55-62.

51. Лахно ІВ. Сучасні можливості прогнозування та профілактики пре еклампсії. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2021;137(2):17-9.

52. Лахно ИВ. Профилактика осложнений беременности у пациенток с бактериальным вагинозом. Медицинский консилиум (Бишкек). 2013; 2: 9-10.

53. Лахно ИВ. Состояние регуляторных систем плода в процессе коррекции маточно-плацентарной тромбофилии у беременных с преэклампсией. Медицинские новости Грузии. 2013; 1: 11-6.

54. Лахно ИВ. Современные возможности прогнозирования и профилактики преэклампсии. Здоровье женщины. 2016; 7: 44-8.

55. Лесовська СГ. Стан впровадження допоміжних репродуктивних технологій в Україні**.** Слово про здоров'я. 2017;8:12-6.

56. Лігірда Н. Практична кольпоскопія. Київ. ФОП Середняк Т.К. 2017. 198 с.

57. Лігірда НФ. Кольпоскопія у вагітних. Норма. Цервікальна неоплазія, рак. Діагностика та менеджмент. Київ: ТОВ Поліграф плюс. 2019. 92 с.

58. Люшер М. Цвет вашего характера. М.: Вече Персей АСТ, 1996. 200 с.

59. Маляр ВА, Федишин ТВ. Стан репродуктивного здоров'я, біоекології статевих шляхів у жінок з ранніми втратами вагітності. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. К.: «ЮСТОН». 2016; Вип. 2 (38):289-91.

60. Маляр ВА, Федишин ТВ, Маляр ВолВ. Оптимізація системи лікувально-профілактичних заходів у жінок при невиношуванні вагітності, асоційованого з дисбіозом піхви. Науковий вісник Ужгородського університету серія «Медицина». 2017; Вип. 2(56):87-92.

61. Майоров МВ, Жуперкова ЕА, Жученко СИ и др. Вагинальный биоценоз. Современные представления о норме и патологии. Медицинские аспекты здоровья женщины. Специальный выпуск. Інфекційно-запальні захворювання в акушерстві та гінекології. 2017;1:33-40.

62. Маланчук ЛМ, Маланчук СЛ, Небесьо ТА. Вагінальна мікробіота: як відновити баланс при дисбіозі. Здоровье женщины. 2016;2 (108):107-11.

63. Медведь ВИ. Экстрагенитальная патология беременных как мультидисциплинарная проблема. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2016; 3:15-8.

64. Міжнародне засноване на доказових даних Керівництво з діагностики та лікування синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) – 2018.

65. Молчанова О.В. Профілактика акушерських та перинатальних ускладнень у жінок після екстракорпорального запліднення методом інтрацитоплазматичного введення сперматозоїдів у яйцеклітину [автореферат]. К., 2015.18 с.

66. Нагорная ВФ. Эндогенный прогестерон и прогестины в обеспечении физиологической беременности, в профилактике и лечении её осложнений. Репродукт. эндокринология. 2013;5:42-8.

67. Нагорна ВФ. Сучасні уявлення про піхвову мікробіоту. Акушерство, гінекологія, генетика. 2018; 4 (1):5-12.

68. Нікітіна ІМ, Сухарєв АБ. Сучасні аспекти антенатального нагляду при багатоплідній вагітності. *Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень.* 2017; 5 (2):813–22.

69. Нікітіна ІМ, Калашник НВ, Бабар ТВ, Болотна МА. Оптимізація тактики ведення багатоплідної вагітності та пологів. Клінічна та експериментальна патологія. 2017;16 (4):63–9.

70. Нікітіна І, Бойко В, Калашник Н та ін. Порівняльна оцінка ефективності профілактичної інтервенції у жінок з багатоплідністю за умови безсимптомного вкорочення шийки матки. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2019; 2 (44):81–90.

71. Національний консенсус щодо ведення пацієнтів з гіперпролактинемією 2016. *Медичні аспекти здоров'я жінки*. 2017;1(106):32-42. https://mazg.com.ua/ua/archive/2017/1%28106%29/pages-32-42/nacionalniy-konsensus-shchodo-vedennya-paciientiv-iz-giperprolaktinemiieyu

72. Національний консенсус щодо ведення пацієнток із гіперандрогенією (2016). *Репродуктивна ендокринологія*. 2016;4(30):3-15.

73. Нові рекомендації з менеджменту пацієнток із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) (Міжнародні рекомендації з оцінювання та управляння СПКЯ- 2018). *Слово про здоров'я.* 2018; 16.

74. Олешко ВФ. Профілактика акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з недостатністю обтураційної функції шийки матки. Дис. на здоб канд. мед. наук. 2017. 236 с.

75. Пашковська НВ. Гіпотиреоз і вагітність. Буковинський медичний вісник. 2014; 18(1):168-172.

76. Перхулин ОМ. Профілактика невиношування вагітності, ускладненої істміко-цервікальною недостатністю, у жінок з ановуляторним непліддям [дисертація]. Івано-Франківськ: 2021. 249 с.

77. Пирогова ВІ. Сучасні тренди в лікуванні синдрому полікістозних яєчників. Газета «Здоров'я України». 2019;2(34):28-9.

78. Поворознюк ВВ, Балацька НІ. Дефіцит вітаміну D у населення України та чинники ризику його розвитку. Репродуктивная эндокринология. 2013; 5(13): 7–13.

79. Про затвердження Порядку надання медичної допомоги жінкам з багатоплідною вагітністю: наказ МОЗ України № 205 від 08.04.2015 р.

80. Резніченко ГІ, Резніченко ЮГ. Роль інозитолів і фолатів у відновленні репродуктивної функції у жінок та профілактиці вроджених вад розвитку. Огляд літератури. Репродуктивна ендокринологія. 2021;5(61):2-6. (Scopus).

81. Резниченко НЮ, Резниченко ГИ, Дюдюн АД. Трихомонадные вагиниты: современные терапевтическме подходы. Актуальные вопросы

дерматологии, венерологии и ВИЧ/СПИД инфекции Материалы научной конференции. Харьков, 2018.136-43.

82. Резніченко ГІ, Резніченко НЮ, Дюдюн АД. Трихомонадні вагініти: як бути? Дерматовенерология косметология сексопатология. 2019;3-4:5-8.

83. Резніченко ГІ, Резніченко НЮ, Кауке ЮІ. Дерматологічні маркери гіперандрогенії. Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання дерматології, венерології та ВІЛ/СНІД-інфекції». Харків, 2019. 101-11.

84. Резниченко НЮ, Резниченко ГИ. Трихомонадные вагиниты: особенности диагностики и лечения. Евразийский научно-медицинский журнал «СИНО». 2020;1-2: 22-6.

85. Резніченко ГІ. Синдром полікістозних яєчників — діагноз виключення. Жіночий лікар. 2021; 2:34-8.

86. Руденко АВ, Пасєчніков СП, Ромащенко ОВ, Самчук ПО, Яковенко ЛФ. Аналіз показників імунітету у жінок репродуктивного віку із гострим неускладненим пієлонефритом у поєднанні із запальними захворюваннями органів малого таза залежно від періоду менструального циклу. Здоровье женщины. 2018;2 (128):31-8. doi 10.15574/HW.2018.128.31.

87. Рязанова ОД, Резніченко ГІ. Вплив дефіциту магнію на прояви стресу в жінок репродуктивного віку, які хворі на неспецифічні вагініти. Запорізький медичний журнал. 2022; 24 (5):580-5. (WoS, Кат. А).

88. Сморжевський ВЙ, Присяжна НР. Гострий венозний тромбоз у вагітних на третьому триместрі вагітності. Профілактика тромбоемболічних ускладнень. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина». 2012; 3 (45):117-8.

89. Спосіб експрес-діагностики стану мікробіоценозу піхви: Патент на корисну модель 108207 Україна: МПК G01N 33/50, A61B 10/00. № u 2015 12695; заявл. 22.12.2015; опубл. 11.07.2016, Бюл. № 5.

90. Сюсюка В. Психоемоційний стан жінок під час фізіологічного та патологічного перебіу вагітності. З турботою про жінку. 2018; 906(6):22-6.

91. Сюсюка ВГ. Оценка взаимовлияния симпато-адреналовой системы и психоэмоционального состояния беременных. Запорож. мед. журн. 2015; 1:66-9.

92. Тарасенко КВ. Метаболічні порушення у вагітних з ожирінням різного ступеня, їх зв'язок з акушерськими ускладненнями та обгрунтування патогенетичної корекції [автореферат]. Харківський нац. мед. ун-т, 2016. 40 с.

93. Татарчук ТФ, Тутченко ТМ, Перехрестенко ОВ, Калашников ОО, Гламазда МІ. Метаболічний синдром: що змінилось за 30 років. Альманах репродуктивного здоров'я. 2018. 53-69.

94. Татарчук ТФ. Синдром полікістозних яєчників і дефіцит вітаміну D: сучасні дані та рекомендації. Медична газета «Здоров 'я України», спеціальний випуск: «Акушерство, Гінекологія, Репродуктологія». 2021; 4 (45). https://health-ua.com/article/68030-sindrom-polkstoznih-yachnikv--deftcit-vtamnuD-suchasn-dan-ta-rekomendatc

95. Татарчук ТФ, Булавенко ОВ, Капшук ІМ, Тарнопольська ВО. Недостатність вітаміну D в генезі порушень репродуктивного здоров'я. Український медичний часопис. 2015; 5(109): 56-61. https://www.umj.com.ua/article/90386/nedostatnist-vitaminu-d-v-genezi-porushen-reproduktivnogo-zdorov-ya#list

96. Ткач ІР, Гуленюк НЛ, Гельнер НВ, Безкоровайна ГМ, Вайсе А, Косякова Н. та ін. Спектр та частота чисельних хромосомних аномалій в матеріалах ранніх репродуктивних втрат. Фактори експериментальної еволюції організмів: зб. наук. праць Ін-ту молек. біол. генетики НАНУ, Укр. т-ва генет. і селекціонерів ім. Вавілова. Київ. 2015; 16: 246-51.

97. Ткач ІР, Гуленюк НЛ, Заставна ДВ, Безкоровайна ГМ, Федишин ТВ. Внесок хромосомних аномалій у генез спорадичних та звиклих ранніх репродуктивних втрат. Фактори експериментальної еволюції організмів: зб. наук. праць Ін-ту молек. біол. генетики НАНУ, Укр. т-ва генет. і селекціонерів ім. Вавілова. Київ. 2017;Т. 21:340-4.

98. Ткаченко АВ. Багатоплідна вагітність у сучасному акушерстві (Огляд літератури). Семейная медицина. 2018; 1:116–20.

99. Туманова ЛЄ, Коломієць ОВ, Гребініченко ГО, Бадзюк НП. Кольпоскопічно-цитологічні паралелі у вагітних з різним інтергенетичним інтервалом. Тези у збірник матеріалів XXV Європейського конгресу перинатальної медицини. Нідерланди, 2016.

100. Туманова ЛЕ, Сорокін АВ, Коломієць ЕВ, Бадзюк НП. Акушерская и экстрагенитальная патология у женщин с большим интергенетическим интервалом. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2015;4:53-60.

101. 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; 6 (92): 29-32.

102. Туманова ЛЄ, Коломієць ОВ, Бадзюк НП. Кольпоскопічно-цитологічні паралелі у вагітних з великим інтергенетичним інтервалом. Здоровье женщины. 2016; 112(6): 77-81.

103. Туманова ЛЄ, Головченко ЛВ, Коломієць ОВ, Бадзюк НП, Деменіна НК. Стан щитовидної залози у вагітних з великим інтергенетичним інтервалом. Тези у збірник матеріалів Пленуму Асоціації акушерів-гінекологів України та науково- практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія та репродуктологія: освіта, клініка, наука». Одеса, 21-22 вересня. – 2017. 40-41.

104. Федишин ТВ. Дисбіотичні порушення піхви при спорадичному та звичному невиношуванні вагітності. Науковий вісник Ужгородського університету серія «Медицина». 2014; 2(50): 173-175.

105. Федишин ТВ, Маляр ВА. Перебіг раннього неонатального періоду у малюків, народжених матерями з ранніми втратами в анамнезі, асоційованими з дисбіозом піхви. Проблеми клінічної педіатрії. 2016; 3-4 (33-34):104-6.

106. Федишин ТВ, Маляр ВА. Особливості психоемоційного стану у жінок при «синдромі ранніх втрат» вагітностей в анамнезі, асоційованими з дисбіозом піхви. Проблеми клінічної педіатрії. 2017; 1-2 (35-36):120-4.

107. Федишин ТВ, Маляр ВА. Оптимізація діагностично-терапевтичних заходів при спонтанному і звиклому невиношуванні вагітності в анамнезі,

асоційованих з дисбіозом піхви. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2017; 1 (19):120-3.

108. Фейта ЮР, Пирогова ВІ. Оптимізація профілактики септичних ускладнень у роділь з високим інфекційним ризиком. Здоровье женщины. 2018; 3 (129):108-13.

109. Фейта ЮР. Оцінка ризику та профілактика післяпологових гнійно-септичних ускладнень у жінок з ускладненим перебігом вагітності та пологів [дисертація]. Львівський національний медичний університет імені Д. Галицького, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика. Львів, 2018. 202 с.

110. Франчук МО, Франчук ОА. Багатоплідна вагітність після застосування допоміжних репродуктивних технологій: її ризики, ускладення, гестаційний перебіг та результати. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2022; 2:153-8.

111. Чернишов ВП, Судома ІО, Донской БВ, Гончарова ЛО. Множинні імунні акцентуації при невдачах імплантації у циклах екстракорпорального запліднення та ефективність застосування внутрішньовенного імуноглобуліну. Журн. НАМН України. 2013; 19: 212-8.

112. Чернобай ЛВ, Тищенко АН, Лазуренко ВВ и соавт. Роль нарушения цитокинового профиля в снижении фертильности. Міжнародний медичний журнал. 2016;2:38-43. http://dspace.nbuv.gov.ua/bitstream/handle/123456789/114004/ 08-Chernobai.pdf?sequence=1.

113. Шатковська АС, Горбатюк ОГ, Григоренко АП, Біньковська АМ, Онишко ВЮ. Особливості функції щитоподібної залози при вагітності. Медичні аспекти здоров’я жінки. 2018;1(114):52-8.

114. Юзько ОМ, Юзько ТА, Руденко НГ. Стан та перспективи використання допоміжних репродуктивних технологій при лікуванні безпліддя в Україні. Здоровье женщины. 2013; 8: 26-30. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2013_8_8.

115. Янковский ДС, Широкобоков ВП, Антипкин ЮГ и др. Микробиом и здоровье женщины (обзор литературы). Репродуктивна ендокринологія. 2015; 4 (24):13-26.

116. Abalovich M, Vazguez A, Alcaraz G et al. Adequate levothyroxine doses for the treatment of hypothyroidism newly discovered during pregnancy. Thyroid. 2013; 23:1479-83.

117. American College of Obstetrician-Gynecologists. Guidelines for Perinatal Care, Eighth Edition Book. Available from: [https://www.acog.org/store /products/clinical-resources/guidelines- for-perinatal-care], last accessed Aug 19, 2020.

118. Alshawabkeh L, Economy KE, Valente AM. Anticoagulation During Pregnancy Evolving Strategies With a Focus on Mechanical Valves. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016; 16 (68): 1804-13. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.076.

119. Andersen LB et al. Vitamin D insufficiency is associated with increased risk of firsttrimester miscarriage in the Odense Child Cohort1-2. Am. J. Clin. Nutr. 2015;102: 633–8.

120. Arias F, Bhide A, Arulkumaran S, Damania K, Daftary S. South Asian Perspective. Arias Practical Guide to high-risk pregnancy and delivery. 4th Ed. 2015 Chapter 8:135 p.

121. Artini PG, Di Berardino OM, Papini F, Genazzani AD, Simi G, Ruggiero M, Cela V. Endocrine and clinical effects of myo-inositol administration in polycystic ovary syndrome. A randomized study. *Gynecological Endocrinology.* 2013; 29: 375–132. (10.3109/09513590.2012.743020)

122. Banicevic AC, Popovic M, Ceric A. Cervical length measured by transvaginal ultrasonography and cervicovaginal infection as predictor of preterm birth risk. Acta Inform Med. 22.2 (2014):128-32. DOI: 10.5455/aim.2014.22.128-132

123. Belizán JM, Hofmeyr J, Buekens P, Salaria N. Preterm birth, an unresolved issue. Reprod Health 10.1 (2013 Nov 15): 58. DOI: 10.1186/1742-4755-10-58.

124. Benelli E, Del Ghianda S, Cosmo C, Di Tonacchera M. A combined therapy with myo-inositol and d-chiro-inositol improves endocrine parameters and

insulin resistance in PCOS young overweight women. International Journal of Endocrinology. 2016. (10.1155/2016/3204083)

125. Beniuk VO, Ginzburg VG, Vygivska LM,.Marushchenko YuL, Lastovetska LD. Assessment of correction effectivenes of psychoemitional state in pregnant women after application of assisted reproductive technologies. Medicni Perspektivi. 2021;26(4): 131–8.

126. Beniuk V, Vygivska L, Maidannyk I, Kovaliuk T, Chorna O, Beniuk S, & Usevych I. Efficiency evaluation of the improved treatment and prevention complex in pregnant women after assisted reproductive technologies. (). *Reproductive endocrinology*. 2021; 59: 26–31. https://doi.org/10.18370/2309-4117.2021.59.26-31 (SCOPUS)

127. Binart Nadine. Prolactin and pregnancy in mice and humans/ Ann Endocrinol (Paris). 2016 Jun;77(2):126-7. Epub 2016 May 4. PMID: 27155773 DOI: 10.1016/j.ando.2016.04.008.

128. Bizzarri M, Fuso A, Dinicola S, Cucina A, Bevilacqua A. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inositol(s) in health and disease. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology* 2016; 12: 1181–96. (10.1080/17425255.2016.1206887)

129. Blackwell T. 17-OHPC to Prevent Recurrent Preterm Birth in Singleton Gestations (PROLONG Study): A Multicenter, International, Randomized Double-Blind Trial / T. Blackwell et al., G. I. Reznichenko, N. Y. Reznichenko // American Journal of Perinatology October 21, 2019 https://doi.org/ 10.1055/s-0039-3400227 (Scopus).

130. Boelig RC, Orzechowski KM, Berghella V. Cervical length, risk factors, and delivery outcomes among women with spontaneous preterm birth. J Matern Fetal Neonatal Med 29.17 (2016 Sep.):2840-4. DOI: 10.3109/14767058.2015.1105957.

131. Bukowski R, Hansen NI, Pinar H, Willinger M, Reddy UM, Parker CB et al. Altered fetal growth, placental abnormalities and stillbirth. Plos One. 2017; 12: e0182874. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182874

132. Buxmann H, Hamprecht K, Meyer-Wittkopf M, Friese K. Primary human cytomegalovirus (HCMV) infection in pregnancy. Dtsch Arztebl Int 114 (2017): 45–52. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0045

133. Canadian Guiedelines on Sexually Transmitted Infections [Електронний ресурс]. – Режим доступу:URL:http://www.phacaspc.gc.caZstd-mtsZsti-itsZcgsti-ldcitsZindex-eng. php W1.

134. Campbell Susan Westerway, Lars Henning Pedersen, Jon Hyett. “Cervical length measurement: Comparison of transabdominal and transvaginal approach.” Australas J Ultrasound Med 18.1 (2015 Feb): 19-26. DOI: 10.1002/j.2205-0140.2015.tb00019.x.

135. Carolyn JP, Jones AM, Carter WR, A. Allen Sandra Wilsher. Morphology, histochemistry and glycosylation of the placenta and associated tissues in the European hedgehog (Erinaceus europaeus). Placenta. 2016;48:1-12.

136. Correa-de-Araujo R, Yoon S.S.S.Clinical Outcomes in High-Risk Pregnancies Due to Advanced Maternal Age. J. Womens Health (Larchmt). 2021;30 (2):160-7.

137. Cassar S, Misso ML, Hopkins WG, Shaw CS, Teede HJ, Stepto NK. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp studies. Humam Reproduction. 2016; 31: 2619–31. (10.1093/humrep/dew243)

138. Celentano C, Matarrelli B, Mattei PA, Pavone G, Vitacolonna E, Liberati M. Myo-inositol supplementation to prevent gestational diabetes mellitus. Current Diabetes Reports. 2016; 16(3):30 (10.1007/s11892-016-0726-6)

139. Center for Disease Control and Prevention. STD surveillance 2018 (2019). DOI: 10.15620/cdc.79370

140. Ceric Arnela Banicevic, Miroslav Popovic, Amela Ceric. “Cervical Length Measured by Transvaginal Ultrasonography and Cervicovaginal Infection as Predictor of Preterm Birth Risk.”Acta Inform Med 22.2 (2014 Apr): 128-132. DOI: 10.5455/aim.2014.22.128-132.

141. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 1: CD007235.

142. Cervical scan [сайт]. The Fetal Medicine Centre; 2018 [обновлено 17 июля 2018; процитировано 20 июля 2017]. Доступно: http://www.fetalmedicine.com.

143. Gayoso-Diz P et al. Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study. BMC Endocr Disord. 2013.

144. Conde-Agudelo A, Romero R, Nicolaides KH. Cervical pessary to prevent preterm birth in asymptomatic high-risk women: a systematic review and meta-analysis. American journal of obstetrics and gynecology. 2020;223 (1):42–65.e2. DOI: 10.1016/j. ajog.2019.12.266. 14.

145. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E et al. The polycystic ovary syndrome a position statement from the European Society of Endocrinology. Eur J Endocrinol 171.4(2014):1-29.

146. Costa F, Mendes M, Ferreira M, Barroso R. Congenital syphilis: a revision of the cases over the last 18 years in a referral hospital in Lisbon. J Pediatr Neonatal Individ Med 8 (2019): e080119. DOI: 10.7363/080119

147. Crump C. Preterm birth and mortality in adulthood: a systematic review. Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association. 2020;40 (6): 833–43. DOI: 10.1038/s41372-019-0563-y.

148. D’Anna R, Di Benedetto A, Scilipoti A, Santamaria A, Interdonato ML, Petrella E, Neri I, Pintaudi B, Corrado F, Facchinetti F. Myo-inositol supplementation for prevention of gestational diabetes in obese pregnant women: a randomized controlled trial. Obstetrics and Gynecology. 2015; 126: 310–5. (10.1097/aog.0000000000000958)

149. D’Anna R, Scilipoti A, Giordano D, Caruso C, Cannata ML, Interdonato ML, Corrado F, Di Benedetto A. Myo-inositol supplementation and onset of gestational diabetes mellitus in pregnant women with a family history of type 2

diabetes: a prospective, randomized, placebo-controlled study. Diabetes Care. 2013; 36: 854–7. (10.2337/dc12-1371)

150. De Oliveira Azevedo CT et al. Performance of Polymerase chain reaction analysis of the amniotic fluid of pregnant women for diagnosis of congenital toxoplasmosis: A systematic review and meta-analysis. PLoS One 11 (2016). DOI: 10.1371/journal.pone.0149938

151. Desair P. Chlebowski Prospective analysis of association between statin use and breast cancer risk in the women's health intianive. Chlebowski et all. Cancer Epidtmiol Biomarker Prev 2013 Oct: 22(10) 1968-76.

152. Ding XX et al. Maternal anxiety during pregnancy and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. Affect Disord. 2014;159:103-10.

153. Dubey JP. Toxoplasmosis of Animals and Humans. CRC Press (2016). DOI: 10.1201/9781420092370

154. Dziadosz M, Bennett TA, Dolin C, West Honart A, Pham A, Lee SS, Pivo S, Roman AS. Uterocervical angle: a novel ultrasound screening tool to predict spontaneous preterm birth. Am J Obstet Gynecol 215.3 (2016 Sep.): 376.e1-7. DOI: 10.1016/j. ajog.2016.03.033.

155. Saeed A et al. Effect of antenatal depression on maternal dietary intake and neonatal outcome: a prospective cohort / Nutr J. Vol. 15, N 1. P. 64. https://doi.org/10.1186/s12937-016-0184-7

156. Exler S, Daiminger A, Grothe M et al. Primary cytomegalovirus (CMV) infection in pregnancy: Diagnostic value of CMV PCR in saliva compared to urine at birth. J Clin Virol 117 (2019): 33–6. DOI: 10.1016/j.jcv.2019.05.015

157. Facchinetti F, Bizzarri M, Benvenga S, D'Anna R, Lanzone A, Soulage C, Di Renzo GC, Hod M, Cavalli P, Chiu TT, et al. Results from the international consensus conference on myo-inositol and d-chiro-inositol in obstetrics and gynecology: the link between metabolic syndrome and PCOS. European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology. 2015; 195: 72–6. (10.1016/j.ejogrb.2015.09.024)

158. Faure-Bardon V, Magny JF, Parodi M et al. Sequelae of Congenital Cytomegalovirus Following Maternal Primary Infections Are Limited to Those Acquired in the First Trimester of Pregnancy. Clin Infect Dis 69 (2019): 1526–32. DOI: 10.1093/cid/ciy1128

159. Fedyshyn TV, Malyar VA. Reproductive Health of women with early miscarriages in anamnesis associated with vaginal dysbiosis. Лікарська справа. 2017;5-6:117-20.

160. Fedyshyn TV, Malyar VV, Malyar VA. Features of formation of utero-placental blood flow in women with and accustomed spontanomu miscarriage associated with dysbiosis vagina. Deutscher Wissenshafterold, German Science Herard. 2017; Vol. : 10-2.

161. Forrestel AK, Kovarik CL, Katz KA. Sexually acquired syphilis: Laboratory diagnosis, management, and prevention. J Am Acad Dermatol. 2020; 82: 17–28. DOI: 10.1016/j. jaad.2019.02.074

162. Fruzzetti F, Perini D, Russo M, Bucci F, Gadducci A. Comparison of two insulin sensitizers, metformin and myo-inositol, in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Gynecological Endocrinology*. 2016; 33: 39–42. (10.1080/09513590.2016.1236078)

163. Fuchs F, Monet B, Ducruet T et al. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study. PloS One. 2018;13 (1):e0191002. DOI: 10.1371/ journal.pone.0191002.

164. Carolyn JP, Jones AM, CarterWR, AllenSandra A. Wilsher Morphology, histochemistry and glycosylation of the placenta and associated tissues in the European hedgehog (*Erinaceus europaeus*). Placenta. 2016;48:1-12.

165. Gathiram P, Moodley J. Pre-eclampsia: its pathogenesis and pathophysiolgy. Cardiovasc J Afr. 2016; 27 (2): 71-78.

166. Gayoso-Diz P. Insulin resistance(HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study/ P. Gayoso-Diz et al.//BMC Endocr Disord.-2013.

167. Genazzani AD. Inositol as putative integrative treatment for PCOS. Reproductive BioMedicine Online. 2016; 33: 770–80. (10.1016/j.rbmo.2016. 08.024)

168. Genazzani AD, Santagni S, Ricchieri F, Campedelli A, Rattighieri E, Chierchia E, Marini G, Despini G, Prati A, Simoncini T. Myo-inositol modulates insulin and luteinizing hormone secretion in normal weight patients with polycystic ovary syndrome. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2014; 40: 1353–60. (10.1111/jog.12319)

169. Glover AV, Manuck T A. Screening for spontaneous preterm birth and resultant therapies to reduce neonatal morbidity and mortality: A review. Seminars in fetal & neonatal medicine. 2018;23 (2):126–132. DOI: 10.1016/j.siny.2017.11.007.

170. Goderis J, Keymeulen A, Smets K et al. Hearing in children with congenital cytomegalovirus infection: Results of a longitudinal study. J Pediatr 172 (2016): 110–115.e2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.01.024

171. Grigoriadis S. The impact of maternal depression during pregnancy on perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis / S. Grigoriadis et al. Clin Psychiatry. 2013;74(4):e321-341.

172. Guideline on the management of recurrent pregnancy loss)/ ESHRE Early Pregnancy Guideline Development Group)). Version 2. April – 2019.

173. Halloran BP. & Deluca HF. Effect of Vitamin D Deficiency on Fertility and Reproductive Capacity in the Female Rat. J. Nutr. 2018; 110:1573–80.

174. Harrell FE. Binary Logistic Regression. Springer Series in Statistics, 2015. 219–74. doi:10.1007/978-3-319-19425-7_10

175. Hadjiconstantinou M, Mani H, Patel N, Levy M, Davies M, Khunti K, Stone M. Understanding and supporting women with polycystic ovary syndrome: a qualitative study in an ethnically diverse UK sample. Endocrine Connections. 2017; 6: 323–30. (10.1530/EC-17-0053) https://health-ua.com/article/44998-klnchn-aspekti-sindromu-gperprolaktinem

176. Heimark D, McAllister J, Larner J. Decreased myo-inositol to chiro-inositol (M/C) ratios and increased M/C epimerase activity in PCOS theca cells

demonstrate increased insulin sensitivity compared to controls. Endocrine Journal. 2014; 61: 111–76. (10.1507/endocrj.EJ13-0423)

177. Harmon AC, Cornelius DC, Amaral LM, Faukner JL, Cunningham MW, Wallace K, et al. The role of inflammation in the pathology of preeclampsia. Clin Sci (Lond). 2016; 130 (6): 409-19.

178. Hellberg Sandra, Raffetseder Johanna, Rundquist Olof, Magnusson Rasmus. Progesterone Dampens Immune Responses in *In Vitro* Activated $CD4^+$ T Cells and Affects Genes Associated With Autoimmune Diseases That Improve During Pregnancy. *Front. Immunol*. 2021. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.672168.

179. Herrera JA. Primary prevention of preeclampsia: myth or reality? Colomb Med (Cali). 2015; 46 (4): 154-5.

180. Howson CP, Kinney MV, McDougall L et al. Born Toon Soon: Preterm birth matters. Reprod Health 10.1 (2013): S1.

181. Hu WS, Feng Y, Dong MY, He J. Comparing maternal and perinatal outcomes in pregnancies complicated by preeclampsia superimposed chronic hypertension and preeclampsia alone. Clin Exp Obstet Gynecol. 2016; 43 (2): 212-15.

182. Imarengiaye CO, Isesele TO. Intensive care management and outcome of women with hypertensive diseases of pregnancy. Niger Med J. 2015; 56(5): 333-7.

183. Janier M, Hegyi V, Dupin N et al. European guideline on the management of syphilis. J Eur Acad Dermatology Venereol 28 (2014): 1581–93. DOI: 10.1111/jdv.12734

184. Jadli AS, Ghosh K, Shetty S. Preeclampsia: simplified or still miles to go? Am J Obstet Gynecol. 2016; 214 (5): 668-669.

185. Jauniaux E, Steer P Predicting pre-eclampsia: 100 years of trying and 307 failing. BJOG. 2016; 123 (7):66.

186. Jin WY, Lin SL, Hou RL, Chen XY, Han T, Jin Y, et al. Associations between maternal lipid profile and pregnancy complications and perinatal outcomes: a population-based study from China. BMC Pregnancy Childbirth. 2016; 16 (1): 60.

187. Jones CJ, Carter AM, Allen WR, Wilsher SA. Morphology, histochemistry and glycosylation of the placenta and associated tissues in the European hedgehog (*Erinaceus europaeus*). Placenta. 2016;48:1-12. DOI: 10.1016/j.placenta.2016.09.010

188. Johnson NP. Metformin use in women with polycystic ovary syndrome. Annals of Translational Medicine. 2014; 2(6): 56 (10.3978/j.issn.2305-5839.2014.04.15)

189. Katsi V, Kanellopoulou T, Makris T, Nihoyannopoulos P, Nomikou E, Tousoulis D. Aspirin vs heparin for the prevention of preeclampsia. Curr Hypertens Rep. 2016; 18 (7): 57.

190. Karimi M, Brazier J. (2016). Health, Health-Related Quality of Life, and Quality of Life: What is the Difference? Pharmaco Economics. 34 (7): 645–649.

191. Katz D, Beilin Y. (2015). Disorders of coagulation in pregnancy. Ed. Br J Anaesth. Hemmings H.C. Oxford University Press. 115 (2): ii75-ii88.

192. Khodzhaeva ZS, Kogan YA, Shmakov RG, Klimenchenko N, Akatyeva AS, Vavina OV, et al. Clinical and pathogenetic features of early- and late-onset preeclampsia. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016; 29 (18): 2980-2986.

193. Khong TY, Mooney E, Nikkels PGJ, Morgan TK, Gordijn SJ. Pathology of the placenta. A Practical Guide. Springer Nature Switzerland, AG 2019. 2019. https://t.me/MBS_MedicalBooksStore

194. Khong TY, Ting M, Gordijn SJ. Placental pathology and clinical trials: histopathology data from prior and study pregnancies may improve analysis. Placenta. 2017; 52: 58-61. https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.02.014

195. Khong TY, Mooney EE., Ariel L et al. Sampling and definitions of placental lesions: Amsterdam placental workshop group consensus statement. Arch Pathol Lab Med. 2016; 140:698-713. doi: 10.5858/arpa.2015-0225-CC. Epub 2016 May 25

196. Kidron D, Vainer I, Fisher Y, Sharony R. Automated image analysis of placental villi and syncytial knots in histological sections. Placenta. 2017; 53: 113-8. doi: 10.1016/j.placenta.2017.04.004. Epub 2017 Apr 8.

197. Kim CJ, Romero R, Chaemsaithong P, Kim JS. Chronic inflammation of the placenta: definition, classification, pathogenesis, and clinical significance. Am J Obstet Gynecol. 2015; 213 (4), Suppl.:53-69.

198. Kingston M, French P, Higgins S, et al. UK national guidelines on the management of syphilis 2015. Int J STD AIDS 27 (2016): 421–46. DOI: 10.1177/0956462415624059

199. Khan K, Khan W. Congenital toxoplasmosis: An overview of the neurological and ocular manifestations. Parasitol Int 67 (2018): 715–21. DOI: 10.1016/j.parint.2018.07.004

200. Krul-Poel YH, Snackey C, Louwers Y et al. The role of vitamin D in metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome: a systematic review. Eur. J.Endocrinol. 2013; 169(6): 853–865.

201. Lachmann R, Loenenbach A, Waterboer T et al. Cytomegalovirus (CMV) seroprevalence in the adult population of Germany. PLoS ONE 13.7 (2018): e0200267.

202. Lakhno I. Maternal respiratory sinus arrhythmia captures the severity of preeclampsia. Archives of Perinatal Medicine. 2016; 22 (2): 14-17.

203. Lakhno IV. Novel possibilities for the diagnosis of fetal distress in preeclamptic women. Int. J. Infertil. Fetal Med. 2015; 6 (2): 62-66.

204. Lakhno I. The role of maternal inflammation in fetal and maternal autonomic dysfunction in preeclamptic patients. Archives of Perinatal Medicine. 2015; 2 1(1): 22- 25.

205. Lakhno I. The impact of preeclampsia on fetal ECG morphology and heart rate variability. Archives of Perinatal Medicine. 2014; 20 (1): 7-10.

206. Lakhno IV. A novel trophotophic mechanism of fetal wellbeing. The New Armenian Medical Journal. 2014; 8 (1): 68-72.

207. Lakhno IV. Antihypertensive drugs impact on the regulation of maternal and fetal cardiac activity in pregnant women with preeclampsia. The New Armenian Medical Journal. 2015; 9(1): 58-62.

208. Laganà AS, Barbaro L, Pizzo A. Evaluation of ovarian function and metabolic factors in women affected by polycystic ovary syndrome after treatment with d-chiro-inositol. Archives of Gynecology and Obstetrics. 2015; 291: 1181–6. (10.1007/s00404-014-3552-6)

209. Laganà AS, Sapia F, La Rosa VL, Vitale SG. Comment on ‘inositols: from physiology to rational therapy in gynecological clinical practice’. Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology. 2016;12:1527 (10.1080/17425255. 2016.1248598)

210. Lazarus J, Braun RS, Daumerie C et al. European thyroid association quidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and children. Eur Thyroid J. 2014; 3:76-94.

211. Lazzarotto T, Blázquez-Gamero D, Delforge M.L et al. Congenital Cytomegalovirus Infection: A Narrative Review of the Issues in Screening and Management From a Panel of European Experts. Front Pediatr 8 (2020). DOI: 10.3389/fped.2020.00013

212. Leeman L, Dresang LT, Fontaine P. Hypertensive disorders of pregnancy. Am Fam Physician. 2016; 93 (2):121-127.

213. Lenke Livia , Gonzalo Martínez de la Escalera, Clapp Carmen , Bertsch Thomas , Triebel Jakob (2020) A Dysregulation of the Prolactin/Vasoinhibin Axis Appears to Contribute to Preeclampsia/ Front Endocrinol (Lausanne). 2020 Jan 9;10:893. eCollection 2019. PMID: 31998232 DOI: 10.3389/fendo.2019.00893.

214. Leruez-Ville, M., Stirnemann, J., Sellier, Y., et al. “Feasibility of predicting the outcome of fetal infection with cytomegalovirus at the time of prenatal diagnosis.”Am J Obstet Gynecol 215.3 (2016): 342.e1–342.e9. DOI: 10.1016/j.ajog. 2016.03.052

215. Leslie MS, Briggs LA Preeclampsia and the risk of future vascular disease and mortality: a review. J Midwifery Womens Health. 2016; 61 (3): 315-324.

216. Lei L.L. Perinatal complications and live-birth outcomes following assisted reproductive technology: a retrospective cohort study / L.L. Lei, Y.L. Lan, S.Y. Wang, et al. // *Chin. Med. J.* (Engl). 2019;132(20): 2408-2416.

217. Lin LT, Tsui KH, Cheng JT, Cheng JS, Huang WC, Liou WS, et al. Increased risk of intracranial hemorrhage in patients with pregnancy-induced hypertension: a nationwide population-based retrospective cohort study / Medicine (Baltimore). 2016; 95 (20): e3732. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/ articles/ PMC4902438/

218. Lissauer D, Eldershaw S, Inman Ch et al. Progesterone promotes maternal–fetal tolerance by reducing human maternal T-cell polyfunctionality and inducing a specific cytokine profile. Eur.J.Immunol. 2015; 45:2858–72. https://doi.org/10.1002/eji.201445404.

219. Llobet Farràs, Regincós Martí, Higueras, Calero Fernández, Gascón Portalés, Goya Canino, Carreras Moratonas. The uterocervical angle and its relationship with preterm birth. J Matern Fetal Neonatal Med. 31.14 (2018 Jul): 1881-4. https://doi:10.1080/14767058.2017.1331427.

220. Maksymovych N, Zalis'ka O, Horbachevska K. Analysis of preeclampsia prevention in real practice and the need to improve information support of doctors in Ukraine. Value Health. 2015; 18 (7): A735. Available from: https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(15)04890-1/abstract?code=jval-site

221. Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T et al. The ‘Silent’global burden of congenital cytomegalovirus. Clin Microbiol Rev. 2013; 26: 86–102. DOI: 10.1128/CMR.00062-12

222. Marinescu P. Prenatal depression and stress - risk factors for placental pathology and spontaneous abortion / I. 47.P. Marinescu et al. J. Morphol Embryol. 2014; 55(Suppl 3):1155-60.

223. Marangoni A, Foschi C, Capretti MG et al. “Contribution of a comparative western blot method to early postnatal diagnosis of congenital syphilis.”Clin Vaccine Immunol 23 (2016): 410–6. DOI: 10.1128/CVI.00032-16

224. Marshall AL. Diagnosis, treatment, and prevention of venous thromboembolism in pregnancy. Postgrad Med. 2014;126 (7): 25-34.

225. Martin AS, Chang J, Zhang Y et al. Perinatal outcomes among singletons after assisted reproductive technology with singleembryo or double-embryo transfer versus no assisted reproductive technology. States Monitoring Assisted Reproductive Technology (SMART) Collaborative. Fertil. Steril. 2017; 107(4): 954-960.

226. McLennan AS, Gyamfi-Bannerman C, Ananth CV et al. The role of maternal age in twin pregnancy outcomes. Am. J. Obstet. Gynecol. 2017; 217(1):80.e1-80.e8.

227. Misso ML, Costello MF, Garrubba M, Wong J, Hart R, Rombauts L, Melder AM, Norman RJ, Teede HJ. Metformin versus clomiphene citrate for infertility in non-obese women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2013; 19: 2–11. (10.1093/humupd/dms036)

228. Moghetti P et al. Insulin Resistance and Polycystic Ovary Syndrome. Curr Pharm Des. 2016.

229. Mohammed H, Mitchell H, Sile B et al. Hughes, Increase in sexually transmitted infections among men who have sex with men, England, 2014. Emerg Infect Dis 22 (2016): 88–91. DOI: 10.3201/eid2201.151331

230. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S et al. Pre-eclampsia. Lancet. 2016; 5(387): 999–1011. DOI: 10.1016/S0140–6736(15)00070–7

231. Mone F, Mulcahy C, Mc Parland P, Stanton A, Culliton M, Downey P, et al. An open-label randomized-controlled trial of low dose aspirin with an early screening test for pre-eclampsia and growth restriction (TEST): trial protocol Contemp Clin Trials. 2016; 49: 143-8.

232. Mumford SL et al. Association of preconception serum 25-hydroxyvitamin D concentrations with livebirth and pregnancy loss: a prospective cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6: 725–32.

233. Murphy B, Herrman H, Hawthorne G, Pinzone T, Evert H. (2000). Australian WHOQoL instruments: User's manual and interpretation guide. Australian WHOQoL Field Study Centre. Melbourne, Australia. URL: https://manualzz.com/

doc/4197876/australian-whoqol-user-s-manual-and-interpretation-guide.

234. Murphy MS, Smith GN. Pre-eclampsia and cardiovascular disease risk assessment in women. Am J Perinatol. 2016; 33 (8): 723-31.

235. Muscogiuri G, Palomba S, Laganà AS, Orio F. Current insights into inositol isoforms, mediterranean and ketogenic diets for polycystic ovary syndrome: from bench to bedside. Current Pharmaceutical Design. 2016; 22: 5554–7. (10.2174/1381612822666160720160634)

236. Muscogiuri G, Palomba S, Laganà AS, Orio F. Inositols in the treatment of insulin-mediated diseases. *International Journal of Endocrinology*. 2016. 2016: 3058393 (10.1155/2016/3058393)

237. Naderpoor N, Shorakae S, Courten B De, Misso ML, Moran LJ, Teede HJ. Metformin and lifestyle modification in polycysticovary syndrome: systematic review and meta-analysis. Human Reproduction Update. 2015; 21: 560–74. (10.1093/humupd/dmv025)

238. Nestler JE, Unfer V. Reflections on inositol(s) for PCOS therapy: steps toward success. Gynecological Endocrinology. 2015; 31: 501–5. (10.3109/09513590.2015.1054802)

239. Neut C., Verriere F., Nelis H., Coenye T.Topical Treatment of Infectious Vaginitis: Effects of Antibiotic, Antifungal and Antiseptic Drugs on the Growth of Normal Vaginal Lactobacillus Strains. Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2015; 5 (3):173-80.

240. O'Hara Sandra, Marilyn Zelesco, Zhonghua Sun. Cervical length for predicting preterm birth and a comparison of ultrasonic measurement techniques. *Australas J Ultrasound Med*. 16.3 (2013 Aug): 124-34. https://doi.org/10.1002/j.2205-0140.2013.tb00100.x

241. Olmos-Ortiz A, Déciga-García M, Preciado-Martínez E, Bermejo-Martínez L, Flores-Espinosa P., Mancilla-Herrera I. et al. Prolactin decreases LPS-induced inflammatory cytokines by inhibiting TLR-4/NFκB signaling in the human placenta. Mol Hum Reprod. 2019 Oct; 28;25(10):660-667. PMID: 31263869 DOI: 10.1093/molehr/gaz038.

242. Omotayo M, Dickin K, Stolzfus R. Perinatal mortality due to pre-eclampsia in Africa: a comprehensive and integrated approach is needed. Glob Health Sci Pract. 2016; 4 (2): 350-351.

243. Ortiz DA, Shukla MR, Loeffelholz MJ. The Traditional or Reverse Algorithm for Diagnosis of Syphilis: Pros and Cons. Clin Infect Dis 71 (2020): S43–S51. DOI: 10.1093/cid/ciaa307

244. Ota K et al. Vitamin D deficiency may be a risk factor for recurrent pregnancy losses by increasing cellular immunity and autoimmunity. Hum. Reprod. 2014;29:208–219.

245. Ozay AC, Emekci Ozay O, Okyay RE, Cagliyan E, Kume T, Gulekli B. Different effects of myo-inositol plus folic acid versus combined oral treatment on androgen levels in PCOS women. International Journal of Endocrinology. 2016. (10.1155/2016/1473612).

246. Pal L. Polycystic ovary syndrome: current and emerging concepts. New York. Springer. 2014. 340 p.

247. Palomba S, Santagni S, Falbo A, Battista G, Sala L. Complications and challenges associated with polycystic ovary syndrome: current perspectives. International Journal of Women's Health. 2015; 7: 745–63. (10.2147/IJWH.S70314)

248. Paul C, Laganà AS, Maniglio P, Triolo O, Brady DM. Inositol's and other nutraceuticals' synergistic actions counteract insulin resistance in polycystic ovarian syndrome and metabolic syndrome: state-of-the-art and future perspectives. *Gynecological Endocrinology.* 2016; 32: 431–8. (10.3109/09513590.2016.1144741)

249. Penner J, Hernstadt H, Burns JE et al. Stop, think SCORTCH: rethinking the traditional 'TORCH'screen in an era of re-emerging syphilis. Arch Dis Child (2020). DOI: 10.1136/archdischild-2020-318841

250. Peyron F, L'ollivier C, Mandelbrot L et al. Maternal and congenital toxoplasmosis: Diagnosis and treatment recommendations of a French multidisciplinary working group. Pathogens. 8 (2019). DOI: 10.3390/pathogens 8010024

251. Phillips C, Boyd M. Assessment, management, and health implications of early-onset preeclampsia. Nurs Womens Health. 2016; 20 (4): 400-414.

252. Piccinni MP, Lombardelli L, Logiodice F, Kullolli O, Romagnani S, Le Bouteiller P. T helper cell mediated-tolerance towards fetal allograft in successful pregnancy. Clin Mol Allergy. 2015:13:19. doi: 10.1186/s12948-015-0015-y.

253. Picone, O., Grangeot-Keros, L., Senat, M., et al. “Cytomegalovirus non-primary infection during pregnancy. Can serology help with diagnosis?”J Matern Neonatal Med 30 (2017): 224–7. DOI: 10.3109/14767058.2016.1169521

254. Picone O, Fuchs F, Benoist G et al. Toxoplasmosis screening during pregnancy in France: Opinion of an expert panel for the CNGOF. J Gynecol Obstet Hum Reprod (2020): 101814. DOI: 10.1016/j.jogoh.2020.101814

255. Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG et al. A series of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy: Description and outcome. Prenat Diagn 33 (2013): 751–8. DOI: 10.1002/pd.4118

256. Pizzo A, Laganà AS, Barbaro L. Comparison between effects of myo-inositol and d-chiro-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. *Gynecological Endocrinology*. 2014; 30: 205–8. (10.3109/09513590.2013. 860120)

257. Pkhaladze L, Barbakadze L, Kvashilava N. Myo-inositol in the treatment of teenagers affected by PCOS. *International Journal of Endocrinology*. 2016. 2016 (10.1155/2016/1473612).

258. Polac K et al. New markers of insulin resistance and polycystic ovary syndrome. J Endocrinol Invest. 2017.

259. Pluta R, Ulamek-Koziol M, Furmaga-Jabłonska W, Czuczwar SJ. Preeclampsia in the 21st century: Unresolved questions concerning etiology. Nutrition. 2015; 31 (9): 1179-81.

260. Polat M, Biberoglu EH, Guler I, Biberoglu OK. Coexistence of preeclampsia and inherited thrombophilia in Turkish pregnant women. Turk J Med Sci. 2016; 46 (4): 316 1094-100.

261. Possomato-Vieira JS, Khalil RA. Mechanisms of endothelial dysfunction in hypertensive pregnancy and preeclampsia. Adv Pharmacol. 2016; 77: 361-431.

262. Public Health England. Addressing the increase in syphilis in England: PHE Action Plan (2019).

263. Pundir J, Psaroudakis D, Savnur P, Bhide P, Sabatini L, Teede H, Coomarasamy A, Thangaratinam S. Inositol treatment of anovulation in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. British Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2018 Feb;125(3):299-308. (10.1111/1471-0528.14754)

264. Qin JZ, Pang LH, Li MJ, Fan XJ, Huang RD, Chen HY. Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Reproductive Biology and Endocrinology. 2013; 11: 56 (10.1186/1477-7827-11-56)

265. Queensland Government (Australia). Maternity and Neonatal Clinical Guideline Syphilis in pregnancy. Available from: [www.health.qld.gov.au/qcg], last accessed Sep 14, 2020.

266. Ramires R, Volez, J. Bustamante, a. Czerniczyniec. Effect of exercise training on Enos expression, NO prodaction and oxygen metabolism in human placenta. PLoS One- 2013-Vol.8(11)/-e80225

267. Raymond W, Redline MD. Classification of placental lessions. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2015; 213(4):21-8 · DOI: 10.1016/j.ajog.2015.05.056

268. Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. Lancet Infect Dis 17 (2017): 177–88. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30143-3

269. Redline RW. Classification of placental lesions. American journal of obstetrics and gynecology. 2015; 213 (Suppl. 4):S21-S8. https://doi.org/10.1016/ j.ajog.2015.05.056

270. Redman CW, Staff AC. Preeclampsia, biomarkers, syncytiotrophoblast stress, and placental capacity. Am J Obstet Gynecol. 2015; 213 (4 (Suppl): 9-11.

271. Revello MG, Tibaldi C, Masuelli G et al. Prevention of Primary Cytomegalovirus Infection in Pregnancy. EBioMedicine 2 (2015): 1205–10. DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.08.003

272. Reznichenko H, Henyk N, Maliuk V et al. Oral Intake of Lactobacilli Can Be Helpful in Symptomatic Bacterial Vaginosis: A Randomized Clinical Study. Journal of Lower Genital Tract Disease. July 2020; 24(3):284- 9. (Scopus).

273. Roman A, Zork N, Haeri S et al. Physical examination-indicated cerclage in twin pregnancy: a randomized controlled trial. American journal of obstetrics and gynecology. 2020; 223 (6): 902.e1–2.e11. DOI: 10.1016/j.ajog.2020. 06.047. 15.

274. Rose M S, Pana G, Premji S. Prenatal maternal anxiety as a risk factor for preterm birth and the effects of heterogeneity on this relationship: a systematic review and meta-analysis. Biomed Res Int. 2016: 8312158. https://doi.org/10.1155/2016/8312158.

275. Rosser ML, Katz NT. Preeclampsia: an obstetrician's perspective. Adv Chronic Kidney Dis. 2013; 20 (3): 287-296.

276. Royal College of Obstetrics and Gynaecologists. (2015, Apr). Green-top Guideline 37a. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. London: RCOG.

277. Sanhal CY, Can Kavcar M, Yucel A, Erkeneckli K, Erkaya S, Uvgur D. Comparison of plasma fetuin A levels in patients with early-onset pre-eclampsia vs lateonset pre-eclampsia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016; 200: 108-112.

278. Sallusto F. Heterogeneity of Human CD4(+) T Cells Against Microbes. Annu Rev Immunol. 2016;34:317–34. doi: 10.1146/annurev-immunol-032414-112056.

279. Salvany-Celades Maria, Zwan Anita, Benner Marilen et al. Three types of functional regulatory t cells control t cell responses at the human maternal-fetal interface. Cell Reports. 2019;27:2537–2547. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.04.109.

280. Santamaria A, Di Benedetto A, Petrella E, Pintaudi B, Corrado F, D'Anna R, Neri I, Facchinetti F. Myo-inositol may prevent gestational diabetes onset in overweight women: a randomized, controlled trial. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 2015; 19: 1–4. (10.3109/14767058.2015.1121478)

281. Saraf R, Morton SM, Camargo CAJr, Grant CC. Global summary of maternal and newborn vitamin D status — a systematic review. Matern. Child Nutr., Sept. 15. 2015 [Epub ahead of print].

282. Sel G. Perinatal Infections."In: Pract. Guid. to Oral Exams Obstet. Gynecol. Springer International Publishing. Cham (2020): 45–50. DOI: 10.1007/978-3-030-29669-8_7

283. Senagore PK, Holsman CB, Parks WT, Catov JM. Working towards a reproducible quantifying placental syncytial knots. Pediatr Dev Pathol. 2016; 19: 389-400. doi: 10.2350/15-08-1701-OA.1.

284. .Sepúlveda-Martínez A, Díaz F, Muñoz H, Valdés E, Parra-Cordero M. Second-Trimester Anterior Cervical Angle in a Low-Risk Population as a Marker for Spontaneous Preterm Delivery. Fetal Diagn Ther 41.3 (2017): 220-5. https://doi.org/10.1159/000447588

285. Sheth JJ, Shah A, Sheth FJ et al. Does vitamin D play a significant role in type 2 diabetes? BMC Endocr. Disord. 2015;15: 5.

286. Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Hodgson R, Brown J, Farquhar C. Inositol for subfertile women with polycystic ovary syndrome (Protocol). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016. 9 CD012378 (10.1002/14651858.CD012378)

287. Singer A, Monoghan JM. (2013). Lower Genital Tract Precancer. Colposcopy. 3rd ed. Elsivier.

288. Smolikova K., Mlynarcikova A., Scsukova S. Effect of 1α,25-dihydroxyvitamin D_3 on progesterone secretion by porcine ovarian granulosa cells. Endocr. Regul. 2013; 47(3): 123–131.

289. Sochacki-Wojcicka N, Wojcicki J, Bomba-Opon D, Wielgos M. Anterior cervical angle as a new biophysical ultrasound marker for prediction of

spontaneous preterm birth. Ultrasound Obstet Gynecol 46.3 (2015):377-8. https://doi.org/10.1002/uog.14801

290. Stanek J, Biesiada J, Trzeszcz M. Clinicoplacental phenotypes vary with gestational age: an analysis by classical and clustering methods. Acta Obst. Gynecol. Scand. 2014;93(4):392-398.

291. Stojanovska V, Scherjon SA, Plosch T. Preeclampsia as modulator of offspring health. Biol Reprod. 2016; 94 (3): 53.

292. Suff N, Story L, Shennan A. The prediction of preterm delivery: What is new? Seminars in fetal & neonatal medicine. 2019; 24 (1):27–32. DOI: 10.1016/j.siny.2018.09.006.

293. Sur B et al. Evaluation of the anterior cervical angle of the uterus to predict spontaneous preterm birth. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol 6.6 (2017 Jun): 2323-2327. DOI: http://dx.doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20172114

294. Theilen LH, Fraser A, Hollingshaus MS, Schiep KC, Varner MW, Smith KR, et al. All-cause and cause-specific mortality after hypertensive disease of pregnancy. Obstet Gynecol. 2016; 128 (2): 238-44.

295. Thomson RL, Spedding S, Brinkworth GD et al. Seasonal effects on vitamin D status influence outcomes of lifestyle intervention in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. Fertil. Steril. 2013; 99(6): 1779–85.

296. Tobias A.J Placental histology in spontaneous and indicated preterm birth: A case control study/Tobias A.J. Nijman, Elvira O.G. van Vliet, Manon J.N. Benders, Ben Willem J. Mol, Arie Franx, Peter G.J. Nikkels, Martijn A. //Placenta. – October 13, 2016. 56-62.

297. Tochio A, Obata S, Saigusa Y et al. Does pre-eclampsia without proteinuria lead to different pregnancy outcomes than pre-eclampsia with proteinuria? J Obstet Gynaecol Res. 2019; 45(8): 1576–83. DOI: 10.1111/jog.14017

298. Toyoda K. Antithrombotic therapy for pregnant women. Neurol Med Chir (Tokyo). 2013; 53 (8): 526-30

299. Tuten A, Oncul M, Kucur M, Imamoglu M, Ekmekci OB, Acikgoz AS, et al. Maternal serum copeptin concentrations in early- and late-onset pre-eclampsia. Taiwan J Obstet Gynecol. 2015; 54 (4): 350-4.

300. Young BC, Karumanchi SA. Toward a better diagnosis for preeclampsia. Clin Chem. 2016; 62 (7): 913-5.

301. Unfer V, Nestler JE, Kamenov ZA, Prapas N, Facchinetti F. Effects of inositol(s) in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials. International Journal of Endocrinology. 2016; 2016: 1–12. (10.1155/2016/1849162)

302. Unfer V, Carlomagno G, Papaleo E, Vailati S, Candiani M, Baillargeon JP. Hyperinsulinemia alters myoinositol to d-chiroinositol ratio in the follicular fluid of patients with PCOS. Reproductive Sciences. 2014; 21: 854–8. (10.1177/1933719113518985)

303. Venkatesh K. Association of antenatal depression symptoms and antidepressant treatment with preterm birth / K. Venkatesh et al. Obstet. Gynecol. 2016. Vol. 127, N 5. P. 926-933.

304. Wang Wenjuan, Sung Nayoung, Gilman-Sachs Alice and Kwak-Kim Joanne. T Helper (Th) Cell Profiles in Pregnancy and Recurrent Pregnancy Losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh Cells. *Front. Immunol.* 2020. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02025.

305. Wang J, Liu Sh, Qin H, Zhao Y, Wang XQ, Yan Q. Pregnancy-associated plasma protein A up-regulated by progesterone promotes adhesion and proliferation of trophoblastic cells. Int J Clin Exp Pathol. 2014; 7 (4): 1427-1437.

306. Wang Y. Absolute Risk of Adverse Obstetric Outcomes Among Twin Pregnancies After In Vitro Fertilization by Maternal Age / Y. Wang, H. Shi, L. Chen, et al. // J.*A.M.A. Netw. Open*. 2021; 4(9):e2123634.

307. Wen SW, Miao Q., Taljaard M et al. Associations of Assisted Reproductive Technology and Twin Pregnancy With Risk of Congenital Heart Defects. J.A.M.A. Pediatr. 2020;174(5): 446-454.

308. Wennerholm UB, Bergh C. Perinatal outcome in children born after assisted reproductive technologies. Ups. J. Med. Sci. 2020; 125(2): 158166.

309. Wira CR, Rodriguez-Garcia M, Patel MV. The role of sex hormones in immune protection of the female reproductive tract. Nat Rev Immunol. 2015; 15(4):217-30. doi: 10.1038/nri3819.

310. Women Can Take Charge of Certain Breast Cancer Risk Factors. Tara Haelle. – October 02, 2019. – Madscape Medical News, Conference News, NAMS.

311. World Health Organization. WHO guideline on syphilis screening and treatment for pregnant women (2019). Available from: [http://www.who.int/ reproductivehealth/publications/rtis/syphilis-ANC-screenandtreat- guidelines/en/], last accessed Aug 19, 2020.

312. WHO recommendations for prevention and treatment of maternal peripartum infections. Geneva, World Health Organization, 2015. Available from: www.who.int/reproductivehealth/publications /maternal_perinatal_health/peripartum-infections-guidelines.

313. Zedtwitz-Liebenstein K, Diab-Elschahaw M, Frass M. Human Cytomegalovirus Infection in Nonimmunocompromised Patients: A Retrospective Analysis and Review of the Literature. Intervirology 59 (2016): 159–62. DOI: 10.1159/000454772

314. Zhang P, Li H, Tan X, Chen L, Wang S. Association of metformin use with cancer incidence and mortality; a metaanalysis. Cancer Epidtmiol. 2013 Jun; 37(3): 207-18.

315. Zhao J, Zheng DY, Yang JM, Pourmarzi D, Mahdipour KM, Dalil HSF. Maternal serum uric acid concentration is associated with the expression of tumour necrosis factor-α and intercellular adhesion molecule-1 in patients with preeclampsia. J Hum Hypertens. 2016; 30 (7): 456-62.

316. Zheng X, Liu Z, Zhang Y, Lin Y, Song J, Zheng L, Lin S. Relationship between myo-inositol supplementary and gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Medicine.* 2015; 94: e1604 (10.1097/MD.0000000000001604)

Додаток А

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗДОБУВАЧА

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 безплідность. 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.

Додаток Б

АПРОБОЦІЯ

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).