

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЛУБКОВСЬКА ОЛЕКСАНДРА АНАТОЛІЇВНА

УДК 618.3/.7-06:618.33/.38-07-071.1:615.477.87:615.256.3:615.357

ДИСЕРТАЦІЯ

**СТАН ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ У ЖІНОК, ЯКІ
ВИКОРИСТОВУВАЛИ РІЗНІ МЕТОДИ КОНТРАЦЕПЦІЇ**

Галузь знань: 22 Охорона здоров'я

Спеціальність: 222 Медицина

(наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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



О. А. Лубковська

Науковий керівник: Вдовиченко Юрій Петрович, чл.-кор. НАМН України,
доктор медичних наук, професор

Київ – 2021

АНОТАЦІЯ

Лубковська О. А. Стан фетоплацентарного комплексу у жінок, які використовували різні методи контрацепції. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія») – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2021.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню важливого наукового та практичного завдання, яке полягає у зниженні частоти перинатальної патології у жінок, які використовували різні методи контрацепції, на підставі вивчення функціонального стану фетоплацентарного комплексу, а також удосконалення діагностичних заходів і тактики ведення вагітності. Актуальність теми дослідження зумовлена, по-перше, високою частотою розвитку означеної патології, по-друге, сучасними особливостями планування сім'ї, які, хоч і зазнають постійного вдосконалення, все таки, продовжують виступати потенційним фактором ризику порушень у вказаному комплексі, по-третє, недостатньою ефективністю діагностичних підходів та лікувально-профілактичних заходів щодо вагітних, які мають в анамнезі використання різних методів контрацепції. У зв'язку із зазначеним, у дисертаційній роботі було поставлено і розв'язано ряд завдань: дослідити акушерські та перинатальні особливості перебігу вагітності у жінок, які використовували різні методи контрацепції; порівняти клінічний перебіг пологів та перинатальні наслідки розродження у вагітних з використанням в анамнезі різних методів контрацепції; проаналізувати на основі лабораторних досліджень функціональний стан фетоплацентарного комплексу у жінок, які використовували різні методи контрацепції; оцінити вплив різних методів контрацепції на функціональний стан фетоплацентарного комплексу на підставі результатів інструментальних та патоморфологічного досліджень;

визначити найбільш оптимальний метод контрацепції, мінімізуючий частоту акушерської та перинатальної патології. У процесі дослідження отримано та обґрунтовано низку результатів і положень, які характеризуються науковою новизною. Зокрема, у дисертації висвітлено нові аспекти патогенезу порушень функціонального стану фетоплацентарного комплексу, які враховують наявність в анамнезі використання різних методів контрацепції, як-от: зниження у вагітних рівня фолієвої кислоти нижче норми у 6-8 тижнів супроводжується в подальшому виникненням загрозового абортів та розвитком плацентарної дисфункції (ПД); порушення гормональної функції плаценти, а саме синтезу хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ), прогестерону (Пг), вільного естріолу (Е3) і плацентарного лактогену (ПЛ), виявлені у різні терміни гестації, особливо у жінок із внутрішньоматковою контрацепцією (ВМК) в анамнезі, виступають преклінічним проявом ПД та ускладнень, пов'язаних з нею. Встановлено, що у жінок, які перед вагітністю використовували комбіновану оральну контрацепцію, до складу якої входили фолати (КОК+Ф), середні значення фолієвої кислоти та кількість вагітних з її рівнем нижче норми були істотно кращими, у порівнянні з вагітними, які застосовували ВМК та комбіновану оральну контрацепцію (КОК), тоді як у жінок із ВМК в анамнезі середні величини ХГЛ, Пг, Е3 і ПЛ у 6-8, 18-22, 30-32 і 37-40 тижнів вагітності, у переважній більшості, були істотно гіршими, ніж у жінок, які приймали КОК або КОК+Ф. Відтак, результати дослідження дали науково обґрунтовану підставу визначити наявність ВМК в анамнезі фактором ризику порушень функціонального стану фетоплацентарного комплексу, що проявляється передчасним дозріванням плаценти, гіпо- і гіперплазією плаценти, багатоводдям, маловоддям, затримкою росту плода (ЗРП), низьким і крайовим прикріпленням плаценти, більшою кількістю вагітних із порушенням у плодово-плацентарному кровотоці, а також більш вираженими, порівняно з тими, хто приймав КОК та КОК+Ф, дистрофічними змінами у плацентах. Також у дисертаційній роботі запропоновано та обґрунтовано удосконалення діагностичних заходів і тактики ведення

вагітності у жінок, які мають в анамнезі використання різних методів контрацепції, шляхом додаткового включення оцінки рівня фолієвої кислоти, із подальшою її корекцією у разі необхідності, та визначення найбільш інформативних ендокринологічних показників у їхній різній комбінації залежно від терміну гестації, що дає можливість преклінічно, особливо на ранніх термінах вагітності, визначити жінок групи ризику порушень функціонального стану фетоплацентарного комплексу та знизити частоту перинатальної патології у таких жінок. Завдяки отриманим результатам з'ясовано, що використання в анамнезі КОК+Ф є найбільш оптимальним методом контрацепції для жінок різних груп ризику, який дає змогу суттєво знизити частоту акушерських та перинатальних ускладнень, у порівнянні із застосуванням ВМК, а також попередити порушення функціонального стану фетоплацентарного комплексу. Практична значущість проведеного наукового дослідження і отриманих результатів полягає у з'ясуванні впливу використання жінками перед вагітністю різних методів контрацепції, причому, як на перебіг вагітності, пологів, так і на перинатальні наслідки розродження. Зокрема, виявлено високий рівень акушерських та перинатальних ускладнень серед жінок з ВМК в анамнезі. Крім того, показано, що прийом перед вагітністю КОК+Ф забезпечує у 6-8 тижнів істотно кращі показники щодо середніх значень фолієвої кислоти, у порівнянні із застосуванням ВМК і КОК. Кількість вагітних з її рівнем нижче норми є істотно меншою серед жінок, які приймали КОК+Ф. Середні показники ХГЛ, Пг, ЕЗ і ПЛ у 6-8, 18-22, 30-32 і 37-40 тижнів вагітності є значно гіршими у переважної більшості жінок із ВМК в анамнезі проти осіб, які використовували КОК або КОК+Ф. Вказані результати дали можливість обґрунтувати необхідність, у цілях підвищення ефективності преклінічної діагностики, особливо на ранніх термінах гестації, порушень функціонального стану фетоплацентарного комплексу і тактики ведення вагітності, додаткового використання ендокринологічних показників, зокрема ХГЛ, Пг, ЕЗ та ПЛ як одних із найбільш інформативних, а також

визначення рівня фолієвої кислоти, особливо в I триместрі вагітності, у жінок, які використовували різні методи контрацепції. Також обґрунтовано, що з метою зниження частоти акушерських та перинатальних ускладнень, під час взяття вагітних на облік необхідно з'ясовувати наявність в анамнезі методів контрацепції. Також тим, хто застосовував КОК і ВМК перед вагітністю необхідно проводити відповідну прегравідарну підготовку: призначення фолієвої кислоти за 2-3 місяці до виникнення вагітності й протягом I триместру, лікування хронічних запальних захворювань органів малого тазу і корекції мікробіоценозу статевих шляхів. Таким вагітним здійснювати більш ретельний нагляд під час вагітності та пологів. Впровадження удосконалених діагностичних заходів і тактики ведення вагітності виступило основою більш глибокого дослідження функціонального стану фетоплацентарного комплексу у жінок, які використовували різні методи контрацепції, що забезпечило можливість зниження частоти акушерської та перинатальної патології у таких жінок і попередити порушення у функціонуванні вказаного комплексу, а також визначити КОК+Ф найбільш оптимальним методом контрацепції, який мінімізує такі порушення. Означені наукові та практичні результати, висвітлені в дисертації, отримано в процесі дослідження клінічного перебігу вагітності, пологів у 140 жінок, розподілених відповідним чином на групи, а саме на контрольну і тих, хто використовував КОК, КОК+Ф та ВМК, а також оцінки стану новонароджених. Воно засвідчило, що у жінок, в анамнезі яких було застосування ВМК, порівняно з особами, які приймали КОК та КОК+Ф, спостерігали більш високий рівень ускладнень, зокрема загрозового абортів (31,4% проти 11,4% і 0% відповідно), бактеріального вагінозу (17,1% проти 2,9% в обох групах), загрози передчасних пологів (28,6% проти 5,7% в обох групах), низького прикріплення плаценти (17,1% проти 2,9% та 0% відповідно), ПД (40% проти 17,1% і 2,9% відповідно), ЗРП (17,1% проти 2,9% та 0% відповідно). Під час здійснення порівняльної оцінки клінічного перебігу пологів було виявлено, що найбільш висока частота ускладнень

мала місце у жінок, які використовували перед вагітністю ВМК, на відміну від тих, хто застосовував КОК та КОК+Ф, а саме: передчасний розрив плодових оболонок (17,1% проти 0% і 2,9% відповідно), аномалії пологової діяльності (17,1% проти 2,9% в обох групах), дистрес плода (11,4% проти 2,9% та 0% відповідно), а також, як наслідок, кесаревого розтину (22,9% проти 5,7% і 2,9% відповідно). Аналіз результатів визначення стану новонароджених засвідчив, що їх кількість із задовільним станом при розродженні була меншою у жінок із ВМК в анамнезі, порівняно з КОК та КОК+Ф (82,9% проти 97,1% і 100% відповідно). Функціональний стан фетоплацентарного комплексу вивчали на основі оцінки рівня фолієвої кислоти та ендокринологічних показників (з різною комбінацією останніх у різні терміни гестації). Результати показали, що у жінок, які перед вагітністю використовували КОК+Ф, у 6-8 тижнів середні значення фолієвої кислоти і кількість вагітних з її рівнем нижче норми були значущо кращими, у порівнянні з жінками, які застосовували ВМК та КОК. Також було виявлено, що у жінок із ВМК в анамнезі середні величини ХГЛ, Пг, ЕЗ і ПЛ у 6-8, 18-22, 30-32 і 37-40 тижнів вагітності, у переважній більшості, були істотно гіршими, ніж у жінок, які використовували КОК або КОК+Ф. Це зумовило визнання наявності ВМК в анамнезі фактором ризику порушень функціонального стану фетоплацентарного комплексу, про що свідчить висока питома вага вагітних із такими станами, як передчасне дозрівання плаценти, гіпо- і гіперплазія плаценти, багатоводдя, маловоддя, ЗРП, низьке та крайове прикріплення плаценти, а також більша кількість вагітних із порушенням у плодово-плацентарному кровотоці, ніж серед тих, хто приймав КОК та КОК+Ф. Усе зазначене також підтвердилося патоморфологічним дослідженням, яке показало, що плаценти жінок, які використовували ВМК, особливо, в яких була під час вагітності ПД, характеризувалися більш вираженими дистрофічними змінами, на відміну від більшості плацент породіль, які перед вагітністю застосовували КОК та КОК+Ф, де були незначні інволютивно-дистрофічні зміни. У результаті, у

дисертаційній роботі, на підставі вивчення функціонального стану фетоплацентарного комплексу, обґрунтовано, що використання в анамнезі КОК+Ф є найбільш оптимальним варіантом для жінок різних груп ризику, оскільки дає змогу суттєво знизити частоту акушерських і перинатальних ускладнень (у середньому відповідно на 17,1 та 11,2 в.п. у порівнянні із застосуванням ВМК), а також попередити порушення функціонального стану цього комплексу.

Ключові слова: фетоплацентарний комплекс, плацента, плацентарна дисфункція, методи контрацепції, комбінована оральна контрацепція, внутрішньоматкова контрацепція, комбінована оральна контрацепція, до складу якої входять фолати.

ABSTRACT

Lubkovska O. A. The state of fetoplacental complex in women who used various methods of contraception. – Qualifying scientific work as a manuscript.

Dissertation for the Degree of Philosophy Doctor in the Field of study 22 Healthcare by Program Subject Area 222 Medicine (Science specialty «Obstetrics and Gynecology»). – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2021.

The dissertation focuses on the solution to an important scientific and practical problem related to a reduction in the occurrence of perinatal pathology among women who are contraceptive users. The research is based on studying the functional condition of their fetoplacental complex. It also addresses the improved diagnostic measures and pregnancy care tactics. The research topic is relevant for a number of reasons. Firstly, the frequency of the perinatal pathology is still high. Secondly, although the modern features of family planning are being continuously improved, they remain a potential risk factor for the occurrence of the fetoplacental complex disorders. Furthermore, the efficacy of diagnostic approaches, therapeutic and prophylactic measures for pregnant women who have a history of using

various methods of contraception is insufficient. Given the aforementioned, a number of problem-solving objectives were set, including the investigation of obstetric and perinatal features of pregnancy in contraceptive users; the comparison of the clinical course of labour and the perinatal outcomes of delivery in the pregnant who had had a history of using various methods of contraception; the assessment of laboratory testing results so as to investigate the functional condition of fetoplacental complex in women who had used various contraceptives; the evaluation of the effect of various contraceptive methods on the functional condition of the fetoplacental complex based on the results of instrumental and pathomorphological studies; the determination of the most optimal method of contraception, minimizing the occurrence of obstetric and perinatal pathology. While conducting the study, we obtained a number of findings and justified provisions that have scientific novelty. In particular, the dissertation highlights new aspects of the pathogenesis of contraceptive-related functional disorders of the fetoplacental complex, as follows: a decrease in folic acid levels at 6-8 weeks of pregnancy is accompanied by the subsequent occurrence of threatening abortion and development of placental dysfunction (PD); the impaired placental function, specifically, the disturbed synthesis of human chorionic gonadotropin (HCG), progesterone (P), free estriol (E3), and placental lactogen (PL), which are revealed at different gestational age, and more likely in women with a history of intrauterine contraception, are preclinical manifestations of PD and the related complications. It was found that the mean values of folic acid in women who had taken combined folate-containing oral contraceptives (COC + F) before pregnancy were significantly better compared to those who had used intrauterine contraception (IUDs) or combined oral contraceptives (COCs). The number of pregnant women who had below-normal mean values of folic acid was also lower among COC + F users. The vast majority of women with a history of IUDs had significantly worse mean values of HGL, P, E3, and PL values at 6-8, 18-22, 30-32, and 37-40 weeks of pregnancy than those having a history of COCs or COC + F. Thus, the results of the study provided scientifically sound evidence

that a history of IUDs poses a risk for the occurrence of impaired functional condition of the fetoplacental complex, including premature placental maturation, hypo- and hyperplasia of the placenta, polyhydramnios, oligohydramnios, intrauterine growth restriction, low-lying and marginal placenta, impaired placental blood flow, as well as more pronounced dystrophic changes in the placenta compared to the use of COCs or COC + F. In our dissertation, we also offer and justify the improved diagnostic measures and tactics of pregnancy care in women who have a history of various contraceptives by analysis level of folic acid and testing the most informative endocrinological indices in the different combinations depending on the gestational age, which allows preclinical identifying women at risk of impaired functional condition of the fetoplacental complex especially in the early stages of pregnancy, and reducing the occurrence of perinatal pathology in these women. The results obtained showed that COC + F before pregnancy is the most optimal method of contraception for women of various risk groups which can significantly reduce the occurrence of obstetric and perinatal complications compared to the use of IUDs, as well as prevent impaired functional status of the fetoplacental complex. The practical significance of the scientific research and the results obtained is in the justification of the impact of the use of various contraception methods on pregnancy, labour, and perinatal outcomes of delivery. In particular, the use of IUDs was found to lead to a high level of obstetric and perinatal complications. On the contrary, pre-pregnancy administration of COC + F was shown to ensure significantly better values of folic acid at 6-8 weeks of pregnancy and reduce the number of pregnant women with below-normal values of folic acid compared to those who had had a history of IUDs or COCs. Furthermore, the vast majority of women who had used IUDs were revealed to have significantly worse mean values of HGL, P, E3, and PL at 6-8, 18-22, 30-32 and 37-40 weeks of pregnancy than COCs or COC + F users. These findings made it possible to substantiate the need for additional testing endocrinological indices, in particular HCG, P, E3 and PL, as well as folic acid levels, especially in the first trimester of pregnancy, in women having a history of

contraception in order to improve the efficacy of preclinical diagnostics of the impaired functional status of the fetoplacental complex and tactics of pregnancy care, specifically in the early stages of gestation. To reduce the incidence of obstetric and perinatal complications in such women, while taking a history of pregnant women, we also found it necessary to identify the method of contraception they experienced. Pregnant women who used COCs or IUDs, conduct appropriate pregravid preparation, including prescribing folic acid 2-3 months before the onset of pregnancy and during the first trimester, treatment of chronic pelvic inflammatory diseases, and correction of the genital tract microbiocenosis, as well as more careful management during pregnancy and childbirth. The introduction of advanced diagnostic measures and tactics of pregnancy care was the basis for a deeper study of the functional status of the fetoplacental complex in women who had used various contraceptives, which made it possible to reduce the frequency of obstetric and perinatal pathologies in such women and prevent impairments in the functioning of this complex, as well as recognise COC + F to be the most optimal method of contraception, minimizing above mentioned pathologies. The above-mentioned scientific and practical results, which are highlighted in the dissertation, were obtained during the study of the clinical course of pregnancy, childbirth in 140 women appropriately divided into four groups (35 women each), including controls and those who used COCs, COC + F or IUDs, as well as during the assessment of their newborns. It was shown that compared to COCs and COC + F users, the women with history of using IUDs had a higher rate of complications, in particular, threatening abortion, (31.4% versus 11.4% and 0%, respectively), bacterial vaginosis (17.1% versus 2.9% in both groups), threatened preterm labour (28.6% versus 5.7% in both groups), low placentation (17.1% versus 2.9% and 0%, respectively)), PD (40% versus 17.1% and 2.9%, respectively), and intrauterine growth restriction (17.1% versus 2.9% and 0%, respectively). Unlike the women taking COCs or COC + F, those who had used IUDs before pregnancy showed the highest rate of complications during the childbirth, including premature rupture of the fetal membranes (17.1% versus 0%

and 2.9 %, respectively), abnormal labour (17.1% versus 2.9% in both groups), fetal distress (11.4% versus 2.9% and 0%, respectively), and, caesarean section (22.9% versus 5.7% and 2.9%, respectively). The percentage of infants in a satisfactory condition during delivery was lower among those born to mothers with a history of IUDs as compared with COCs and COC + F users (82.9% versus 97.1% and 100%, respectively). We studied the functional condition of the fetoplacental complex based on the level of folic acid and endocrinological indices (with a different combination of the latter at different gestational ages). The results showed that the average values of folic acid were significantly better at 6-8 weeks of pregnancy in women who had taken COC + F before pregnancy in comparison to the women who had used IUDs or COCs; the number of pregnant women with folic acid level below the norm was lower among COC + F users. It was also revealed that the average values of HCG, P, E3 and PL at 6-8, 18-22, 30-32 and 37-40 weeks of pregnancy were significantly worse in the vast majority of women with a history of IUDs against those who used COCs or COC + F. These findings suggest that a history of IUDs is a risk factor for impaired functional status of the fetoplacental complex, as evidenced by the high proportion of pregnant women with conditions such as premature placental maturation, hypo- and hyperplasia of the placenta, polyhydramnios, oligohydramnios, low-lying and marginal placentation, as well as an increase in the number of pregnant women with the impaired fetal-placental circulation than among those COCs or COC + F users. All of the above was also confirmed by pathomorphologic examination, which showed that the placentas of women who had used IUDs, especially those who experienced PD during pregnancy, were characterized by more pronounced dystrophic changes as against most birthing mothers having a history of COCs or COC + F before pregnancy whose placentas had minor involutinal and dystrophic changes. Resulting from the investigation of the functional status of the fetal-placental complex, the use of COC + F before pregnancy was found to be the most optimal option for women of different risk groups, which can significantly reduce the incidence of obstetric and perinatal complications (on average by 17,1 and 11,2

p.p., respectively) as compared with the use of IUDs, as well as prevent the impaired functional condition of the above complex.

Keywords: fetoplacental complex, placenta, placental dysfunction, methods of contraception, combined oral contraception, intrauterine contraception, folate-containing combined oral contraceptives.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Лубковська О. А. Плацентарна дисфункція у жінок, які використовували різні методи контрацепції. *Здоров'я жінки*. 2016. № 3. С. 66-70.
2. Лубковська О. А. Особливості впливу гормональної та внутрішньоматкової контрацепції на репродуктивне здоров'я жінки. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика*. 2017. Вип. 28. Ч. 2. С. 99-106.
3. Лубковська О. А. Порухення стану фетоплацентарного комплексу: класифікація, патогенез, діагностика. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика*. 2017. Вип. 28. Ч. 3. С. 25-32.
4. Лубковська О. А. Перинатальні наслідки у жінок, які використовували різні методи контрацепції. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика*. 2018. Вип. 29. Ч. 2. С. 30-34.
5. Лубковська О. А. Стан фетоплацентарного комплексу та перебіг пологів після застосування гормональної контрацепції перед вагітністю. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика*. 2018. Вип. 29. Ч. 3. С. 45-50.
6. Lubkovska O. Comparative aspects of placental dysfunction in women using different methods of contraception in anamnesis. *EUREKA: Health Sciences*. 2020. № 5. P. 34-40.
7. Лубковська О. А. Вплив різних методів контрацепції та перинатальні наслідки. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені*

П.Л. Шупика : тези матеріалів наук.-практ. семінару у форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги», 7 черв. 2018 р. Київ-Дніпро-Запоріжжя-Кривий Ріг. 2018. Вип. 29. Ч. 2. С. 174-175.

8. Лубковська О. А. Фетоплацентарні наслідки застосування гормональної контрацепції перед вагітністю. *Репродуктивне здоров'я в Україні: тенденції, досягнення, виклики та пріоритети* : матеріали Пленуму Асоціації ак.-гін. України та наук.-практ. конф. з міжн. участю, 21-22 верес. 2018 р. Київ, 2018. С. 21-22.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	15
ВСТУП.....	16
РОЗДІЛ 1. СТАН ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ У ЖІНОК, ЯКІ ВИКОРИСТОВУВАЛИ РІЗНІ МЕТОДИ КОНТРАЦЕПЦІЇ.....	22
1.1. Фетоплацентарний комплекс та особливості його функціонування...	22
1.2. Сучасні аспекти контрацепції.....	39
РОЗДІЛ 2. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ЖІНОК....	52
РОЗДІЛ 3. МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	61
РОЗДІЛ 4. ДОСЛІДЖЕННЯ СТАНУ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ У ЖІНОК, ЯКІ ВИКОРИСТОВУВАЛИ РІЗНІ МЕТОДИ КОНТРАЦЕПЦІЇ.....	72
4.1. Акушерські та перинатальні наслідки у жінок з використанням в анамнезі різних методів контрацепції.....	72
4.2. Діагностика стану фетоплацентарного комплексу вагітних на основі клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень.....	82
4.3. Оцінка стану фетоплацентарного комплексу на основі патоморфологічного дослідження.....	112
РОЗДІЛ 5. УЗАГАЛЬНЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	118
ВИСНОВКИ.....	138
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	140
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	141
ДОДАТКИ	167

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

БВ – бактеріальний вагіноз

БПП – біофізичний профіль плода

ВМК – внутрішньоматкова контрацепція

ЕЗ – вільний естріол

ЗРП – затримка росту плода

ІЦН – істміко-цервікальна недостатність

КОК – комбінована оральна контрацепція

КОК+Ф – комбінована оральна контрацепція, до складу якої входять фолати

КР – кесарів розтин

КТГ – кардіотокограма

МТГФР – метилентетрагідрофолатредуктаза

Пг – прогестерон

ПД – плацентарна дисфункція

ПЛ – плацентарний лактоген

ППК – плацентарно-плодовий коефіцієнт

ПРПО – передчасний розрив плодових оболонок

УЗД – ультразвукове дослідження

ХГЛ – хоріонічний гонадотропін людини

ВСТУП

Актуальність теми. У суспільному вимірі перед медициною завжди ставилися завдання забезпечення та підтримки здоров'я матері й дитини, а також репродуктивного здоров'я в цілому – одних із найбільш важливих цінностей і передумов соціального та культурного розвитку людства. Тому проблематика перебігу вагітності й пологів не втрачають своєї актуальності та постійно перебувають у центрі наукового дискурсу [101; 123; 154], потребуючи нових досліджень з метою вдосконалення практичної діяльності у цій сфері.

Однією з ключових передумов та характерних ознак нормального перебігу вагітності, а в подальшому пологів і здоров'я новонародженого, виступає повноцінне функціонування системи мати-плацента-плід. І навпаки, порушення у фетоплацентарному комплексі призводить до формування плацентарної дисфункції і виникнення таких ускладнень, як дистрес плода, затримка росту плода, зростання перинатальної захворюваності тощо, згодом стаючи причиною неповноцінного розвитку центральної нервової системи, високої частоти захворюваності в ранньому і пізньому неонатальних періодах та інше. Такі негативні зміни в означеному комплексі можуть розвиватися внаслідок різних груп чинників: екстрагенітальної патології у вагітної, аномалій розвитку матки, інфекційних захворювань; несприятливих факторів навколишнього середовища, шкідливих професійних умов праці, тютюнопаління; вікового початку і характеру статевого життя [24; 207].

Також потенційною причиною порушень формування і функціонування фетоплацентарного комплексу визначають сучасні особливості у сфері планування сім'ї, а саме – використання різних методів контрацепції. Вибір серед них залежить від взаємовідносин між партнерами, стану здоров'я, віку, але в переважній більшості, якщо не брати до уваги бар'єрні, жінками застосовуються гормональні та внутрішньоматкові методи контрацепції.

Проте, незважаючи на прогрес в удосконаленні контрацепції, у тому числі шляхом включення фолатів до складу КОК, рівень частоти ускладнень при її використанні залишається вагомим і не до кінця вивченим з позиції її впливу на функціональний стан фетоплацентарного комплексу. Тому в світлі вищезначеної проблематики значний науковий і практичний інтерес представляє вивчення цього комплексу у жінок, які використовували різні методи контрацепції, що й обумовило вибір напряму і теми дослідження, а також формулювання його мети і завдань.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертацію виконано в межах науково-дослідної роботи кафедри акушерства, гінекології та перинатології Українського державного інституту репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика на тему: «Актуальні аспекти охорони репродуктивного здоров'я жінок, прегравідарної підготовки та пренатальної діагностики в сучасних умовах» (№ державної реєстрації 0117U006095).

Мета і завдання дослідження. Метою дисертаційної роботи є зниження частоти перинатальної патології у жінок, які використовували різні методи контрацепції, на підставі вивчення функціонального стану фетоплацентарного комплексу, а також удосконалення діагностичних заходів і тактики ведення вагітності.

Поставлена мета обумовила розв'язання і реалізацію наступних завдань:

1. Дослідити акушерські та перинатальні особливості перебігу вагітності у жінок, які використовували різні методи контрацепції.
2. Порівняти клінічний перебіг пологів та перинатальні наслідки розродження у вагітних з використанням в анамнезі різних методів контрацепції.
3. Проаналізувати функціональний стан фетоплацентарного комплексу у жінок, які використовували різні методи контрацепції, на основі лабораторних досліджень.

4. Оцінити вплив різних методів контрацепції на функціональний стан фетоплацентарного комплексу на підставі результатів інструментальних та патоморфологічного досліджень.

5. Визначити найбільш оптимальний метод контрацепції, мінімізуючий частоту акушерської та перинатальної патологій.

Об'єктом дослідження виступає функціональний стан фетоплацентарного комплексу у жінок, які використовували різні методи контрацепції.

Предметом дослідження є акушерські та перинатальні ускладнення.

Методи дослідження. У дисертаційній роботі було використано клінічні, біохімічні, ендокринологічні, ехографічні, доплерометричні, патоморфологічні, а також статистичні методи дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів. Висвітлено нові аспекти патогенезу порушень функціонального стану фетоплацентарного комплексу, які враховують використання в анамнезі різних методів контрацепції: зниження у вагітних рівня фолієвої кислоти нижче норми у 6-8 тижнів супроводжується в подальшому виникненням загрозового абортів та розвитком ПД; порушення гормональної функції плаценти, а саме синтезу ХГЛ, Пг, ЕЗ і ПЛ, виявлені у різні терміни гестації, особливо у жінок із ВМК в анамнезі, виступають преклінічним проявом ПД та ускладнень, пов'язаних з нею.

Встановлено, що у жінок, які перед вагітністю використовували КОК+Ф, у 6-8 тижнів середні значення фолієвої кислоти та кількість вагітних з її рівнем нижче норми були істотно кращими, у порівнянні з вагітними, які застосовували ВМК та КОК, тоді як у жінок із ВМК в анамнезі середні величини ХГЛ, Пг, ЕЗ і ПЛ у 6-8, 18-22, 30-32 і 37-40 тижнів вагітності, у переважній більшості, були істотно гіршими, ніж у жінок, які приймали КОК або КОК+Ф.

Результати дослідження дали науково обґрунтовану підставу визначити наявність ВМК в анамнезі фактором ризику порушень функціонального

стану фетоплацентарного комплексу, що проявляється передчасним дозріванням плаценти, гіпо- і гіперплазією плаценти, багатоводдям, маловоддям, ЗРП, низьким і крайовим прикріпленням плаценти, більшою кількістю вагітних із порушенням у плодово-плацентарному кровоотоці, а також більш вираженими, порівняно з тими, хто приймав КОК та КОК+Ф, дистрофічними змінами у плацентах.

Практичне значення одержаних результатів. Визначено, що використання жінками перед вагітністю різних методів контрацепції по-різному позначається на перебігу вагітності, пологів і перинатальних наслідках розродження. Встановлено, що ВМК в анамнезі супроводжується високим рівнем акушерських та перинатальних ускладнень.

Показано, що прийом перед вагітністю КОК+Ф забезпечує у 6-8 тижнів істотно кращі показники щодо середніх значень фолієвої кислоти і кількості вагітних з її рівнем нижче норми, у порівнянні з жінками, які застосовували ВМК і КОК, а також виявлено істотно гіршу, ніж у жінок, які використовували КОК або КОК+Ф, ситуацію щодо середніх величин ХГЛ, Пг, ЕЗ і ПЛ у 6-8, 18-22, 30-32 і 37-40 тижнів вагітності у переважної більшості жінок із ВМК в анамнезі.

Отримані результати дали можливість обґрунтувати необхідність, з метою підвищення ефективності преклінічної діагностики, особливо на ранніх термінах гестації, порушень функціонального стану фетоплацентарного комплексу і тактики ведення вагітності, додаткового використання ендокринологічних показників, зокрема ХГЛ, Пг, ЕЗ та ПЛ як одних із найбільш інформативних, а також визначення рівня фолієвої кислоти, особливо в І триместрі вагітності, у жінок, які в анамнезі використовували різні методи контрацепції.

Впровадження удосконалених діагностичних заходів і тактики ведення вагітності виступило основою більш глибокого дослідження функціонального стану фетоплацентарного комплексу у жінок, які використовували різні методи контрацепції, що забезпечило зниження частоти акушерської та

перинатальної патології у таких жінок і попередження порушень у функціонуванні вказаного комплексу, а також дало можливість визначити КОК+Ф найбільш оптимальним методом контрацепції, який мінімізує такі порушення.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в клінічну практику КНП Київської обласної ради «Київський обласний перинатальний центр», а також у навчальний процес кафедри акушерства, гінекології та перинатології Українського державного інституту репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика та кафедри акушерства і гінекології № 1 Українського державного інституту репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійно виконаною науковою роботою.

Автором здійснено підбір та проведено клінічний аналіз перебігу вагітності й пологів, а також визначено стан новонароджених у 140 вагітних, які використовували різні методи контрацепції. Самостійно проведено їх клініко-лабораторне обстеження, виконано забір і підготовку біологічного матеріалу з наступною обробкою та аналізом запису. Особисто описано і проаналізовано результати досліджень, а також здійснено статистичну обробку отриманих даних. Автором особисто написано всі розділи дисертації.

Наукові положення, розробки прикладного характеру, висновки та практичні рекомендації, що виносяться на захист, одержані автором самостійно і висвітлені в опублікованих працях.

Апробація результатів дисертації. Ключові теоретичні й практичні висновки, пропозиції і результати дисертаційної роботи оприлюднені на науково-практичних семінарах та конференціях, зокрема з міжнародною участю, а саме: науково-практичному семінарі у форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» 7 червня 2018 року, м. Київ-Дніпро-Запоріжжя-Кривий Ріг; Пленумі Асоціації

акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я в Україні: тенденції, досягнення, виклики та пріоритети» 21-22 вересня 2018 року, м. Київ.

Публікації. Основні положення та результати дисертаційної роботи опубліковано в 8 наукових працях, з них: 4 статті – у наукових фахових виданнях, затверджених ДАК МОН України; 1 стаття – у науковому фаховому виданні, зареєстрованому у міжнародних наукометричних базах; 1 стаття – у періодичному наукометричному виданні іншої країни, яка входить до країн Європейського Союзу; 2 тез – у матеріалах конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 171 сторінці друкованого тексту, з яких 128 сторінок основного тексту, складається з анотації, вступу, першого розділу, розділів, присвячених клінічній характеристиці жінок і методам дослідження, розділу власних досліджень, розділу узагальнення та обговорення отриманих результатів, висновків і списку використаних джерел, що включає 228 джерел кирилицею і латиною, а також має 3 додатки. Дисертація містить 20 таблиць та ілюстрована 7 рисунками.

РОЗДІЛ 1

СТАН ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ У ЖІНОК, ЯКІ ВИКОРИСТОВУВАЛИ РІЗНІ МЕТОДИ КОНТРАЦЕПЦІЇ

1.1. Фетоплацентарний комплекс та особливості його функціонування

Перебіг вагітності та пологів виступає важливим етапом в житті кожної жінки. У цьому контексті вагома роль відводиться вчасній і ефективній профілактиці й діагностиці можливих ускладнень у функціональному стані фетоплацентарного комплексу, оскільки вони негативно позначаються на внутрішньоутробному розвитку плода і його майбутньому здоров'ї, а отже – на щасливому материнстві зокрема та здоров'ї нації в цілому. Іншими словами, порушення у фетоплацентарному комплексі є основною причиною багатьох патологічних станів плода під час вагітності, які в майбутньому можуть призвести до порушень як у фізичному та розумовому розвитку, так і до появи соматичних, нервово-психічних та інфекційних захворювань [163]. Основою фетоплацентарного комплексу виступає плацента, яка є тимчасовим органом, що розвивається під час ембріогенезу і завдання якого полягає в забезпеченні сприятливих умов для перебігу вагітності й нормального розвитку плода шляхом реалізації її дихальної, трофічної, ендокринної, бар'єрно-імунологічної функцій [81].

Плацента починає формуватися з перших тижнів вагітності. Так, в кінці другого тижня вже наявні первинні й вторинні ворсинки, які розташовуються на поверхні плідного яйця та утворюють хоріон. Своє формування вона закінчує в 16 тижнів вагітності. Саме з цього часу починає повноцінно функціонувати фетоплацентарний комплекс. Як відомо, в останні тижні вагітності її діаметр коливається в межах 15-20 см, товщина – 2,5-3,5 см, а

маса – близько 500-600 г (рис. 1.1.). При патологічних станах фетоплацентарного комплексу ці показники будуть віхилятися від вище вказаних меж [192].

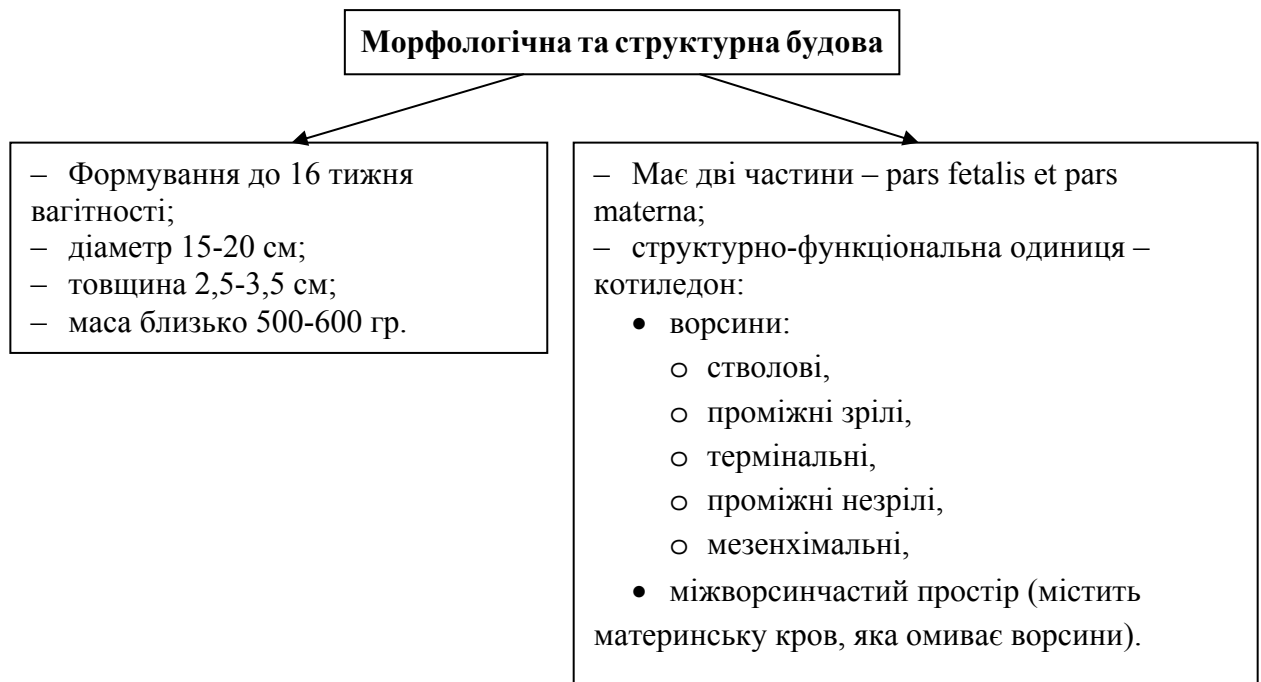


Рис. 1.1. Характеристика будови плаценти

Джерело: побудована автором на основі [35; 40; 164; 173]

У подальшому ворсинки диференціюються і разом із хоріональною пластиною та прикріпленою до неї амніотичною оболонкою утворюють плодову частину плаценти. Материнська частина плаценти представлена дицидуальною оболонкою, яка є зміненим базальним шаром ендометрія матки. Ворсинки розрізняються як за морфологічною будовою, так і за своєю функцією. Їх поділяють на ствоволі, проміжні зрілі, термінальні, проміжні незрілі, мезенхімальні [172].

Для забезпечення повноцінного матково-плацентарного кровотоку, який необхідний для нормального перебігу вагітності та внутрішньоутробного розвитку плода, всі ворсини утворюють котиледони, які складаються зі ствоволої ворсини, від якої відходять інші ворсинки, та відділені один від одного перетинками, які відходять від базальної пластини. Матково-плацентарна перфузія відбувається шляхом омивання ворсин материнською кров'ю у міжворсинчастому просторі, який обмежений з

плодової сторони хоріональною пластиною і ворсинами, а з материнської сторони – базальною пластиною, децидуальною оболонкою і перетинками, які відходять від неї [40; 157; 181].

Під час вагітності така будова плаценти дає їй можливість виконувати такі функції, як дихальна, трофічна, ендокринна та бар'єрно-імунологічна (рис 1.2.).



Рис. 1.2. Характеристика функцій плаценти

Джерело: побудована автором на основі [196; 210]

При нормальному функціонуванні фетоплацентарного комплексу відбувається перенесення материнських гормонів до плода, а саме: статевих гормонів, гормонів щитоподібної та надниркових залоз. Потрібно зазначити, що вже на першому тижні вагітності починають синтезуватися Пг і ХГЛ. У подальшому плацентою утворюються й інші гормони, такі як пролактин, ПЛ, ЕЗ тощо [68]. Крім того, вона виступає імуно-біологічним бар'єром, секретуючи речовини, що пригнічують активність материнського

лімфопоезу, блокують рецептори ефекторних клітин, сприяють розвитку та диференціації імунної системи плода [110].

Проте у результаті дії несприятливих чинників відбуваються порушення в системі мати-плацента-плід, яке проявляється порушенням кровотоку між матір'ю та плодом. Як наслідок, відбувається зниження кровопостачання плаценти та плода, недостатнє забезпечення його киснем, а також виникають порушення метаболічних процесів у плаценті [159].

Під час вагітності утворюється тісний гормональний взаємозв'язок між матір'ю, плацентою та плодом. Гормони, які необхідні для нормального перебігу вагітності та повноцінного внутрішньоутробного розвитку плода, синтезуються як в організмі жінки, так і в самій плаценті. До найбільш важливих гормонів, які синтезуються плацентою та характеризують її компенсаторні можливості, відносять хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ), прогестерон (Пг), плацентарний лактоген (ПЛ), вільний естріол (ЕЗ) [210].

Стан фетоплацентарного комплексу можна оцінити шляхом визначення рівня ХГЛ у вагітної. Цей гормон побудований із двох субодиниць: альфа і бета, які відрізняються між собою за складом та біологічним значенням. Найбільш точно характеризує систему мати-плацента-плід β -ХГЛ, який починає синтезуватися ворсинками хоріона з 6-10 дня вагітності. У першому триместрі вагітності β -ХГЛ стимулює стероїдогенез у жовтому тілі яєчника, далі впливає на синтез Пг та естрогенів плаценти. Також ХГЛ підсилює стероїдогенез у корі наднирників. Враховуючи те, що ХГЛ синтезується в синцитіотрофобласті, то визначення його рівня може дати характеристику проліферативній активності трофобласта. Так, низький рівень ХГЛ означатиме низьку проліферативну активність трофобласта. Цей гормон також має властивість знижувати скоротливу активність міометрія. Тому зниження його рівня характеризуватиме про наявну загрозу переривання вагітності та порушення у фетоплацентарному комплексі [2; 132].

Іншим гормоном, який дає можливість оцінити стан фетоплацентарного комплексу є Пг, який належить до стероїдних гормонів. Він синтезується клітинами жовтого тіла в перші тижні вагітності. Далі він секретується клітинами синцитіотрофобласта плаценти, концентрація якого збільшується зі збільшенням терміну вагітності. Пг готує ендометрій до імплантації заплідненої яйцеклітини. Також він із настанням вагітності гальмує скоротливу активність міометрія, підтримує тонус істміко-цервікального відділу. Він виявляє імунодепресивну дію шляхом пригнічення проліферації та активності лімфоцитів матки. Таким чином, завдяки Пг зберігається вагітність. Тому шляхом визначення його рівня можна оцінити функціональний стан фетоплацентарного комплексу. Зниження рівня Пг в крові буде свідчити про загрозу переривання вагітності ендокринного генезу, наявність ПД та/або ЗРП [123; 194; 223].

Визначення рівня естрогенів дає можливість додатково оцінити систему мати-плацента-плід. Близько 90% естрогенів плаценти представлені естріолом. У перші тижні вагітності естрогени синтезуються переважно жовтим тілом, але з прогресуванням вагітності секреція естрогенів відбувається переважно в плаценті. Рівень цих гормонів зростає зі збільшення терміну вагітності. Як відомо, плацента синтезує ці гормони з андрогенних попередників, які, у свою чергу, утворюються в наднирниках плода. Естрогени утворюються в синцитіотрофобласті. До основних функцій естрогенів відносяться підсилення матково-плацентарного кровообігу, який сприяє гіперплазії та гіпертрофії ендометрія і міометрія матки, а також підтримання на достатньому рівні газообміну та метаболічного обміну, які необхідні для повноцінного внутрішньоутробного розвитку плода та плаценти [68].

Естрогени сприяють збільшенню синтезу РНК і білків актиноміозинового комплексу, посилюють синтез й активність ферментних систем, підвищують енергетичний обмін, сприяють нагромадженню глікогену, АТФ, креатин фосфату та інших речовин, які необхідні для росту

плода та плаценти. Оскільки, як відзначалося раніше, естрогени синтезуються плацентою з андрогенних попередників, які утворюються наднирниками плода, тому зниження рівня ЕЗ буде вказувати на порушення у функціональному стані фетоплацентарного комплексу та/або внутрішньоутробному стані плода [132].

Також порушення в стані плода та фетоплацентарному комплексі в цілому можна діагностувати за допомогою визначення в крові вагітної рівня ПЛ, який представляє собою гормон білкової природи, що синтезується плацентою, а саме в синцитіотрофобласті ворсинок. Синтез цього гормону починається з 5 тижня вагітності. ПЛ володіє активністю пролактину та імунологічними властивостями гормону росту, також виявляє лактогенний та лютеотропний ефект, підтримуючи стероїдогенез у жовтому тілі. Він характеризує стан плода, оскільки підсилює проліферацію та активує синтез ДНК, які необхідні для його росту. Існує пряма залежність між рівнем ПЛ та масою плода. ПЛ характеризується також антиінсуліновою активністю та ліполітичною дією. У разі незначного зниження або підвищення його рівня, це свідчитиме про розвиток компенсаторної ПД. Якщо цей показник зменшується на 50%, то це вказує на виражену ПД та/або ЗРП [212].

Також плацентою синтезується пролактин, який представляє собою поліпептидний гормон. Він синтезується децидуальною тканиною, а потім надходить як у кров матері, так і до плодового кровотоку. Рівень цього гормону збільшується зі збільшенням терміну вагітності. Пролактин під час вагітності виконує декілька функцій. До таких функцій належить здатність впливати на секрецію гормонів та біологічно важливих речовин у плаценті, а також на гомеостаз у цілому. Крім того, він чинить вплив на синтез окситоцину, адренкортикотропного гормону у відповідь на стрес та приймає участь у регуляції імунної системи, осмотичного балансу та ангіогенезу, а також займає важливе місце в координації нейроендокринних і поведінкових адаптацій у матері. Все це сприяє нормальному перебігу вагітності та внутрішньоутробному розвитку плода. Важливим є і те, що пролактин бере

участь в утворенні сурфактанта в легенях плода. У пізніх термінах вагітності цей гормон виступає регулятором часу настання пологів, впливаючи на утворення достатньої кількості простагландинів, які необхідні для забезпечення нормальної пологової діяльності [42].

Усе вище зазначене пояснює й обґрунтовує важливість і роль такого органу вагітної жінки, як плацента. Вона, виконуючи свої функції, забезпечує безперервний, рівномірний, якісний процес розвитку та росту плода і, як наслідок, повноцінного циклу і непорушеного функціонування засобів його життєзабезпечення. Але реалії практики показують, що протягом перебігу вагітності можливі функціональні та морфологічні зміни плаценти, які призводять до порушення компенсаторно-приспосувальних реакцій в системі мати-плацента-плід, що підтверджується даними сучасної літератури [2]. Такі зміни можуть бути результатом впливу різноманітних факторів як до вагітності, так і під час вагітності. Так, вже з перших її днів можуть відбуватися порушення у плаценті, а зі збільшенням терміну гестації – у фетоплацентарному комплексі в цілому. Такі порушення в науковій літературі та практичній медицині носять назву ПД. Вагомість такої патології обумовлюється, зокрема, частотою її виникнення під час вагітності [67].

З кожним роком все більше приділяється уваги проблемі патологічного стану фетоплацентарного комплексу. Це пояснюється тим, що порушення, які виникають в системі мати-плацента-плід, призводять до таких негативних наслідків, як дистрес плода, ЗРП, невиношування вагітності, слабкість пологової діяльності, що у подальшому може проявитися різними захворюваннями. У жінок, яким діагностували ПД під час вагітності, а особливо у поєднанні із ЗРП, народжуються діти з ослабленим організмом, що також у подальшому може спричинити порушення у їх фізичному та розумовому розвитку, появу частих соматичних та інфекційних захворювань [92; 156; 160]. Тому ефективна рання діагностика порушень функціонального стану фетоплацентарного комплексу дає змогу не тільки вірно виробити

тактику ведення вагітності та пологів, а й завчасно попередити такі патології та ускладнення, спричинені означеними порушеннями.

Потрібно зазначити, що на нинішній час існує значна кількість різного роду факторів, які можуть спричинити порушення у функціональному стані фетоплацентарного комплексу [23]. Їх можна розподілити на різні групи, виходячи з тієї чи іншої ознаки. Зокрема, їх можна класифікувати за характером і природою походження з урахуванням частоти, з якою певний фактор викликає порушення нормального функціонування плаценти. Як показує практика, до найбільш частих причин розвитку відповідних ускладнень відносять екстрагенітальну патологію у вагітних, аномалії розвитку плаценти, інфекційні захворювання. Також велику роль відіграють несприятливі фактори навколишнього середовища, наявність професійних шкідливостей та шкідливих звичок, початок та характер статевого життя. Крім того, окремі автори вказують на вплив використання певних методів контрацепції перед вагітністю [25].

Фактори ризику виникнення ПД, зазвичай, поділяють на чотири групи, а саме: анамнестичні, соціально-побутові, акушерсько-гінекологічні та екстрагенітальну патологію. Також виокремлюють три ступені частоти зустрічаємості вказаних факторів [2; 85]. Характеристику означених груп факторів ризику у розрізі частоти їх зустрічаємості представлено в дод. А.

ПД також можна класифікувати за іншими ознаками, а саме: клініко-морфологічною, клінічного перебігу, механізму порушень функцій плаценти, стану компенсаторно-приспосувальних реакцій та ступеня важкості [2; 53; 85]. Таку класифікацію представлено в дод. Б.

За клініко-морфологічною ознакою ПД поділяють на первинну та вторинну. Первинна ПД визначається як така, що розвивається у ранні терміни вагітності, а саме до 16 тижнів. Найчастіше вона виникає під час формування плаценти в період імплантації або раннього ембріогенезу [8; 44].

Потрібно відзначити, що важливим чинником розвитку ПД виступає ферментативна недостатність децидуальної тканини, а також дефекти

васкуляризації та порушення дозрівання хоріона. Якщо ПД розвивається тоді, коли фетоплацентарний комплекс вже сформований, та є наслідком ускладнень даної вагітності, захворювань, які виникли вперше під час вагітності або внаслідок загострення хронічної патології, така ПД називається вторинною та виникає вже після 16 тижнів вагітності. Тут потрібно зазначити, що існує пряма залежність між часом вияву порушень у фетоплацентарному комплексі та частотою і важкістю ускладнень під час вагітності. Тому рання діагностика є важливою для профілактики патологічних станів у більш пізні терміни вагітності [155].

Як первинна, так і вторинна ПД може перебігати як гостро, так і хронічно. Гостра ПД виникає при поширених інфарктах, передчасному відшаруванні нормально розташованої плаценти. І як наслідок цього, відбувається порушення стану плода. На відміну від гострої, під час хронічної ПД спостерігається поступове погіршення децидуальної перфузії внаслідок зниження компенсаторно-приспосувальних реакцій плаценти у відповідь на патологічні стани материнського організму [103].

У свою чергу, за механізмом порушень функцій плаценти ПД поділяють на клітинно-паренхіматозну, мембранозну та гемодинамічну. Перша характеризується порушенням структури епітелію ворсинок і, як наслідок, синтезу плацентарних гормонів. Такі порушення можна діагностувати шляхом раннього визначення рівня плацентарних гормонів, а саме: ХГЛ, Пг, ПЛ та ЕЗ. При виникненні патологічних станів у системі мати-плацента-плід, ці гормони будуть знижені. Однак, у певних випадках можна спостерігати підвищення їх рівня, що свідчитиме про відхилення у функціональному стані фетоплацентарного комплексу, але зі збереженням компенсаторних реакцій в плаценті [44].

При мембранозній ПД відбуваються зміни проникності плацентарного бар'єру і транспортування метаболітів. Іншою формою ПД є гемодинамічна, яка проявляється порушенням матково-плацентарного та плацентарно-плодового кровообігу, що може появитися порушеннями в стані плода,

зокрема ЗРП. Проте в практичній діяльності рідко виявляють лише одну із форм порушень, оскільки всі вони тісно пов'язані між собою, і коли виникають одні, то через певний час можна спостерігати й інші [8].

ПД також поділяють у залежності від стану її компенсаторно-приспосувальних механізмів. Так, виділяють відносну та абсолютну. У разі збереження компенсаторних механізмів у плаценті, її порушення та ускладнення, які виникли у результаті цих порушень, піддаються медикаментозній корекції. При такому патологічному стані фетоплацентарного комплексу перебіг вагітності є більш сприятливим та в більшості випадків закінчується своєчасними пологамі із життєздатною і здоровою дитиною. На відміну від попередньої, абсолютна форма ПД характеризується виснаженням її компенсаторних механізмів, що у результаті може привести до затримки розвитку та загибелі плода [15].

Ще однією ознакою класифікації ПД виступає ступінь її важкості. Так, у науково-практичній літературі виокремлюють компенсовану ПД, субкомпенсовану та декомпенсовану [10; 86]. В основі такого поділу лежить кілька критеріїв, а саме: ступінь відставання росту плода від зазначеного терміну гестації; вираженість ознак хронічної гіпоксії плода; ступінь гемодинамічних порушень у системі мати-плацента-плід; вираженість порушень гормональної функції плаценти. Відтак, компенсована ПД характеризується незначними порушеннями реактивності серцево-судинної системи плода. Адаптаційно-компенсаторні можливості організму плода залишаються в межах норми [139].

При субкомпенсованій ПД відсутні порушення кровотоку в системі мати-плацента-плід, спостерігаються більш значні порушення реактивності серцево-судинної системи плода, а також відзначається зменшення рівня адаптаційно-компенсаторних можливостей організму плода. При декомпенсованій формі ПД відбувається одночасне значне зниження матково-плацентарного і фетоплацентарного кровотоку, що проявляється порушенням реактивності серцево-судинної системи плода та зниженням

його адаптаційно-компенсаторних можливостей до рівня нижче за середній і низького. Все це може призвести не лише до ЗРП, а й до його загибелі [200]. Тому в сучасному акушерстві в наукових і практичних сферах приділяється значна увага розробці та застосуванню різних методів діагностики і виявлення порушень у фетоплацентарному комплексі на ранніх етапах, щоб запобігти розвитку декомпенсованої ПД та ускладнень, які можуть виникнути у результаті таких порушень.

Однією з передумов повноцінного виконання плацентою своїх функцій виступає достатність кровотоку в системі мати-плацента-плід. При його зниженні відбувається порушення транспорту кисню та поживних речовин через плаценту до плода. Однією з причин порушення матково-плацентарної перфузії є те, що на ранніх термінах вагітності відбувається недостатня інвазія цитотрофобласта. Як відомо, при нормальному перебігу вагітності плацентарні судини знаходяться в стані дилатації. Такі судини не реагують своїм скороченням на вазоконстрикторні стимули. Ця властивість судин обумовлена тим, що під час вагітності синтезуються ендотеліальні фактори, такі як простагліцин та оксид азоту, які не дають судинам відповідати на вазоконстрикторні стимули та підтримують судини в стані вазодилатації. Про виникнення патології плацентарного кровотоку говориться в тих випадках, коли інвазивна спроможність трофобласта знижена і процес інвазії охоплює спіральні судини нерівномірно. Як наслідок, у таких судинах частково зберігаються гладенько-м'язові структури, адренергічна іннервація та здатність реагувати на вазоактивні стимули. При дії негативних факторів такі ділянки плацентарних судин у відповідь на дію певних медіаторів, які циркулюють у крові, скорочуються. Постійне їх скорочення та розслаблення призводить до структурних змін. Вони є основною ланкою в порушенні плацентарного кровообігу, що у подальшому проявиться порушенням стану плода [67]. Тому важливими є профілактика та рання діагностика патологічних змін у плацентарному кровообігу, оскільки це дає змогу виявити на ранньому етапі порушення у функціональному стані

фетоплацентарного комплексу та запобігти ускладненням, які можуть виникнути у результаті недостатньої інвазії цитотрофобласта [37].

Одне з вагомих місць у патогенезі ПД займає порушення диференціювання ворсин плаценти. Це проявляється у сповільненні їх розвитку, передчасному старінні та/або нерівномірному дозріванні ворсин усіх типів. У свою чергу, це спричинює порушення процесу формування синцитіокапілярних мембран [187].

Ішемія, яка виникає, проявляється тим, що активується система перекисного окислення ліпідів з подальшим утворенням вільних кисневих радикалів, які пошкоджують ендотелій судин [133]. Такі зміни призводять до виснаження запасів клітин АТФ, і, як наслідок, активується анаеробний гліколіз. При ньому збільшується надходження Ca^{2+} у цитозоль клітин з внутрішньоклітинного депо. Підвищення кількості Ca^{2+} в гіалоплазмі спричинює викид судинного вазоконстриктора ендотеліну та, як наслідок, спазм судин [57].

У той же час, на фоні ішемії, відбувається виділення великої кількості тканинного тромбопластину. Він має властивість підсилювати агрегацію й адгезію тромбоцитів, підвищувати синтез тромбоцитарного тромбоксана A_2 й ендотеліну, що характеризуються вазоконстрикторною дією. У місцях, у яких відбулося ушкодження ендотелію плацентарних судин, відкладаються фібрин, ліпідні депозити, а також утворюється велика кількість рецепторів, які зв'язують вазопресорні речовини, що призводять до підвищення резистентності судин, на фоні чого знижується матково-плацентарний кровоток [53; 70].

Під час вагітності, як відомо, також відбуваються зміни в імунній системі. Вона характеризується тим, що із настанням вагітності кількість Т-хелперів 1 типу зменшується, а Т-хелперів 2 типу, навпаки, збільшується. Така перебудова імунної системи дає змогу організму жінки забезпечити прогресування вагітності та запобігти її перериванню. Так, при виникненні порушень у фетоплацентарному комплексі спостерігається активація Т-

супресоро-цитотоксичних лімфоцитів (CD8+), які збільшують кількість активованих Т-хелперів 1 типу та підвищують внутрішньосудинну коагуляцію в спіральних судинах. Все це додатково посилює порушення у фетоплацентарному комплексі [73; 101].

На клітини пошкодженого ендотелію утворюються антитіла, оскільки вони розпізнаються імунною системою як антигени. Утворені імунні комплекси відкладаються під ендотелієм судин трофобласта, які, у свою чергу, активують синтез лейкоцитів із вивільненням медіаторів запалення, які викликають подальше пошкодження ендотелію судин [49; 93].

Найчастіше порушення матково-плацентарної перфузії відбувається ще на ранніх термінах гестації, а саме на стадії розвитку ворсинчастого дерева. У певних випадках під час гіпоксії підвищується проліферативна здатність трофобласта й ангіогенезу з розвитком надмірної капіляризації ворсин, за рахунок чого компенсується недостатність матково-плацентарної перфузії. Проте в більшості випадків під дією гіпоксії виникає стимуляція плацентарного фактора росту, який, навпаки, знижує інтенсивність ангіогенезу із формуванням вираженого дефіциту капілярів ворсин. Такі патологічні зміни характеризуються порушенням формування нормального ворсинчастого дерева, що проявляється розладом кровообігу в системі мати-плацента-плід. Патологічні зміни кровотоку в фетоплацентарному комплексі характеризуються недостатнім транспортуванням кисню і вуглекислого газу до плода. Ці розлади у подальшому призводять до розвитку ранньої ЗРП, а у подальшому – до частих соматичних захворювань [198].

У разі вчасної діагностики порушень функціонального стану фетоплацентарного комплексу на ранніх термінах вагітності стає можливим їх подальша мінімізація та/або уникнення відповідних ускладнень, що позитивно відобразатиметься на внутрішньоутробному розвитку плода. Така діагностика включає збір загального та акушерського анамнезів вагітної, визначення її антропометричних даних, вимірювання температури, артеріального тиску, пульсу, а також загальне соматичне та акушерське

обстеження, здійснення лабораторно-інструментальних досліджень. Крім того, загалом не менш важливим є подальший ретроспективний аналіз перебігу вагітності шляхом визначення ППК і проведення патоморфологічного дослідження плацент [41; 215].

Під час акушерському огляду звертають увагу на ріст та масу вагітної, окружність її живота, висоту дна матки, наявність чи відсутність гіпертонусу матки, характер виділень зі статевих шляхів, кількість рухів плода, частоту та ритмічність серцебиття плода при аускультації. При виявленні відставання висоти дна матки на 20 мм і більше в терміні вагітності до 32-33 тижнів це свідчитиме про наявність ЗРП [50; 180; 193; 195; 224].

Як відомо, загрозовий аборт на ранніх термінах вагітності або загроза передчасних пологів після 22 тижнів вагітності є проявом порушень у фетоплацентарному комплексі. Одним із методів діагностики цих патологічних станів є оцінка при внутрішньому акушерському обстеженні шийки матки та тіла матки, а саме визначення довжини шийки матки, стану вічка, а також величини та тонусу матки [45].

Також потрібно зазначити, що оскільки запальні та інфекційні захворювання органів малого тазу можуть бути причиною порушень в фетоплацентарному комплексі, тому при акушерському дослідженні проводиться оцінка забарвлення слизової піхви та шийки матки, звертається увага на кількість та характер їх секрету, наявність чи відсутність патологічних процесів шийки матки, а також береться аналіз виділень для визначення флори з уретри, піхви та цервікального каналу [125].

Іншими методами, які дають змогу оцінити функціональний стан фетоплацентарного комплексу, є проведення УЗД та визначення рівня гормональних показників [17; 100]. Під час УЗД у I триместрі вагітності визначають локалізацію плаценти, її товщину і структуру, а також її розміри. У другій половині вагітності оцінюють стан хоріональної та базальної пластин, виявляють наявність кальцинозу, інфарктів, кіст плаценти, її набряку, розширення міжворсинчастого простору. У нормі тканина плаценти

має однорідну структуру з чіткими контурами, хоріональна пластина рівна. При старінні плаценти хоріональна пластина змінює свою форму, у паренхімі плаценти починають виявляти ехопозитивні включення, кількість і величина яких збільшується зі збільшенням ступеня зрілості плаценти. Якщо до 37 тижнів вагітності бачать на екрані ультразвукового апарату, крім великої кількості щільних ехопозитивних включень, відкладання солей в паренхімі плаценти, а також заглибини хоріональної пластини, які доходять до базальної мембрани, то це трактується як III ступінь зрілості плаценти, тобто передчасне старіння плаценти [153].

Також за допомогою ультразвуку визначаються біометричні та інші особливості плода. При першому обстеженні оцінюють середній внутрішній діаметр плідного яйця, розмір і форму жовточного мішка. В II та III триместрах вагітності вимірюють біпаріетальний розмір голівки плода, діаметр живота, а також довжину стегнової кістки плода. Якщо спостерігається відставання розміру голівки плода від гестаційного терміну на 2 тижні і більше, то це є характерною ознакою ЗРП та патологічного стану фетоплацентарного комплексу [200; 221].

Також одним із показників порушення в системі мати-плацента-плід є зменшення або збільшення кількості навколоплідних вод. Їх кількість визначається під час УЗД шляхом вимірюванням максимально вертикального розміру вільної ділянки навколоплідних вод [62; 88].

Інформативним методом діагностики функціонального стану системи мати-плацента-плід є доплерометричне обстеження кровотоку шляхом реєстрації кривих його швидкостей в маткових артеріях, артерії пуповини та середній мозковій артерії [161].

При аналізі кривої швидкості кровотоку в маткових артеріях, а саме проводиться обстеження правої і лівої маткових артерій, потім визначається середнє значення. При порушенні кровообігу в маткових артеріях визначають зниження діастолічного компоненту на кривій швидкості кровотоку. В основі такої патології лежить неповна інвазія трофобласта в

спіральні артерії, що спричинює підвищення резистентності в басейні маткових артерій [201]. Як і в маткових артеріях, так і в артерії пуповини при патологічному кровотоці спостерігається зниження діастолічного компонента на кривій швидкості кровотоку. У свою чергу, криву швидкості кровотоку в середній мозковій артерії визначають шляхом використання кольорового доплерівського картування, під час якого виводяться на екран судини вілізієвого кола та середня мозкова артерія. На відміну від вище вказаних судин, патологічні криві в середній мозковій артерії характеризуються підвищенням діастолічного компонента на кривій швидкості кровотоку, тобто відбувається централізація кровотоку [162; 175].

До показників, які визначаються доплерометрії і дають можливість оцінити стан фетоплацентарного комплексу, а також внутрішньоутробний стан плода, належать систоло-діастолічне відношення, індекс резистентності, пульсаційний індекс [139].

Серед інших методів визначення стану фетоплацентарного комплексу та стану плода, крім плацетографії і доплерометричного дослідження, виступає оцінка в балах БПП та проведення КТГ плода. Під час визначення БПП оцінюють п'ять показників, які характеризують стан плода, а саме: реактивність частоти серцевих скорочень за даними КТГ, частоту дихальних рухів, загальну рухову активність плода, його тонус, об'єм навколоплідних вод [21; 104].

Оцінка характеру серцевої діяльності плода за допомогою КТГ є одним із найбільш важливих досліджень. Під час аналізу КТГ враховують базальну частоту серцевих скорочень, варіабельність ритму, наявність акцелерацій і децелерацій. У нормі частота серцевих скорочень перебуває в межах 110 – 170 уд/хв. Якщо вона виходить за вказані межі, це свідчить про порушення стану плода [87].

Як зазначалося вище, плацента виконує ряд важливих функцій для забезпечення повноцінного розвитку плода, однією з яких є гормональна. Визначення рівня гормонів у крові дає змогу більш ґрунтовно оцінити

функціональний стан фетоплацентарного комплексу. Їх можна виявити у навколоплідних водах, крові, сечі вагітної. До гормонів, які характеризують стан синцитіотрофобласта плаценти, належать ХГЛ та ПЛ. Для комплексної оцінки функціонування фетоплацентарного комплексу визначають естрогени (естрадіол та естріол), а також досліджують рівень Пг [107].

Тому на ранніх термінах вагітності, особливо з метою діагностики загрозового аборт, необхідним є визначення рівня ХГЛ і Пг, які при цьому будуть зниженими. Крім того, стан системи мати-плацента-плід буде характеризувати рівень таких ферментів в крові, як окситоциназа і термостабільна лужна фосфатаза. У разі виникнення ПД, ці показники також будуть зниженими [14].

У свою чергу, патоморфологічне дослідження посліду дає можливість ретроспективно оцінити функцію фетоплацентарної системи. Під час дослідження визначають особливості плаценти: розмір, маса, ступінь кровонаповнення, наявність псевдоінфарктів, кальцинатів, новоутворень; чи відповідає зрілість ворсинок хоріона терміну вагітності, тобто визначають відсоток незрілих ворсинок; наявність інволютивно-дистрофічних та запальних процесів [71].

З метою об'єктивної характеристики фетоплацентарного комплексу визначають також ППК. Він розраховується як співвідношення маси плаценти до маси плода. Так, при доношеній вагітності нормальний рівень цього коефіцієнту коливається в межах 0,11-0,19. Якщо значення ППК виходить за означені межі, це вказує на порушення в системі мати-плацента-плід, і таким чином підтверджується наявність ПД під час вагітності [110].

Отже, ПД є формою порушення функціонування фетоплацентарного комплексу і найбільш поширеним ускладненням вагітності. У свою чергу, у процесі планування сім'ї однією з ключових ланок виступає контрацепція, яка також може виступати одним із потенційних факторів ризику вказаного порушення [75; 96; 115]. Тому з метою більш глибокого аналізу означеного аспекту планування сім'ї, особливо на предмет його потенційного впливу в

контексті можливого виникнення ускладнень перебігу вагітності та пологів у цілому й порушень функціонування фетоплацентарного комплексу зокрема, а також їх ранньої діагностики, вбачається доцільним більш широко дослідити різні методи контрацепції.

1.2. Сучасні аспекти контрацепції

На сьогоднішній день у сфері планування сім'ї з метою запобігання небажаної вагітності застосовують різні методи контрацепції, а саме: фізіологічні, механічні, хімічні, біологічні та хірургічні (табл. 1.1).

Таблиця 1.1

Сучасні методи контрацепції

№ п/п	Група методів контрацепції	Види методів контрацепції
1	2	3
1.	Природні методи	– Календарний метод; – Метод стандартних днів; – Метод цервікального слизу; – Симптоматотермальний метод.
2.	Метод лактаційної аменореї	
3.	Бар'єрна контрацепція	– Презервативи: ○ чоловічий; ○ жіночий. – Діафрагми; – Ковпачки; – Губки; – Сперміциди.
4.	Гормональна контрацепція	– Комбіновані контрацептиви: ○ комбіновані оральні контрацептиви; ○ комбіновані ін'єкційні контрацептиви; ○ гормональний пластр; ○ вагінальне кільце. – Прогестагенові контрацептиви: ○ протизаплідні таблетки прогестагенового ряду; ○ прогестагенові ін'єкційні контрацептиви; ○ імпланти.

Продовження табл. 1.1

1	2	3
5.	Внутрішньо маткова контрацепція	– Інертні; – Медикаментозні: ○ містять мідь; ○ містять срібло; ○ гормональні.
6.	Добровільна хірургічна стерилізація	– Жіноча; – Чоловіча.

Джерело: побудовано автором на основі [4; 26; 32; 143; 228]

Сучасна контрацепція пройшла тривалий шлях розвитку. Навіть в літописах відзначається про її використання. Наразі вибір одного з методів контрацепції залежить від взаємовідносин між партнерами, стану їх здоров'я, віку, ефективності щодо попередження інфекцій, які передаються статевим шляхом [54; 112].

Одними з найбільш поширених методів контрацепції, а особливо в країнах Європи, яким жінки віддають перевагу, є гормональна та ВМК. Це пояснюється тим, що при використанні саме цих методів контрацепції спостерігається найменший відсоток непланованих вагітностей, що настали протягом першого року застосування відповідного методу контрацепції. Штучне переривання вагітності впливає не лише на стан репродуктивного здоров'я жінки, а й на її соматичне благополуччя та психологічний стан, у результаті чого в майбутньому можливий розвиток порушень в нейроендокринній системі. Особливо це стосується підлітків, оскільки саме серед них є найменша обізнаність про методи і засоби контрацепції, у результаті чого спостерігається висока частота непланованої вагітності і, як наслідок, штучних абортів [31; 64].

Потрібно відзначити, що до гормональної контрацепції відносяться протизаплідні препарати, до складу яких входять синтетичні аналоги жіночих статевих гормонів, а саме: естрогенний і гестагенний компоненти або лише гестагенний компонент. При використанні таких засобів відбувається пригнічення овуляції, згущення цервікального слизу, який перешкоджає

проникненню та просування сперматозоїдів. Також вони можуть впливати на ендометрій, зменшуючи його товщину і створюючи умови, за яких не відбувається імплантація, а також зменшують рухливість сперматозоїдів у фаллопієвих трубах. Все це унеможлиблює вагітність [89].

Вперше про основний принцип гормональної контрацепції заговорив у 1931 р. Л. Хаберландт, який запропонував використовувати екстракт яєчників свиней – інфекундін – для пригнічення фертильності. Пізніше виробництво штучно синтезованого Пг, а саме норетістерону, починає відбуватися під керівництвом компанії «Синтекс». А в 1960 р. компанією «Серле» було випущено препарат «Еновід», який містив два компоненти: норетінодрел та местранол. Саме з моменту випуску «Еновіда» розпочалася ера КОК. На відміну від попередників, сучасні КОК містять набагато менші концентрації гормонів, що забезпечує значно нижчу частоту ускладнень від їх прийому [5; 52; 72; 179].

Класифікація КОК залежить від кількості естрогенного і гестагенного компонентів, які входять до їх складу і є аналогами природних гормонів (рис. 1.3.). КОК поділяють на монофазні, двофазні та багатофазні, і різниця між ними полягає у змінності чи незмінності комбінації естрогену та прогестагену відповідно до фази менструального циклу. Крім того, такі контрацептиви класифікують у залежності від дози естрогенних стероїдів на високодозовані, низькодозовані та мікродозовані. Також КОК поділяють за типом естрогенних стероїдів на етинілестрадіол та естрадіол валерат. Основна функція етинілестрадіолу – вплив на проліферацію ендометрію та забезпечення відсутності проміжних кров'янистих виділень. У свою чергу, прогестагенний компонент, який входить до складу КОК, буває трьох поколінь [19].

Препарати першого покоління містять норетінодрел ацетат, етинодіол діацетат, норетінодрон. Прогестагени, які входять в склад другого та третього поколінь, поділяються на дві підгрупи. Так, перша підгрупа містить один із прогестагенів: норетистерон, норетистерон ацетат, етинодіол,

норетинодрел. Інша підгрупа представлена такими прогестагенами, як левоноргестрел, дезогестрел, гестоден, дієногест, гестринон, норгестимат, дроспіренон [218].

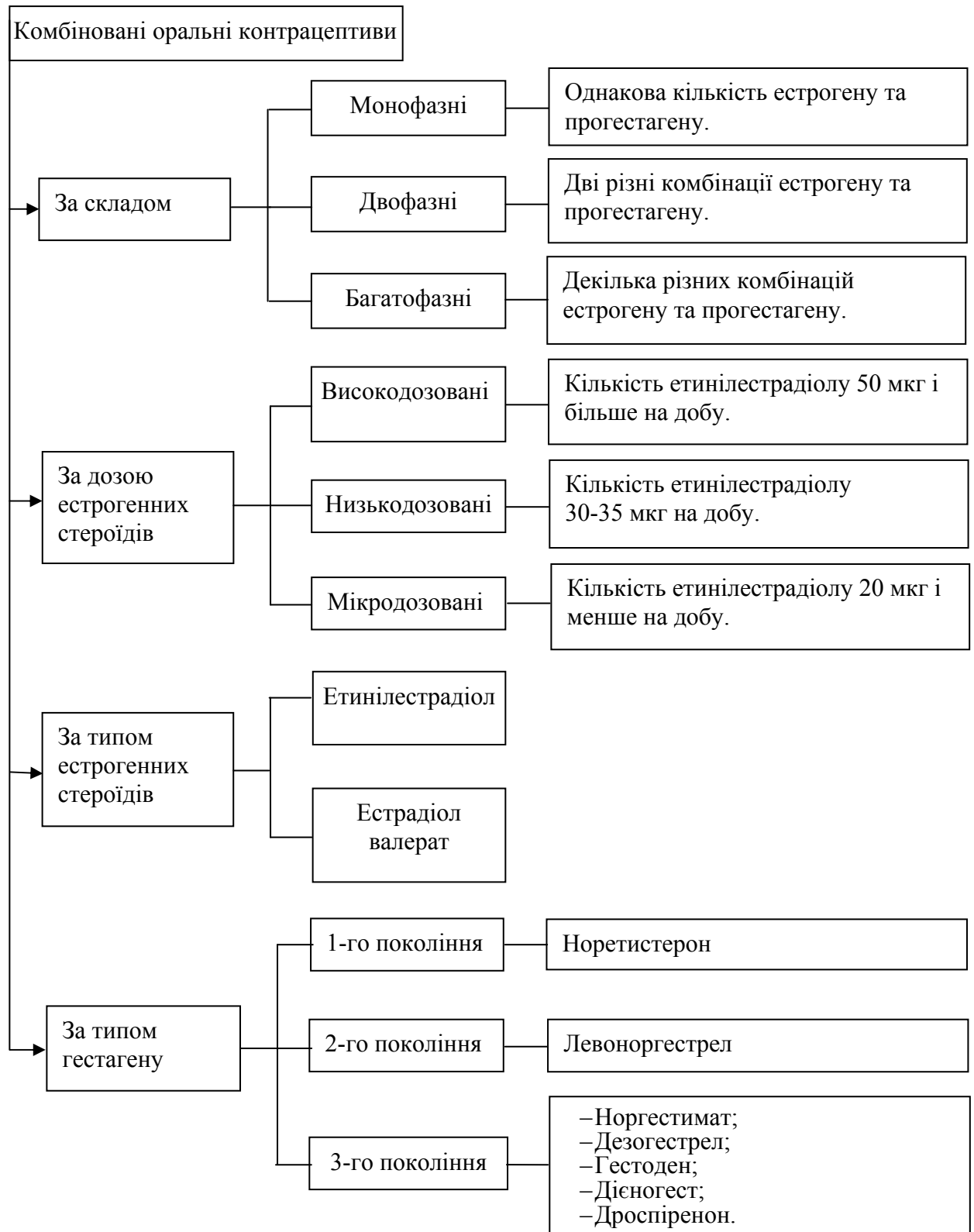


Рис. 1.3. Класифікація КОК

Джерело: побудовано автором на основі [19; 38; 52; 128; 135; 218]

Синтетичні гестагени, у порівнянні з природним Пг, сильніше та швидше взаємодіють із прогестероновими рецепторами. Така взаємодія забезпечує ефект негативного зворотнього зв'язку, тобто блокуються гонадотропіни та овуляція. Також штучно синтезований Пг більш активно взаємодіє з рецепторами інших стероїдних гормонів, таких як андрогени, глюко- та мінералокортикоїди. Ця властивість прогестагенів дає можливість виконувати антиандрогенні (до них відносяться ципртерон, дієногест, дроспіренон), антимінералокортикоїдні, коли не відбувається затримка натрія та води (дроспіренон) ефекти. Однак, потрібно пам'ятати, що певні прогестагени мають й андрогенний ефект, який виникає за рахунок того, що прогестагени мають схожу будову з тестостероном, у результаті чого відбувається більш активне зв'язування та активація рецепторів до андрогенів. До них належать норетистерон, лінестренол, етінадіол діацетат тощо [168].

Якщо аналізувати прогестагени окремо, то варто відзначити, що гестоден, на відміну від інших, викликає трансформацію ендометрія в найменшій дозі та попередньо не перетворюється в печінці. Також він має високий індекс селективності та біодоступності. Така властивість проявляється більш низьким ризиком міжменструальних кровотеч. Гестоден володіє антимінералокортикоїдною дією та найменше впливає на карбогідратний метаболізм. Тому його варто використовувати жінкам, у яких спостерігається порушення толерантності до глюкози [58; 64].

Два інших прогестагени, такі як дезогестрел і норгестимат, потребують перетворення в печінці, оскільки є неактивними речовинами. На відміну від інших, вони характеризуються найбільш високим індексом селективності та позитивним впливом на обмін ліпідів, збільшуючи рівень ліпідів високої щільності [117; 122; 131].

Якщо жінки скаржаться на поганий сон, роздратованість, депресію, то таким жінкам потрібно використовувати КОК з гестагенним компонентом – дієногестом, який позитивно впливає на центральну нервову систему та

зменшує вказані симптоми. Крім того, позитивним аспектом у застосуванні дієногесту виступає відсутність таких ефектів, як антиестрогенна та андрогенна активності [114].

Антимінералокортикоїдною дією характеризується також дроспіренон, який збільшує виділення з організму солей та води. Іншу групу прогестагенів формують похідні 17-гідроксипрогестерона, які, у свою чергу, поділяються на дві підгрупи. Так, до першої з них входять 17-оксипрогестерона капронат, медроксипрогестерона ацетат, ципротерон ацетат та мегестрол ацетат. Що стосується іншої підгрупи, то до неї входить дідрогестерон [138; 140].

На сьогоднішній день набуває популярності серед жінок ще один вид КОК, до складу якого входять, крім естрогенного та прогестагенного компонентів, ще й фолати. Як відомо, фолати приймають участь у синтезі нуклеотидів та реплікації ДНК. При їх недостатності відбувається порушення поділу та росту швидкопроліферуючих клітин, особливо кровотворних та епітеальних. Тканина хоріона також відноситься до швидкопроліферуючих клітин, тому недостатність фолієвої кислоти приводить до патології формування плаценти. Порушення, які виникають у результаті такої недостатності, у подальшому можуть призвести до порушення ембріогенезу, невиношування вагітності, виникнення ПД і, як наслідок, ЗРП, а також до інших ускладнень [69; 134].

Потрібно відзначити, що надходження фолатів в організм відбувається разом з їжею, оскільки вони не синтезуються в організмі. Фолієва кислота, яка надходить до організму знаходиться в неактивній формі. У клітину поступає лише біологічно активна форма фолієвої кислоти, а саме моноглутамат 5-метилтетрагідрофолат, що приймає участь в метилюванні та клітинній реплікації. У відповідь на порушення цих процесів збільшується рівень гомоцистеїну, який підвищує ризик тромбозних ускладнень. Під час вагітності підвищення його рівня може призвести до підвищення тромбоутворення в ділянці плацентації, що проявляється інфарктом

плаценти, відшаруванням плаценти, появою ПД, ЗРП, передчасними пологами тощо [206; 214].

Гіпергомоцистеїнемію розрізняють набуту та спадкову. При набутій формі відзначається зниження фолієвої кислоти у результаті її недостатнього поступлення з їжею, при захворюванні кишківника. Спадкова гіпергомоцистеїнемія характеризується поліморфізмом гена фермента МТГФР [29; 97].

Необхідна кількість фолієвої кислоти на добу становить 400-600 мг. Для її накопичення в організмі на необхідному рівні для профілактики порушень у функціонуванні фетоплацентарного комплексу варто розпочинати прийом фолієвої кислоти за 8 тижнів до запланованої вагітності. КОК, до складу яких входить активна форма фолатів, слід застосовувати, особливо, при наявності порушення в гені фермента МТГФР та/або захворювань кишківника, і це є однією з переваг цього виду контрацепції. Вона відразу, без перетворення, оскільки вже є в біологічно активній формі, потрапляє в клітини і використовується в реплікації ДНК та циклах метилування [148; 166]. Оскільки фолієва кислота приймає важливу участь в ембріогенезі та плацентації, вбачається доцільним дослідити вплив КОК, до складу яких входять фолати, на стан фетоплацентарного комплексу та перебіг вагітності й пологів.

Крім прийому per os, існують інші шляхи введення гормональних контрацептивів, а саме: трансдермальний, підшкірний, ін'єкційний, інтравагінальний, внутрішньоматковий. Представником трансдермального введення виступає гормональний пластир «Евра», до складу якого входить 6 мг норелгестроміну та 0,75 мг етинілестрадіолу. Іншим видом комбінованої гормональної контрацепції, який набуває популярності, є інтравагінальне кільце – це гнучке кільце, до складу якого входять етинілестрадіол та етоногестрел. Його функція полягає у вивільненні кожного дня однакової кількості гормонів під дією температури тіла [109].

При наявності протипоказів до використання естрогену (шкідливі звички, зокрема тютюнопаління, грудне вигодовування, гіпертензія, надлишкова маса тіла тощо) рекомендується використання засобів контрацепції, що не містять етинілестрадіолу. У такому разі застосовують низькодозовані прогестагенні контрацептиви, до складу яких входять малі дози або лінестеролу, або дезогестрелу [146].

При небажанні жінки використовувати таблетовані форми контрацептивів, мають проблеми з соматичним здоров'ям (зокрема проблеми з пам'яттю) або немає можливості безперервного забезпечення пігулками, існують прогестагенові імпланти, які представляють собою капсули, що мають невеликий діаметр та вводяться підшкірно на період до 5 років. Вони кожного дня вивільняють певну кількість прогестагену [47; 124].

Також високоефективними довготривалими засобами гормональної контрацепції є ін'єкційні контрацептиви. Вони поділяються на чисто прогестинові та комбіновані естроген-гестагенні ін'єкційні контрацептиви. До складу чисто прогестинових входять прогестини пролонгованої дії, такі як депо-медроксипрогестерон ацетат і норетистерон енантат. Вони не впливають на лактацію, можуть використовуватися жінками будь-якого віку, вводяться внутрішньом'язево один раз на місяць. Протипоказання до комбінованих естроген-гестагенних ін'єкційних контрацептивів такі ж, як і до КОК [109].

Як зазначалося раніше, до одних з найбільш популярних методів контрацепції у світі відноситься ВМК. Вона використовується для запобігання небажаної вагітності шляхом застосування спеціальних засобів невеликого розміру у вигляді Т-подібних і V-подібних спіралей, кілець, що вводяться в порожнину матки. ВМК також відрізняється вмістом матеріалу. Інертні, тобто не мають активної речовини, – звичайна пластикова петля Ліппса. Біоактивні, тобто з активною речовиною, мають пластикову основу з різними добавками, а саме: мідь, срібло, золото або гормони – прогестини. Механізм дії полягає в тому, що іони міді згубно впливають на сперматозоїди

та яйцеклітину. Жінки, які не переносять присутності мідних елементів, використовують ВМК із золотим напиленням. ВМК, що містять прогестин, крім контрацептивного ефекту, можуть зменшувати менструальні болі, кількість крововтрати під час менструації, а також попереджувати розвиток запальних процесів органів малого тазу [7; 108].

Під час використання ВМК відбувається скупчення великої кількості макрофагів у порожнині матки, які згубно впливають на яйцеклітину та сперматозоїди. Також підвищується скоротлива здатність матки внаслідок збільшення синтезу простагландинів, у результаті чого плідне яйце, яке ще не готове до імплантації, проникає в порожнину матки та не може закріпитися. На відміну від ВМК з міддю, сріблом або золотом, гормоновмісна ВМК пригнічує процеси проліферації, викликає атрофію слизової оболонки матки, а також пригнічує процес дозрівання та вихід яйцеклітини з яєчника [51; 78].

На сьогоднішній день одним із найбільш часто використовуваних ВМК є: Multiload – Cu 375, який вводять у матку на 5 років; Cooper T 380 А – Т-подібний контрацептив з високим вмістом міді і терміном використання 6-8 років; гормональна внутрішньоматкова система «Мірена» – Т-подібний контрацептив з напівпроникною мембраною, через яку з циліндричного резервуара виділяється левоноргестрел 20 мкг/добу, термін використання 5 років [120; 211].

У той же час, незважаючи на значний прогрес у розвитку гормональної контрацепції, все ж таки залишається ризик розвитку ускладнень від її використання [48; 209], зокрема серцево-судинних захворювань, а особливо венозної тромбоемболії. До основних причин розвитку тромбозу відносять порушення в системі гемостазу, яка представляє собою сукупність механізмів, які забезпечують стабільність рідинного стану крові та цілісність судинних стінок. Нормальний стан системи гемостазу забезпечується шляхом взаємодії таких систем крові, як коагуляційна, антикоагуляційна та фібринолітична, з метою забезпечення їх рівноваги в організмі людини. При

порушенні вказаної рівноваги розвиваються такі патологічні зміни, як підвищена кровоточивість або підвищення внутрішньосудинного тромбоутворення. Так, синтетичні естрогени після проходження через печінку підвищують утворення прокоагуляційних факторів та зменшують синтез антитромбіну III, у результаті чого підвищується фібринолітична активність крові та агрегація тромбоцитів, що призводить до утворення тромбозів різних локалізацій. Оскільки тромбози виникають спонтанно, їх діагностика та лікування не завжди бувають своєчасними, тому в сучасній медицині їм приділяють значну увагу [59; 136; 147; 170].

Гормональна контрацепція, яка вже існує на сьогодні, містить в своєму складі низькі дози естрогенного та гестагенного компонентів. Такий вміст гормональних компонентів дає змогу мінімізувати можливі ускладнення, особливо таку патологію, як тромбоз. Тому означену контрацепцію можна застосовувати навіть жінкам з неускладненим варикозним розширенням вен. У той же час, потрібно пам'ятати, що хоч до складу КОК і входять мінімальні дози як естрогенного, так і гестагенного компонентів, все ж таки, ці жінки мають більший ризик розвитку виникнення такої патології [33].

Також виокремлюють інші фактори ризику, які підвищують ймовірність виникнення тромбозу. До них відносять ожиріння, збільшення віку, тютюнопаління, хірургічні втручання тощо. Враховуючи те, що чим більший вміст етинілестрадіолу в КОК, тим більша ймовірність розвитку серцево-судинної патології, тому в усьому світі спостерігається тенденція до використання контрацепції з мінімальною його кількістю. Вважається, що 20-30 мкг етинілестрадіолу є найбільш безпечною дозою естрогенного компоненту. У разі наявності протипоказів до його використання, рекомендується застосування внутрішньоматкової системи без гормонального компоненту, оскільки саме такий вид контрацепції не має негативної дії на гемостаз та метаболічні процеси [119].

Крім ускладнень, які зазначалися вище, при використанні контрацепції може змінюватися мікрофлора піхви. Стан мікробіоценозу піхви у жінок є

показником репродуктивного здоров'я, оскільки її флора виконує захисну функцію статевих шляхів, тому питання щодо впливу контрацепції на такий стан залишається актуальним і неоднозначним. У здорової жінки мікрофлора піхви представлена великим різновидом мікроаерофілів, факультативними та облігантними анаеробами, а саме: грампозитивними анаеробами – *Lactobacterium*, *Peptostreptococcus* spp.; *Bifidobacterium* spp., *Clostridium* spp., *Ureoplasma urealiticus*; грибами роду *Candida* тощо. У нормі вони не впливають на здоров'я жінки і не викликають патологічних станів, які потребували б медикаментозного лікування [84].

При дії негативних факторів мікрофлора піхви, яка перебуває в нормі, порушується у бік переважання транзиторних умовнопатогенних та/або патогенних мікроорганізмів, які спричинюють патологічні стани нижнього відділу репродуктивного тракту жінки. У медицині такий стан носить назву дисбіоз піхви. Потрібно зазначити, що окремі автори, які досліджували мікробіоциноз піхви у жінок, які приймали гормональну низькодозовану контрацепцію, виявили збільшення кількості лактобацил та дріжжеподібних. Вони вважають, що таке збільшення грибів роду *Candida* викликає у багатьох жінок дисбіоз піхви, і, як наслідок, виникають запальні процеси органів малого тазу [46; 127].

У свою чергу, існує й інша думка, що прийом КОК, навпаки, зменшує частоту виникнення порушень мікробіоценозу піхви, зокрема зменшується частота виникнення кандидозного кольпіту, на відміну від використання ВМК, при якій частота виникнення запальних процесів органів малого тазу в декілька разів вища. Оскільки ВМК є інородним тілом в матці, то при її застосуванні організм реагує на неї асептичним запаленням. Таке запалення спричинює проникність судин ендометрія, а також відбувається інфільтрація поліморфноядерними лейкоцитами в місці контакту ВМК з ендометрієм. Крім того, на фоні спіралі синтезується більша кількість простагландинів, які також спричинюють запальний процес [12; 141].

Також не потрібно забувати про «капілярний» ефект ниток, при якому мікрофлора, яка знаходиться в піхві, розповсюджується у верхні відділи репродуктивної системи. Чим довше жінка використовує ВМК, тим більша ймовірність виникнення запальних захворювань органів малого тазу. Крім того, застосування ВМК характеризується виникненням тубооваріальних утворень. У результаті вище вказаного, можна відзначити, що гормональна контрацепція та ВМК відіграє суттєве значення при формуванні мікрофлори піхви, яка є однією з основних запорук повноцінного репродуктивного здоров'я жінки [102; 106].

Отже, зниження частоти порушень функціонального стану фетоплацентарного комплексу, зокрема шляхом їх профілактики та ранньої діагностики, залишається актуальним завданням сучасного акушерства, оскільки система мати-плацента-плід відіграє основну роль у забезпеченні нормального перебігу вагітності, внутрішньоутробного розвитку плода та пологів. Патологія фетоплацентарного комплексу може розвиватися під впливом різних причин, серед яких виділяють екстрагенітальну патологію, несприятливі фактори навколишнього середовища, наявність професійних шкідливостей, шкідливих звичок, а також початок і характер статевого життя та особливості використання різних методів контрацепції [36; 43].

У патогенезі ПД лежать порушення матково-плацентарної перфузії. Вони можуть призвести до дистресу плода, ЗРП з подальшим проявом у вигляді порушень як у фізичному, так і розумовому розвитку дитини, зниження імунної системи, що, у свою чергу, може проявитися соматичними, нервово-психічними та інфекційними захворюваннями [188]. У той же час, у процесі планування сім'ї однією з головних ланок виступає контрацепція, яка також є одним із потенційних факторів ризику вказаних порушень. Хоч на сьогоднішній день контрацепція й пройшла великий шлях розвитку, але, все ж таки, продовжує залишатися підвищений ризик розвитку ускладнень від її використання.

Усе вище зазначене, зокрема аналіз сучасної літератури, присвяченої досліджуваній проблематиці, засвідчує наявність високої частоти перинатальної патології у жінок груп ризику, а також відсутність при цьому чіткого алгоритму діагностичних заходів і тактики ведення вагітності, що враховували б наявність в анамнезі вагітних використання різних методів контрацепції. Тому метою даного дослідження виступила мінімізація частоти такої патології у жінок, які використовували різні методи контрацепції, на основі вивчення функціонального стану фетоплацентарного комплексу, а також удосконалення означених заходів.

РОЗДІЛ 2

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ЖІНОК

З метою вдосконалення методів ранньої діагностики порушень стану фетоплацентарного комплексу і тактики ведення вагітних, у яких діагностовано такі порушення та які мають в анамнезі використання різних методів контрацепції, було поставлено ряд завдань. У процесі дослідження для їх вирішення було відібрано 140 жінок, які підлягали відповідному обстеженню, на основі чого здійснювався аналіз перебігу їх вагітності та пологів, а також більш глибоко вивчався стан фетоплацентарного комплексу в різні терміни гестації. Дослідження проводилося на базі кафедри акушерства, гінекології та перинатології Українського державного інституту репродуктології НМАПО імені П. Л. Шупика (з 2021 року – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика) на базі КНП «Київський міський пологовий будинок № 1», а також КНП «Броварська багатoproфільна клінічна лікарня» Броварської районної ради та Броварської міської ради Київської області. У залежності від застосовуваного перед вагітністю методу контрацепції жінок, які ввійшли до вибірки, було розподілено на чотири групи: I група, або контрольна, – 35 жінок, які перед тим, як завагітніти, не використовували засоби контрацепції; II група – 35 жінок, які застосовували КОК; III група – 35 жінок, які мали в анамнезі прийом КОК+Ф; IV група – 35 жінок, які використовували перед вагітністю ВМК.

Такий розподіл обстежених жінок обумовлюється сучасними тенденціями у плануванні вагітності, виходячи з найбільш популярних серед існуючих методів контрацепції. Так, хоча виділяють природні методи, метод лактаційної аменореї, бар'єрну, гормональну, внутрішньоматкову контрацепції, а також добровільну хірургічну стерилізацію [4; 116], але якщо не брати до уваги бар'єрні методи, то, як показує практика і наукові

дослідження (зокрема [27; 203]), найбільш часто застосовуваними є КОК та ВМК. Причому, варто зазначити, що в сучасних умовах, і це було помічено в ході дослідження, спостерігається зміщення акценту у виборі жінками того чи іншого виду контрацепції саме в бік гормональної.

У цьому контексті також доцільно відзначити її помітне вдосконалення, якого вона зазнала протягом останніх років, а саме включення до її складу фолатів. Це обумовлено тим, що дефіцит фолатів в організмі вагітних не лише впливає на ембріогенез, а й на проліферацію ворсин хоріона та формування плаценти, у результаті чого під час вагітності виникають ускладнення, такі як загроза передчасних пологів, ПД, ЗРП та інші [20; 169]. У зв'язку з цим, було визначено доцільним дослідити та порівняти вплив КОК, що містить і не містить фолати, як між собою, так і у співставленні з ВМК на функціональний стан фетоплацентарного комплексу. Вказане й зумовило виокремлення II та III груп як відокремлених об'єктів аналізу.

Таким чином, у II групу увійшли жінки, які перед вагітністю використовували монофазні низькодозовані контрацептиви, до складу яких входили естрогеновий і гестагеновий компоненти. У свою чергу, жінки, які увійшли у III групу, приймали мікродозовані гормональні контрацептиви, склад яких містив, крім естрогенового (етинілестрадіол) та гестагенового (дроспіренон) компонентів, також активну форму фолату – левофолат кальція. Відповідно, у IV групу увійшли жінки, що застосовували внутрішньоматкову контрацепцію, а саме внутрішньоматкові спіралі з міддю. При цьому тривалість використання КОК в обох означених групах була від 1 до 3 років, тоді як ВМК – від 3 до 5 років. Основною причиною припинення використання відповідних методів контрацепції виступало бажання жінки завагітніти.

Віковий діапазон вагітних, які увійшли у вибірку в усіх групах, коливався в межах від 23 до 40 років (рис. 2.1.). Не зважаючи на це, їх середній вік у міжгруповому порівнянні суттєво не відрізнявся і дорівнював

у I групі – $29,4 \pm 0,6$, у II групі – $29,8 \pm 0,6$, у III групі – $29,9 \pm 0,6$, у IV групі – $32,0 \pm 0,6$.

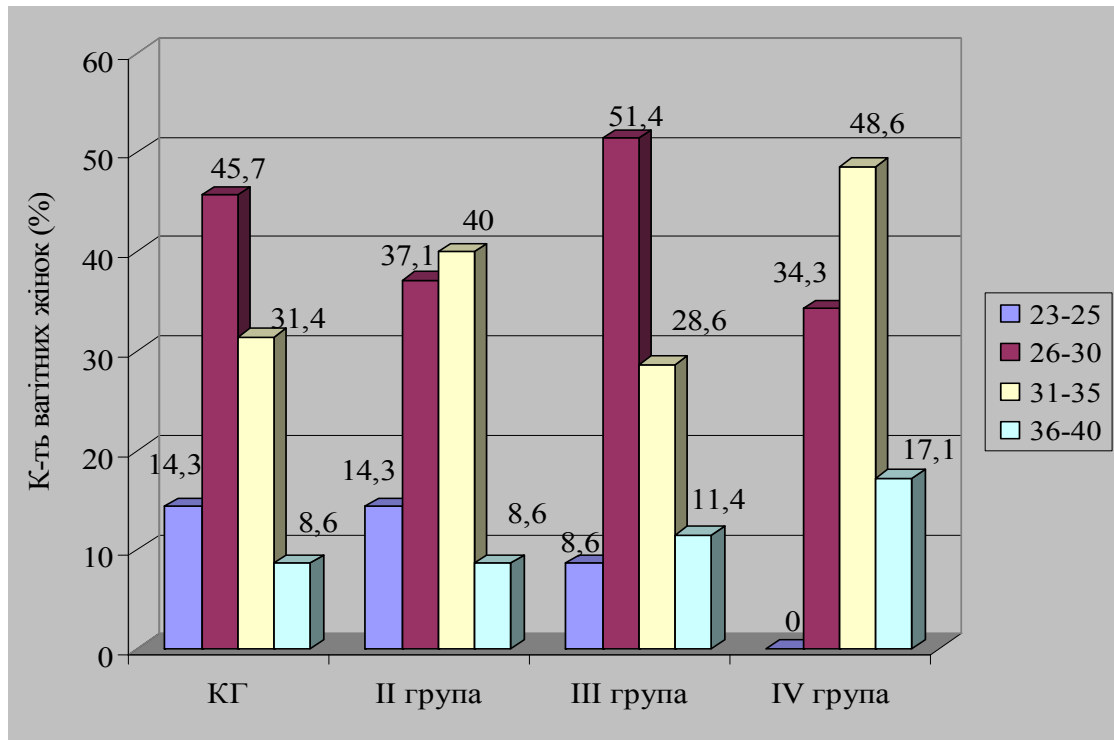


Рис. 2.1. Вікова характеристика досліджуваних жінок

Можна помітити, що в усіх групах найбільша питома вага аналізованих жінок приходилася на вік від 26 до 35 років, а саме від 77% до 83%. Причому, у контрольній групі переважали жінки віком від 26 до 30 років (45,7%); у II групі частка вагітних від 26 до 30 років і від 31 до 35 перебувала майже на одному рівні – 37,1 та 40% відповідно; у III групі переважав діапазон 26-30 років (51,4%); у IV групі – діапазон 31-35 років (48,6%).

Дані сучасних досліджень, зокрема [39; 216], свідчать, що на перебіг вагітності та пологів чинить вагомий вплив соціальний статус жінки. Тому з метою більш комплексної характеристики вагітних, що увійшли до вибірки в ході нашого дослідження, їх також було проаналізовано за ознаками виду зайнятості, рівня освіти і сімейного стану. Так, у контексті виду зайнятості у всіх групах переважали працюючі жінки: у контрольній групі – 74,3%, у II групі – 80%, у III групі – 85,7%, у IV групі – 77,1%. При цьому чисельність домогосподарок була найвищою у контрольній та IV групах (20,0% і 22,9%

відповідно). У групах, у яких жінки перед вагітністю використовували гормональну контрацепцію, цей показник був дещо нижчий: 17,1% у II та 14,3% у III групах. У свою чергу, студентки ввійшли лише до контрольної та II груп (5,7% і 2,9% відповідно).

Щодо рівня освіти, то варто відзначити, що переважна більшість жінок у кожній з аналізованих груп мали вищу освіту (від 74,3% до 91,4%), при цьому найбільша їх кількість була в III групі (91,4%), а найменша – в IV групі (74,3%). Інші жінки мали лише повну загальну середню освіту (від 8,6% у III групі до 25,7% в IV групі). Що стосується сімейного стану, то більшість вагітних у кожній з груп мали зареєстрований шлюб, а саме: 85,7% у контрольній та IV групах, 91,4% у II та III групах. Інші жінки у цих групах або мали незареєстрований шлюб (8,6% у контрольній групі, 5,7% у II і IV групах, а також 2,9% у III групі), або були самотніми (5,7% у контрольній та III групах, 2,9% у II групі, 8,6% у IV групі) (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Класифікація досліджуваних жінок за соціальними ознаками

Ознаки	Групи жінок				Рівень значущості між усіма групами (P)
	К-на група n=35	II група n=35	III група n=35	IV група n=35	
	% (Абс.)	% (Абс.)	% (Абс.)	% (Абс.)	
Вид зайнятості					
Працюючі	74,3 (26)	80 (28)	85,7 (30)	77,1 (27)	P>0,05
Домогосподарки	20,0 (7)	17,1 (6)	14,3 (5)	22,9 (8)	P>0,05
Студентки	5,7 (2)	2,9 (1)	-	-	P>0,05
Рівень освіти					
Вища освіта	82,9 (29)	85,7 (30)	91,4 (32)	74,3 (26)	P>0,05
Повна загальна середня	17,1 (6)	14,3 (5)	8,6 (3)	25,7 (9)	P>0,05
Сімейний стан					
Зареєстрований шлюб	85,7 (30)	91,4 (32)	91,4 (32)	85,7 (30)	P>0,05
Незареєстрований шлюб	8,6 (3)	5,7 (2)	2,9 (1)	5,7 (2)	P>0,05
Самотня	5,7 (2)	2,9 (1)	5,7 (2)	8,6 (3)	P>0,05

Отже, з даних, наведених в таблиці 2.1, можна зробити висновок, що більшість жінок, які використовували до вагітності КОК, КОК+Ф і ВМК, були працюючими, мали вищу освіту та зареєстрований шлюб. При цьому, у групі, де жінки застосовували ВМК, спостерігалась, у порівнянні з іншими групами, більша кількість як жінок-домогосподарок, так і жінок з повною загальною середньою освітою, а також жінок, що були самотніми.

Крім того, сучасні наукові дослідження вказують на певну роль у виникненні порушень у функціональному стані фетоплацентарного комплексу таких чинників, як початок статевого життя і кількість статевих партнерів [18]. Тому проаналізувавши статеве життя жінок, які ввійшли в досліджувані групи, було встановлено, що його початок коливався в межах від 16 до 25 років, при цьому в середньому вік складав $18,4 \pm 0,5$ у контрольній групі, $18,6 \pm 0,5$ у II групі, $18,8 \pm 0,6$ у III групі та $18,7 \pm 0,5$ у IV групі. Більшість із них мала не більше двох статевих партнерів.

З метою уникнення та виключення ймовірності впливу на виникнення порушень у функціональному стані фетоплацентарного комплексу інших негативних факторів, окрім ймовірного впливу різних методів контрацепції, у ході дослідження вивчалися жінки, у яких була відсутня тяжка генітальна та екстрагенітальна патологія. Це обумовлюється тим, що такі порушення унеможливають встановлення наявності чи відсутності тісного та значущого зв'язку означених порушень з фактом застосування відповідних методів контрацепції [24; 149; 182]. Іншими словами, наявність вказаної патології може призвести до отримання викривлених результатів аналізу такого причинно-наслідкового зв'язку внаслідок багатofакторності виникнення цієї патології, а отже неможливості чіткого й однозначного виділення впливу на неї кожного з таких факторів, зокрема застосування тих чи інших методів контрацепції. З тією ж метою в дослідження не входили жінки, які мали шкідливі звички, оскільки відомо, що вони негативно впливають на стан фетоплацентарного комплексу, у результаті чого виникають ускладнення перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених [43; 191; 207; 226].

У результаті, провівши аналіз вибірки, виявлено, що в міжгруповому порівнянні були відсутні суттєві розбіжності в характеристиці жінок щодо екстрагенітальної патології. Так, кількість випадків пролапсу мітрального клапану I ступеня становила по 5,7% у контрольній, II та III групах, тоді як у IV групі – 2,9%. Також спостерігалися випадки варикозного розширення вен нижніх кінцівок 0 стадії без хронічної венозної недостатності: в контрольній та IV групах по 5,7%, у II та III групах по 2,9%. Кількість вагітних, які мали в анамнезі сечокам'яну хворобу, становила по 2,9% у контрольній, III та IV групах з її відсутністю в II групі. У контрольній, II і IV групах спостерігалися поодинокі випадки хронічного некалькульозного холециститу, а саме: 2,9% у контрольній та II групах, 5,7% у IV групі (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Характеристика екстрагенітальної патології у вагітних, які входили в досліджувані групи

Показники	Групи жінок				Рівень значущості між усіма групами (P)
	К-на група n=35	II група n=35	III група n=35	IV група n=35	
	% (Абс.)	% (Абс.)	% (Абс.)	% (Абс.)	
Пролапс мітрального клапану I ступеня	5,7 (2)	5,7 (2)	5,7 (2)	2,9 (1)	$P>0,05$
Варикозне розширення вен нижніх кінцівок 0 стадії без хронічної венозної недостатності	5,7 (2)	2,9 (1)	2,9 (1)	5,7 (2)	$P>0,05$
Сечокам'яна хвороба	2,9 (1)	-	2,9 (1)	2,9 (1)	$P>0,05$
Хронічний некалькульозний холецистит	2,9 (1)	2,9 (1)	-	5,7 (2)	$P>0,05$
Всього жінок з екстрагенітальною патологією	14,3 (5)	11,4 (4)	8,6 (3)	14,3 (5)	$P>0,05$

Сучасні наукові дослідження свідчать, що на розвиток акушерських та перинатальних ускладнень чинить значний вплив гінекологічна патологія

[95; 125; 167], тому, як відзначалося вище, у дослідженні брали участь жінки без тяжкої геніальної патології. З гінекологічного анамнезу було виявлено, що порушень менструальної функції в аналізованих жінок не виникало. В усіх вагітних у всіх групах вік менархе був у межах норми: від 11 до 15 років. У всіх жінок менструальний цикл був регулярний, його тривалість була від 4 до 7 днів з помірною крововтратою. Крім того, встановлено, що в контрольній та III групах було по дві жінки з хронічними запальними захворюваннями органів малого тазу, тобто 5,7%; у II групі цей показник становив 2,9%, а в IV групі – 8,6%. У контрольній та III групах було виявлено по одній жінці з випадками вульвовагініту (2,9%). У двох інших групах цей показник становив по 5,7%, тобто така патологія була наявна у двох жінок у кожній з цих груп. Також у контрольній групі було виявлено вагітну з міомою матки невеликих розмірів (2,9%) (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Характеристика гінекологічної патології в жінок, що ввійшли до різних досліджуваних груп

Показники	Групи жінок				Рівень значущості між усіма групами (P)
	К-на група n=35	II група n=35	III група n=35	IV група n=35	
	% (Абс.)	% (Абс.)	% (Абс.)	% (Абс.)	
Хронічні запальні захворювання органів малого тазу	5,7 (2)	2,9 (1)	5,7 (2)	8,6 (3)	$P>0,05$
Вульвовагініт	2,9 (1)	5,7 (2)	2,9 (1)	5,7 (2)	$P>0,05$
Міома матки	2,9 (1)	-	-	-	$P>0,05$

У свою чергу, інші літературні дані відзначають певний вплив на перебіг вагітності й пологів, крім означених вище чинників, також кількості пологів в анамнезі вагітних [55]. Так, аналіз даних, представлених на рис. 2.2., свідчить, що більшість досліджуваних жінок були повторнонароджуючі. При цьому одні пологи в анамнезі мали 71,4% вагітних у контрольній групі, 80% у II групі, 88,6% у III групі та 74,3% у IV групі. Двоє пологів в анамнезі

мали 14,3% жінок у контрольній групі, 11,4% у II групі, 5,7% у III групі та 20,0% у IV групі. Також у контрольній та IV групах було по одній жінці, в анамнезі яких було троє пологів. Щодо першонароджуючих, то в контрольній групі вони склали 11,4%, у II групі – 8,6%, у III групі – 5,7%, у IV групі – 2,9%. Юні першонароджуючі до вибірки не ввійшли.

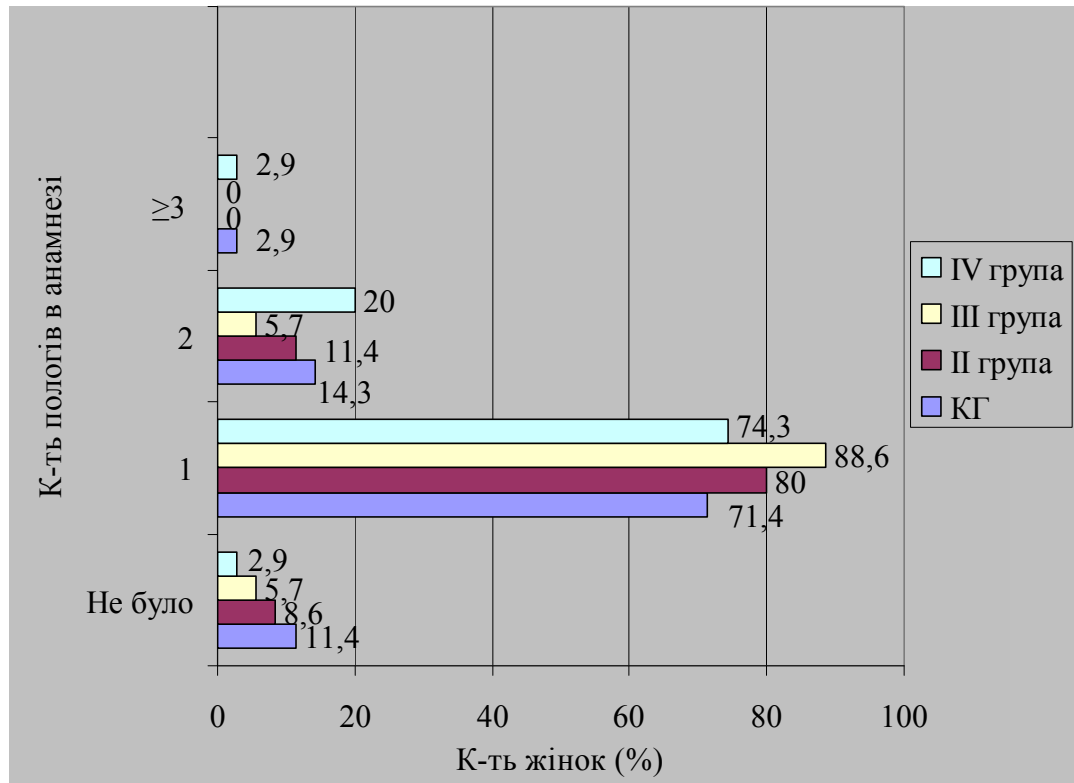


Рис. 2.2. Характеристика жінок за ознакою кількості пологів в анамнезі

На сьогоднішній день серед жінок репродуктивного віку залишається висока частота штучних абортів. Як відомо, вони також можуть причиняти велику кількість ускладнень, які в подальшому негативно впливають на перебіг вагітності й пологів [28]. Тому було приділено значну увагу аналізу кількості артифіційних абортів в анамнезі. Результати засвідчили, що кількість жінок, у яких в анамнезі був один штучний аборт у контрольній групі становила 8,6%, у II групі – 5,7%, у III групі – 2,9%, у IV групі – 8,6%. Варто відзначити, що у контрольній групі та в групі, до складу якої ввійшли жінки, котрі використовували ВМК, було по одній вагітній, в анамнезі яких

було по два штучних аборти. Також у контрольній групі та в групі, до якої ввійшли жінки, які застосовували КОК+Ф, було по одній вагітній, в анамнезі яких було по одному мимовільному викидню, що відбувся до початку прийому КОК+Ф (рис. 2.3.).

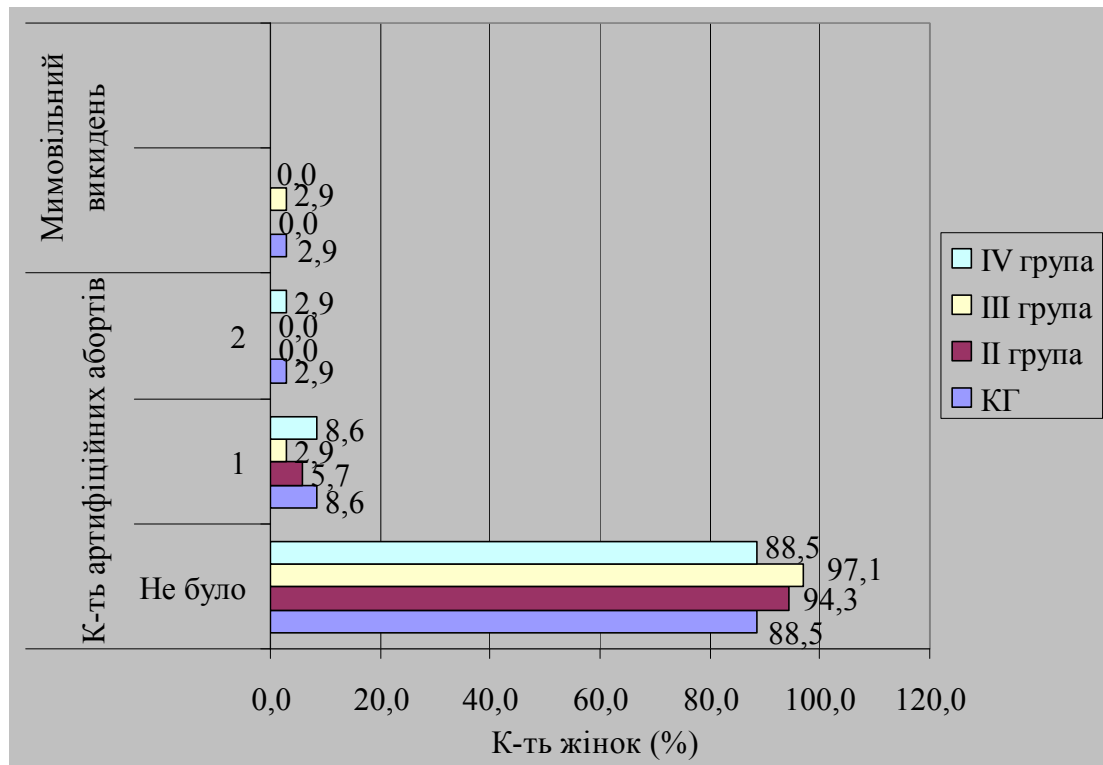


Рис. 2.3. Кількість артифіційних абортів та мимовільних викиднів

З огляду на те, що порушення у функціональному стані фетоплацентарного комплексу можуть виникати в ранні терміни вагітності, під спостереженням перебували жінки, що були взяті на облік з вагітністю до 12 тижнів. Під час дослідження здійснювався нагляд у динаміці за перебігом вагітності, пологів, а також станом новонароджених.

Отже, проведений аналіз клінічної характеристики вагітних, що ввійшли до різних досліджуваних груп, за такими аспектами, як вікові й соціальні особливості, екстрагенітальна і гінекологічна патологія, кількість в анамнезі пологів, артифіційних абортів та мимовільних викиднів, показав відсутність статистично значущих відмінностей між жінками, які не використовували засоби контрацепції, застосовували КОК, КОК+Ф, ВМК.

РОЗДІЛ 3

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У всіх вагітних жінок, які ввійшли до досліджуваних груп, було зібрано загальний і акушерський анамнез, а також проведено загальне соматичне та акушерське обстеження. Під час огляду вагітних визначалися антропометричні дані, вимірювалася температура, артеріальний тиск, пульс, зверталася увага на шкірний покрив та проводилася пальпація молочних залоз і живота. При виявленні відхилень від норми вагітні направлялися до відповідних спеціалістів, а при наявності у них тяжкої екстрагенітальної та генітальної патології, яка могла б вплинути на результати дослідження, виключалися з груп дослідження.

При акушерському обстеженні проводилося вимірювання зовнішніх розмірів тазу, його кут нахилу, а також висоту дна матки та окружність живота. Крім вище зазначеного обстеження, вагітній проводилося внутрішнє акушерське дослідження, яке включало в себе огляд та оцінку зовнішніх статевих органів, піхви, шийки та тіла матки. Огляд шийки матки проводився за допомогою дзеркал, під час якого визначалося забарвлення слизової оболонки, її довжину та наявність чи відсутність патологічних процесів, а також кількість та характер секрету. Крім того, при такому обстеженні зверталася увага на колір слизової піхви, її виділення, а також на наявність у ній патологічних утворень [11; 46].

Під час вагінального огляду у кожної вагітної брався мазок з цервікального каналу, піхви та уретри для дослідження на флору. Взяті мазки висушували та фарбували метиленовим синім і за Грамом. 0,5-1% розчином метиленового синього фарбували препарат протягом однієї хвилини, а потім промивали дистильованою водою та висушували. Таке фарбування давало змогу виявити у мазку трихомонад, дріжджоподібних грибів і попередньо провести діагностику гарднерельозу, хламідіозу та гонореї. Фарбування за

Грамом відбувалося в декілька етапів. Спочатку на фіксований препарат клали смужку фільтрувального паперу і наливали розчин генціанвіолету на 2 хв., потім, після зняття фільтрувального паперу, препарат заливали розчином Люголя на 2 хв. Далі зливали розчин Люголя та прополіскували препарат в спирті до сіруватого кольору, а потім його промивали водою та фарбували водним розчином карболового фуксину. Отриманий препарат знову промивали водою та висушували на повітрі. Після такого фарбування проводилося дослідження препарату під мікроскопом [126].

Крім того, проводилося цитологічне дослідження шийки матки. Зіскрібок брався з цервікального каналу та поверхні шийки матки і наносився на предметне скло. Потім мазок фарбувався за Папенгеймом та аналізувався під мікроскопом. Фарбування відбувалося шляхом фіксування мазка барвником Мая-Грюнвальда протягом 5 хв., потім додавалася дистильована вода на одну хвилину. Після цього вода зливалася і препарат заливався на 10 хв. розведеним азур-еозином за Романовським. Через 10 хв. препарат знову промивали дистильованою водою та висушували [126].

Вагітним, при поступленні в пологовий будинок перед пологами, оцінювалася зрілість шийки матки за Бішопом. Якщо вона оцінювалася в 0-2 бали, то її визначали як «незрілу» шийку, якщо в 3-5 балів – «недостатньо зрілою», якщо >6 балів, то шийка матки вважалася «зрілою» [116].

Після народження всім новонародженим дітям оцінювався стан за допомогою шкали Апгар на першій та п'ятій хвилині. Стан новонароджених визначався за п'ятьма критеріями, за кожним з яких дитина отримувала від 0 до 2 балів, та виставлялася сумарна оцінка від 0 до 10 балів. Також після народження всім новонародженим вимірювався зріст та маса тіла.

З метою вивчення функціонального стану фетоплацентарного комплексу, у ході дослідження особливу увагу було приділено оцінці рівня фолієвої кислоти у 6-8 тижнів вагітності.

Діагностична необхідність визначення її рівня пояснюється тим, що фолати беруть участь в обмінних процесах організму через синтез

нуклеотидів, реплікацію ДНК, які забезпечують поділ і ріст клітин. Порухення обміну фолатів впливає на швидкопроліферуючі клітини, такі як кровотворні, епітеліальні, ембріональні, а також клітини хоріона, оскільки реакції метилювання білків, ліпідів, гормонів проходять за участі фолатів [98; 227].

Внаслідок нестачі фолієвої кислоти, виникають порушення функції трофобласта, що може призвести до порушення ембріогенезу, вад розвитку плода та інших ускладнень вагітності. Крім того, нестача фолієвої кислоти порушує формування плаценти, проліферацію ворсин хоріону, що призводить до невиношування вагітності, ПД, ЗРП, дистресу плода, ускладнень у пологах, порушення стану новонароджених і, як наслідок, підвищення дитячої захворюваності. Також при недостатній кількості фолатів порушується процес реметилювання гомоцистеїну і відбувається його накопичення в організмі – гіпергомоцистеїнемія, підвищується ризик тромбофілічних ускладнень через його негативний вплив на судинний ендотелій, в результаті чого активуються фактори згортання крові. Тому згідно рекомендації ВООЗ під час вагітності потрібно приймати фолієву кислоту [16; 145].

Необхідність оцінки її рівня зумовлюється також тим, що надлишок фолієвої кислоти блокує рецептори і ферменти, з якими зв'язуються ендогенні активні форми фолатів, тому не тільки нестача, але й надлишок фолієвої кислоти спричинює функціональний фолатдефіцит. Крім того, згідно окремих даних літератури, може бути зниження концентрації в крові фолієвої кислоти і В12 у жінок, які використовували КОК. Низький рівень В12 зустрічається рідко, оскільки його достатньо в харчових продуктах. Його депо в організмі вистачає на кілька років, тому на перший план виходить саме нестача фолієвої кислоти [142].

При цьому, згідно даних різних авторів, зокрема [137], після закінчення використання КОК ймовірність виникнення вагітності в I циклі складає 21%, а в II-III – 46%. Враховуючи, що у більшості випадків імплантація та інвазія

цитотрофобласта в спіральні артерії відбуваються до того, як жінка дізнається про вагітність, тому з метою зниження ризику її виникнення без прегравідарної підготовки фоліевою кислотою і, в той же час, попередження небажаної вагітності використовують КОК, яка містить фолієву кислоту в активній формі. Аби забезпечити пряме надходження активної форми фолатів в організм вагітної, оскільки фолати в ньому не синтезуються, використовують фолієву кислоту у вигляді кальцієвої солі L-5-метилтетрагідрофолат [69; 94].

Плацента відіграє основну роль в забезпеченні нормального перебігу вагітності та пологів завдяки своїм функціям, а саме: дихальній, трофічній, ендокринній, бар'єрно-імунологічній. Тому діагностика порушень в системі мати-плацента-плід здійснювалася також на основі визначення рівнів одних з найбільш інформативних гормонів, а саме: ХГЛ, Пг, ЕЗ і ПЛ, з різною їх комбінацією у різні терміни гестації (6-8, 18-22, 30-32 і 37-40 тижнів). Такий підхід обумовлений тим, що порушення та виснаження гормональної функції плаценти вважаються ранніми преклінічними ознаками порушень функціонального стану фетоплацентарного комплексу. У зв'язку з цим, рівень означених гормонів досліджувався в динаміці.

У цьому контексті варто зазначити, що ХГЛ з настанням вагітності бере участь у стимулюванні яєчника, у синтезі естрогену та прогестерону. У подальшому він виробляється ворсинками хоріона і плацентою та сприяє зниженню скоротливої активності міометрію. Кількість цього гормону у крові коливається в залежності від терміну гестації. Так, до 12 тижнів вагітності синтез ХГЛ зростає, потім з 12 до 16 тижнів його вироблення знижується, і надалі він залишається на одному рівні. У разі порушень у функціональному стані фетоплацентарного комплексу рівень ХГЛ буде знижуватися [74; 199].

Пг – стероїдний гормон, що виробляється в яєчниках під дією ХГЛ, а в подальшому – плацентою. Пг починає вироблятися з перших днів вагітності й, в контексті її збереження, є одним із основних за важливістю гормоном,

оскільки під час вагітності він знижує скоротливу здатність міометрія, забезпечує тонус шийки матки, а також має імунодепресивну дію. При загрозі передчасних пологів, ПД, ЗРП рівень Пг буде знижуватися [219]. Оскільки він виступає маркером функції плаценти під час вагітності, визначення Пг є важливою частиною діагностики стану системи мати-плацента-плід.

ПЛ – це гормон, білкової структури, який синтезується плацентою, починаючи з 5 тижнів та протягом усієї вагітності. Він бере участь в стимулюванні синтезу прогестерону і володіє лактотропною, соматотропною та імуносупресивною діями. Він також підсилює проліферацію тканин і активує синтез ДНК, які необхідні для росту плода. Існує пряма залежність між рівнем ПЛ та масою плода, тому раннє виявлення відхилень його гомону від норми виступатиме преклінічною діагностикою порушень у функціональному стані фетоплацентарного комплексу, зокрема підвищення рівня ПЛ спостерігатиметься у разі функціонального напруження компенсаторних можливостей цього комплексу. У свою чергу, ЕЗ – гормон, що характеризує внутрішньоутробний стан плода, оскільки синтезується в плаценті з андрогенів, які утворюються в наднирниках плода. Тому рівень цього гормону виступатиме основним маркером його внутрішньоутробного стану [130; 165].

З метою оцінки функціонального стану фетоплацентарного комплексу, зокрема виявлення його порушень, також використовувалося УЗД. Таке дослідження проводилося з використанням апарату PHILIPS HD11XE. Під час УЗД у всіх вагітних визначалися біометричні та інші особливості плода [204]. При першому обстеженні визначався середній внутрішній діаметр плідного яйця, оцінювали розмір і форму жовточного мішка, при більших термінах вагітності вимірювали біпаріетальний розмір голівки плода, діаметр живота, а також довжину стегнової кістки плода.

Під час плацентографії на ранніх термінах вагітності звертали увагу на локалізацію, структуру та товщину хоріона. У II та III триместрах вагітності

оцінювали стан хоріональної та базальної пластин, визначали ступінь її зрілості, зокрема наявність фіброзу, кальцинозу або інших змін. Як відомо, при 0 ступені зрілості тканина плаценти має однорідну структуру з чіткими контурами, хоріональна пластина рівна. При I ступені зрілості плаценти хоріональна пластина має хвилясту форму, в паренхімі плаценти наявні невеликого розміру поодинокі ехопозитивні включення. II ступінь зрілості плаценти характеризується більш вираженими ехопозитивними включеннями в паренхімі плаценти, які знаходяться вздовж базальної мембрани, а хоріональна пластина візуалізується із заглибинами, які ще не досягли базальної мембрани. На III ступінь зрілості плаценти вказує наявність значної кількості щільних ехопозитивних включень, а також відкладання солей в паренхімі плаценти, заглибини хоріональної пластини досягають базальної мембрани. Якщо плацента оцінюється в більш вищу ступінь, ніж повинна бути в певний термін вагітності, то таке явище називається передчасним старінням плаценти [154].

Не менш важливим аспектом дослідження була оцінка кількості навколоплідних вод. Їх кількість визначалася шляхом вимірювання максимального вертикального розміру вільної ділянки навколоплідних вод з розрахунком індексу навколоплідних вод [174; 200].

Внутрішньоутробний стан плода і в цілому стан системи мати-плацента-плід оцінювалися на основі дослідження плацентарно-плодового кровообігу шляхом реєстрації кривих швидкостей кровотоку в артерії пуповини та середній мозковій артерії плода як найбільш інформативних у плані виявлення порушень у функціональному стані фетоплацентарного комплексу і плода.

Тому з вказаною метою в ході дослідження було приділено основну увагу саме цим судинам з визначенням таких показників, як IP, IR та S/D артерії пуповини, а також IP середньої мозкової артерії плода. IP – це відношення різниці між максимальною систолічною і кінцевою діастолічною швидкостями до максимальної діастолічної швидкості кровотоку. IR – це

відношення різниці між максимальною систолічною та кінцевою діастолічною швидкостями до максимальної систолічної швидкості кровотоку. S/D – співвідношення максимальної систолічної та кінцевої діастолічної швидкостей кровообігу [190].

На порушення кровотоку в системі мати-плацента-плід вказувало зниження показника діастолічного компоненту кровотоку та підвищення систоло-діастолічного відношення. Під час доплерометрії в артерії пуповини оцінювався судинний опір плаценти шляхом визначення форми її хвилі. У нормі зі збільшенням терміну вагітності судинний опір артерії пуповини буде зменшуватися, тобто діастолічний компонент буде більший за систолічний. Визначення кривої швидкості кровотоку у вагітних відбувалося шляхом виведення 3-5 кардіоциклів та обчислення їх середнього значення [22; 111].

Криву швидкості кровотоку в середній мозковій артерії плода визначали шляхом використання кольорового доплерівського картування, під час якого відбувається виведення на екран судин вілізієвого кола та середньої мозкової артерії. При гіпоксії плода індекс резистентності, на відміну від артерії пуповини, буде зменшуватися, оскільки швидкість мозкового кровотоку збільшується внаслідок перерозподілу крові до більш життєво важливих органів [150].

На основі даних кривих швидкостей кровотоку артерії пуповини та середньої мозкової артерії плода визначався ступінь порушення у фетоплацентарному комплексі та внутрішньоутробному стані плода. При його порушенні проводилося більш детальне обстеження вагітних з метою визначення подальшої тактики ведення вагітності. У разі значних порушень, а саме нульового чи реверсного кровотоку, приймалося рішення щодо подальшого родорозрішення шляхом негайного кесаревого розтину.

З метою більш комплексного вивчення функціонального стану фетоплацентарного комплексу також проводилася КТГ плода та визначався БПП із 32 тижнів вагітності. КТГ – це неінвазивний метод оцінки серцевої діяльності плода, завдяки якому під час пологів також визначалася

скоротлива активність матки та аналізувалася відповідь серцевої діяльності плода на таку активність. У нормі частота серцевих скорочень повинна збільшуватися у відповідь на скорочення матки [56].

КТГ виконувалася з використанням ультразвукового датчика в положенні лежачи на лівому боці протягом 20 хв. з її відображенням на фетальному моніторі MEDIANA FM 20. Під час її проведення аналізували базальну частоту серцевого ритму, частоту й амплітуду осциляцій, наявність чи відсутність акцелерацій та/або децелерацій.

Базальна частота серцевого ритму – середня частота серцебиття плода. При цьому не враховують його серцебиття під час акцелерацій і децелерацій. Нормальна частота серцевих скорочень перебуває в межах 110 – 170 уд./хв. Якщо вона виходила за означені межі, це вказувало на брадикардію або тахікардію. Варіабельність серцевого ритму оцінюється за рахунок наявності миттєвих чи пролонгованих осциляцій, які мають певну амплітуду і частоту. Чим меншими були амплітуда та частота осциляцій, тим гірший був прогноз щодо внутрішньоутробного стану плода. Акцелерації – це пришвидшення серцевого ритму щодо базального ритму на рухи плода чи скорочення матки, тоді як децелерації – це уповільнення серцевого ритму [87].

Всі записи КТГ оцінювалися за шкалою Фішера. Так, якщо отримували 8-10 балів, то серцева діяльність плода та його стан оцінювалися як задовільні; якщо КТГ відповідала 5-7 балам, це вказувало на початкові прояви внутрішньоутробного страждання плода; якщо 4 балам і нижче – на виражене порушення його внутрішньоутробного стану [60].

БПП, з метою оцінки внутрішньоутробного стану плода, визначався на основі п'ятих показників, кожному з яких оцінюється від 0 до 2 балів. При задовільному стані плода БПП відповідатиме 7-10 балам, 5-6 балів вважається сумнівним тестом, при 4 балах і нижче такий профіль свідчатиме про патологічний стан. У цьому разі вирішувалося питання щодо негайного родорозрішення. До означених показників відносяться:

- частота серцевих скорочень (нестресовий тест, або КТГ без навантаження). Оцінюється в два бали, якщо на КТГ реєструються п'ять і більше пришвидшень частоти серцевих скорочень з амплітудою ≥ 15 уд./хв. протягом 20 хв.;
- дихальні рухи плода. Оцінюється ритмічність рухів грудної клітини і черевної стінки, які повинні мати тривалість не менше 60 сек. та бути не рідше одного разу протягом 30 хв.;
- рухова активність плода. Характеризується рухами кінцівок та/або тулуба, яких не повинно бути менше ніж 3 за 30 хв.;
- тонус плода. Визначається кількість епізодів, яких має бути не менше одного протягом 30 хв, розгинальних і подальших згинальних рухів хребта й кінцівок;
- об'єм навколоплідних вод. Вимірюється вертикальний діаметр вільної ділянки навколоплідних вод, який повинен бути не менше 2 см. [60].

Крім того, з метою підтвердження постфактум порушень в системі мати-плацента-плід, після родорозрішення визначався ППК як відношення маси плаценти до маси плода. Вважається, що при доношеній вагітності в нормі ППК коливається в межах від 0,11 до 0,19. Якщо цей показник більше 0,19, то у породіллі під час вагітності було порушення функціонального стану фетоплацентарного комплексу (компенсована або субкомпенсована плацентарна дисфункція), оскільки $ППК > 0,19$ відображає надлишок плацентарної тканини при нормальній масі плода. Якщо цей показник менше 0,11, це свідчить, що у породіллі також було порушення в цьому комплексі, але більш виражене, зокрема гіпоплазія плаценти [110].

У цілях більш повної оцінки плацент, проводилося їх патоморфологічне дослідження, яке дає можливість ретроспективно оцінити функціонування фетоплацентарної системи під час вагітності та пологів. Для цього бралися в усіх породіль, які входили до досліджуваних груп, частинки плацент, які фіксувалися в 10% розчині формаліну з подальшою ручною проводкою в

п'яти етилових спиртах зі зростаючою концентрацією до 96,6%, двох хлороформних розчинах, двох парафінах з наступним утворенням парафінових блоків і підготовкою зрізів. Препарат фарбувався розчином гематоксилін-еозину. Дослідження проводилося на світловому мікроскопі OLIMPUS CX21F91.

Дослідження проводилось з дотриманням основних біоетичних положень Ковенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини, а також чинних нормативно-правових актів України: Закону України «Лікарські засоби. Належна клінічна практика» СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008» зі змінами від 26.09.2017 р.; Закону України «Про вищу освіту» (2017); Закону України «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики», затвердженого наказом МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29.10.2009 р., зі змінами та інших нормативно-правових актів.

Дані, які отримувалися при виконанні роботи, підлягали відповідній статистичній обробці із використанням, після їх оцінки на предмет відповідності нормальному розподілу, параметричних і непараметричних методів. З метою оцінки значущості відмінностей у середніх значеннях відповідних показників, які були притаманні для кожної з аналізованих груп, застосовувався критерій Ньюмена-Кейлса. Він використовується, коли таких груп більше двох і потрібно провести міжгрупове порівняння отриманих середніх величин як у співставленні кожної групи з контрольною, так і між відповідними групами. У цілях визначення істотності відмінностей між якісними даними, аналізу частот використовувався критерій χ^2 . При цьому, якщо значення вказаних критеріїв, розрахованих для відповідного порівняння (пари груп), вище критичного рівня, то вважається, що відмінність між середніми величинами або частотами певного показника у

двох порівнювальних групах є статистично значущою, а отже – спостерігається не випадково [34].

Відтак, може бути відкинута нульова гіпотеза про відсутність означених відмінностей. Іншими словами, такі відмінності є не випадковими, коли значення розрахованих критеріїв Ньюмена-Кейлса і χ^2 перевищують відповідні критичні значення при обраному рівні значущості, а саме: 0,01 чи 0,05. Це означає, що у разі справедливості нульової гіпотези, отримати означені відмінності там, де їх бути не повинно, можна лише з ймовірністю відповідно 1% і 5%. Рівень значущості позначається як P і відображає ймовірність справедливості нульової гіпотези. Отже, про ймовірність того, що спостережувані відмінності між середніми величинами або частотами певної пари досліджуваних груп є не випадковими, свідчитиме виконання умови, за якої P менше 0,01 чи 0,05 ($P < 0,01$, $P < 0,05$), в залежності який рівень значущості обирається. І навпаки, якщо така умова не виконується ($P > 0,01$, $P > 0,05$), це означатиме відсутність істотних відмінностей у порівнюваних середніх величинах або частотах, тобто випадковість таких відмінностей та справедливість нульової гіпотези.

Результати цього розділу опубліковані в роботах:

1. Лубковська О. А. Особливості впливу гормональної та внутрішньоматкової контрацепції на репродуктивне здоров'я жінки. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика*. 2017. Вип. 28. Ч. 2. С. 99-106.

2. Лубковська О. А. Порушення стану фетоплацентарного комплексу: класифікація, патогенез, діагностика. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика*. 2017. Вип. 28. Ч. 3. С. 25-32.

РОЗДІЛ 4

ДОСЛІДЖЕННЯ СТАНУ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ У ЖІНОК, ЯКІ ВИКОРИСТОВУВАЛИ РІЗНІ МЕТОДИ КОНТРАЦЕПЦІЇ

4.1. Акушерські та перинатальні наслідки у жінок з використанням в анамнезі різних методів контрацепції

Дослідженню підлягав перебіг вагітності у різні періоди гестації в жінок, в анамнезі яких було застосовування різних методів контрацепції, а саме: КОК, КОК+Ф та ВМК, а також перебіг їх пологів і стан новонароджених після розродження. З цією метою в залежності від того чи іншого методу вагітних було розподілено між групами та сформовано контрольну групу, до якої увійшли жінки, які перед вагітністю не застосовували жодних з методів контрацепції. Жінки підлягали відповідному обстеженню, на основі результатів якого й відбувався аналіз.

У процесі дослідження перебігу вагітності у розрізі кожної з груп було визначено кількість жінок, у яких виникали порушення у стані фетоплацентарного комплексу, а саме: ПД (зокрема, багатоводдя, маловоддя, ЗРП, дистресу плода) та інших ускладнень, таких як загрозовий аборт, ранній гестоз, БВ, загроза передчасних пологів, анемія легкого ступеня, ІЦН, передлежання плаценти.

Перебіг пологів оцінювався, виходячи з наявності чи відсутності таких патологій, як: ПРПО, передчасні пологи, аномалії пологової діяльності, дистрес плода під час пологів, ранні акушерські кровотечі, інтимне прикріплення плаценти, а також кількості КР. Після народження визначали загальний стан дитини. Всі ці показники є проявом або причиною розвитку ПД. Порівняння частоти виникнення вказаних ускладнень здійснювалось як з

контрольною групою, так і між відповідними групами, до яких входили жінки, які використовували перед вагітністю означені методи контрацепції.

Загальну характеристику особливостей перебігу вагітності у розрізі першої і другої її половин представлено в табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Особливості перебігу вагітності у досліджуваних жінок

Показники	Групи жінок				Рівень значущості (P)
	К-на група n=35	II група n=35	III група n=35	IV група n=35	
	% (Абс.)	% (Абс.)	% (Абс.)	% (Абс.)	
1	2	3	4	5	6
I половина вагітності					
Загрозливий аборт	11,4 (4)	11,4 (4)	-	31,4 (11)	$P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}<0,05$; $P_{IV-K}<0,05$; $P_{II-III}<0,05$; $P_{II-IV}<0,05$; $P_{III-IV}<0,01$
Ранній гестоз	5,7 (2)	5,7 (2)	2,9 (1)	8,6 (3)	$P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}>0,05$; $P_{IV-K}>0,05$; $P_{II-III}>0,05$; $P_{II-IV}>0,05$; $P_{III-IV}>0,05$
Бактеріальний вагіноз	-	2,9 (1)	2,9 (1)	17,1 (6)	$P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}>0,05$; $P_{IV-K}<0,01$; $P_{II-III}>0,05$; $P_{II-IV}<0,05$; $P_{III-IV}<0,05$
II половина вагітності					
Загроза передчасних пологів	8,6 (3)	5,7 (2)	5,7 (2)	28,6 (10)	$P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}>0,05$; $P_{IV-K}<0,05$; $P_{II-III}>0,05$; $P_{II-IV}<0,05$; $P_{III-IV}<0,05$
Бактеріальний вагіноз	-	2,9 (1)	-	5,7 (2)	$P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}>0,05$; $P_{IV-K}>0,05$; $P_{II-III}>0,05$; $P_{II-IV}>0,05$; $P_{III-IV}>0,05$
Анемія легкого ступеня	2,9 (1)	8,6 (3)	2,9 (1)	5,7 (2)	$P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}>0,05$; $P_{IV-K}>0,05$; $P_{II-III}>0,05$; $P_{II-IV}>0,05$; $P_{III-IV}>0,05$
ІЦН	5,7 (2)	2,9 (1)	-	5,7 (2)	$P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}>0,05$; $P_{IV-K}>0,05$; $P_{II-III}>0,05$; $P_{II-IV}>0,05$; $P_{III-IV}>0,05$
Низьке прикріплення плаценти	2,9 (1)	2,9 (1)	-	17,1 (6)	$P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}>0,05$; $P_{IV-K}<0,05$; $P_{II-III}>0,05$; $P_{II-IV}<0,05$; $P_{III-IV}<0,01$
Крайове передлежання плаценти	2,9 (1)	5,7 (2)	2,9 (1)	8,6 (3)	$P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}>0,05$; $P_{IV-K}>0,05$; $P_{II-III}>0,05$; $P_{II-IV}>0,05$; $P_{III-IV}>0,05$

Продовження табл. 4.1

1	2	3	4	5	6
Плацентарна дисфункція	17,1 (6)	17,1 (6)	2,9 (1)	40 (14)	$P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}<0,05$; $P_{IV-K}<0,05$; $P_{II-III}<0,05$; $P_{II-IV}<0,05$; $P_{III-IV}<0,01$
Багатоводдя	2,9 (1)	5,7 (2)	2,9 (1)	8,6 (3)	$P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}>0,05$; $P_{IV-K}>0,05$; $P_{II-III}>0,05$; $P_{II-IV}>0,05$; $P_{III-IV}>0,05$
Маловоддя	2,9 (1)	5,7 (2)	-	8,6 (3)	$P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}>0,05$; $P_{IV-K}>0,05$; $P_{II-III}>0,05$; $P_{II-IV}>0,05$; $P_{III-IV}>0,05$
ЗРП	2,9 (1)	2,9 (1)	-	17,1 (6)	$P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}>0,05$; $P_{IV-K}<0,05$; $P_{II-III}>0,05$; $P_{II-IV}<0,05$; $P_{III-IV}<0,01$
Дистрес плода	-	-	-	5,7 (2)	$P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}>0,05$; $P_{IV-K}>0,05$; $P_{II-III}>0,05$; $P_{II-IV}>0,05$; $P_{III-IV}>0,05$

У ході дослідження перебігу I половини вагітності було виявлено наступні патологічні стани, а саме: загрозовий аборт, ранній гестоз та БВ. Серед них було помічено, що у загальногруповому вимірі частота виникнення першого, порівняно з іншими, була найбільшою, в той час, як частота раннього гестозу – найменшою. У міжгруповому порівнянні найбільша кількість вагітних із загрозовим абортom спостерігалася у IV групі (31,4%), а саме серед тих, хто використовував ВМК, тоді як у III групі, серед тих, хто застосовував КОК+Ф, таке ускладнення взагалі було відсутнє. У контрольній групі та серед жінок, які приймали КОК, цей патологічний стан спостерігався на рівні 11,4%.

Подібна тенденція мала місце і щодо інших означених вище порушень. Так, кількість жінок з раннім гестозом була найвищою у IV групі (8,6%), а найнижчою – у III (2,9%), в той час, як у контрольній та II групах дорівнювала 5,7%. Щодо БВ, то він спостерігався на рівні 17,1% у IV групі (найвищий показник), 2,9% – у II та III групах, а у контрольній групі його не виникало. Отже, можна помітити, що у розрізі різних патологічних станів, які мали місце протягом I половини вагітності, найбільша частота їх виникнення була зафіксована у групі, до якої ввійшли жінки, що використовували ВМК.

У той же час, найменша – у групі, яку сформували жінки, які перед вагітністю застосовували КОК+Ф. Тому, зважаючи на статистичну значимість відповідних відмінностей, можна зробити перший проміжний висновок про певний позитивний вплив використання цього методу контрацепції як загалом (у III групі частота виникнення означених ускладнень вагітності сама по собі є досить низькою), так і у порівнянні з іншими методами, оскільки у вказаній групі кількість вагітних із загрозливим абортom була істотно нижчою за аналогічний показник у контрольній, II та IV групах, а також разом з контрольною і II групами за IV групу в частині БВ. У свою чергу, наявність ВМК в анамнезі відзначилася значущо більшою кількістю жінок з такими ускладненнями, як загрозливий аборт і БВ, порівняно із контрольною групою та прийомом КОК і КОК+Ф.

Що стосується II половини вагітності, то у частини досліджуваних жінок вона супроводжувалася наступними патологіями: ПД, багатоводдя, маловоддя, ЗРП і дистрес плода, загроза передчасних пологів, БВ, анемія легкого ступеня, ІЦН, низьке прикріплення плаценти та крайове передлежання плаценти. Серед вказаних патологічних станів у цілому у всіх групах найчастіше виникали ПД (від 2,9% до 40,0%) та загроза передчасних пологів (від 5,7% до 28,6%). У свою чергу, найрідше спостерігалися дистрес плода під час вагітності та БВ (від 0%, тобто взагалі були відсутні, до 5,7%). Що стосується інших, то питома вага вагітних з їх виникненням коливалася: від 2,9% до 8,6% в частині анемії легкого ступеня; від 0% до 5,7% в частині ІЦН; від 0% до 17,1% в частині низького прикріплення плаценти; від 2,9% до 8,6% щодо крайового передлежання плаценти; від 2,9% до 8,6% – багатоводдя; від 0% до 8,6% – маловоддя; від 0% до 17,1% – ЗРП.

Аналізуючи перебіг II половини вагітності у міжгруповому порівнянні, можна помітити, що кількість вагітних, для яких були характерні випадки ПД, була найбільшою у IV групі (на рівні 40,0%), тобто серед тих жінок, які використовували ВМК, а найменшою (2,9%) – у III групі, до якої увійшли вагітні, що приймали КОК+Ф. У контрольній і II групі, де жінки мали в

анамнезі застосування КОК, їх кількість перебувала на рівні 17,1% (рис. 4.1.). Що стосується загрози передчасних пологів, то питома вага вагітних з її виникненням також була найвищою в групі, до якої ввійшли жінки, які перед вагітністю застосовували ВМК, і становила 28,6%, а найнижчою – у II і III групах (5,7%). У контрольній групі цей показник був на рівні 8,6%.

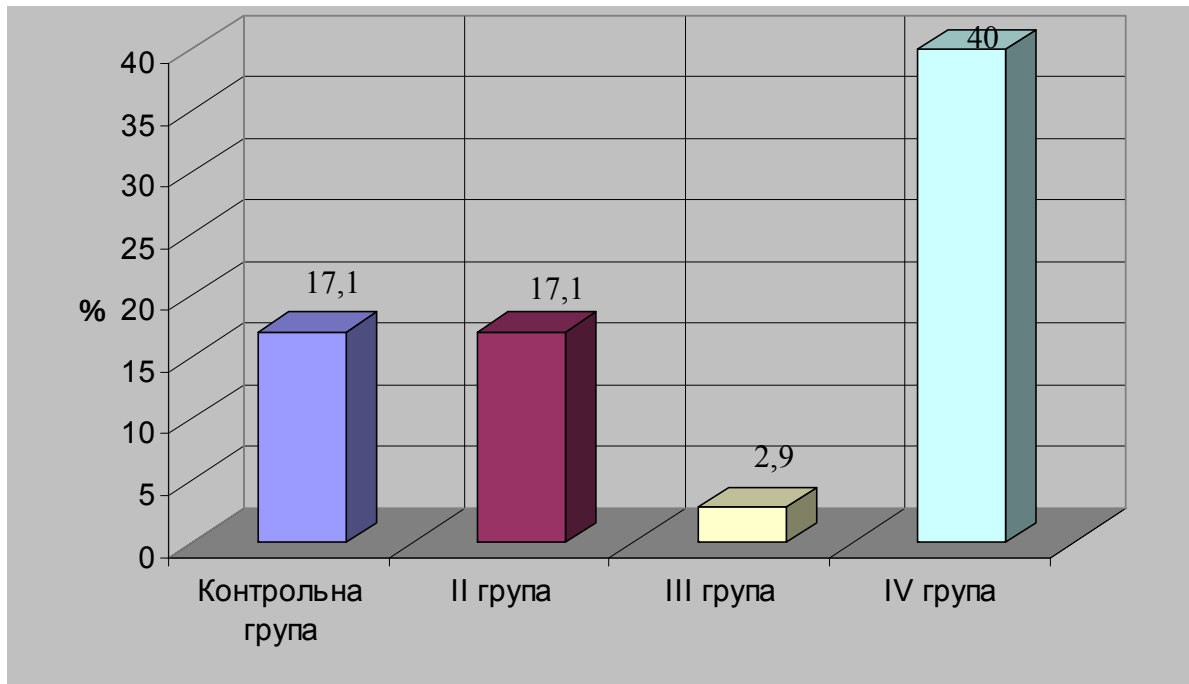


Рис. 4.1. Питома вага вагітних з ПД

У частині такої патології, як БВ, варто відзначити подібну тенденцію, а саме: найбільша частка вагітних з нею спостерігалася у IV групі (5,7%), а найменша (0%, тобто випадки взагалі були відсутні) – у контрольній групі та в тій групі, де жінки приймали КОК+Ф. На рівні 2,9% жінок ця патологія зустрічалася у групі, де використовувалися КОК. Щодо дистресу плода, то найбільша кількість вагітних з таким ускладненням, а саме 5,7%, була зафіксована теж у групі, до котрої ввійшли жінки, які перед вагітністю застосовували ВМК, а в інших групах цей показник був на рівні 0%, тобто означена патологія була взагалі відсутня.

Що стосується анемій, то мали місце лише анемії легкого ступеня, які були на рівні 2,9% вагітних у контрольній та III групах (найнижче значення),

8,6% – у II групі (найвище значення) та 5,7% – у IV групі. Дещо відмінна ситуація склалася щодо ІЦН. Вона була у 2,9% вагітних з II групи, 5,7% – з контрольної і IV груп. У групі, до котрої ввійшли жінки, які перед вагітністю приймали КОК+Ф, ІЦН була відсутня.

Ситуація з низьким прикріпленням плаценти характеризувалася наступним чином: на рівні 17,1% вагітних воно спостерігалось в IV групі; 2,9% – у контрольній і II групах; відсутністю жінок з такою патологією у III групі. Тобто найвище значення серед усіх груп було зафіксовано у групі, де жінки застосовували ВМК, а найнижче – у групі, де жінки використовували КОК+Ф. Інший показник, такий як частка вагітних з крайовим передлежанням плаценти, також був найвищим у IV групі й становив 8,6%, тоді як у контрольній та III групах він був на одному рівні й дорівнював 2,9% (найменше значення). На відміну від вказаних груп, у II групі кількість жінок з цією патологією перебувала на рівні 5,7%.

Аналогічна тенденція спостерігалася і з багатоводдям та маловоддям, за виключенням кількості вагітних з останньою патологією в III групі: якщо багатоводдя було в однієї жінки (2,9%), то маловоддя не виникало в цій групі в жодної. ЗРП була зафіксована у 17,1% вагітних з IV групи (найбільша частка) та у 2,9% з контрольної і II груп. У групі, до котрої ввійшли жінки, які перед вагітністю приймали КОК+Ф, її не було.

Отже, серед патологій, які спостерігалися під час другої половини вагітності, найбільш часто зустрічалися ПД та загроза передчасних пологів. У цілому, найбільше вагітних, у яких виникали ті чи інші патології, було у групі, у котрій жінки застосовували ВМК, а найменше – у групі, де використовувалися КОК+Ф, тоді як у групі, в якій приймалися КОК, питома вага вагітних з відповідними патологіями була дещо вищою і практично однаковою з контрольною групою. Тому, проаналізувавши перебіг другої половини вагітності, виходячи з оцінки статистичної значущості відповідних відмінностей, можна зробити ще один проміжний висновок, що прийом КОК і КОК+Ф досить позитивно сприяє нормальному перебігу вагітності шляхом

забезпечення нормального функціонування фетоплацентарного комплексу, на відміну від ВМК. При цьому, зважаючи на кількість жінок з ПД, використання КОК+Ф було істотно кращим у порівнянні не лише із застосуванням ВМК, а й прийомом КОК [77; 80; 83; 202].

У ході дослідження, після аналізу перебігу I і II половин вагітності, наступним етапом виступило вивчення особливостей клінічного перебігу пологів у розрізі означених груп. Тут варто відзначити, що у всіх групах, крім тієї, до якої ввійшли жінки, які перед вагітністю використовували ВМК, пологи у своїй більшості протікали нормально. Спостерігалися лише поодинокі випадки відхилень від норми, які потребували особливої уваги і тактики ведення пологів. У свою чергу, у IV групі таких відхилень спостерігалось дещо більше (табл. 4. 2).

Таблиця 4.2

**Характеристика особливостей клінічного перебігу пологів і стану
новонароджених**

Показники	Групи жінок				Рівень значущості (P)
	К-на група n=35	II група n=35	III група n=35	IV група n=35	
	% (Абс.)	% (Абс.)	% (Абс.)	% (Абс.)	
1	2	3	4	5	6
Клінічний перебіг пологів					
ПРПО	2,9 (1)	-	2,9 (1)	17,1 (6)	$P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}>0,05$; $P_{IV-K}<0,05$; $P_{II-III}>0,05$; $P_{II-IV}<0,01$; $P_{III-IV}<0,05$
Передчасні пологи	2,9 (1)	-	-	5,7(2)	$P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}>0,05$; $P_{IV-K}>0,05$; $P_{II-III}>0,05$; $P_{II-IV}>0,05$; $P_{III-IV}>0,05$
Аномалії пологової діяльності	2,9 (1)	2,9 (1)	2,9 (1)	17,1 (6)	$P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}>0,05$; $P_{IV-K}<0,05$; $P_{II-III}>0,05$; $P_{II-IV}<0,05$; $P_{III-IV}<0,05$
Дистрес плода	2,9 (1)	2,9 (1)	-	11,4 (4)	$P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}>0,05$; $P_{IV-K}>0,05$; $P_{II-III}>0,05$; $P_{II-IV}>0,05$; $P_{III-IV}<0,05$
Рання акушерська кровотеча	-	2,9 (1)	-	5,7 (2)	$P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}>0,05$; $P_{IV-K}>0,05$; $P_{II-III}>0,05$; $P_{II-IV}>0,05$; $P_{III-IV}>0,05$

Продовження табл. 4.2

1	2	3	4	5	6
Інтимне прикріплення плаценти	-	-	-	2,9 (1)	$P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}>0,05$; $P_{IV-K}>0,05$; $P_{II-III}>0,05$; $P_{II-IV}>0,05$; $P_{III-IV}>0,05$
Кесарів розтин	5,7 (2)	5,7 (2)	2,9 (1)	22,9 (8)	$P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}>0,05$; $P_{IV-K}<0,05$; $P_{II-III}>0,05$; $P_{II-IV}<0,05$; $P_{III-IV}<0,05$
Стан новонароджених					
Задовільний стан	97,1 (34)	97,1 (34)	100 (35)	82,9 (29)	$P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}>0,05$; $P_{IV-K}<0,05$; $P_{II-III}>0,05$; $P_{II-IV}<0,05$; $P_{III-IV}<0,01$
Асфіксія легкого ступеня	2,9(1)	2,9(1)	-	14,3 (5)	$P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}>0,05$; $P_{IV-K}>0,05$; $P_{II-III}>0,05$; $P_{II-IV}>0,05$; $P_{III-IV}<0,05$
Асфіксія середнього ступеня	-	-	-	2,9 (1)	$P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}>0,05$; $P_{IV-K}>0,05$; $P_{II-III}>0,05$; $P_{II-IV}>0,05$; $P_{III-IV}>0,05$

ПРПО було зафіксовано всього в однієї вагітної в контрольній та III групах, що склало відповідно 2,9%. У групі, де жінки використовували ВМК, таких вагітних було 17,1% (найвищий показник). У групі, в якій жінки застосовували КОК, таких патологій не виникало. Також у контрольній і IV групах виникали передчасні пологи – відповідно один (2,9%) і два (5,7%) випадки, у той час, як у II групі, до якої ввійшли жінки, які використовували КОК, та у III групі, де жінки приймали КОК+Ф, таких випадків не було зафіксовано. На відміну від вказаної патології, аномалії пологової діяльності, як одні з можливих ускладнень перебігу пологів, зустрічалися у всіх досліджуваних групах. Так, у контрольній, II та III групах спостерігалось по одному випадку цього ускладнення, що відповідно склало 2,9% (найнижче значення), тоді як у групі, де жінки застосовували ВМК, воно вже фіксувалось в 17,1% вагітних (найвище значення).

Наступним серйозним ускладненням, що може виникнути не лише під час вагітності, а й пологів, виступає дистрес плода. Він був характерним для трьох з чотирьох досліджуваних груп, а саме: у контрольній і II групах він зустрічався в однієї вагітної, тобто його частота перебувала на рівні 2,9%; у

IV групі – у чотирьох, що відповідало 11,4% (найвище значення). Відповідно у III групі, де жінки використовували КОК+Ф, таких випадків не спостерігалось. Також у двох групах мали місце ранні акушерські кровотечі. У II групі, до якої ввійшли жінки, які застосовували КОК, вона була в однієї вагітної (2,9%), у IV групі – у двох (5,7% – найвище значення). В інших групах (у контрольній і в тій, де жінки використовували КОК+Ф) цього ускладнення не виникало.

Крім того, серед усіх досліджуваних жінок було зафіксовано один випадок (2,9%) інтимного прикріплення плаценти. Він мав місце у групі, де жінки перед вагітністю застосовували ВМК. У зв'язку з виникненням, зокрема, описаних вище явищ аномалій пологової діяльності й дистресу плода, які спостерігалися у всіх досліджуваних групах (за винятком останнього, якого не було в III групі), перебіг пологів супроводжувався необхідністю проведення КР. Відтак, він мав місце у кожній з цих груп, але в різній кількості. Найменша його частота спостерігалася в групі, до якої ввійшли жінки, які використовували КОК+Ф, на рівні 2,9%, тобто один випадок, а найбільша – в групі, де жінки перед вагітністю застосовували ВМК (22,9%). Щодо контрольної та групи, в якій жінки використовували КОК, рівень частоти застосування КР дорівнював 5,7%, тобто мали місце по два випадки в обох групах.

У контексті проведеного аналізу особливостей клінічного перебігу пологів варто зазначити, що за всіма показниками, які характеризують його проблемні аспекти (а саме: ПРПО, передчасні пологи, аномалії пологової діяльності, дистрес плода, рання акушерська кровотеча, інтимне прикріплення плаценти, а також КР, як тактика ведення пологів у разі виникнення відповідних ускладнень), найвищі значення спостерігалися у групі, в якій жінки використовували ВМК, – від 2,9% (у частині інтимного прикріплення плаценти) до 17,1% (у частині ПРПО й аномалій пологової діяльності) і до 22,9% у частині необхідності проведення КР.

Найменша кількість вагітних, у яких виникали вказані проблемні аспекти, у цілому була притаманна групі, в якій жінки перед вагітністю застосовували КОК+Ф. Так, передчасних пологів, дистресу плода, ранньої акушерської кровотечі, інтимного прикріплення плаценти не виникало. При цьому спостерігався лише один випадок ПРПО, аномалії пологової діяльності, а також один випадок КР. Щодо групи, до якої ввійшли жінки, які використовували КОК, то тут виникало більше відповідних ускладнень, хоча й значення їх частоти теж були мінімальними. Вони простежувалися у відношенні аномалій пологової діяльності, дистресу плода та ранньої акушерської кровотечі. При цьому щодо ПРПО, передчасних пологів та інтимного прикріплення плаценти варто відзначити їх відсутність. У рамках контрольної групи жінок з ускладненнями було дещо більше. Їх питома вага була на мінімальному рівні у частині ПРПО, передчасних пологів, аномалій пологової діяльності і дистресу плода. У той же час, ранніх акушерських кровотеч та інтимного прикріплення плаценти не фіксувалося.

У зв'язку із зазначеним, а також особливостями статистичної значущості відповідних відмінностей, можна зробити ще один проміжний висновок про більш позитивний вплив КОК+Ф на стан фетоплацентарного комплексу, що проявляється через мінімізацію виникнення ускладнень під час перебігу пологів та необхідності здійснення КР у порівнянні з іншим методом контрацепції – ВМК. Також, в порівнянні з ВМК, існує позитивний вплив на перебіг пологів використання жінками перед вагітністю КОК та взагалі незастосування жодного з досліджуваних методів контрацепції, хоча ситуація із прийомом КОК+Ф є дещо кращою [82; 202].

Наступним аспектом, якому варто приділити увагу в ході дослідження, виступає стан новонароджених. У цьому контексті важливо зазначити високий відсоток їх задовільного стану у всіх аналізованих групах. Так, найбільша його частота спостерігалася у III групі на рівні 100%, тобто всі новонароджені мали задовільний стан. У контрольній та II групах було зафіксовано дещо нижчий відсоток, а саме на рівні 97,1%. У свою чергу, у IV

групі цей показник дорівнював 82,9%. Це пов'язано з тим, що у групі, до якої ввійшли жінки, які використовували ВМК, було зафіксовано п'ять випадків, що відповідає 14,3%, асфіксії легкого ступеня, а також один випадок (2,9%) асфіксії середнього ступеня. Крім того, було відмічено по одному випадку асфіксії легкого ступеня, що дорівнює 2,9%, у контрольній групі та в групі, де жінки мали в анамнезі використання КОК.

Зазначене та параметри статистичної значущості між відповідними відмінностями дають можливість зробити висновок про відносну несприятливість застосування такого методу контрацепції, як ВМК, з позиції аналізу стану новонароджених, у порівнянні з іншими досліджуваними методами контрацепції (КОК, КОК+Ф) та контрольною групою, де жінками не використовувався жодний з означених методів [79; 202].

4.2. Діагностика стану фетоплацентарного комплексу вагітних на основі клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень

Досліджуючи загальну характеристику перебігу вагітності, пологів і стану новонароджених на предмет оцінки впливу різних методів контрацепції, вбачається доцільним проведення також більш глибокого аналізу стану фетоплацентарного комплексу жінок, які ввійшли до відповідних груп, на основі оцінки рівня фолієвої кислоти в 6-8 тижнів вагітності та визначення найбільш інформативних ендокринологічних показників з різною комбінацією останніх у різні терміни гестації (6-8, 18-22, 30-32 і 37-40 тижнів). Враховуючи їх діагностичний потенціал, передбачається, що застосування вказаних показників сприятиме преклінічному, особливо на ранніх термінах вагітності, визначенню жінок групи ризику щодо порушень функціонального стану фетоплацентарного комплексу, попередженню його порушень, а отже – зниженню частоти акушерської та перинатальної

патології у таких жінок, а також визначенню найбільш оптимального методу контрацепції. Крім означених біохімічного й ендокринологічних показників, проводилися КТГ і УЗД із визначенням, у тому числі, показників доплерометрії та БПП.

При цьому варто відзначити, що пропозиція проводити такий аналіз у розрізі різних термінів гестації обумовлюється необхідністю оцінки зміни відповідних показників у динаміці перебігу вагітності, що супроводжується зростанням навантаження на фетоплацентарний комплекс, з метою попередження порушень функціонального стану фетоплацентарного комплексу, забезпечення ранньої їх діагностики і вчасного корегування тактики ведення вагітності та пологів, з одного боку, а також більшої достовірності спостережуваних закономірностей щодо означеного вище впливу різних методів контрацепції, зафіксованих у попередньому пункті, – з іншого.

Серед ключових ендокринологічних показників, що бралися до уваги в процесі дослідження, були ХГЛ, Пг, ЕЗ і ПЛ. Так, на перших тижнях вагітності, а саме в 6-8 тижнів, визначалися фолієва кислота, ХГЛ і Пг у цілях оцінки фолатного обміну й фізіологічності формування та функціонування фетоплацентарного комплексу. Необхідність оцінки рівня фолієвої кислоти, обумовлюється тим, що, як уже зазначалося в попередніх розділах, вона приймає участь в синтезі нуклеотидів та реплікації ДНК. У свою чергу, її недостатність під час вагітності, а особливо на перших тижнях, призводить до порушень проліферації клітин хоріона та формування плаценти, що в подальшому проявляється у виникненні ПД та ЗРП, а також підвищує рівень невиношування вагітності, у тому числі загрози передчасних пологів. Таким чином, під час цього терміну гестації фолієва кислота виступає важливим показником, на який слід звертати особливу увагу.

Аналізуючи дані таблиці 4.3, можна помітити, що усі середні значення фолієвої кислоти, які притаманні різним досліджуваним групам, перебували у межах норми. При цьому в контрольній групі було чотири жінки, у яких

спостерігався рівень фолієвої кислоти нижче норми. У II та IV групах таких жінок було по п'ять. У свою чергу, у групі, в якій жінки перед вагітністю застосовували КОК+Ф, таких явищ не було виявлено ($P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}<0,05$; $P_{IV-K}>0,05$; $P_{II-III}<0,05$; $P_{II-IV}>0,05$; $P_{III-IV}<0,05$). Також слід зазначити, що в цій групі середній рівень насиченості фолієвою кислотою був найвищим і дорівнював $16,1 \pm 1,8$ ng/ml (тут і далі по тексту й в таблицях « $\pm$ » означає довірчий інтервал), тоді як у контрольній групі він перебував на рівні $9,5 \pm 0,9$ ng/ml, у II групі – $9,2 \pm 1,3$ ng/ml (найнижчий показник), у IV групі – $9,4 \pm 1,2$ ng/ml.

Таблиця 4.3

Ендокринологічні та біохімічні показники в 6-8 тижнів вагітності

Показники	Групи жінок				Рівень значущості (P)
	К-на група n=35	II група n=35	III група n=35	IV група n=35	
Фолієва кислота (ng/ml)	$9,5 \pm 0,9$	$9,2 \pm 1,3$	$16,1 \pm 1,8$	$9,4 \pm 1,2$	$P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}<0,01$; $P_{IV-K}>0,05$; $P_{II-III}<0,01$; $P_{II-IV}>0,05$; $P_{III-IV}<0,01$
ХГЛ (mIU/ml)	$141017 \pm 5440,3$	$139758,6 \pm 5566,1$	$164992,4 \pm 5896,3$	$116568,8 \pm 11538,8$	$P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}<0,01$; $P_{IV-K}<0,01$; $P_{II-III}<0,01$; $P_{II-IV}<0,01$; $P_{III-IV}<0,01$
Прогестерон (ng/ml)	$54 \pm 3,4$	$52,8 \pm 4,2$	$69,9 \pm 4,5$	$42,5 \pm 4,1$	$P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}<0,01$; $P_{IV-K}<0,01$; $P_{II-III}<0,01$; $P_{II-IV}<0,01$; $P_{III-IV}<0,01$

При цьому відмінності у середніх значеннях між III та іншими групами є статистично значущими ($P<0,01$), а отже, не є випадковими, тоді як відмінності між контрольною, II та IV групами є статистично незначущі ($P>0,05$). Це свідчить про те, що застосування таких методів, як КОК та ВМК, або незастосування жодних методів контрацепції, як це було в контрольній групі, в однаковій мірі позначається на рівні фолієвої кислоти в організмі вагітної, тоді як використання КОК+Ф забезпечує більш позитивний вплив на її рівень.

Також слід зазначити, що оскільки у разі застосування КОК та ВМК або незастосування жодних методів контрацепції спостерігалось по кілька

випадків зниження рівня фолієвої кислоти нижче норми, то їх використання або невикористання жодних з досліджуваних контрацептивів не є прийнятним варіантом з позиції уникнення ризику зниження рівня фолієвої кислоти, а отже, ризику виникнення означених вище патологій, на відміну від прийому КОК+Ф. Іншими словами, означені відмінності у середніх значеннях між III та іншими групами, а також відсутність у цій групі випадків нижче норми багато в чому обумовлені застосуванням жінками перед вагітністю контрацептивів, які містили у своєму складі фолати, що забезпечило певне їх насичення до вагітності, яке фактично виступило необхідним резервом і джерелом нормального розвитку та протікання вагітності на цьому етапі. Про це, зокрема, свідчать отримані результати щодо ускладнень у I половині вагітності (табл. 4.1), які показали, що в групах, у яких жінки не приймали фолієву кислоту перед вагітністю, було зафіксовано істотно більшу кількість загрозливого абортів (по 4 жінки у контрольній і II групах, 11 жінок у IV групі), на відміну від III групи, в якій цієї патології не виникало. Аналогічною тенденцією характеризувався розподіл між групами кількості вагітних з ПД.

Аналіз ендокринологічних показників у цьому терміні гестації засвідчив, що середні значення ХГЛ у кожній з досліджуваних груп, як і у випадку з фолієвою кислотою, перебувають в межах норми: у контрольній групі – на рівні $141017 \pm 5440,3$ mIU/ml, у II групі – $139758,6 \pm 5566,1$ mIU/ml, у III групі – $164992,4 \pm 5896,3$ mIU/ml (найвищий показник), у IV групі – $116568,8 \pm 11538,8$ mIU/ml (найнижчий показник) (табл. 4.3). При цьому в контрольній групі було зафіксовано два випадки у різних вагітних, коли значення цього показника перебувало нижче норми; у групі, в якій жінки приймали КОК, – один випадок; у групі, в якій вагітні мали в анамнезі застосування КОК+Ф, таких випадків не виникало; в групі, де жінки перед вагітністю використовували ВМК, було три випадки у різних жінок.

Також варто відзначити, що відмінності між відповідними середніми значеннями у різних групах є статично значущими ($P < 0,01$), за винятком

відмінності між II та контрольною групами ($P>0,05$). Це свідчить, що хоча й середні значення в усіх групах перебувають в межах норми, все ж помітна різниця між методами контрацепції з позиції їх впливу на рівень ХГЛ (крім КОК, оскільки їх використання не спричинювало статистично значущої відмінності у середніх значеннях цього гормону в II та контрольній групах). Іншими словами, застосування КОК+Ф і ВМК позначаються на рівні ХГЛ, тоді як використання КОК на нього не впливає. Причому, застосування КОК+Ф призводить до збільшення, а ВМК – до певного зменшення цього показника порівняно з його значеннями у контрольній і II групах.

Аналізуючи середнє значення іншого не менш важливого гормону – Пг, – також можна помітити, що у всіх чотирьох групах воно перебуває в межах норми. Причому, найвищий його рівень був притаманний III групі ($69,9\pm4,5$ ng/ml), а найнижчий – IV групі ($42,5\pm4,1$ ng/ml). У контрольній групі він у середньому склав $54\pm3,4$ ng/ml, у II – $52,8\pm4,2$ ng/ml. Крім того, в контрольній групі та у групі, в якій жінки приймали КОК, було зафіксовано по одному випадку значення цього показника нижче норми; у групі, в якій вагітні мали в анамнезі застосування КОК+Ф, таких випадків не виникало; у групі, де жінки використовували в цілях контрацепції ВМК, у двох вагітних рівень Пг був нижче норми. Також для цієї групи була характерною досить велика кількість жінок, у яких значення вказаного гормону, залишаючись у межах норми, перебувало ближче до її нижньої межі. У цьому контексті слід відзначити, що відмінності в середніх величинах аналізованого показника між усіма групами (крім відмінності між II та контрольною групами, $P>0,05$) були статистично значущими ($P<0,01$). Тобто є різниця з позиції рівня Пг, який з двох методів контрацепції застосовувався (КОК+Ф чи ВМК) або взагалі не використовувався (контрольна група), тоді як у порівняльній парі «КОК – контрольна група» такої різниці немає. Причому, застосування КОК+Ф призводило до вищого середнього значення Пг, порівняно з аналогічним значенням у контрольній групі, тоді як використання ВМК – до нижчого.

Отже, на основі аналізу рівня фолієвої кислоти та означених вище ендокринологічних показників у 6-8 тижнів вагітності, можна зробити наступний проміжний висновок. По-перше, щодо певного позитивного впливу застосування КОК+Ф на рівень фолієвої кислоти, ХГЛ та Пг, середні значення яких у цій групі були статистично значущо вищі за аналогічні значення в контрольній групі, а також в II та IV групах. Причому, у частині ХГЛ і Пг такий вплив був позитивнішим у порівнянні з ВМК (оскільки вплив ВМК, хоч і мав місце, але він призводив до нижчих середніх значень цих двох гормонів, порівняно з контрольною та II групами, тоді як використання КОК+Ф – до вищих). По-друге, про відсутність статистично значущого впливу КОК та ВМК у частині рівня фолієвої кислоти, а також КОК у частині ХГЛ і Пг у порівнянні з відповідними середніми значеннями контрольної групи.

Досліджуючи ендокринологічні показники, характерні для терміну гестації в 18-22 тижні (табл. 4.4), можна помітити, що середні значення ХГЛ у кожній з чотирьох груп перебувають в межах норми. Причому, випадків нижче чи вище норми у жодній з них не спостерігалось. Максимальне середнє значення мало місце в III групі ($37074,3 \pm 3182,4$ mIU/ml), а мінімальне – в IV групі ($30467,9 \pm 2054,6$ mIU/ml), тоді як у контрольній цей показник перебував на рівні $35860,4 \pm 3263,5$ mIU/ml, а в II групі – $35076,8 \pm 2154,7$ mIU/ml. У той же час, відмінності між середніми рівнями ХГЛ були статистично значущими ($P < 0,05$) лише між IV і контрольною групами, між II та IV, а також між III та IV групами, тоді як відмінності між іншими порівнювальними парами груп (II та контрольна, III і контрольна, II та III) були статистично незначимі ($P > 0,05$). Це свідчить про те, що вплив на цей гормон мало лише застосування ВМК, причому, у напрямку його статистично значущого зниження, порівняно з контрольною групою, а також прийомом КОК та КОК+Ф. Відповідно використання цих двох гормональних контрацептивів, так само як і незастосування жодних з аналізованих методів, не спричинювало суттєвого впливу на рівень ХГЛ. Хоча тут і варто

відзначити, що середнє значення у II групі було дещо нижчим за відповідний показник у контрольній, а в III групі, навпаки, воно було дещо вищим за нього.

Таблиця 4.4

Ендокринологічні показники в 18-22 тижні вагітності

Показники	Групи жінок				Рівень значущості (<i>P</i>)
	К-на група n=35	II група n=35	III група n=35	IV група n=35	
ХГЛ (mIU/ml)	35860,4 ±3263,5	35076,8 ±2154,7	37074,3 ±3182,4	30467,9 ±2054,6	$P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}>0,05$; $P_{IV-K}<0,05$; $P_{II-III}>0,05$; $P_{II-IV}<0,05$; $P_{III-IV}<0,05$
Прогестерон (ng/ml)	76,9 ±3,1	76,4 ±3,7	82,7 ±2,4	69,7 ±3,9	$P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}<0,05$; $P_{IV-K}<0,05$; $P_{II-III}<0,05$; $P_{II-IV}<0,05$; $P_{III-IV}<0,01$
Вільний естріол (ng/ml)	5,4 ±0,5	5,1 ±0,4	5,7 ±0,3	4,5 ±0,4	$P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}>0,05$; $P_{IV-K}<0,01$; $P_{II-III}>0,05$; $P_{II-IV}<0,05$; $P_{III-IV}<0,01$
Плацентарний лактоген (mg/L)	3,5 ±0,2	3,8 ±0,3	3,6 ±0,1	4,7 ±0,5	$P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}>0,05$; $P_{IV-K}<0,05$; $P_{II-III}>0,05$; $P_{II-IV}<0,05$; $P_{III-IV}<0,05$

У частині Пг середні значення у кожній з груп також перебували в межах норми. Якщо говорити про мінімальні та максимальні середні величини вказаного гормону в розрізі аналізованих груп, то найвищий показник був зафіксований у III групі (82,7±2,4 ng/ml), а найнижчий – у IV групі (69,7±3,9 ng/ml). У контрольній групі він перебував у середньому на рівні 76,9±3,1 ng/ml, а в II – на рівні 76,4±3,7 ng/ml. Щодо ситуацій, коли у когось із досліджуваних жінок рівень Пг виходив би за межі норми, то це спостерігалось лише у двох вагітних з групи, в якій використовували ВМК. При цьому слід зазначити, що відмінності між відповідними середніми величинами характеризувалися статистичною значущістю стосовно III і контрольної груп, IV та контрольної, II і III, II та IV, а також III і IV груп ($P<0,01$ або $P<0,05$, в залежності від того, які групи порівнювати). У свою чергу, відмінність щодо такої пари груп, як II та контрольна, не є статистично значущою ($P>0,05$). З цього випливає, що застосування КОК не відрізняється

з позиції рівня Пг від незастосування жодних з досліджуваних методів контрацепції (це підтверджується й тим, що відповідні середні значення практично жодним чином не різняться). Чого не можна сказати про групу, в якій жінки використовували КОК+Ф, і групу, де застосовували ВМК, в яких мав місце статистично значущий вплив цих методів контрацепції на середній рівень означеного гормону в напрямку відповідно його підвищення та зниження у порівнянні з показниками як контрольної групи, так і групи, в якій вагітні приймали КОК.

Середні значення ЕЗ, як і в разі ХГЛ та Пг, перебували в межах норми: у контрольній групі на рівні $5,4 \pm 0,5$ ng/ml, у II – $5,1 \pm 0,4$ ng/ml, у III – $5,7 \pm 0,3$ ng/ml (найвищий показник), у IV групі – $4,5 \pm 0,4$ ng/ml (найнижчий показник). При цьому в останній групі була одна жінка, в якій рівень вказаного гормону перебував нижче норми. Порівнюючи середні значення різних груп між собою, варто відзначити наявність статистично значущих відмінностей між IV і контрольною групами, між II та IV, а також між III та IV групами ($P < 0,01$ або $P < 0,05$, в залежності від того, які групи порівнювати). У той же час, між II та контрольною, III і контрольною, II та III групами відмінності були статистично незначимі ($P > 0,05$). Тобто з позиції рівня ЕЗ застосування КОК і КОК+Ф не призводить до суттєвих відмінностей з контрольною групою, у якій жодні з досліджуваних методів контрацепції не використовувалися. У свою чергу, має значення чи застосовувалися якийсь з вказаних двох видів гормональної контрацепції чи не використовувалося жодних, коли говорити у порівнянні з групою, в якій жінками застосовувалися ВМК, оскільки спостерігався вплив цього методу контрацепції у напрямку статистично значущого пониження рівня вказаного гормону в співставленні з контрольною, II та III групами.

Також важливим гормоном у контексті діагностики функціонування фетоплацентарного комплексу виступає ПЛ, середні значення якого у кожній з аналізованих груп перебували в межах норми, хоча й було зафіксовано її перевищення в однієї вагітної в II групі та у шести жінок, що входили до IV

групи ($P_{II-K} > 0,05$; $P_{III-K} > 0,05$; $P_{IV-K} < 0,01$; $P_{II-III} > 0,05$; $P_{II-IV} < 0,05$; $P_{III-IV} < 0,01$). Загалом же, максимальне середнє значення цього гормону мало місце в групі, в якій вагітні застосовували ВМК ($4,7 \pm 0,5$ mg/L), а мінімальне – в контрольній ($3,5 \pm 0,2$ mg/L), тоді як у групі, де жінками приймалися КОК, цей показник перебував на рівні $3,8 \pm 0,3$ mg/L, а в групі, в анамнезі вагітних якої було використання КОК+Ф, – на рівні $3,6 \pm 0,1$ mg/L. При цьому відмінності між середніми величинами характеризувалися статистичною значущістю ($P < 0,05$) лише між IV і контрольною групами, II та IV, а також між III та IV групами, тоді як відмінності між іншими парами груп (II та контрольна, III і контрольна, II та III) були статистично незначимими ($P > 0,05$).

Це означає, що вплив на рівень вказаного гормону спричинювало застосування ВМК, причому, у напрямку його статистично значущого підвищення, як порівняно з контрольною групою, так і прийомом КОК та КОК+Ф. Використання цих двох гормональних контрацептивів, як і, загалом, незастосування жодних з вказаних методів, статистично значущо не відображалось на рівні ПЛ. Хоча тут варто відзначити, що середнє значення у II групі було дещо вищим за відповідний показник у контрольній і III групах, як і в останній у порівнянні з контрольною, але ці відмінності, як уже зазначалося, не спростовують нульову гіпотезу.

Таким чином, на снові дослідження ендокринологічних показників у 18-22 тиждні вагітності були визначені істотні й неістотні відмінності у середніх значеннях тих чи інших гормонів між відповідними групами жінок, що мали і не мали в анамнезі використання зазначених видів контрацептивів. У якості проміжного висновку варто відзначити відсутність статистично значущого впливу прийому КОК на рівень Пг, а також КОК і КОК+Ф на ХГЛ, ЕЗ та ПЛ. При цьому спостерігався статистично значущий ефект від застосування КОК+Ф і ВМК на Пг шляхом відповідно його підвищення та пониження, порівняно як з контрольною, так і II групою, а також від ВМК на ХГЛ (пониження), ЕЗ (пониження) та ПЛ (певного підвищення), порівняно з контрольною, II і III групами.

Аналізуючи характерні особливості перебігу вагітності в 18-22 тижні на основі показників УЗД, можна помітити, що на першому і другому місцях за питомою вагою жінок, у яких спостерігалось виникнення відповідних ускладнень вагітності, перебувають передчасне дозрівання плаценти та її низьке прикріплення. У свою чергу, на третьому і четвертому місцях – відповідно крайове передлежання плаценти та гіперплазія плаценти, частота якої була така ж сама, як і багатоводдя. При цьому гіпоплазії плаценти, маловоддя і ЗРП протягом цього періоду вагітності не спостерігалось у жодній з досліджуваних груп (табл. 4.5). У міжгруповому розрізі передчасне дозрівання плаценти фіксувалось протягом цього терміну гестації в II та IV групах, а саме: в 2,9% і 17,1% вагітних відповідно, тоді як в інших групах цього ускладнення не виникало.

Таблиця 4.5

Показники ультразвукового дослідження в 18-22 тижні вагітності

Показники	Групи жінок				Рівень значущості (P)
	К-на група n=35	II група n=35	III група n=35	IV група n=35	
	% (Абс.)	% (Абс.)	% (Абс.)	% (Абс.)	
1	2	3	4	5	6
Передчасне дозрівання плаценти	-	2,9 (1)	-	17,1 (6)	$P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}>0,05$; $P_{IV-K}<0,01$; $P_{II-III}>0,05$; $P_{II-IV}<0,05$; $P_{III-IV}<0,01$
Гіперплазія плаценти	-	-	-	2,9 (1)	$P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}>0,05$; $P_{IV-K}>0,05$; $P_{II-III}>0,05$; $P_{II-IV}>0,05$; $P_{III-IV}>0,05$
Гіпоплазія плаценти	-	-	-	-	$P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}>0,05$; $P_{IV-K}>0,05$; $P_{II-III}>0,05$; $P_{II-IV}>0,05$; $P_{III-IV}>0,05$
Багатоводдя	-	-	-	2,9 (1)	$P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}>0,05$; $P_{IV-K}>0,05$; $P_{II-III}>0,05$; $P_{II-IV}>0,05$; $P_{III-IV}>0,05$
Маловоддя	-	-	-	-	$P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}>0,05$; $P_{IV-K}>0,05$; $P_{II-III}>0,05$; $P_{II-IV}>0,05$; $P_{III-IV}>0,05$
ЗРП	-	-	-	-	$P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}>0,05$; $P_{IV-K}>0,05$; $P_{II-III}>0,05$; $P_{II-IV}>0,05$; $P_{III-IV}>0,05$

Продовження табл. 4.5

1	2	3	4	5	6
Низьке прикріплення плаценти	2,9 (1)	2,9 (1)	-	17,1 (6)	$P_{II-K} > 0,05$; $P_{III-K} > 0,05$; $P_{IV-K} < 0,05$; $P_{II-III} > 0,05$; $P_{II-IV} < 0,05$; $P_{III-IV} < 0,01$
Крайове передлежання плаценти	2,9 (1)	5,7 (2)	2,9 (1)	8,6 (3)	$P_{II-K} > 0,05$; $P_{III-K} > 0,05$; $P_{IV-K} > 0,05$; $P_{II-III} > 0,05$; $P_{II-IV} > 0,05$; $P_{III-IV} > 0,05$

У частині низького прикріплення плаценти найбільша кількість жінок, у яких була зафіксована така патологія, входила у IV групу, а саме 17,1%. У контрольній та II групах спостерігалось по одному випадку, що дорівнювало 2,9%. У той же час, у III групі, в якій вагітними приймалися КОК+Ф, цієї патології не виникало. Що стосується крайового передлежання плаценти, то ситуація склалася подібним чином, а саме: найбільше жінок з цим ускладненням (3 особи, або 8,6%) було зафіксовано в групі вагітних, в анамнезі яких було застосування ВМК, тоді як у контрольній групі та в групі, до якої ввійшли жінки, які використовували КОК+Ф, така патологія спостерігалася на рівні 2,9%, що відповідає одному випадку. У групі, де жінками приймалися КОК, таких вагітних було двоє, або 5,7%. Також в IV групі мало місце по одному випадку (2,9%) гіперплазії плаценти та багатоводдя. Тобто найбільша кількість означених патологій була притаманна групі жінок, які до вагітності використовували ВМК, а найменша – групі, до якої ввійшли вагітні, в анамнезі яких було застосування КОК+Ф. Причому, хоча в контрольній групі та групі, де жінки приймали КОК, відповідні показники були дещо вищими, порівняно з останньою групою, але ці відмінності не були істотними. Тому можна зробити ще один проміжний висновок про більш позитивний вплив КОК+Ф на перебіг вагітності та відносно несприятливий – ВМК.

У період вагітності 30-32 тижні визначалися такі ендокринологічні показники, як ХГЛ, Пг, ЕЗ та ПЛ. Потрібно зазначити, що ХГЛ в середньому в кожній з досліджуваних груп був у межах норми. Рівень Пг нижче норми

було виявлено в двох жінок з IV групи. Аналогічну тенденцію мав і ЕЗ, який також характеризувався рівнем нижче норми в двох вагітних лише у IV групі. У той же час, відхилення ПЛ від норми було зафіксовано майже у всіх аналізованих групах: у контрольній – три випадки вище норми, в II групі – два випадки вище норми й один нижче, а в IV групі – сім випадків вище норми й три нижче. Що стосується III групи, то порушень з боку ПЛ не було виявлено (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Ендокринологічні показники в 30-32 тижні вагітності

Показники	Групи жінок				Рівень значущості (P)
	К-на група n=35	II група n=35	III група n=35	IV група n=35	
ХГЛ (mIU/ml)	31781,8 ±1244,8	31187,7 ±1029,1	33977,6 ±1300,8	30143,4 ±1489,3	$P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}<0,05$; $P_{IV-K}>0,05$; $P_{II-III}<0,01$; $P_{II-IV}>0,05$; $P_{III-IV}<0,01$
Прогестерон (ng/ml)	163,6 ±10,7	160,3 ±9,7	182,9 ±9,6	141,3 ±11,6	$P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}<0,01$; $P_{IV-K}<0,05$; $P_{II-III}<0,01$; $P_{II-IV}<0,05$; $P_{III-IV}<0,01$
Вільний естріол (ng/ml)	11,9 ±0,8	11,3 ±0,7	12,1 ±0,8	9,6 ±0,8	$P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}>0,05$; $P_{IV-K}<0,01$; $P_{II-III}>0,05$; $P_{II-IV}<0,01$; $P_{III-IV}<0,01$
Плацентарний лактоген (mg/L)	7,9 ±0,4	7,5 ±0,5	7,4 ±0,3	7,3 ±0,7	$P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}>0,05$; $P_{IV-K}>0,05$; $P_{II-III}>0,05$; $P_{II-IV}>0,05$; $P_{III-IV}>0,05$

Таким чином, ХГЛ у розрізі чотирьох груп мав середні значення в межах норми, а випадків відхилення від неї не виникало. При цьому максимальне середнє значення вказаного гормону було притаманним для III групи (33977,6±1300,8 mIU/ml), в той час, як мінімальне – для IV групи (30143,4±1489,3 mIU/ml), в контрольній групі його рівень дорівнював 31781,8±1244,8 mIU/ml, а в II – 31187,7±1029,1 mIU/ml. Аналізуючи відмінності між середніми величинами ХГЛ у відповідних групах, варто відзначити статистичну значущість таких відмінностей між III та контрольною групами, II і III, а також III та IV групами ($P<0,01$ або $P<0,05$, в залежності від того, які групи порівнювати). У свою чергу, відмінності

середніх значень між II та контрольною, IV і контрольною, а також II та IV групами були статистично незначимі ($P>0,05$). Це свідчить, що прийом КОК+Ф відзначився статистично значущим впливом на рівень ХГЛ у напрямку підвищення середньої величини цього показника, порівняно з іншими групами, зокрема й контрольною, у якій вагітні не мали в анамнезі використання тих чи інших методів контрацепції.

Що стосується Пг, то, як уже відзначалося вище, його середні значення у кожній досліджуваних груп перебували в межах норми, хоч і було виявлено у двох вагітних з IV групи рівень гормону нижче норми. Так, максимальне середнє значення спостерігалось в групі, до якої ввійшли вагітні, що приймали КОК+Ф ($182,9\pm9,6$ ng/ml), а мінімальне – у групі, де жінки застосовували ВМК ($141,3\pm9,7$ ng/ml), що також було нижчим за середню величину в контрольній групі ($163,6\pm10,6$ ng/ml) та групі, в якій вагітні використовували КОК ($160,3\pm11,6$ ng/ml). При цьому відмінності між середніми показниками Пг практично у всіх досліджуваних групах були статистично значущими, а саме: між III та контрольною, IV і контрольною, II та III, II і IV групами, а також між III та IV групами ($P<0,01$ або $P<0,05$, в залежності від того, які групи порівнювати). У свою чергу, відмінності в середніх значеннях між II та контрольною групами були статистично незначимі ($P>0,05$). Вказане свідчить про відсутність істотної залежності між прийомом КОК та незастосуванням жодних з аналізованих методів контрацепції, з одного боку, і рівнем Пг – з іншого. У той же час, використання КОК+Ф та ВМК спричинювало таку залежність у формі статистично значущої різниці в рівні цього гормону в III і IV групах порівняно з іншими: перший метод призводив до підвищення його середньої величини, тоді як другий – до пониження, що мало наслідком відповідно у певній мірі вищу і нижчу оцінки середніх значень у цих групах за аналогічний показник як у групі, в якій жінки не застосовували жодних контрацептивів, так і в групі, в якій вагітні мали в анамнезі прийом КОК.

ЕЗ, про що вже відзначалося раніше, у міжгруповому розрізі також характеризувався середніми значеннями, які перебувають в межах норми, але з двома вагітними, в яких було виявлено його рівень нижче норми, що мало місце в групі, де жінки використовували ВМК. Щодо максимальних і мінімальних показників, то найвище середнє значення було притаманне групі, в якій вагітні приймали КОК+Ф ($12,1 \pm 0,8$ ng/ml), а найнижче – групі, жінки якої мають в анамнезі застосування ВМК ($9,6 \pm 0,8$ ng/ml), тоді як в контрольній групі воно дорівнювало $11,9 \pm 0,8$ ng/ml, а у групі, в якій вагітні використовували КОК, – $11,3 \pm 0,7$ ng/ml. Також для цього гормону, як і для ХГЛ та Пг, не всі відмінності між означеними середніми величинами відповідних пар груп, які порівнювалися, були статистично значущими. Серед таких, що характеризувалися істотністю, можна відзначити відмінності між IV і контрольною, II та IV, а також III і IV групами ($P < 0,01$). Відповідно, відмінності між середніми значеннями II та контрольної, III і контрольної, а також II та III груп були статистично незначимими ($P > 0,05$). У результаті на рівень ЕЗ статистично значущий вплив спричиняло застосування ВМК у напрямку його зниження, причому, нижче рівня, який був характерним для невикористання жодних з досліджуваних методів контрацепції, прийому КОК, а також застосування КОК+Ф.

Відносно ПЛ слід відзначити, що його середні величини у кожній з аналізованих груп перебували в межах норми. При цьому було помічено її перевищення майже в усіх групах (у контрольній – в трьох вагітних, у II групі – в двох, а у IV групі – в семи жінок), крім III групи, в якій порушень не було виявлено. Також було зафіксовано зниження цього гормону нижче нормального рівня в однієї вагітної в II групі та у трьох у IV групі. Максимальне середнє значення ПЛ мало місце в групі, у якій вагітні не застосовували жодних з аналізованих методів контрацепції ($7,9 \pm 0,4$ mg/L), а мінімальне – в групі, де використовувалися ВМК ($7,3 \pm 0,7$ mg/L). У групі, в якій жінками приймали КОК, цей показник перебував на рівні $7,5 \pm 0,5$ mg/L, а в групі, в анамнезі вагітних якої було застосування КОК+Ф, – на рівні $7,4 \pm 0,3$

mg/L. При цьому між усіма означеними середніми величинами відмінності характеризувалися статистичною незначущістю ($P>0,05$).

У той же час, варто відзначити, що у розрізі досліджуваних груп мали місце статистично істотні розбіжності у кількості означених вище ситуацій, коли у вагітних спостерігалися відхилення рівня вказаного гормону від норми. Так, якщо у різних жінок в контрольній групі виникло загалом три одновекторних випадки відхилення від норми, в II групі – також три випадки, але вже різновекторних, у III – їх взагалі не було виявлено, то в IV групі таких випадків було десять, причому, різновекторних, що є статистично значущим ($P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}>0,05$; $P_{IV-K}<0,05$; $P_{II-III}>0,05$; $P_{II-IV}<0,05$; $P_{III-IV}<0,01$). З такої позиції можна відмітити неоднаковість прояву застосування тих чи інших методів контрацепції на функціонування фетоплацентарного комплексу у вагітних. Зокрема, означені ситуації з відхиленням ПЛ від нормального рівня свідчать про виникнення порушення його функціонального стану, а отже, вказують на розвиток ПД.

Отже, проаналізувавши гормональні параметри перебігу вагітності в 30-32 тижні, можна сформулювати ще один проміжний висновок, який полягатиме у відзначенні статистично істотного впливу: на рівень ХГЛ прийому КОК+Ф у напрямку підвищення його міри, порівняно з іншими групами, між якими не було зафіксовано значущих відмінностей у середніх значеннях цього гормону; на рівень Пг використання КОК+Ф та ВМК, що спричинювало відповідно підвищення його середньої величини і її пониження у порівнянні як з групою, в якій жінки не застосовували жодних контрацептивів, так і з групою, в якій вагітні мали в анамнезі прийом КОК (останні характеризувалися відсутністю істотних відмінностей між собою); на рівень ЕЗ використання ВМК, виходячи з певної статистично значущої міри пониження середнього значення цього гормону у порівнянні з групами, в яких був прийом КОК, КОК+Ф, а також загалом не застосувалося жодної контрацепції, між якими не фіксувалося істотних відмінностей у середніх значеннях вказаного гормону.

Також було виявлено статистично значущий вплив використання жінками перед вагітністю ВМК на рівень ПЛ (сім жінок з підвищеним рівнем та три вагітних з рівнем гормону нижче норми), порівняно з контрольною групою, застосуванням КОК і, особливо, КОК+Ф (у зв'язку з відсутністю серед жінок, які приймали цей вид контрацептивів, осіб з відхиленням ПЛ від норми), хоча й середнє значення вказаного гормону в IV групі майже не відрізнялося від аналогічних показників в інших групах.

Характеристику протікання вагітності в 30-32 тижні на основі показників УЗД представлено (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Показники ультразвукового дослідження в 30-32 тижні вагітності

Показники	Групи жінок				Рівень значущості (P)
	К-на група n=35	II група n=35	III група n=35	IV група n=35	
	% (Абс.)	% (Абс.)	% (Абс.)	% (Абс.)	
1	2	3	4	5	6
Передчасне дозрівання плаценти	5,7 (2)	5,7 (2)	2,9 (1)	22,9 (8)	$P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}>0,05$; $P_{IV-K}<0,05$; $P_{II-III}>0,05$; $P_{II-IV}<0,05$; $P_{III-IV}<0,05$
Гіперплазія плаценти	2,9 (1)	-	-	8,6 (3)	$P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}>0,05$; $P_{IV-K}>0,05$; $P_{II-III}>0,05$; $P_{II-IV}>0,05$; $P_{III-IV}>0,05$
Гіпоплазія плаценти	-	-	-	5,7 (2)	$P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}>0,05$; $P_{IV-K}>0,05$; $P_{II-III}>0,05$; $P_{II-IV}>0,05$; $P_{III-IV}>0,05$
Багатоводдя	2,9 (1)	5,7 (2)	-	2,9 (1)	$P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}>0,05$; $P_{IV-K}>0,05$; $P_{II-III}>0,05$; $P_{II-IV}>0,05$; $P_{III-IV}>0,05$
Маловоддя	-	2,9 (1)	-	-	$P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}>0,05$; $P_{IV-K}>0,05$; $P_{II-III}>0,05$; $P_{II-IV}>0,05$; $P_{III-IV}>0,05$
ЗРП	-	-	-	8,6 (3)	$P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}>0,05$; $P_{IV-K}>0,05$; $P_{II-III}>0,05$; $P_{II-IV}>0,05$; $P_{III-IV}>0,05$
Низьке прикріплення плаценти	2,9 (1)	2,9 (1)	-	2,9 (1)	$P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}>0,05$; $P_{IV-K}>0,05$; $P_{II-III}>0,05$; $P_{II-IV}>0,05$; $P_{III-IV}>0,05$
Крайове передлежання плаценти	-	-	-	-	$P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}>0,05$; $P_{IV-K}>0,05$; $P_{II-III}>0,05$; $P_{II-IV}>0,05$; $P_{III-IV}>0,05$

Аналіз засвідчує, що у всіх групах обстеження зустрічалося передчасне дозрівання плаценти: у двох вагітних в контрольній групі, що становило 5,7%; у двох вагітних у групі жінок, які приймали з метою контрацепції КОК, що відповідає 5,7%; в однієї жінки у групі, в якій застосовували КОК+Ф, або 2,9% (найнижчий показник); у восьми осіб у групі, в якій вагітні використовували ВМК, що склало 22,9% (найвищий показник). Багатоводдя виникало у 2,9% жінок у контрольній та IV групах, тоді як у II групі цей показник становив 5,7%. У групі вагітних, які приймали КОК+Ф, його не було.

Гіперплазія плаценти спостерігалася лише у двох групах жінок, а саме: в однієї вагітної з контрольної групи (2,9%) та в трьох з IV групи (8,6%). Гіпоплазія спостерігалася лише в двох вагітних з IV групи (5,7%). Також у цій групі була зафіксована ЗРП у трьох вагітних, що відповідає 8,6%. Маловоддя було присутнє в однієї вагітної з групи, в якій жінки приймали з метою контрацепції КОК. Низьке прикріплення плаценти було виявлено в однієї вагітної у кожній з груп (2,9%), крім III групи, де це ускладнення було відсутнє. Крайового передлежання плаценти в жодній з досліджуваних груп вагітних в цьому терміні гестації не спостерігалось.

Отже, найбільша кількість зазначених ускладнень перебігу вагітності була характерною для групи жінок, які використовували ВМК, тоді як для групи вагітних, які приймали КОК+Ф, була притаманна найменша кількість таких патологій. Причому, в IV групі ускладнень спостерігалось більше, а в III групі, навпаки, менше, ніж в II і контрольній. Тому на основі аналізу показників УЗД у 30-32 тижні, зокрема виходячи з відповідних параметрів статистичної значущості, також можна зробити проміжний висновок про певний позитивний вплив на перебіг вагітності КОК+Ф, чого не можна сказати про контрацепцію шляхом застосування ВМК.

З метою діагностики внутрішньоутробного стану плода на основі аналізу показників кровотоку у системі мати-плацента-плід, виходячи зі зв'язку фетальних функціональних ресурсів зі швидкісними параметрами кровотоку в його судинах, проводилася доплерометрія. Оскільки найбільш

інформативним у виявленні порушень функціонування фетоплацентарного комплексу і стану плода виступає оцінка кривої швидкості кровотоку в артерії пуповини й у середній мозковій артерії плода, тому в ході дослідження було приділено основну увагу саме цим судинам з визначенням S/D, IR, IP артерії пуповини, а також IP середньої мозкової артерії плоду. Значення цих показників у 32-33 тижні вагітності представлені в табл. 4.8.

Таблиця 4.8

Доплерометрія в 32-33 тижні вагітності

Показники	Групи жінок				Рівень значущості (<i>P</i>)
	К-на група n=35	II група n=35	III група n=35	IV група n=35	
S/d артерії пуповини	2,67 ±0,1	2,68 ±0,1	2,63 ±0,1	2,73 ±0,1	$P_{II-K} > 0,05$; $P_{III-K} > 0,05$; $P_{IV-K} > 0,05$; $P_{II-III} > 0,05$; $P_{II-IV} > 0,05$; $P_{III-IV} > 0,05$
IR артерії пуповини	0,62 ±0,02	0,62 ±0,02	0,61 ±0,01	0,63 ±0,03	$P_{II-K} > 0,05$; $P_{III-K} > 0,05$; $P_{IV-K} > 0,05$; $P_{II-III} > 0,05$; $P_{II-IV} > 0,05$; $P_{III-IV} > 0,05$
IP артерії пуповини	0,98 ±0,09	0,99 ±0,09	0,95 ±0,01	1,02 ±0,10	$P_{II-K} > 0,05$; $P_{III-K} > 0,05$; $P_{IV-K} > 0,05$; $P_{II-III} > 0,05$; $P_{II-IV} > 0,05$; $P_{III-IV} > 0,05$
IP середньої мозкової артерії плоду	1,95 ±0,02	1,98 ±0,02	1,99 ±0,02	1,8 ±0,03	$P_{II-K} > 0,05$; $P_{III-K} > 0,05$; $P_{IV-K} < 0,05$; $P_{II-III} > 0,05$; $P_{II-IV} < 0,05$; $P_{III-IV} < 0,05$

Так, аналізуючи отримані результати дослідження було виявлено, що порушення кровотоку в артерії пуповини спостерігалось майже в усіх групах, а саме: в двох вагітних з контрольної та однієї з II групи, а також у трьох жінок з IV групи. У групі, до якої входили жінки, які використовували перед вагітністю КОК+Ф, таких порушень кровотоку не було зафіксовано. Щодо середніх значень S/d артерії пуповини, то вони перебували в межах норми у всіх групах, зокрема: у контрольній – на рівні $2,67 \pm 0,1$, у II – $2,68 \pm 0,1$, у III – $2,63 \pm 0,1$ (найнижчий показник), у IV групі – $2,73 \pm 0,1$ (найвищий показник). Порівнюючи вказані середні значення між собою, варто відзначити відсутність статистично значущих відмінностей між ними в усіх парах груп,

що порівнювалися, а саме: між II та контрольною, III і контрольною, IV та контрольною, II і III, II та IV, а також між III і IV групами ($P>0,05$). Але зважаючи на кількість вагітних з порушенням у кровотоці, а саме їх досить різну, хоч і статистично неістотну, кількість у відповідних групах, зокрема найбільшу в IV та їх відсутність у III групі, можна припустити наявність певного несприятливого впливу використання ВМК і більш позитивного КОК+Ф, порівняно із прийомом КОК та контрольною групою.

Стосовно показників IR і IP артерії пуповини було помічено аналогічну тенденцію. Так, середні значення щодо IR у контрольній групі були на рівні $0,62\pm0,02$, щодо IP – на рівні $0,98\pm0,09$; у II групі вони відповідно дорівнювали $0,62\pm0,02$ та $0,99\pm0,09$; у III групі – $0,61\pm0,01$ і $0,95\pm0,01$; у IV групі – $0,63\pm0,03$ та $1,02\pm0,10$. Відмінності у вказаних середніх значеннях також були статистично незначущими між усіма парами груп порівняння ($P>0,05$). А отже, можна зробити аналогічний висновок, зокрема, виходячи з означеної вище різниці в кількості жінок з порушенням кровотоку між вказаними групами, щодо певної несприятливості впливу використання ВМК і більшої позитивності прийому КОК+Ф, порівняно із застосуванням КОК і контрольною групою, з позиції рівня IR і IP артерії пуповини.

У порівнянні із уже означеними показниками щодо артерії пуповини, IP середньої мозкової артерії плода характеризувався дещо іншою тенденцією при його середніх значеннях на рівні $1,95\pm0,02$ у контрольній групі, $1,98\pm0,02$ у II групі, $1,99\pm0,02$ у III групі та $1,8\pm0,03$ у IV групі, а також при відсутності ситуацій, коли б були наявні порушення в кровотоці, у кожній з означених груп. Відмінності між вказаними середніми величинами були статистично значущими ($P<0,05$) між IV і контрольною групами, між II та IV, а також між III та IV групами, тоді як відмінності між іншими парами груп (II та контрольна, III і контрольна, II та III) були статистично незначущими ($P>0,05$). Це свідчить, що на рівень IP середньої мозкової артерії плода мало вплив застосування ВМК, причому, у напрямку певного статистично значущого зниження цього показника, порівняно з контрольною групою та

прийомом КОК і КОК+Ф, при відсутності у всіх групах явищ перевищення чи зниження його рівня відповідно вище або нижче за прийняту норму.

Тому, в якості проміжного висновку, можна відзначити неістотність впливу КОК, КОК+Ф і ВМК з позиції середніх значень S/d, IR та IP артерії пуповини, але, в той же час, наявність певної різниці у кількості вагітних з порушенням кровотоку, зокрема між III і IV групами, що може свідчити про ймовірну несприятливу роль використання ВМК і більш позитивну прийому КОК+Ф. Щодо IP середньої мозкової артерії плоду, то тут спостерігався певний несприятливий статистично значущий вплив застосування ВМК у формі зниження середнього значення цього показника, порівняно з іншими групами, при відсутності у кожній з них випадків порушень кровотоку.

З метою оцінки стану плода, виходячи з аналізу мінливості частоти його серцебиття, було проведено КТГ дослідження, яке виконувалося в положенні лежачи на лівому боці протягом 20 хв. та оцінено за шкалою Фішера його результати в різні терміни гестації. Під час її проведення аналізували базальну частоту серцевого ритму, частоту й амплітуду осциляцій, наявність чи відсутність акцелерацій та/або децелерацій. Так, у період вагітності 32-33 тижні в усіх групах в усіх жінок показники КТГ були в межах норми, що дало можливість оцінити серцеву діяльність плода і його стан на рівні від 8 до 10 балів, а отже – як задовільний (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

Показники КТГ у 32-33 тижні вагітності

Показники	Групи жінок				Рівень значущості (P)
	К-на група n=35	II група n=35	III група n=35	IV група n=35	
	% (Абс.)	% (Абс.)	% (Абс.)	% (Абс.)	
8-10 балів	100 (35)	100 (35)	100 (35)	100 (35)	$P_{II-K} > 0,05$; $P_{III-K} > 0,05$; $P_{IV-K} > 0,05$; $P_{II-III} > 0,05$; $P_{II-IV} > 0,05$; $P_{III-IV} > 0,05$
5-7 балів	-	-	-	-	$P_{II-K} > 0,05$; $P_{III-K} > 0,05$; $P_{IV-K} > 0,05$; $P_{II-III} > 0,05$; $P_{II-IV} > 0,05$; $P_{III-IV} > 0,05$
≤ 4 балів	-	-	-	-	$P_{II-K} > 0,05$; $P_{III-K} > 0,05$; $P_{IV-K} > 0,05$; $P_{II-III} > 0,05$; $P_{II-IV} > 0,05$; $P_{III-IV} > 0,05$

Важливим аспектом дослідження стану фетоплацентарного комплексу і, як наслідок, характеру перебігу вагітності виступає визначення БПП, що відображає внутрішньоутробний стан плода, на основі проведення УЗД, під час якого оцінюється п'ять показників, а саме: частота серцевих скорочень (КТГ без навантаження), дихальні рухи плода, його рухова активність, тонус плода, а також об'єм навколоплідних вод (БПП у 32-33 тижні – табл. 4. 10).

Таблиця 4.10

Біофізичний профіль плода в 32-33 тижні вагітності

Показники	Групи жінок				Рівень значущості (P)
	К-на група n=35	II група n=35	III група n=35	IV група n=35	
	% (Абс.)	% (Абс.)	% (Абс.)	% (Абс.)	
7-10 балів	100 (35)	100 (35)	100 (35)	100 (35)	$P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}>0,05$; $P_{IV-K}>0,05$; $P_{II-III}>0,05$; $P_{II-IV}>0,05$; $P_{III-IV}>0,05$
5-6 балів	-	-	-	-	$P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}>0,05$; $P_{IV-K}>0,05$; $P_{II-III}>0,05$; $P_{II-IV}>0,05$; $P_{III-IV}>0,05$
≤ 4 балів	-	-	-	-	$P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}>0,05$; $P_{IV-K}>0,05$; $P_{II-III}>0,05$; $P_{II-IV}>0,05$; $P_{III-IV}>0,05$

У цей термін вагітності визначення БПП показало досить високі показники за всіма означеними параметрами (при відсутності випадків, коли б вони були нижче норми), що вказувало на задовільний внутрішньоутробний стан плода у чотирьох групах дослідження, виходячи з оцінок у 7-10 балів, що були притаманні для кожної з жінок у тій чи іншій групі.

У процесі діагностики функціонування фетоплацентарного комплексу в 37-40 тижнів, на основі дослідження ендокринологічних показників, що були характерними для кожної з чотирьох груп (табл. 4.11), було виявлено, що середні значення Пг в них перебувають у межах норми. Випадків вище чи нижче її рівня, крім групи, де використовували ВМК (у трьох вагітних значення цього гормону були нижче норми), не спостерігалось. Максимальна середня величина Пг мала місце в III групі ($154,0 \pm 8,1$ ng/ml), а мінімальна – в

IV групі ($127,3 \pm 7,5$ ng/ml), при цьому в контрольній цей показник перебував на рівні $147,1 \pm 8,3$ ng/ml, а в II групі – $146,6 \pm 7,5$ ng/ml.

Таблиця 4.11

Ендокринологічні показники в 37-40 тижнів вагітності*

Показники	Групи жінок				Рівень значущості (P)
	К-на група n=34	II група n=35	III група n=35	IV група n=33	
1	2	3	4	5	6
Прогестерон (ng/ml)	147,1 $\pm 8,3$	146,6 $\pm 7,5$	154,0 $\pm 8,1$	127,3 $\pm 7,5$	$P_{II-K} > 0,05$; $P_{III-K} > 0,05$; $P_{IV-K} < 0,01$; $P_{II-III} > 0,05$; $P_{II-IV} < 0,01$; $P_{III-IV} < 0,01$
Вільний естріол (ng/ml)	17,3 $\pm 1,8$	16,6 $\pm 1,8$	19,6 $\pm 1,9$	13,6 $\pm 1,7$	$P_{II-K} > 0,05$; $P_{III-K} < 0,05$; $P_{IV-K} < 0,01$; $P_{II-III} < 0,05$; $P_{II-IV} < 0,05$; $P_{III-IV} < 0,01$
Плацентарний лактоген (mg/L)	8,1 $\pm 0,8$	8,6 $\pm 0,8$	8,9 $\pm 0,5$	7,7 $\pm 1,1$	$P_{II-K} > 0,05$; $P_{III-K} > 0,05$; $P_{IV-K} < 0,05$; $P_{II-III} > 0,05$; $P_{II-IV} < 0,05$; $P_{III-IV} < 0,05$

Примітка. * на момент обстеження в контрольній групі було 34 вагітних, в IV – 33, оскільки відповідно в однієї і двох жінок відбулися передчасні пологи.

У зазначеному контексті відмінності між середніми значеннями вказаного гормону характеризувалися статистичною значущістю ($P < 0,01$) між IV і контрольною групами, між II та IV, а також між III та IV групами, тоді як відмінності між іншими порівнювальними парами груп (II та контрольна, III і контрольна, II та III) були статистично незначимими ($P > 0,05$). Це свідчить, що вплив на нього мало застосування ВМК, причому, в напрямку його статистично значущого зниження, порівняно з контрольною групою, а також прийомом КОК і КОК+Ф. Істотність цього впливу й різниці в середніх рівнях Пг підсилює також статистично значуща відмінність у кількості жінок з відхиленням його значення від норми у IV групі, порівняно з іншими групами.

У контексті порівняння середніх величин ЕЗ слід відмітити, що у кожній з груп вони також перебували в межах норми, але були ситуації, коли у певних досліджуваних жінок його рівень виходив за ці межі, а саме у напрямку зниження нижче допустимої позначки: у контрольній групі зафіксовано два випадки у різних жінок; в II – також у двох вагітних; в III

групі такі випадки були відсутні; у IV групі – в трьох осіб. Говорячи про мінімальні та максимальні середні значення вказаного гормону в розрізі аналізованих груп, варто відзначити, що найвищий показник був зафіксований у III групі ($19,6 \pm 1,9$ ng/ml), а найнижчий – у IV групі ($13,6 \pm 1,7$ ng/ml). У контрольній групі він у середньому дорівнював $17,3 \pm 1,8$ ng/ml, а в II – $16,6 \pm 1,8$ ng/ml. Крім того, потрібно зазначити про відмінності між відповідними середніми величинами, а саме, що вони характеризувалися статистичною значущістю стосовно III і контрольної груп, IV та контрольної, II і III, II та IV, а також III і IV груп ($P < 0,01$ або $P < 0,05$, в залежності від того, які групи порівнювати). У свою чергу, лише відмінність щодо такої пари груп, як II та контрольна, була статистично незначущою ($P > 0,05$). З цього випливає, що прийом КОК не відрізняється з позиції рівня ЕЗ від незастосування жодних з досліджуваних методів контрацепції. У групі, в якій жінки використовували КОК+Ф, і групі, де застосовували ВМК, навпаки, мав місце статистично значущий вплив цих методів на середній рівень означеного гормону в напрямку відповідно його підвищення та зниження у порівнянні з показниками як контрольної групи, так і групи, в якій вагітні приймали КОК.

ПЛ – одному із ключових гормонів у контексті оцінки функціонування фетоплацентарного комплексу, середні величини якого у всіх групах перебували в межах норми, – були притаманні випадки зі значеннями вище і нижче його нормального рівня. Так, у різних вагітних у контрольній групі мали місце чотири випадки вище норми і два нижче, в II групі – по три випадки вище й нижче норми, в III групі – один випадок вище норми, а в IV групі – вісім випадків вище та чотири нижче норми ($P_{II-K} > 0,05$; $P_{III-K} < 0,05$; $P_{IV-K} > 0,05$; $P_{II-III} < 0,05$; $P_{II-IV} > 0,05$; $P_{III-IV} < 0,01$). Загалом же, максимальне середнє значення цього гормону спостерігалось в групі, в якій вагітні використовували КОК+Ф ($8,9 \pm 0,5$ mg/L), а мінімальне – в групі, жінки якої мали в анамнезі застосування ВМК ($7,7 \pm 1,1$ mg/L). У свою чергу, у контрольній групі цей показник перебував на рівні $8,1 \pm 0,8$ mg/L, а в групі, де

жінками приймалися КОК, – на рівні $8,6 \pm 0,8$ mg/L. Порівнюючи середні значення різних груп між собою, варто відзначити наявність статистично значущих відмінностей між IV і контрольною групами, між II та IV, а також між III та IV групами ($P < 0,05$). У той же час, між II та контрольною, III і контрольною, II та III групами відмінності були статистично незначимі ($P > 0,05$). Тобто з позиції рівня ПЛ використання КОК і КОК+Ф не призводить до суттєвої різниці з контрольною групою, у якій жодні з досліджуваних методів контрацепції не застосовувалися (хоча й середні значення у відповідних групах дещо різняться, але це неістотно). Має значення чи приймався якийсь з двох видів гормональної контрацепції чи не використовувалося жодних, коли говорити у порівнянні з групою, в якій жінками застосовувалися ВМК, оскільки спостерігався вплив цього методу у напрямку статистично значущого пониження рівня вказаного гормону в співставленні з іншими групами. Зокрема, в IV групі була значно більша кількість ситуацій, коли в жінок значення ПЛ перебувало вище і нижче притаманної йому норми, ніж у III групі, як і в контрольній та II групах. Крім того, в III групі кількість таких ситуацій також була помітно менша, ніж в останніх. Такі відмінності є статистично значущими, а отже – засвідчують істотність впливу КОК+Ф на рівень означеного гормону, на відміну від різниці у його середніх показниках у відповідних групах. Іншими словами, виходячи зі статистично значущої відмінності у кількості жінок з порушенням рівня ПЛ у III та інших групах, прийом КОК+Ф істотно й позитивно впливає на мінімізацію виникнення таких порушень. Зазначене лише додає вагомості цьому функціонально важливому гормону у контексті діагностики функціонування фетоплацентарного комплексу.

Таким чином, на снові дослідження ендокринологічних показників у 37-40 тижнів вагітності, в якості проміжного висновку, варто відзначити відсутність, виходячи з рівня ЕЗ, істотної відмінності між прийомом КОК і контрольною групою. Також виявлено неістотну різницю між трьома групами (контрольною, II і III) щодо рівня Пг та ПЛ. При цьому

спостерігалися статистично значущі відмінності щодо ЕЗ при використанні КОК+Ф та ВМК як від контрольної, так і II групи шляхом відповідно його підвищення та пониження, а також щодо Пг і ПЛ при застосуванні ВМК (у формі їх певного пониження), порівняно з іншими групами. Крім того, виходячи зі статистично істотної відмінності між відповідними групами у кількості вагітних з порушеннями рівня ПЛ, прийом КОК+Ф істотно й позитивно позначається на ймовірності (через її мінімізацію) виникнення таких порушень, а отже, й ПД.

У процесі аналізу показників УЗД у 37-40 тижнів вагітності (табл. 4.12) було відзначено наявність таких ускладнень її перебігу, як гіперплазія і гіпоплазія плаценти, багатоводдя, маловоддя та ЗРП, які спостерігалися в переважній більшості в IV групі. Так, гіперплазія плаценти була зафіксована в контрольній і II групах в однієї вагітної, або в 2,9%, у IV – у двох, або у 6,1% (найвищий показник), тоді як в III групі її не виникало. Гіпоплазія плаценти спостерігалася в однієї вагітної з IV групи (3,0%). Багатоводдя було характерне для груп, в яких жінки використовували КОК+Ф (один випадок, або 2,9%) та ВМК (дві вагітні, або 6,1% – найвищий показник), при цьому в контрольній і групі, де приймали КОК, цього ускладнення не спостерігалось.

Таблиця 4.12

Показники ультразвукового дослідження в 37-40 тижнів вагітності*

Показники	Групи жінок				Рівень значущості (P)
	К-на група n=34	II група n=35	III група n=35	IV група n=33	
	% (Абс.)	% (Абс.)	% (Абс.)	% (Абс.)	
1	2	3	4	5	6
Гіперплазія плаценти	2,9 (1)	2,9 (1)	-	6,1 (2)	$P_{II-K} > 0,05$; $P_{III-K} > 0,05$; $P_{IV-K} > 0,05$; $P_{II-III} > 0,05$; $P_{II-IV} > 0,05$; $P_{III-IV} > 0,05$
Гіпоплазія плаценти	-	-	-	3,0 (1)	$P_{II-K} > 0,05$; $P_{III-K} > 0,05$; $P_{IV-K} > 0,05$; $P_{II-III} > 0,05$; $P_{II-IV} > 0,05$; $P_{III-IV} > 0,05$
Багатоводдя	-	-	2,9 (1)	6,1 (2)	$P_{II-K} > 0,05$; $P_{III-K} > 0,05$; $P_{IV-K} > 0,05$; $P_{II-III} > 0,05$; $P_{II-IV} > 0,05$; $P_{III-IV} > 0,05$
Маловоддя	2,9 (1)	2,9 (1)	-	9,1 (3)	$P_{II-K} > 0,05$; $P_{III-K} > 0,05$; $P_{IV-K} > 0,05$; $P_{II-III} > 0,05$; $P_{II-IV} > 0,05$; $P_{III-IV} > 0,05$

Продовження табл. 4.12

1	2	3	4	5	6
ЗРП	2,9 (1)	2,9 (1)	-	12,1 (4)	$P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}>0,05$; $P_{IV-K}>0,05$; $P_{II-III}>0,05$; $P_{II-IV}>0,05$; $P_{III-IV}<0,05$
Низьке прикріплення плаценти	-	-	-	-	$P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}>0,05$; $P_{IV-K}>0,05$; $P_{II-III}>0,05$; $P_{II-IV}>0,05$; $P_{III-IV}>0,05$
Крайове передлежання плаценти	-	-	-	-	$P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}>0,05$; $P_{IV-K}>0,05$; $P_{II-III}>0,05$; $P_{II-IV}>0,05$; $P_{III-IV}>0,05$

Примітка. * на момент обстеження в контрольній групі було 34 вагітних, в IV – 33, оскільки відповідно в однієї і двох жінок відбулися передчасні пологи.

У свою чергу, маловоддя було притаманно контрольній, II та IV групам: по одному випадку (2,9%) в контрольній і групі, де жінки використовували КОК, та три випадки у різних вагітних (9,1% – найвищий показник) у групі, до якої ввійшли жінки, які застосовували ВМК. У групі, в якій вагітними приймалися КОК+Ф, таких випадків не було зафіксовано. ЗРП мала подібну частоту виникнення у міжгруповому порівнянні, а саме: в контрольній спостерігався один випадок, що дорівнювало 2,9%, у II групі – теж один випадок, у IV групі – чотири випадки у різних жінок, що склало 12,1% (найвищий показник), в III групі не було жодного. Що стосується низького прикріплення плаценти та її крайового передлежання, то у всіх досліджуваних групах таких патологій не виникало.

Таким чином, на основі аналізу показників УЗД у 37-40 тижнів, зокрема, виходячи з параметрів статистичної значущості, можна відзначити, що перебіг вагітності у цьому терміні гестації відбувався з найбільшою кількістю ускладнень у групі, до якої ввійшли жінки, які мали в анамнезі використання ВМК. У свою чергу, з найменшою кількістю патологій – у групі, в якій вагітні приймали КОК+Ф. Тобто в IV групі відповідних ускладнень було більше, ніж в контрольній, так само, як і в порівнянні з II групою, в якій жінками застосовувалися КОК, а в III групі – менше. Це свідчить про менш сприятливий вплив використання ВМК перед вагітністю і більш сприятливий – КОК+Ф.

У процесі вивчення показників кровотоку в системі мати-плацента-плід, у цілях діагностики внутрішньоутробного стану плода, в 37-40 тижнів вагітності (табл. 4.13) були зафіксовані середні значення, які, в цілому, перебувають в межах норми, а саме: S/d артерії пуповини на рівні $2,73 \pm 0,3$ у контрольній, $2,59 \pm 0,2$ у II групі, $2,53 \pm 0,2$ у III (найнижчий показник) і $3,14 \pm 0,4$ у IV групі (найвищий); IR артерії пуповини на рівні $0,62 \pm 0,04$ у контрольній, $0,61 \pm 0,04$ у II групі, $0,59 \pm 0,03$ у III (найнижчий показник) та $0,71 \pm 0,08$ у IV групі (найвищий); IP артерії пуповини на рівні $0,90 \pm 0,07$ у контрольній (найнижчий показник), $0,89 \pm 0,06$ у II групі, $0,87 \pm 0,05$ у III і $1,01 \pm 0,09$ у IV групі (найвище значення); IP середньої мозкової артерії плоду на рівні $1,73 \pm 0,01$ у контрольній, $1,72 \pm 0,01$ у II групі, $1,75 \pm 0,02$ у III (найвищий показник) і $1,56 \pm 0,03$ у IV групі (найнижче значення).

Таблиця 4.13

Доплерометрія в 37-40 тижнів вагітності*

Показники	Групи жінок				Рівень значущості (P)
	К-на група n=34	II група n=35	III група n=35	IV група n=33	
1	2	3	4	5	6
S/d артерії пуповини	$2,73 \pm 0,3$	$2,59 \pm 0,2$	$2,53 \pm 0,2$	$3,14 \pm 0,4$	$P_{II-K} > 0,05$; $P_{III-K} > 0,05$; $P_{IV-K} < 0,05$; $P_{II-III} > 0,05$; $P_{II-IV} < 0,05$; $P_{III-IV} < 0,05$
IR артерії пуповини	$0,62 \pm 0,04$	$0,61 \pm 0,04$	$0,59 \pm 0,03$	$0,71 \pm 0,08$	$P_{II-K} > 0,05$; $P_{III-K} > 0,05$; $P_{IV-K} < 0,05$; $P_{II-III} > 0,05$; $P_{II-IV} < 0,05$; $P_{III-IV} < 0,05$
IP артерії пуповини	$0,90 \pm 0,07$	$0,89 \pm 0,06$	$0,87 \pm 0,05$	$1,01 \pm 0,09$	$P_{II-K} > 0,05$; $P_{III-K} > 0,05$; $P_{IV-K} < 0,05$; $P_{II-III} > 0,05$; $P_{II-IV} < 0,05$; $P_{III-IV} < 0,05$
IP середньої мозкової артерії плода	$1,73 \pm 0,01$	$1,72 \pm 0,01$	$1,75 \pm 0,02$	$1,56 \pm 0,03$	$P_{II-K} > 0,05$; $P_{III-K} > 0,05$; $P_{IV-K} < 0,05$; $P_{II-III} > 0,05$; $P_{II-IV} < 0,05$; $P_{III-IV} < 0,05$

Примітка. * на момент обстеження в контрольній групі було 34 вагітних, в IV – 33, оскільки відповідно в однієї і двох жінок відбулися передчасні пологи.

При цьому спостерігалися випадки порушення кровотоку: в чотирьох вагітних щодо S/d, IR та IP артерії пуповини у контрольній групі, в трьох жінок по кожному з показників в II групі, в однієї у III групі та у восьми вагітних у IV групі ($P_{III-IV} < 0,05$), а також один випадок щодо IP середньої

мозкової артерії плоду в IV групі ($P>0,05$). Порівнюючи вказані середні значення доплерометрії між собою, варто відзначити наявність статистично значущих відмінностей в частині S/d, IR та IP артерії пуповини між такими парами груп, що порівнювалися, а саме: між IV і контрольною, II та IV, а також між III та IV групами ($P<0,05$). У той же час, відмінності між II та контрольною, III і контрольною, а також II та III порівнювальними парами груп були статистично незначимими ($P>0,05$). Тобто прийом КОК та КОК+Ф, як і взагалі незастосування жодних з аналізованих методів контрацепції, не призводив до значущої різниці з позиції рівня цих показників, на відміну від використання ВМК, що свідчить про наявність його певного несприятливого впливу, виходячи з відповідних середніх значень. Такий вплив підтверджується й істотною відмінністю в кількостях вагітних, в яких було зафіксовано випадки, що свідчили про порушення в кровотоці (різну їх кількість в різних групах, зокрема найбільшу в IV групі і найнижчу в III групі). Тому можна відзначити наявність певної несприятливої ролі використання ВМК і більш позитивної щодо незастосування жодних з означених методів контрацепції або прийому КОК та КОК+Ф.

Відмінності між середніми величинами IP середньої мозкової артерії плода були статистично значущими ($P<0,05$) також між IV і контрольною групами, між II та IV, а також між III та IV групами, тоді як відмінності між іншими порівнювальними парами груп, а саме II та контрольною, III і контрольною, II та III, були статистично незначимими ($P>0,05$). Це свідчить про те, що застосування ВМК мало вплив, причому, у напрямку статистично значущого зниження IP середньої мозкової артерії плода в порівнянні з контрольною групою, а також прийомом КОК і КОК+Ф. При цьому, не менш важливим аспектом у зазначеному контексті виступає наявність одного випадку зниження його рівня нижче за відповідну норму при відсутності таких випадків у всіх інших групах.

Отже, вивчення показників кровотоку у системі мати-плацента-плід засвідчило наявність статистичної значущості, хоч і дещо несприятливої, використання ВМК, на відміну від прийому КОК і КОК+Ф, з позиції середніх значень S/d, IR та IP артерії пуповини. Наявність такої ролі ВМК підтверджується істотною відмінністю у кількості вагітних з порушенням кровотоку в артерії пуповини між III і IV групами, яка свідчить про більшу позитивність прийому КОК+Ф, порівняно з використанням ВМК. Міжгрупове порівняння IP середньої мозкової артерії плоду також засвідчує певний несприятливий статистично значущий вплив застосування ВМК шляхом пониження середнього значення цього показника, порівняно з іншими групами, при наявності однієї вагітної, у якої було зафіксовано порушення кровотоку за цим показником, з одного боку, і відсутності таких порушень у жодній з інших груп – з іншого.

Аналізуючи функціонування фетоплацентарного комплексу на основі показників КТГ у вагітних у 37-40 тижнів (табл. 4.14), було помічено нормальну мінливість частоти серцебиття плода майже в усіх жінок, що підлягали дослідженню, що свідчило про його серцеву діяльність у межах норми. Проте в цей термін гестації також було зафіксовано кілька випадків відхилення від неї, що означало незадовільний стан плода і навіть вимагало негайної зміни тактики ведення вагітності. Так, у контрольній групі у тридцяти трьох вагітних (97,1%) кількість балів за шкалою Фішера була на рівні 8-10 і в однієї (2,9%) – на рівні 7 балів; в групі, де жінками приймалися КОК, кількість вагітних з оцінкою КТГ у 8-10 балів дорівнювала тридцяти чотирьом (також 97,1%), 7 балів було в однієї жінки (2,9%); у групі, вагітні якої мали в анамнезі використання КОК+Ф, нормальну мінливість частоти серцебиття плода (8-10 балів) було зафіксовано у тридцяти п'яти осіб (100%); у групі, в якій вагітні застосовували ВМК, нормальний рівень серцевої діяльності плода спостерігався в двадцяти семи осіб (81,8%), а з відхиленням від норми, що відповідав 7 балам, – у п'яти вагітних (15,2%) і, що відповідав 4 балам за шкалою Фішера, – в однієї жінки, або в 3,0%.

Таблиця 4.14

Показники КТГ у 37-40 тижнів вагітності*

Показники	Групи жінок				Рівень значущості (P)
	К-на група n=34	II група n=35	III група n=35	IV група n=33	
	% (Абс.)	% (Абс.)	% (Абс.)	% (Абс.)	
8-10 балів	97,1 (33)	97,1 (34)	100 (35)	81,8 (27)	$P_{II-K} > 0,05$; $P_{III-K} > 0,05$; $P_{IV-K} < 0,05$; $P_{II-III} > 0,05$; $P_{II-IV} < 0,05$; $P_{III-IV} < 0,05$
5-7 балів	2,9 (1)	2,9 (1)	-	15,2 (5)	$P_{II-K} > 0,05$; $P_{III-K} > 0,05$; $P_{IV-K} > 0,05$; $P_{II-III} > 0,05$; $P_{II-IV} > 0,05$; $P_{III-IV} < 0,05$
≤4 балів	-	-	-	3,0 (1)	$P_{II-K} > 0,05$; $P_{III-K} > 0,05$; $P_{IV-K} > 0,05$; $P_{II-III} > 0,05$; $P_{II-IV} > 0,05$; $P_{III-IV} > 0,05$

Примітка. * на момент обстеження в контрольній групі було 34 вагітних, в IV – 33, оскільки відповідно в однієї і двох жінок відбулися передчасні пологи.

У процесі визначення БПП у 37-40 тижнів вагітності (табл. 4.15) практично у всіх жінок, що входили до відповідних груп, за всіма аналізованими показниками (частота серцевих скорочень на основі КТГ без навантаження, дихальні рухи плода, його рухова активність, тонус та об'єм навколоплідних вод) такий профіль було оцінено на рівні 7-10 балів, що свідчило про задовільний внутрішньоутробний стан плода: у 100% вагітних у контрольній групі, у 97,1% у II групі, у 100% у III групі та у 87,9% у IV групі.

Таблиця 4.15

Біофізичний профіль плода в 37-40 тижнів вагітності*

Показники	Групи жінок				Рівень значущості (P)
	К-на група n=34	II група n=35	III група n=35	IV група n=33	
	% (Абс.)	% (Абс.)	% (Абс.)	% (Абс.)	
7-10 балів	100 (34)	97,1 (34)	100 (35)	87,9 (29)	$P_{II-K} > 0,05$; $P_{III-K} > 0,05$; $P_{IV-K} < 0,05$; $P_{II-III} > 0,05$; $P_{II-IV} > 0,05$; $P_{III-IV} < 0,05$
5-6 балів	-	2,9 (1)	-	9,1 (3)	$P_{II-K} > 0,05$; $P_{III-K} > 0,05$; $P_{IV-K} > 0,05$; $P_{II-III} > 0,05$; $P_{II-IV} > 0,05$; $P_{III-IV} > 0,05$
≤4 балів	-	-	-	3,0 (1)	$P_{II-K} > 0,05$; $P_{III-K} > 0,05$; $P_{IV-K} > 0,05$; $P_{II-III} > 0,05$; $P_{II-IV} > 0,05$; $P_{III-IV} > 0,05$

Примітка. * на момент обстеження в контрольній групі було 34 вагітних, в IV – 33, оскільки відповідно в однієї і двох жінок відбулися передчасні пологи.

При цьому в однієї вагітної з II групи (2,9%) БПП був визначений на рівні 5-6 балів, як і у трьох жінок з IV групи (9,1%). Крім того, був зафіксований один випадок (3,0%) у цій же групі з оцінкою в 4 бали. Таку жінку було негайно родорозрішено.

4.3. Оцінка стану фетоплацентарного комплексу на основі патоморфологічного дослідження

Ефективним інструментом у цілях діагностики й оцінки змін у функціонуванні фетоплацентарного комплексу, а саме з метою підтвердження порушень у ньому, що були наявні під час перебігу вагітності, а також в загальному оцінці зрілості плаценти, виступає патоморфологічне дослідження плацент породіль з визначенням ППК. Тому крім клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень, було проведено патоморфологічне та проаналізовано його заключення щодо плацент породіль, які входили до відповідних груп. Необхідність цього обумовлювалася, по-перше, тим, що, як уже зазначалося раніше, плацента відіграє найважливішу роль у перебігу вагітності й пологів, оскільки за її допомогою відбуваються всі обмінні процеси між материнським організмом та плодом. По-друге, потребою постфактум підтвердити відповідні порушення у цій системі, що спостерігалися під час перебігу вагітності.

У цілому патоморфологічне дослідження полягає в аналізі кольору, розміру, товщини плаценти, у визначенні наявності чи відсутності ділянок некрозів та кальцинозу, які мають вигляд білуватих-жовтуватих фокусів. Крім того, звертають увагу на колір оболонок і пуповини, а також на звивистість і товщину останньої. Якщо вагітність протікала без ускладнень, то мікроскопічно в плаценті спостерігатиметься рівномірний розподіл ворсин ворсинкового дерева, велика кількість зрілих термінальних, проміжних

ворсин, а також значна кількість судин, і навпаки. Також для такої плаценти буде характерною невелика кількість проміжних ворсин центрального незрілого типу. У разі ж порушень, в плаценті виникає випадіння фібрину, так зване фібриноїдне перетворення трофобласта. Унаслідок цього виникає порушення кровотоку від матері до ворсин хоріона, у результаті чого відбувається ішемія таких ворсин та їх загибель. На плаценті це проявляється як її ішемічні інфаркти. Крім останнього, може спостерігатися відкладання солей кальцію, які також призводять до порушення кровообігу в системі мати-плацента-плід. При компенсаторних процесах плаценті притаманно як збільшення кількості судин у ворсинках, так і збільшення кількості незрілих ворсин, які характерні для ранніх термінів вагітності.

Отже, при макроскопічному дослідженні плацент було виявлено, що їх середні розміри становили в контрольній групі $19,4 \pm 0,2$ x $17,5 \pm 0,3$, а її товщина в середньому – $3,5 \pm 0,2$; в II групі – $18,2 \pm 0,2$ x $16,8 \pm 0,3$, а її товщина – $3,6 \pm 0,2$; у III групі – $18,7 \pm 0,3$ x $17,3 \pm 0,2$, а її товщина – $3,5 \pm 0,2$; у IV групі – $16,4 \pm 0,3$ x $14,5 \pm 0,3$, а її товщина – $3,1 \pm 0,4$. Середня довжина пуповин в усіх групах становила $28,7 \pm 0,3$ см. На розрізі всі пуповини в усіх групах мали по три судини. Було визначено ППК (табл. 4. 16).

Таблиця 4.16

Значення плацентарно-плодового коефіцієнту

Показники	Групи жінок				Рівень значущості (P)
	К-на група n=35	II група n=35	III група n=35	IV група n=35	
ППК	0,14 $\pm 0,007$	0,15 $\pm 0,009$	0,14 $\pm 0,006$	0,17 $\pm 0,011$	$P_{II-K} > 0,05$; $P_{III-K} > 0,05$; $P_{IV-K} < 0,01$; $P_{II-III} > 0,05$; $P_{II-IV} < 0,01$; $P_{III-IV} < 0,01$

Середні значення вказаного показника в кожній з аналізованих груп, загалом, перебували в межах норми і дорівнювали $0,14 \pm 0,007$ у контрольній групі (мінімальний показник), $0,15 \pm 0,009$ в II, $0,14 \pm 0,006$ в III групі та $0,17 \pm 0,011$ в IV групі (максимальний показник). Причому, спостерігалось

кілька випадків відхилення від норми у всіх цих групах. Так, у різних вагітних у контрольній був один випадок вище і один випадок нижче, у групі, в якій приймалися КОК, – два випадки вище і один випадок нижче, в групі, де жінки використовували КОК+Ф, – один випадок вище, а в групі, в якій в анамнезі вагітних було застосування ВМК, – чотири випадки вище і три випадки нижче норми ($P_{III-IV}<0,05$).

У той же час, відмінності між середніми рівнями ППК характеризувалися статистичною значущістю ($P<0,01$) між IV і контрольною групами, між II та IV, а також між III та IV групами, а відмінності між іншими порівнювальними парами груп (II та контрольна, III і контрольна, II та III) були статистично незначимими ($P>0,05$). Це свідчить про те, що у певній мірі впливало на цей показник використання ВМК, причому, у напрямку його статистично значущого підвищення, порівняно з контрольною групою, а також прийомом КОК та КОК+Ф. Також важливим аспектом у цьому контексті виступає наявність відхилень значень ППК від норми, а саме статистично значуща відмінність у їх кількості у різних групах – істотно вища в IV групі й помітно нижча в групі, в якій жінками не застосовувалися жодні з аналізованих методів контрацепції, а також у групах, в яких у вагітних в анамнезі був прийом КОК і КОК+Ф. Іншими словами, це також свідчить про певну роль використання ВМК у виникненні ПД з відповідним відображенням на рівні ППК у порівнянні з іншими групами, зокрема з тією, в якій застосовували КОК+Ф і в якій кількість випадків його відхилення від норми була найменшою.

Крім того, макроскопічно було виявлено, що у контрольній, II та III групах більшість плацент мали звичайну будову материнської поверхні дископодібної форми. На розрізі вони були темно-червоного кольору з невеликою кількістю кров'янистих мас на поверхні, поодинокими крововиливами та вогнищами сірого кольору до 0,3 см. Потрібно зазначити, що у більшості плацент породіль з означених груп були відсутні значні вогнища міжворсинчастих крововиливів, інфарктів, кіст, на відміну від

плацент породіль, які входили до IV групи, де при огляді були виявлені з плодового і материнського боків більш значні сірі вогнища, в яких діаметр сягав від 0,2 до 2,5 на 1 і на 1 см. Також в товщі цих плацент відмічалися більші вогнища крововиливів.

При мікроскопічному дослідженні у контрольній, II та III групах було виявлено, що у більшості плацент відзначалися незначні інволютивно-дистрофічні зміни. У них був присутній рівномірний розподіл ворсин ворсинкового дерева з достатньо великою кількістю зрілих термінальних ворсин, проміжних ворсин периферичного і зрілого типу з великою кількістю судин, з невеликою кількістю проміжних ворсин центрального незрілого типу. Також було виявлено незначні відкладання фібриноїда в субхоріональному міжворсинчастому просторі, поодинокі крововиливи під хоріональну та базальну пластинку.

Плаценти породіль, у яких вагітність протікала з порушеннями в стані фетоплацентарного комплексу, було виявлено більш виражені зміни. Такі плаценти характеризувалися нерівномірним дозріванням ворсин, а саме спостерігалася більша кількість незрілих проміжних та зрілих проміжних ворсинок. Також відзначалися більші вогнища фібриноїдних мас в міжворсинчастому просторі та під хоріональною пластинкою. Крім того, було виявлено дещо більші вогнища кальцифікацій, а також фіброз строми ворсин та інтервільозного простору з утворенням конгломератів з ворсин.

У породіль, які входили до IV групи та в яких була ПД під час вагітності, при патоморфологічному дослідженні їх плацент було виявлено найбільш виражені дистрофічні зміни. Вони були представлені ворсинками хоріона зі склеротичними змінами строми по всій довжині, з проліферацією синцитіотрофобласта і з утворенням синцитіальних вузлів, вираженим ангіоматозом, повнокрів'ям судин, з відкладанням невеликої кількості фібриноїда в міжворсинковому просторі. У товщі цих плацент були виявлені ділянки з некротизованими та склерозованими ворсинками хоріона, з

ворсинами хоріона з фіброзом строми і некрозом хоріонального епітелія, а також великі вогнища петрифікацій.

Також потрібно відмітити, що при мікроскопічному дослідженні плацент породіль, в яких під час вагітності було діагностовано субкомпенсовану ПД, були значно вираженіші дистрофічні зміни. Серед них варто відзначити: інфаркти, тромбози, зменшення ємності міжворсинчастого простору, ретроплацентарні гематоми, звуження або повна обтурація просвіту артерій великої кількості ворсинок, переважання середніх та великих синцитіальних вузлів. Крім того, спостерігалось накопичення надмірної кількості фібриноїду в стромі ворсин та інтервільозному просторі, великі вогнища кальцифікації, зменшення розгалуження кровоносних судин, у результаті чого капіляри займали переважно центральне та парацентральне положення. У таких плацентах мав місце дисоційований розвиток котиледонів з різним ступенем зрілості, що відповідають різному терміну гестації, з переважанням великої кількості незрілих проміжних та зрілих проміжних ворсинок.

Отже, підводячи підсумок, можна зазначити, що результати патоморфологічного дослідження плацент породіль у всіх групах дещо відрізнялися. Так, при мікроскопічному дослідженні у більшості плацент у контрольній групі, II і III групах, відзначалися незначні інволютивно-дистрофічні зміни. У IV групі та в плацентах породіль, в яких під час вагітності було діагностовано ПД, були значно вираженіші інволютивно-дистрофічні зміни.

Результати цього розділу опубліковані в роботах:

1. Лубковська О. А. Плацентарна дисфункція у жінок, які використовували різні методи контрацепції. *Здоров'я жінчини*. 2016. № 3. С. 66-70.

2. Лубковська О. А. Перинатальні наслідки у жінок, які використовували різні методи контрацепції. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика*. 2018. Вип. 29. Ч. 2. С. 30-34.

3. Лубковська О. А. Стан фетоплацентарного комплексу та перебіг пологів після застосування гормональної контрацепції перед вагітністю. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика*. 2018. Вип. 29. Ч. 3. С. 45-50.

4. Lubkovska O. Comparative aspects of placental dysfunction in women using different methods of contraception in anamnesis. *EUREKA: Health Sciences*. 2020. № 5. P. 34-40.

5. Лубковська О. А. Вплив різних методів контрацепції та перинатальні наслідки. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика* : тези матеріалів наук.-практ. семінару у форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги», 7 черв. 2018 р. Київ-Дніпро-Запоріжжя-Кривий Ріг. 2018. Вип. 29. Ч. 2. С. 174-175.

6. Лубковська О. А. Фетоплацентарні наслідки застосування гормональної контрацепції перед вагітністю. *Репродуктивне здоров'я в Україні: тенденції, досягнення, виклики та пріоритети* : матеріали Пленуму Асоціації ак.-гін. України та наук.-практ. конф. з міжн. участю, 21-22 верес. 2018 р. Київ, 2018. С. 21-22.

РОЗДІЛ 5

УЗАГАЛЬНЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Дослідженню підлягали перебіг вагітності у різні терміни гестації в жінок, в анамнезі яких було застосовування різних методів контрацепції, а також перебіг їх пологів і стан новонароджених після розродження, з метою оцінки стану і функціонування фетоплацентарного комплексу у таких жінок. З цією метою було відібрано 140 вагітних та у залежності від того чи іншого методу контрацепції розподілено між групами і сформовано контрольну групу: I група, або контрольна, – 35 жінок, які перед вагітністю не використовували засоби контрацепції; II група – 35 жінок, які мали в анамнезі застосування КОК; III група – 35 жінок, які приймали КОК+Ф; IV група – 35 жінок, які використовували ВМК.

Такий розподіл на групи, а також взагалі вибір теми дисертації обумовлено сучасними особливостями в сфері планування сім'ї шляхом застосування тих чи інших методів контрацепції, зокрема необхідністю врахування впливу її новітніх засобів на функціонування фетоплацентарного комплексу, нормальний стан якого виступає однією з передумов нормального перебігу вагітності, пологів та здорового новонародженого. І хоча існують різні методи контрацепції [4; 32], але якщо не брати до уваги бар'єрні, то, як показує практика і наукові дослідження (зокрема [27; 228]), найбільш часто застосовуваними є КОК та ВМК. Проте гормональна контрацепція протягом останніх років зазнала помітного вдосконалення, а саме включення до її складу фолатів [142], тому необхідно особливу увагу приділити дослідженню її ролі у формуванні та функціонуванні фетоплацентарного комплексу.

Середній вік досліджуваних вагітних у міжгруповому порівнянні суттєво не відрізнявся і становив у I групі – $29,4 \pm 0,6$, у II групі – $29,8 \pm 0,6$, у III групі – $29,9 \pm 0,6$, у IV групі – $32,0 \pm 0,6$. Дані сучасної фахової літератури, у тому числі [91; 178; 216; 217], свідчать, що на перебіг вагітності та пологів

чинить вагомий вплив соціальний статус жінки. Тому з метою врахування цього аспекту було проаналізовано вагітних за ознаками виду їх зайнятості, рівня освіти і сімейного стану. Так, у контексті виду зайнятості у всіх групах переважали працюючі жінки: у контрольній групі це було 74,3%, у II групі – 80%, у III групі – 85,7%, у IV групі – 77,1%. При цьому чисельність домогосподарок була найвищою у контрольній та IV групах (20,0% та 22,9% відповідно). У II та III групах цей показник був дещо нижчий: 17,1% та 14,3%. Студентки ввійшли лише у контрольну та II групи (5,7% та 2,9% відповідно).

Потрібно відзначити, що переважна більшість вагітних у кожній з аналізованих груп мали вищу освіту (від 74,3% в IV групі до 91,4% в III). Інші жінки мали повну загальну середню освіту (від 8,6% у III групі до 25,7% у IV). Більшість вагітних у кожній з груп мали зареєстрований шлюб, а саме: 85,7% у контрольній і IV, 91,4% у II та III групах. Інші жінки мали незареєстрований шлюб (8,6% у контрольній; 5,7% у II; 2,9% у III та 5,7% у IV групі) або були самотніми (5,7% у контрольній і III групах, 2,9% у II, 8,6% у IV групі).

Крім того, згідно даних сучасних досліджень, початок статевого життя та кількість партнерів певною мірою впливають на виникнення запальних захворювань органів малого тазу і, як наслідок, на перебіг вагітності [95; 125]. Тому було встановлено, що в середньому вік початку статевого життя склав $18,4 \pm 0,5$ у контрольній групі, $18,6 \pm 0,5$ у II групі, $18,8 \pm 0,6$ у III групі та $18,7 \pm 0,5$ у IV групі, причому, більшість жінок мали не більше двох статевих партнерів.

Науково доведено, що тяжка генітальна та/або екстрагенітальна патологія негативно впливає на стан фетоплацентарного комплексу, у результаті чого виникають ускладнення перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених [24; 99; 129]. Тому з метою уникнення ймовірності їх впливу, в процесі дослідження відбиралися жінки без таких патологій. Так, здійснивши вибірку та провівши її аналіз було виявлено, що кількість

вагітних з пролапсом мітрального клапану I ступеня склали по 5,7% у контрольній, II та III групах, тоді як у IV групі – 2,9%. Кількість жінок з варикозним розширенням вен нижніх кінцівок 0 стадії без хронічної венозної недостатності спостерігалася на рівні 5,7% у контрольній групі, 2,9% у II та III групах та 5,7% у IV групі. Вагітні, які мали в анамнезі сечокам'яну хворобу, становили 2,9% у контрольній, III і IV групах. Крім того, у контрольній, II та IV групах спостерігалися поодинокі випадки хронічного некалькульозного холецистити, а саме: 2,9 % у контрольній і II групах та 5,7% у IV групі. З гінекологічного анамнезу було встановлено, що в контрольній групі було 8,6% вагітних з хронічними запальними захворюваннями органів малого тазу, в II групі цей показник становив 5,7%, у III групі – 8,6%, а в IV групі – 5,7%. Також у контрольній групі було виявлено 2,9% вагітних з міомою матки невеликих розмірів.

Дані інших досліджень [18; 28; 55; 105] свідчать, що наявність чи відсутність пологів в анамнезі та кількість абортів також позначаються на функціонуванні фетоплацентарного комплексу і його стані, а отже – на перебігу вагітності й пологів. У зв'язку з цим, було приділено значну увагу й цьому аспекту. У ході дослідження були отримані наступні результати. Більшість жінок були повторнонароджуючі. При цьому одні пологи в анамнезі мали 71,4% вагітних у контрольній групі, 80% у II групі, 88,6% у III групі та 74,3% у IV групі.

Двоє пологів в анамнезі мали 14,3% жінок у контрольній групі, 11,4% у II групі, 5,7% у III групі та 20,0% у IV групі. Також у контрольній та в IV групах було по одній вагітній, в анамнезі яких було троє пологів. Щодо першонароджуючих, то в контрольній групі вони склали 11,4%, у II групі – 8,6%, у III групі – 5,7%, у IV групі – 2,9%. Юні першонароджуючі до вибірки не ввійшли. Кількість жінок, в анамнезі яких був один штучний аборт, у контрольній групі дорівнювала 8,6%, у II групі – 5,7%, у III групі – 2,9%, у IV групі – 8,6%. У контрольній групі та в IV групі було по одній вагітній, анамнез кожної з яких налічував по два штучних аборти. Також у

контрольній та III групах було по одній жінці, в анамнезі яких було по одному мимовільному викидню.

Оцінку функціонування фетоплацентарного комплексу і стану плода, згідно сучасних даних, зокрема [3; 60], прийнято здійснювати на основі клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень у процесі вагітності й пологів, а також патоморфологічного дослідження плацент породіль з визначенням ППК в післяпологовому періоді, з метою підтвердження порушень у функціонуванні цього комплексу, що були наявні під час перебігу вагітності.

Оскільки нормальний стан фетоплацентарного комплексу відіграє ключову роль у нормальному перебігу вагітності та пологів, а також у забезпеченні задовільного внутрішньоутробного розвитку плода, у ході дослідження цих процесів основну увагу варто звертати на відповідні порушення, що виникають у ньому. Ключовим симптомокомплексом, що відображає відхилення від нормального функціонування фетоплацентарного комплексу, є ПД, що може супроводжуватися багатоводдям, маловоддям, ЗРП, дистресом плода тощо. Крім того, можуть виникати такі ускладнення перебігу вагітності, як загрозовий аборт, ранній гестоз, БВ, загроза передчасних пологів, анемія, ІЦН та інші [11; 45; 65; 156; 176].

Досліджуючи перебіг I половини вагітності, було виявлено, що у загальногруповому вимірі частота виникнення загрозового аборту була найбільшою, тоді як раннього гестозу – найменшою. У міжгруповому порівнянні найбільша кількість вагітних із загрозовим абортom спостерігалася у IV групі (31,4%), а саме серед тих, хто використовував ВМК, тоді як у III групі, серед тих, хто застосовував КОК+Ф, таке ускладнення взагалі було відсутнім. У контрольній групі та серед жінок, які приймали КОК, цей патологічний стан спостерігався на рівні 11,4% ($P_{II-K} > 0,05$; $P_{III-K} < 0,05$; $P_{IV-K} < 0,05$; $P_{II-III} < 0,05$; $P_{II-IV} < 0,05$; $P_{III-IV} < 0,01$). У той же час, відмінності між групами щодо кількості жінок з раннім гестозом (від 2,9 у III групі до 8,6% у IV групі) були статистично незначущими. Щодо БВ, то він

спостерігався на рівні 17,1% у IV групі, 2,9% – у II та III групах, а у контрольній групі його не виникало, що вказує на істотність відмінностей між IV та іншими групами ($P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}>0,05$; $P_{IV-K}<0,01$; $P_{II-III}>0,05$; $P_{II-IV}<0,05$; $P_{III-IV}<0,05$).

Зазначене засвідчило певний позитивний вплив використання КОК+Ф як загалом, так і у порівнянні з іншими методами – КОК та ВМК. Це пояснюється тим, що у III групі кількість вагітних із загрозливим абортom була істотно нижчою за аналогічний показник у контрольній, II та IV групах, а також разом з контрольною і II групами за IV групу в частині БВ. У свою чергу, застосування ВМК в анамнезі відзначилося значущо більшою кількістю жінок з такими ускладненнями, як загрозливий аборт і БВ, порівняно із контрольною групою та прийомом КОК і КОК+Ф.

II половина вагітності у частини вагітних також супроводжувалася відповідними ускладненнями. У цілому, у всіх групах найчастіше виникали ПД (від 2,9% у III групі до 40,0% у IV; $P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}<0,05$; $P_{IV-K}<0,05$; $P_{II-III}<0,05$; $P_{II-IV}<0,05$; $P_{III-IV}<0,01$) та загроза передчасних пологів (від 5,7% у II та III групах до 28,6% у IV; $P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}>0,05$; $P_{IV-K}<0,05$; $P_{II-III}>0,05$; $P_{II-IV}<0,05$; $P_{III-IV}<0,05$). У свою чергу, найрідше спостерігалися дистрес плода під час вагітності та БВ (від 0%, тобто взагалі були відсутні, до 5,7%). Питома вага вагітних з виникненням інших ускладнень, що характеризують порушення у функціонуванні фетоплацентарного комплексу [13; 158; 183; 189], у нашому дослідженні супроводжувалася наступними коливаннями: від 2,9% у контрольній та III групах до 8,6% у IV в частині анемії легкого ступеня; від 0% у III групі до 5,7% у контрольній та IV групах у частині ІЦН; від 0% у III групі до 17,1% у IV в частині низького прикріплення плаценти ($P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}>0,05$; $P_{IV-K}<0,05$; $P_{II-III}>0,05$; $P_{II-IV}<0,05$; $P_{III-IV}<0,01$); від 2,9% у контрольній та III групах до 8,6% у IV щодо крайового передлежання плаценти; від 2,9% у контрольній та III групах до 8,6% у IV – багатоводдя; від 0% у III групі до 8,6% у IV – маловоддя; від 0% у III групі до 17,1% у IV,

якщо говорити про ЗРП ($P_{II-K}>0,05$; $P_{III-K}>0,05$; $P_{IV-K}<0,05$; $P_{II-III}>0,05$; $P_{II-IV}<0,05$; $P_{III-IV}<0,01$).

Тому, виходячи з оцінки статистичної значущості відмінностей у частоті відповідних ускладнень між II, III, IV групами як у порівнянні з контрольною групою, так і між собою, можна відзначити, що прийом КОК і КОК+Ф досить позитивно сприяє нормальному перебігу вагітності шляхом забезпечення нормального функціонування фетоплацентарного комплексу, на відміну від ВМК. При цьому, зважаючи на кількість жінок з ПД, використання КОК+Ф було істотно кращим у порівнянні не лише із застосуванням ВМК, а й прийомом КОК.

Також, з метою визначення більш чи менш сприятливого методу контрацепції, оцінці підлягали характер і особливості перебігу пологів та стан новонароджених на предмет виникнення певних ускладнень [3; 225], зокрема як наслідку прийому відповідних гормональних контрацептивів чи застосування ВМК. Клінічний перебіг пологів аналізувався, виходячи з наявності або відсутності патологій, які спостерігалися у відповідних групах в процесі дослідження, а саме: ПРПО (контрольна група – 2,9%, II – 0%, III – 2,9%, IV – 17,1%; $P_{II-K}>0,05$, $P_{III-K}>0,05$, $P_{IV-K}<0,05$, $P_{II-III}>0,05$, $P_{II-IV}<0,01$, $P_{III-IV}<0,05$); передчасні пологи (контрольна група – 2,9%, II – 0%, III – 0%, IV – 5,7%); аномалії пологової діяльності (контрольна група – 2,9%, II – 2,9%, III – 2,9%, IV – 17,1%; $P_{II-K}>0,05$, $P_{III-K}>0,05$, $P_{IV-K}<0,05$, $P_{II-III}>0,05$, $P_{II-IV}<0,05$, $P_{III-IV}<0,05$); дистрес плода під час пологів (контрольна група – 2,9%, II – 2,9%, III – 0%, IV – 11,4%; $P_{III-IV}<0,05$); ранні акушерські кровотечі (контрольна група – 0%, II – 2,9%, III – 0%, IV – 5,7%); інтимне прикріплення плаценти (контрольна група – 0%, II – 0%, III – 0%, IV – 2,9%).

Крім того, зверталася увага на кількість КР: у контрольній групі – 5,7%, II – 5,7%, III – 2,9%, IV – 22,9%. Це також підтверджує неоднаковий вплив прийому КОК, КОК+Ф, використання ВМК і взагалі незастосування жодних з цих методів контрацепції, виходячи з істотності відмінностей між IV та іншими групами як щодо КР, так і частини зазначених ускладнень, найвищі

значення яких спостерігалися у групі, в якій жінки використовували ВМК, а загалом найнижчі – у групі, в якій вагітні приймали КОК+Ф. Варто відзначити, що згідно даних літератури [3], всі означені патології виступають проявом або причиною розвитку ПД, що й обумовило необхідність їх дослідження. Отже, в порівнянні з ВМК існує певний позитивний вплив на перебіг пологів використання жінками перед вагітністю КОК, КОК+Ф та взагалі незастосування жодного з цих методів, хоча ситуація із прийомом КОК+Ф є дещо кращою.

Після народження дитині визначали її загальний стан. Це необхідно, оскільки порушення функціонального стану фетоплацентарного комплексу, можуть призводити до виникнення різних порушень стану плода [220; 222; 225]. Так, задовільний стан мали практично всі новонароджені: на рівні 100% у III групі, 97,1% у контрольній і II групах, а також 82,9% у IV групі, що істотно нижче за вказані показники ($P_{II-K} > 0,05$; $P_{III-K} > 0,05$; $P_{IV-K} < 0,05$; $P_{II-III} > 0,05$; $P_{II-IV} < 0,05$; $P_{III-IV} < 0,01$). У цьому контексті важливо зазначити, що у групі, в якій вагітні використовували ВМК, було зафіксовано 14,3% асфіксій легкого ступеня, тоді як у контрольній та у групі, де жінки мали в анамнезі прийом КОК, – 2,9%, при їх відсутності в групі, де застосовували КОК+Ф ($P_{III-IV} < 0,05$). Крім того, було відмічено 2,9% асфіксій середнього ступеня у групі, в якій використовували ВМК. Зазначене, з цієї позиції аналізу, свідчить про відносну несприятливість застосування такого методу контрацепції, як ВМК, у порівнянні з іншими методами (КОК, КОК+Ф) та невикористанням жодних з них – контрольною групою.

Більш глибоке вивчення функціонального стану фетоплацентарного комплексу вагітних здійснювалося, як відзначалося вище, на основі клінічних, лабораторних та інструментальних методів досліджень, з урахуванням додаткового включення оцінки рівня фолієвої кислоти і визначення найбільш інформативних ендокринологічних показників з їх різною комбінацією в залежності від терміну гестації, а також аналізу результатів КТГ і УЗД, у тому числі показників доплерометрії та БПП. Крім

того, на наше переконання, такий аналіз варто здійснювати шляхом порівняння як з контрольною групою, так і між групами, в яких жінки використовували перед вагітністю відповідну контрацепцію.

Так, у період 6-8 тижнів вагітності серед ключових ендокринологічних показників бралися до уваги ХГЛ, Пг, а також досліджувався такий біохімічний показник, як фолієва кислота, у цілях оцінки фолатного обміну і нормальності формування та функціонування фетоплацентарного комплексу. Необхідність оцінки рівня фолієвої кислоти, обумовлюється її участю в синтезі нуклеотидів і реплікації ДНК. У свою чергу, її недостатність під час вагітності, а особливо на перших тижнях, призводить до порушень проліферації клітин хоріона та формування плаценти, що в подальшому проявляється у виникненні ПД та ЗРП, а також підвищує рівень невиношування вагітності, у тому числі загрози передчасних пологів [20; 98; 169].

Таким чином, фолієва кислота виступає важливим показником, на який слід звертати увагу, особливо під час цього терміну гестації, оскільки як її нестача, так і надлишок в організмі вагітної не є сприятливим фактором у нормальному розвитку системи мати-плацента-плід.

У ході дослідження було виявлено, що у групі, в якій жінки перед вагітністю застосовували КОК+Ф, середній рівень насиченості фолієвою кислотою був найвищим і дорівнював $16,1 \pm 1,8$ ng/ml, що істотно відрізнялося від показника у контрольній групі, в якій він перебував на рівні $9,5 \pm 0,9$ ng/ml, у II групі – $9,2 \pm 1,3$ ng/ml (найнижчий показник) та у IV групі – $9,4 \pm 1,2$ ng/ml ($P_{II-K} > 0,05$; $P_{III-K} < 0,01$; $P_{IV-K} > 0,05$; $P_{II-III} < 0,01$; $P_{II-IV} > 0,05$; $P_{III-IV} < 0,01$). У свою чергу, ХГЛ теж характеризувався статистично значущо вищим середнім рівнем у III групі ($164992,4 \pm 5896,3$ mIU/ml – найвищий показник), порівняно з іншими групами: у контрольній – $141017 \pm 5440,3$ mIU/ml, у II групі – $139758,6 \pm 5566,1$ mIU/ml, у IV групі – $116568,8 \pm 11538,8$ mIU/ml (найнижчий показник). Причому, його середній рівень у групі, в якій використовувалися ВМК, був істотно нижчим за значення цього гормону в

контрольній групі та групах, в яких приймалися КОК та КОК+Ф, тоді як відмінності між контрольною та II групою були незначущими ($P_{II-K} > 0,05$; $P_{III-K} < 0,01$; $P_{IV-K} < 0,01$; $P_{II-III} < 0,01$; $P_{II-IV} < 0,01$; $P_{III-IV} < 0,01$). Аналогічна картина склалася і щодо Пг: найвищий його середній рівень був притаманний III групі ($69,9 \pm 4,5$ ng/ml), а найнижчий – IV групі ($42,5 \pm 4,1$ ng/ml), у контрольній групі він перебував у середньому на рівні $54 \pm 3,4$ ng/ml, у II – $52,8 \pm 4,2$ ng/ml (відмінності в середніх величинах цього показника між усіма групами, крім відмінності між II групою і контрольною, були статистично значущими ($P_{II-K} > 0,05$; $P_{III-K} < 0,01$; $P_{IV-K} < 0,01$; $P_{II-III} < 0,01$; $P_{II-IV} < 0,01$; $P_{III-IV} < 0,01$)).

Це свідчить про те, що використання таких методів, як КОК та ВМК, або незастосування жодних методів контрацепції (контрольна група) в середньому в однаковій мірі позначається на рівні фолієвої кислоти в організмі вагітної, тоді як прийом КОК+Ф забезпечує більш позитивний вплив на значення цього показника. Крім того, оскільки в групах, в яких використовувалися КОК і ВМК або не застосовувалося жодної контрацепції, спостерігалось по кілька випадків зниження рівня фолієвої кислоти нижче норми ($P_{II-K} > 0,05$; $P_{III-K} < 0,05$; $P_{IV-K} > 0,05$; $P_{II-III} < 0,05$; $P_{II-IV} > 0,05$; $P_{III-IV} < 0,05$), то такі методи планування сім'ї не є найкращим варіантом з позиції уникнення ризику зниження рівня фолієвої кислоти, а отже, ризику виникнення означених вище патологій, на відміну від прийому КОК+Ф.

Іншими словами, означені відмінності у середніх значеннях між III та іншими групами, а також відсутність у цій групі випадків рівня фолієвої кислоти нижче норми багато в чому може обумовлюватися застосуванням перед вагітністю контрацептивів, які містили у своєму складі фолати, що забезпечило певне їх насичення до вагітності. Згідно даних літератури [20; 121], таке насичення фактично виступає необхідним резервом і джерелом нормального розвитку та протікання вагітності на цьому етапі, що цілком імовірно позитивно позначиться на подальшому перебігу вагітності й внутрішньоутробному стані плода.

Про це, зокрема, свідчать отримані результати, зазначені вище, щодо ускладнень у I половині вагітності, які показали, що в групах, у яких жінки не приймали фолієву кислоту перед вагітністю, було зафіксовано істотно більшу кількість загрозливого аборту (по 4 жінки у контрольній і II групах, 11 жінок у IV групі), на відміну від III групи, в якій цієї патології не виникало. Аналогічною тенденцією характеризувався розподіл між групами кількості вагітних з ПД. Зазначене можна пояснити тим, що фолієва кислота, виходячи з даних сучасних досліджень, бере участь у формуванні рівня ХГЛ, який, з одного боку, виступає ефективним маркером виникнення вагітності, а з іншого – стимулює вироблення такого гормону, як Пг, який, у свою чергу, відповідає за збереження вагітності [227].

У процесі дослідження ендокринологічних показників, характерних для терміну гестації в 18-22 тижні, бралися до уваги ХГЛ, Пг, ЕЗ та ПЛ. Це пояснюється тим, що, згідно даних літератури [9; 63; 199], ці гормони є одними з найбільш інформативних показників щодо оцінки стану фетоплацентарного комплексу. Було помічено наступні тенденції: максимальне середнє значення ХГЛ мало місце в III групі ($37074,3 \pm 3182,4$ mlU/ml), а мінімальне – у IV групі ($30467,9 \pm 2054,6$ mlU/ml), при статистичній значущості ($P < 0,05$) відмінностей між IV та іншими групами; найвищий середній показник Пг був зафіксований у III групі ($82,7 \pm 2,4$ ng/ml), а найнижчий – у IV групі ($69,7 \pm 3,9$ ng/ml), при цьому відмінності були істотними між III і контрольною групами, IV та контрольною, II і III, II та IV, а також між III і IV групами ($P_{II-K} > 0,05$; $P_{III-K} < 0,05$; $P_{IV-K} < 0,05$; $P_{II-III} < 0,05$; $P_{II-IV} < 0,05$; $P_{III-IV} < 0,01$); середні значення ЕЗ перебували у контрольній групі на рівні $5,4 \pm 0,5$ ng/ml, у II – $5,1 \pm 0,4$ ng/ml, у III – $5,7 \pm 0,3$ ng/ml (найвищий показник), у IV групі – $4,5 \pm 0,4$ ng/ml (найнижчий показник), при статистичній значущості відмінностей між IV та іншими групами ($P_{II-K} > 0,05$; $P_{III-K} > 0,05$; $P_{IV-K} < 0,01$; $P_{II-III} > 0,05$; $P_{II-IV} < 0,05$; $P_{III-IV} < 0,01$); максимальне середнє значення ПЛ мало місце в групі, в якій вагітні застосовували ВМК ($4,7 \pm 0,5$ mg/L), зокрема оскільки було зафіксовано перевищення рівня норми

в шести жінок, що входили до цієї групи, при одній вагітній з таким порушенням у II групі ($P_{II-K} > 0,05$; $P_{III-K} > 0,05$; $P_{IV-K} < 0,01$; $P_{II-III} > 0,05$; $P_{II-IV} < 0,05$; $P_{III-IV} < 0,01$), а мінімальне середнє значення ПЛ – в контрольній ($3,5 \pm 0,2$ mg/L), тоді як у групі, де жінками приймалися КОК, цей показник перебував у середньому на рівні $3,8 \pm 0,3$ mg/L, а в групі, в анамнезі вагітних якої було використання КОК+Ф, – на рівні $3,6 \pm 0,1$ mg/L, при істотності відмінностей між IV та іншими групами ($P_{II-K} > 0,05$; $P_{III-K} > 0,05$; $P_{IV-K} < 0,05$; $P_{II-III} > 0,05$; $P_{II-IV} < 0,05$; $P_{III-IV} < 0,05$).

Зазначені тенденції свідчать, з одного боку, про відсутність статистично значущого ефекту від прийому КОК на Пг, а також КОК і КОК+Ф на ХГЛ, ЕЗ та ПЛ, а з іншого – про його наявність від використання КОК+Ф і ВМК на Пг шляхом відповідно його підвищення та пониження, порівняно як з контрольною, так і II групою, а також від ВМК на ХГЛ, ЕЗ (у формі певного їх пониження) та ПЛ (певного підвищення), порівняно з контрольною, II і III групами.

Характерні особливості перебігу вагітності в 18-22 тижні вивчалися також шляхом проведення УЗД, яке дає можливість виявити наявні патології [2; 184]. У процесі аналізу його результатів було відмічено, що найчастіше за питомою вагою жінок, у яких спостерігалось відповідні ускладнення вагітності, виникали передчасне дозрівання плаценти (контрольна група – 0%, II – 2,9%, III – 0%, IV – 17,1%; $P_{II-K} > 0,05$; $P_{III-K} > 0,05$; $P_{IV-K} < 0,01$; $P_{II-III} > 0,05$; $P_{II-IV} < 0,05$; $P_{III-IV} < 0,01$) та низьке прикріплення плаценти (контрольна група – 2,9%, II – 2,9%, III – 0%, IV – 17,1%; $P_{II-K} > 0,05$; $P_{III-K} > 0,05$; $P_{IV-K} < 0,05$; $P_{II-III} > 0,05$; $P_{II-IV} < 0,05$; $P_{III-IV} < 0,01$). За ними йдуть крайове передлежання плаценти (контрольна група – 2,9%, II – 5,7%, III – 2,9%, IV – 8,6%) та гіперплазія плаценти (контрольна група – 0%, II – 0%, III – 0%, IV – 2,9%), частота якої була така ж сама, як і багатоводдя. При цьому гіпоплазії плаценти, маловоддя і ЗРП протягом цього періоду вагітності не спостерігалось у жодній з досліджуваних груп. Тобто найбільша кількість означених патологій була притаманна групі жінок, які до вагітності

використовували ВМК, а найменша – групі, до якої ввійшли вагітні, в анамнезі яких було застосування КОК+Ф. Це цілком співвідноситься з попередньо отриманими даними.

У період вагітності 30-32 тижні основна увага також зосереджувалася на визначенні таких ендокринологічних показників, як ХГЛ, Пг, ЕЗ та ПЛ. Прийом КОК+Ф відзначився істотним впливом на рівень ХГЛ у напрямку підвищення середньої величини цього показника ($33977,6 \pm 1300,8$ mlU/ml), порівняно з іншими групами: в контрольній групі – $31781,8 \pm 1244,8$ mlU/ml, в II – $31187,7 \pm 1029,1$ mlU/ml, в IV – $30143,4 \pm 1489,3$ mlU/ml ($P_{II-K} > 0,05$; $P_{III-K} < 0,05$; $P_{IV-K} > 0,05$; $P_{II-III} < 0,01$; $P_{II-IV} > 0,05$; $P_{III-IV} < 0,01$). Що стосується Пг, то використання КОК+Ф та ВМК спричинювало статистично значущу різницю в рівні цього гормону в III і IV групах порівняно як з контрольною, так і II групою: перший метод призводив до підвищення його середньої величини, тоді як другий – до певного пониження ($P_{II-K} > 0,05$; $P_{III-K} < 0,01$; $P_{IV-K} < 0,05$; $P_{II-III} < 0,01$; $P_{II-IV} < 0,05$; $P_{III-IV} < 0,01$).

Щодо ЕЗ як одного із ефективних показників, що характеризує стан плода і фетоплацентарного комплексу [199; 219], то істотний вплив спричиняло застосування ВМК у напрямку зниження середнього значення цього гормону, причому, нижче середнього рівня, який був характерним для невикористання жодних з досліджуваних методів контрацепції, прийому КОК, а також застосування КОК+Ф ($P_{II-K} > 0,05$; $P_{III-K} > 0,05$; $P_{IV-K} < 0,01$; $P_{II-III} > 0,05$; $P_{II-IV} < 0,01$; $P_{III-IV} < 0,01$). Відносно ПЛ слід відзначити, що його середні величини в аналізованих групах істотно не відрізнялися, на відміну від кількості вагітних, в яких було зафіксовано його перевищення чи зниження нижче норми. Так, якщо у різних жінок в контрольній групі виникло загалом три одновекторних випадки відхилення від норми, в II групі – також три випадки, але вже різновекторних, у III – їх взагалі не було виявлено, то в IV групі таких випадків було десять, причому, різновекторних, що є статистично значущим ($P_{II-K} > 0,05$; $P_{III-K} > 0,05$; $P_{IV-K} < 0,05$; $P_{II-III} > 0,05$; $P_{II-IV} < 0,05$; $P_{III-IV} < 0,01$). Тобто мав місце істотний вплив на рівень цього гормону

використання жінками перед вагітністю ВМК, порівняно з контрольною групою, застосуванням КОК і, особливо, КОК+Ф (у зв'язку з відсутністю серед жінок, які приймали цей вид контрацептивів, осіб з відхиленням ПЛ від норми).

Оцінку перебігу вагітності в 30-32 тижні здійснювали також, виходячи з показників УЗД [152; 174]. Вона засвідчила наявність серед обстежених груп істотно відмінну частоту виникнення передчасного дозрівання плаценти: у 5,7% вагітних в контрольній групі та у групі жінок, які приймали з метою контрацепції КОК; в 2,9% жінок у групі, в якій застосовували КОК+Ф (найнижчий показник); у 22,9% осіб у групі, в якій вагітні використовували ВМК – найвищий показник ($P_{II-K} > 0,05$; $P_{III-K} > 0,05$; $P_{IV-K} < 0,05$; $P_{II-III} > 0,05$; $P_{II-IV} < 0,05$; $P_{III-IV} < 0,05$). Також спостерігалася гіперплазія плаценти (2,9% у контрольній та 8,6% у IV групах), гіпоплазія плаценти (5,7% у IV групі), багатоводдя (2,9% у контрольній, 5,7% у II та 2,9% у IV групах), маловоддя (2,9% у II групі), ЗРП (8,6% у IV групі), низьке прикріплення плаценти (по 2,9% у контрольній, II та IV групах). Крайового передлежання плаценти не виникало. Отже, було виявлено, що у 30-32 тижні найбільша кількість зазначених ускладнень перебігу вагітності була характерною для групи жінок, які використовували ВМК, тоді як для групи вагітних, які приймали КОК+Ф, – найменша. Причому, в IV групі таких патологій спостерігалось більше, а в III групі, навпаки, менше, ніж в II і контрольній. Тому на основі аналізу показників УЗД можна відзначити певну позитивну роль КОК+Ф, на відміну від ВМК.

З метою діагностики внутрішньоутробного стану плода на основі аналізу показників кровотоку проводилася доплерометрія. Оскільки найбільш інформативним у плані виявлення порушень у фетоплацентарному комплексі й стані плода виступає оцінка кривої швидкості кровотоку в артерії пуповини та середній мозковій артерії плода, тому в ході дослідження було приділено основну увагу саме цим судинам з визначенням S/D, IR, IP артерії пуповини, а також IP середньої мозкової артерії плоду [30; 205; 213]. Так, у 32-33 тижні

вагітності середні значення S/D артерії пуповини у контрольній групі були на рівні $2,67 \pm 0,1$, IR – на рівні $0,62 \pm 0,02$, IP – на рівні $0,98 \pm 0,09$; у II групі вони відповідно дорівнювали $2,68 \pm 0,1$, $0,62 \pm 0,02$ та $0,99 \pm 0,09$; у III групі – $2,63 \pm 0,1$, $0,61 \pm 0,01$ і $0,95 \pm 0,01$; у IV групі – $2,73 \pm 0,1$, $0,63 \pm 0,03$ та $1,02 \pm 0,10$. Стосовно цих показників було помічено однакову тенденцію: відмінності у вказаних середніх значеннях були неістотними, але, виходячи з різниці між вказаними групами в кількості жінок із порушенням кровотоку, відзначалася певна несприятливість використання ВМК і більша позитивність прийому КОК+Ф, порівняно із застосуванням КОК і контрольною групою, з позиції рівня S/D, IR і IP артерії пуповини.

IP середньої мозкової артерії плоду характеризувався дещо іншою тенденцією щодо його середніх значень: на рівні $1,95 \pm 0,02$ у контрольній групі, $1,98 \pm 0,02$ у II групі, $1,99 \pm 0,02$ у III групі та $1,8 \pm 0,03$ у IV групі ($P_{II-K} > 0,05$; $P_{III-K} > 0,05$; $P_{IV-K} < 0,05$; $P_{II-III} > 0,05$; $P_{II-IV} < 0,05$; $P_{III-IV} < 0,05$), при відсутності порушень в кровотоці у кожній з груп. Статистична значущість відмінностей між вказаними величинами свідчить про певний вплив застосування ВМК, причому, у напрямку зниження цього показника, порівняно з контрольною групою, а також прийомом КОК та КОК+Ф, при відсутності явищ його відхилення вище або нижче за прийняту норму.

З метою оцінки стану плода, виходячи з аналізу мінливості частоти його серцебиття, було проведено КТГ дослідження та оцінено за шкалою Фішера його результати в різні терміни гестації, що відповідає рекомендаціям висвітленим у науковій літературі, зокрема [56; 87]. Так, у період вагітності 32-33 тижні у кожній з груп в усіх жінок показники КТГ були в межах норми, що дало можливість оцінити серцеву діяльність плода і його стан на рівні від 8 до 10 балів, а отже – як задовільний.

Крім того, важливим елементом дослідження стану фетоплацентарного комплексу і, як наслідок, характеру перебігу вагітності було визначення БПП, що відображає внутрішньоутробний стан плода [60]. У вказаний період вагітності БПП показав досить високі результати за всіма оцінюваними

параметрами (випадків, коли результати були нижче норми, не виникало), що вказувало на задовільний внутрішньоутробний стан плода, виходячи з оцінок у 7-10 балів, що були притаманні для кожної з жінок у чотирьох групах.

Вивчення терміну гестації в 37-40 тижнів, у цілях діагностики функціонування фетоплацентарного комплексу, на основі дослідження ендокринологічних показників дало можливість отримати наступні результати (причому, варто відзначити, що на момент обстеження в контрольній групі було 34 вагітних, в IV – 33, оскільки відповідно в однієї та в двох жінок відбулися передчасні пологи). Максимальна середня величина Пг мала місце в III групі ($154,0 \pm 8,1$ ng/ml), а мінімальна – в IV групі ($127,3 \pm 7,5$ ng/ml), при цьому в контрольній цей показник перебував у середньому на рівні $147,1 \pm 8,3$ ng/ml, а в II групі – $146,6 \pm 7,5$ ng/ml ($P_{II-K} > 0,05$; $P_{III-K} > 0,05$; $P_{IV-K} < 0,01$; $P_{II-III} > 0,05$; $P_{II-IV} < 0,01$; $P_{III-IV} < 0,01$). Найвищий середній показник ЕЗ був зафіксований у III групі ($19,6 \pm 1,9$ ng/ml), а найнижчий – у IV групі ($13,6 \pm 1,7$ ng/ml), в контрольній групі він у середньому дорівнював $17,3 \pm 1,8$ ng/ml, а в II – $16,6 \pm 1,8$ ng/ml ($P_{II-K} > 0,05$; $P_{III-K} < 0,05$; $P_{IV-K} < 0,01$; $P_{II-III} < 0,05$; $P_{II-IV} < 0,05$; $P_{III-IV} < 0,01$). Максимальне середнє значення ПЛ спостерігалось в групі, в якій вагітні використовували КОК+Ф ($8,9 \pm 0,5$ mg/L), а мінімальне – в групі, жінки якої мали в анамнезі застосування ВМК ($7,7 \pm 1,1$ mg/L), у контрольній групі цей показник перебував у середньому на рівні $8,1 \pm 0,8$ mg/L, а в групі, де жінками приймалися КОК, – на рівні $8,6 \pm 0,8$ mg/L ($P_{II-K} > 0,05$; $P_{III-K} > 0,05$; $P_{IV-K} < 0,05$; $P_{II-III} > 0,05$; $P_{II-IV} < 0,05$; $P_{III-IV} < 0,05$).

Зазначене засвідчило статистично значуще підвищення та пониження ЕЗ відповідно у III і IV групах, порівняно як з контрольною, так і з II групою, а також істотне пониження Пг та ПЛ у IV групі, порівняно з іншими групами. Крім того, виходячи зі статистично значущої відмінності між відповідними групами у кількості вагітних з порушеннями рівня ПЛ, використання КОК+Ф істотно й позитивно позначається на ймовірності (через її мінімізацію) виникнення таких порушень, а отже, й ПД. Це пояснюється тим, що

відхилення ПЛ від норми вказує на несприятливі зміни у фетоплацентарному комплексі та його функціонуванні [57; 90].

Також, як і в попередніх термінах вагітності, у 37-40 тижнів аналізувався стан цього комплексу на основі показників УЗД. Було відзначено наявність таких ускладнень, як гіперплазія плаценти (у контрольній групі – 2,9%, у II – 2,9%, у III – 0%, у IV – 6,1%) і гіпоплазія плаценти (3,0% у IV групі), багатоводдя (2,9% у III і 6,1% у IV групі), маловоддя (у контрольній групі – 2,9%, у II – 2,9%, у III – 0%, у IV – 9,1%) та ЗРП (у контрольній групі – 2,9%, у II – 2,9%, у III – 0%, у IV – 12,1%). Як можна помітити вони спостерігалися в переважній більшості в IV групі, в якій жінки перед вагітністю застосовували ВМК, а найменша їх кількість – у групі, в якій вагітні приймали КОК+Ф. Що стосується низького прикріплення плаценти та її крайового передлежання, то у всіх досліджуваних групах таких патологій не виникало. Тобто в IV групі відповідних ускладнень було більше, ніж у контрольній, так само, як і в порівнянні з II групою, в якій жінками застосовувалися КОК, а в III групі – менше. Це свідчить про меншу сприятливість використання перед вагітністю ВМК і більшу – КОК+Ф.

У процесі вивчення показників кровотоку у системі мати-плацента-плід, у цілях діагностики внутрішньоутробного стану плода [151; 177], в 37-40 тижнів вагітності було отримано наступні середні значення, а саме: S/d артерії пуповини на рівні $2,73 \pm 0,3$ у контрольній, $2,59 \pm 0,2$ у II групі, $2,53 \pm 0,2$ у III (найнижчий показник), $3,14 \pm 0,4$ у IV групі (найвищий показник) ($P_{II-K} > 0,05$; $P_{III-K} > 0,05$; $P_{IV-K} < 0,05$; $P_{II-III} > 0,05$; $P_{II-IV} < 0,05$; $P_{III-IV} < 0,05$); IR артерії пуповини на рівні $0,62 \pm 0,04$ у контрольній, $0,61 \pm 0,04$ у II групі, $0,59 \pm 0,03$ у III (найнижчий показник) та $0,71 \pm 0,08$ у IV групі (найвищий показник) ($P_{II-K} > 0,05$; $P_{III-K} > 0,05$; $P_{IV-K} < 0,05$; $P_{II-III} > 0,05$; $P_{II-IV} < 0,05$; $P_{III-IV} < 0,05$); IP артерії пуповини на рівні $0,90 \pm 0,07$ у контрольній (найнижчий показник), $0,89 \pm 0,06$ у II групі, $0,87 \pm 0,05$ у III, $1,01 \pm 0,09$ у IV групі (найвищий показник) ($P_{II-K} > 0,05$; $P_{III-K} > 0,05$; $P_{IV-K} < 0,05$; $P_{II-III} > 0,05$; $P_{II-IV} < 0,05$; $P_{III-IV} < 0,05$); IP середньої мозкової артерії плоду на рівні $1,73 \pm 0,01$ у контрольній, $1,72 \pm 0,01$

у II групі, $1,75 \pm 0,02$ у III (найвищий показник) та $1,56 \pm 0,03$ у IV групі (найнижчий показник) ($P_{II-K} > 0,05$; $P_{III-K} > 0,05$; $P_{IV-K} < 0,05$; $P_{II-III} > 0,05$; $P_{II-IV} < 0,05$; $P_{III-IV} < 0,05$).

Такі результати засвідчили статистичну значущість, хоч і дещо несприятливу, використання ВМК, на відміну від прийому КОК і КОК+Ф, з позиції середніх значень S/d, IR, IP артерії пуповини та IP середньої мозкової артерії плоду. Наявність такої ролі ВМК підтверджується істотною відмінністю у кількості вагітних з порушенням кровотоку в артерії пуповини між III і IV групами, яка свідчить про більшу позитивність прийому КОК+Ф, порівняно з використанням ВМК.

Дослідження функціонування фетоплацентарного комплексу також здійснювалось на основі аналізу показників КТГ у вагітних у 37-40 тижнів. Було помічено нормальну мінливість частоти серцебиття плода майже в усіх жінок, що свідчило про його серцеву діяльність у межах норми. Проте також було зафіксовано кілька випадків відхилення від неї, що означало незадовільний стан плода і навіть вимагало негайної зміни тактики ведення вагітності. Так, у контрольній групі у 97,1% вагітних кількість балів за шкалою Фішера була на рівні 8-10 і в 2,9% – на рівні 7 балів; у II групі вагітних з оцінкою КТГ у 8-10 балів теж було 97,1%, а 7 балів – 2,9%; у III групі нормальну мінливість частоти серцебиття плода (8-10 балів) було зафіксовано у 100%; у IV групі – у 81,8% вагітних жінок, що є істотною відмінністю ($P_{II-K} > 0,05$; $P_{III-K} > 0,05$; $P_{IV-K} < 0,05$; $P_{II-III} > 0,05$; $P_{II-IV} < 0,05$; $P_{III-IV} < 0,05$), а з відхиленням від норми, що відповідає 7 балам, – у 15,2% ($P_{III-IV} < 0,05$) і, що відповідає 4 балам за шкалою Фішера, – у 3,0%.

У процесі визначення БПП у 37-40 тижнів вагітності практично у всіх жінок, що входили до відповідних груп, за всіма показниками, що, згідно наукових джерел [3; 197], підлягають аналізу (частота серцевих скорочень на основі КТГ без навантаження, дихальні рухи плода, його рухова активність, тонус та об'єм навколоплідних вод), такий профіль було оцінено на рівні 7-10 балів, що свідчило про задовільний внутрішньоутробний стан плода: у 100%

вагітних у контрольній групі, у 97,1% у II групі, у 100% у III групі та у 87,9% у IV групі ($P_{II-K} > 0,05$; $P_{III-K} > 0,05$; $P_{IV-K} < 0,05$; $P_{II-III} > 0,05$; $P_{II-IV} > 0,05$; $P_{III-IV} < 0,05$). При цьому в 2,9% вагітних з II групи БПП був визначений на рівні 5-6 балів, як і у 9,1% жінок з IV групи. Крім того, було зафіксовано 3,0% вагітних у цій же групі з оцінкою в 4 бали, яких було негайно родорозрішено.

Отримані результати дали можливість виявити нові аспекти патогенезу порушень функціонального стану фетоплацентарного комплексу, які враховують використання в анамнезі різних методів контрацепції. Зокрема, зниження у вагітних рівня фолієвої кислоти нижче норми у 6-8 тижнів супроводжується в подальшому виникненням загрозливого абортів та розвитком ПД. Крім того, порушення гормональної функції плаценти, а саме синтезу ХГЛ, Пг, ЕЗ і ПЛ, що виявляються у різні терміни гестації, особливо у жінок із ВМК в анамнезі, виступають преклінічним проявом ПД та ускладнень, пов'язаних з нею.

З метою підтвердження порушень у функціонуванні фетоплацентарного комплексу, що були наявні під час перебігу вагітності, а також загальної оцінки зрілості плаценти проводилося патморфологічне дослідження плацент породіль з визначенням ППК. Це дало можливість постфактум підтвердити відповідні порушення у системі мати-плацента-плід, що спостерігалися під час перебігу вагітності [171]. Так, при макроскопічному дослідженні було виявлено, що середні розміри плацент становили в контрольній групі $19,4 \pm 0,2 \times 17,5 \pm 0,3$, а їх товщина в середньому – $3,5 \pm 0,2$; в II групі – $18,2 \pm 0,2 \times 16,8 \pm 0,3$, а товщина – $3,6 \pm 0,2$; у III групі – $18,7 \pm 0,3 \times 17,3 \pm 0,2$, а товщина – $3,5 \pm 0,2$; у IV групі – $16,4 \pm 0,3 \times 14,5 \pm 0,3$, а товщина – $3,1 \pm 0,4$. Середня довжина пуповин в усіх групах була $28,7 \pm 0,3$ см. На розрізі всі пуповини в кожній з груп мали по три судини.

Також було визначено ППК [110]. Результати засвідчили, що його середні значення дорівнювали $0,14 \pm 0,007$ у контрольній групі (мінімальний показник), $0,15 \pm 0,009$ в II, $0,14 \pm 0,006$ в III групі та $0,17 \pm 0,011$ в IV групі (максимальний показник) ($P_{II-K} > 0,05$; $P_{III-K} > 0,05$; $P_{IV-K} < 0,01$; $P_{II-III} > 0,05$; $P_{II-IV} > 0,05$).

$_{IV}<0,01$; $P_{III-IV}<0,01$). Крім того, у різних вагітних у контрольній був один випадок вище і один випадок нижче норми, у II групі – два випадки вище і один випадок нижче, в III групі – один випадок вище, а в IV групі – чотири випадки вище і три випадки нижче норми ($P_{III-IV}<0,05$). Зазначене свідчить про певну роль використання ВМК у виникненні ПД з відповідним відображенням на рівні ППК у порівнянні з іншими групами, зокрема з тією, в якій застосовували КОК+Ф і в якій кількість випадків його відхилення від норми була не лише істотно нижчою за їх кількість у IV групі, а й взагалі найменшою.

Крім того, макроскопічно було виявлено, що у контрольній, II та III групах більшість плацент мали звичайну будову материнської поверхні дископодібної форми. На розрізі вони були темно-червоного кольору з невеликою кількістю кров'янистих мас на поверхні, поодинокими крововиливами та вогнищами сірого кольору до 0,3 см. При мікроскопічному дослідженні у контрольній, II та III групах було виявлено, що у більшості плацент відзначалися незначні інволютивно-дистрофічні зміни. Плаценти породіль, у яких вагітність протікала з порушеннями в стані фетоплацентарного комплексу, було виявлено більш виражені зміни.

У породіль, які входили до IV групи та в яких була ПД під час вагітності, при патоморфологічному дослідженні було виявлено, що їх плаценти характеризувалися найбільш вираженими дистрофічними змінами. Вони були представлені ворсинками хоріона зі склеротичними змінами строми по всій довжині, з проліферацією синцитіотрофобласта і з утворенням синцитіальних вузлів, вираженим ангіоматозом, повнокрів'ям судин, з відкладанням великої кількості фібриноїда в міжворсинковому просторі. У товщі цих плацент були виявлені ділянки з некротизованими та склерозованими ворсинками хоріона, з ворсинами хоріона з фіброзом строми і некрозом хоріонального епітелія, а також великі вогнища петрифікацій. Отримані результати узгоджуються, в цілому, із сучасними дослідженнями, зокрема [185; 186; 208].

Отже, при мікроскопічному дослідженні у більшості плацент у контрольній, II та III групах відзначалися незначні інволютивно-дистрофічні зміни. У той же час, плаценти жінок, які входили у IV групу і в яких була під час вагітності ПД, характеризувалися більш вираженими дистрофічними змінами.

У результаті проведеного дослідження щодо вивчення функціонального стану фетоплацентарного комплексу у жінок, які використовували різні методи контрацепції, варто відзначити, що оцінка рівня фолієвої кислоти в 6-8 тижнів вагітності й визначення найбільш інформативних ендокринологічних показників з різною комбінацією останніх у різні терміни гестації (6-8, 18-22, 30-32 і 37-40 тижнів) дали можливість не лише удосконалити діагностичні заходи і тактику ведення вагітності у вказаних жінок, а й разом із застосуванням КТГ, УЗД, зокрема показників доплерометрії і БПП, та патоморфологічного дослідження, забезпечили можливість: висвітлити нові аспекти патогенезу порушень означеного комплексу, які враховують наявність в анамнезі використання різних методів контрацепції; виявити відмінності впливу різних методів контрацепції на перебіг вагітності, пологів і перинатальні наслідки розродження, зокрема, що застосування ВМК в анамнезі виступає фактором порушень вказаного комплексу та супроводжується більш високим рівнем акушерських і перинатальних ускладнень; преклінічно, особливо на ранніх термінах вагітності, визначити жінок групи ризику порушень функціонального стану фетоплацентарного комплексу, попередити його порушення, що посприяло зниженню частоти акушерської та перинатальної патології у таких жінок; обґрунтувати прийом КОК+Ф як найбільш оптимального методу контрацепції для жінок різних груп ризику.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі обґрунтовано та запропоновано нове вирішення актуального науково-практичного завдання, що полягає у зниженні частоти перинатальної патології у жінок, які використовували різні методи контрацепції, на підставі вивчення функціонального стану фетоплацентарного комплексу, а також удосконалення діагностичних заходів і тактики ведення вагітності. Отримані результати дослідження дали можливість зробити наступні висновки:

1. Дослідження клінічного перебігу вагітності встановило, що у жінок, в анамнезі яких було застосування ВМК, у порівнянні з КОК та КОК+Ф, спостерігався більш високий рівень ускладнень, зокрема загрозового абортів (31,4% проти 11,4% і 0% відповідно), БВ (17,1% проти 2,9% в обох групах), загрози передчасних пологів (28,6% проти 5,7% в обох групах), низького прикріплення плаценти (17,1% проти 2,9% та 0% відповідно), ПД (40% проти 17,1% і 2,9% відповідно), ЗРП (17,1% проти 2,9% та 0% відповідно) ($P<0,05$).

2. При порівняльній оцінці клінічного перебігу пологів було виявлено, що найбільш висока частота ускладнень мала місце у жінок, які використовували перед вагітністю ВМК, на відміну від КОК та КОК+Ф, а саме: ПРПО (17,1% проти 0% і 2,9% відповідно), аномалії пологової діяльності (17,1% проти 2,9% в обох групах), дистрес плода (11,4% проти 2,9% та 0% відповідно), а також, як наслідок, кесаревого розтину (22,9% проти 5,7% і 2,9% відповідно) ($P<0,05$). Аналіз стану новонароджених засвідчив, що у задовільному стані при розродженні їх кількість була меншою у жінок із ВМК в анамнезі, порівняно з КОК та КОК+Ф (82,9% проти 97,1% і 100% відповідно; $P<0,05$).

3. Вивчення функціонального стану фетоплацентарного комплексу на основі оцінки рівня фолієвої кислоти та ендокринологічних показників (з різною комбінацією останніх у різні терміни гестації) показало, що у жінок,

які перед вагітністю використовували КОК+Ф, у 6-8 тижнів середні значення фолієвої кислоти і кількість вагітних з її рівнем нижче норми були значущо кращими, у порівнянні з жінками, які застосовували ВМК та КОК ($P<0,01$ та $P<0,05$ відповідно). У жінок із ВМК в анамнезі середні величини ХГЛ, Пг, ЕЗ і ПЛ у 6-8, 18-22, 30-32 і 37-40 тижнів вагітності, у переважній більшості, були істотно гіршими, ніж у жінок, які використовували КОК або КОК+Ф ($P<0,05$).

4. Наявність ВМК в анамнезі є фактором ризику порушень функціонального стану фетоплацентарного комплексу, про що свідчить висока питома вага вагітних із такими станами, як передчасне дозрівання плаценти, гіпо- і гіперплазія плаценти, багатоводдя, маловоддя, ЗРП, низьке та крайове прикріплення плаценти, а також більша кількість вагітних із порушенням у плодово-плацентарному кровотоці, ніж серед тих, хто приймав КОК та КОК+Ф ($P<0,05$).

5. Патоморфологічне дослідження показало, що плаценти жінок, які використовували ВМК і в яких була під час вагітності ПД, характеризувались більш вираженими дистрофічними змінами, на відміну від більшості плацент породіль, які перед вагітністю застосовували КОК та КОК+Ф, де були незначні інволютивно-дистрофічні зміни.

6. Використання в анамнезі КОК+Ф є найбільш оптимальним варіантом для жінок різних груп ризику, оскільки дозволяє знизити частоту акушерських і перинатальних ускладнень у середньому відповідно на 17,1 та 11,2 в.п. у порівнянні із застосуванням ВМК ($P<0,05$), а також попередити порушення функціонального стану фетоплацентарного комплексу.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою ранньої діагностики порушень функціонального стану фетоплацентарного комплексу у жінок, які використовували різні методи контрацепції, необхідно додатково використовувати найбільш інформативні ендокринологічні показники, такі як ХГЛ, Пг, ЕЗ та ПЛ, а також визначати рівень фолієвої кислоти, особливо в I триместрі вагітності, з метою преклінічної діагностики різного роду порушень вказаного комплексу.

2. З метою зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень у таких жінок, враховуючи можливість генетичних порушень фолатного обміну, доцільно призначати у цілях контрацепції КОК, що містить біологічно активну форму фолієвої кислоти (5-метилтетрагідрофолат). При взятті вагітних на облік необхідно збирати анамнез на предмет визначення використовуваного методу контрацепції та проводити, особливо тим, хто застосовував КОК і ВМК, прегравідарну підготовку шляхом призначення фолієвої кислоти за 2-3 місяці до виникнення вагітності, а також протягом першого триместру (з контролем рівня цього показника, оскільки її надлишок, як і нестача, має несприятливий вплив на вагітність і організм матері).

3. Жінкам, особливо які застосовували ВМК, необхідно перед вагітністю провести прегравідарну підготовку, зокрема лікування хронічних запальних захворювань органів малого тазу і корекцію мікробіоценозу статевих шляхів. Враховуючи можливі ускладнення під час пологів, таких вагітних слід госпіталізувати раніше визначеного терміну пологів, а саме у 38-39 тижнів, у цілях додаткового обстеження і підготовки до них. Під час пологів слід проводити більш ретельний контроль стану плода через можливість виникнення у таких вагітних ознак декомпенсації.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Адамчук Н. В. Пролонгована гормональна контрацепція: профілактика непланованої вагітності та порушень репродуктивного здоров'я. *Здоровье женщины*. 2016. № 10. С. 76-81.
2. Айламазян Э. К., Аржанова О. Н., Кошелева Н. Г. Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение. Учебное пособие. Петербург, 2000. 32 с.
3. Акушерство та гінекологія: У 4 т.: національний підручник / Кол. авт.; за ред. акад. НАМН України, проф. В.М. Запорожана. – Т. 1: Акушерство / В.М. Запорожан, В.К. Чайка, Л.Б. Маркін та ін.; за ред. акад. НАМН України, проф. В.М. Запорожана. Київ : ВСВ «Медицина», 2013. 1032 с.
4. Акушерство та гінекологія: У 4 т.: національний підручник / Кол. авт.; за ред. акад. НАМН України, проф. В.М. Запорожана. – Т. 3: Неоперативна гінекологія / Кол. авт.; за ред. акад. НАМН України, проф. В.М. Запорожана. – Київ: ВСВ «Медицина», 2013. 928 с.
5. Андреева Е. Н., Григорян О. Р. Сравнительное исследование влияния комбинированных оральных контрацептивов, содержащих различные гестагены, и барьерной контрацепции на сексуальную функцию у женщин. *Проблемы репродукции*. 2014. № 4. С. 87-90.
6. Андрейко Г. П. Санологічні аспекти репродуктивного здоров'я. 2017. URL: <http://ekhnuir.univer.kharkov.ua/handle/123456789/12845> (дата звернення: 5.10.2018).
7. Антипкін Ю. Г., Камінський В. В., Татарчук Т. Ф. Оптимізація служби планування сім'ї в Україні в реалізації сучасної стратегії збереження здоров'я жінки. *Репродуктивна ендокринологія*. 2017. № 3. С. 7-10.

8. Анчева И. А. Клиническая характеристика плацентарной дисфункции с позиции тенденций современного акушерства (обзор литературы). *Буковинський медичний вісник*. 2016. № 20. С. 196-199.
9. Астахов В. М., Сун Л. Гормональная функция системы мать-плацента-плод у беременных с артериальной гипотензией. *Медико-соціальні проблеми сім'ї*. 2014. № 1. С. 14-17.
10. Афанасьева Н. В., Стрижаков А. Н. Исходы беременности и родов при фетоплацентарной недостаточности различной степени тяжести. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2004. № 3. С. 7-13.
11. Базина М. И., Егорова А. Т., Сыромятникова С. А., Жирова Н. В. Структура и причины преждевременных родов в группах высокого риска. *Репродуктивная медицина: новые тенденции и неразрешенные вопросы*. 2014. С. 4-12.
12. Бакшеев С. М. Диференційований підхід до призначення різних варіантів контрацепції з врахуванням стану мікробіоценозу статевих шляхів : дис. канд. мед. наук : 14.01.01. Київ, 2010. 180 с.
13. Басюга І. О., Костюк В. М. Оцінка ультразвукових та морфологічних маркерів порушень фетоплацентарного комплексу при вагітності, ускладненої маловоддям. *Буковинський медичний вісник*. 2015. № 19. С. 7-9.
14. Бербець А. М. Значення деяких показників гомеостазу в розвитку дисфункції плаценти у жінок із загрозою невиношування у ранні терміни гестації. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2011. № 2. С. 78-82.
15. Бирчак І. В., Денисюк В. В., Жученко Д. О. Спосіб прогнозування розвитку плацентарної дисфункції у вагітних групи ризику. URL: <http://www.rusnauka.com/pdf/237726.pdf> (дата звернення: 15.10.2018).
16. Бицадзе В. О., Баймурадова С. М., Талалаева И. Н. Фолат дефицитные состояния и уродства плода. *Журнал РОАГ*. 2008. № 2. С. 42-48.

17. Бойко В. И., Ивахнюк Ю. П. Плацентарная дисфункция при внутриутробном инфицировании: диагностика и тактика ведения беременности. *Здоровье женщины*. 2014. № 6. С. 95-99.

18. Бойко В.І., Болотна М.А. Плацентарна дисфункція у юних первородящих у порівняльному аспекті. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика*. 2013. С. 58-63.

19. Бойко В. І., Калашник Н. В., Бойко А. В. Планування сім'ї та контрацепція : навч. посіб. / за заг. ред. В.І. Бойка. Суми: СумДУ, 2018. 223 с.

20. Бойко Г. Б. Актуальність проблеми фолатної недостатності при прегравідарній підготовці та в період вагітності. *Український медичний часопис*. 2012. № 5. С. 61-64.

21. Бойчук А. В., Овчарук В. В., Хлібовська О. І. Діагностика й корекція порушень у вагітних із дисфункцією плаценти. *Obstetrics. Gynecology*. 2017. № 3. С. 5-7.

22. Вдовиченко Ю. П., Бабкина Т. М., Волик Н. К. Динамика доплерометрических показателей кровотока в маточных артериях при беременности в 11–14 и 19–22 нед в зависимости от ее исхода. *Здоровье женщины*. 2015. № 8. С. 112-115.

23. Вдовиченко Ю. П., Гопчук О. М. Анемія вагітних—фактор ризику розвитку акушерської та перинатальної патології (огляд літератури). *Здоровье женщины*. 2016. № 3. С. 62-65.

24. Вдовиченко Ю. П., Іщак О. М., Франчук А. Ю. Вплив варикозної хвороби вен нижніх кінцівок у вагітних на виникнення перинатальних та акушерських ускладнень. *Здоровье женщины*. 2014. № 1. С. 92-95.

25. Вдовиченко Ю. П., Манжула Л. В. Особенности гемодинамики малого таза при варикозной болезни у беременных. *Здоровье женщины*. 2012. № 1. С. 127-130. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2012_1_24 (дата звернення: 12.11.2018).

26. Венцківський Б. М. Товстановська В. О. Контрацепція: порівняння та перспективи. *Нова медицина*. 2012. № 4. С. 21-27.

27. Вертищенко А. В., Присядько М. М. Методи контрацепції і їх роль у здоров'ї сучасної жінки. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2012. № 4. С. 31-40.
28. Вовк І. Б., Тимченко О. І., Ревенько О. О. Аборт – предиктор порушень репродуктивного здоров'я жінки. *Здоров'я України*. 2014. № 3. С. 33-47.
29. Воронін К. В., Лоскутова Т. О., Давиденко Н. В. Вплив мутації гену метилентетрагідрофолатредуктази та гіпергомоцистеїнемії на виношування вагітності. *Таврический медико-биологический вестник*. 2012. № 2. т. 15. С. 51-53.
30. Гайструк Н. А., Мазченко О. О., Надєждін М. В. Сучасні аспекти діагностики та терапії дистресу плода і ранніх судинних порушень у вагітних. *Здоровье женщины*. 2012. № 8. С. 98-101.
31. Гармашкін М. І., Ладога К. П., Пащенко У. Д. Актуальні питання контрацепції у молодих жінок, які не народжували. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2011. № 3. С. 32-35.
32. Герасимова Т. В. Контрацепція: принципи індивідуального підбору для молоді. Позитивні та негативні ефекти. *Акушерство. Гінекологія. Генетика*. 2017. № 4. С. 35-41.
33. Глазкова І. Б. Порівняльні аспекти контрацепції у молодих жінок, які не народжували: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : 14.01.01. Київ, 2001.
34. Гланц С. Медико-биологическая статистика / пер. с англ. Ю. А. Данилова Москва: практика, 1999. 459 с.
35. Говорка Э. Плацента человека. Варшава: Польское государственное медицинское издательство, 1970. 470 с.
36. Головачук О. К., Каліновська І. В. Клінічна оцінка плацентарної дисфункції у вагітних із генітальними інфекціями. *Перинатология и педиатрия*. 2014. № 4. С. 31-33.

37. Гошовська А. В., Бирчак І. В., Гошовський В. М. Профілактика плацентарної дисфункції у жінок груп ризику. Оцінка результатів. *Буковинський медичний вісник*. 2016. № 3. С. 49-52.
38. Грідіна І. Б. Інтравагінальна гормональна контрацепція в жінок репродуктивного віку з надмірною масою тіла. *Запорожский медицинский журнал*. 2015. № 6. С. 57-59.
39. Грінкевич Т. М., Сухарев А. Б., Калініченко Д. О. Сучасні аспекти діагностики фетоплацентарної недостатності. *Вісник Сумського державного університету. Серія медицина*. 2010. № 2. С. 61-63.
40. Давиденко І. С., Тюленєва О. А. Удосконалення класифікації хоріальних ворсинок плаценти, її обґрунтування методами інформаційного аналізу та практичне застосування, як досягнення науковців кафедри патоморфології Буковинського державного медичного університету. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2014. № 2. С. 108-113.
41. Данькина И. А., Данькина В. В., Данькин К. В. Причины плацентарной дисфункции у пациенток с невынашиванием беременности. *Развитие интеллектуально-творческого потенциала молодежи: из прошлого в современность*. 2018. С. 88-89.
42. Дивакова Т., Лобан Е., Пленина Л. Особенности уровня стероидных и белковых гормонов у беременных с низким расположением плаценты. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2010. № 9. С. 92-96.
43. Дикарева Л. В., Гаджиева П. Х., Полунина О. С., Давыдова И. З. Табакокурение как фактор риска возникновения плацентарной недостаточности. *Фундаментальные исследования*. 2014. № 10. С. 56-58.
44. Діагностика та лікування плацентарної недостатності: методичні рекомендації / МОЗ України, Український центр науково-медичної інформації і патентно-ліцензійної роботи. Київ, 2004. 23 с.
45. Доброхотова Ю. Э., Джобава Э. М., Судакова Г. Ю., Данелян С. Ж., Галкина А. С., Ван А. В. Истмико-цервикальная недостаточность.

Тактика и стратегия-комплексный подход. *Репродуктивная медицина*. 2013. № 3. С. 64-67.

46. Доброхотова Ю. Э., Затилян Н. Г. Современные представления о механизмах развития дисбиоза влагалища. *Акушерство. Гинекология. Репродуктология*. 2016. № 1. С. 7-9.

47. Дорикевич К. І. Фармацевтичний погляд на проблему гормональної контрацепції. *Новости медицины и фармации*. 2012. С. 399-400.

48. Жук С. И., Захурдаева Л. Д. Гормональная контрацепция и пути оптимизации ее назначения. *Здоровье женщины*. 2014. № 7. С. 184–187.

49. Жук С. І., Мельник Ю. М., Пехньо Н. В. Чи можливе прогнозування плацентарної дисфункції? *Здоровье женщины*. 2016. № 7. С. 23-27.

50. Жук С. І., Ошовський В. І., Соловей О. Г. Дослідження ефективності актографії у групі ризику розвитку плацентарної дисфункції у ІІІ триместрі вагітності. *Здоровье женщины*. 2017. № 6. С. 107-110.

51. Журавлев А. Ю., Занько С. Н., Дородейко В. Г. Современные аспекты внутриматочной контрацепции. *Охрана здоровья матери и ребенка*. 2005. № 1. С. 86-92.

52. Журавлева М. В., Сереброва С. Ю., Пономаренко Т. М., Городецкая Г. И. Гормональная контрацепция: история и инновации. *Проблемы репродукции*. 2017. № 23. С. 37-43.

53. Зайналова С. А., Синчихин С. П., Степанян Л. В. Плацентарная недостаточность-вопросы этиопатогенеза, диагностики, клиники и терапии. *Астраханский медицинский журнал*. 2014. № 9. С. 15-23.

54. Захурдаева Л. Д. Оптимізація призначення гормональної контрацепції з урахуванням конституціональних особливостей жіночого організму : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П.Л. Шупика. Київ, 2014. 19 с.

55. Іванюта С. О., Курочка В. В., Неймарк О. С., Ковальчук Х. В. Вагітність та її результат у багатонароджуючих жінок. *Збірник наукових праць*. 2015. Вип. 2. С. 108-110.
56. Каліновська І. В. Кардіотокографічне дослідження у вагітних за умови розвитку плацентарної недостатності. *Буков. мед. вісник*. 2007. Вип. 11. № 2. С. 51-53.
57. Каліновська І. В. Плацентарна недостатність: патогенез, рання діагностика, тактика ведення вагітності та розродження : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук : 14. 01.01. Київ, 2009. 33с.
58. Карахалис Л. Ю., Федорович О. К. Использование низкодозированных комбинированных оральных контрацептивов в интергенетическом интервале. *Гинекология*. 2005. № 7. С. 187-188.
59. Карпова И. А., Сигильетова Т. С., Чернова А. М., Гапон Л. И., Мусихина Н. А., Янин Е. Л., Аксентьева А. В. Тромботические осложнения на фоне гормональной контрацепции у женщин. *Медицинская наука и образование Урала*. 2012. № 13. С. 12-15.
60. Клінічний протокол з акушерської допомоги «Дистрес плода при вагітності та під час пологів» : Наказ МОЗ України від 27 груд. 2006 р. № 900. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0900282-06> (дата звернення: 10.11.2019).
61. Колгушкина Т. Н. Диагностика состояния фетоплацентарной системы: [метод. рекомендации]. Минск, 2000. – 32 с.
62. Кондратенко І. Д. Оптимізація діагностики та тактики ведення вагітності у жінок з порушеннями об'єму навколоплідних вод. *Здоровье женщины*. 2017. № 3. С. 45-47.
63. Кондря Д. О., Подольський В. В. Зміни гормонів трофобласта у вагітних із не виношуванням у ранні терміни гестації. *Буковинський медичний вісник*. 2015. № 2. С. 103-105.

64. Коновалов В. А., Кузнецова И. В. Комбинированная оральная контрацепция как метод сохранения репродуктивного здоровья. *Акушерство и гинекология*. 2014. № 12. С. 42-47.
65. Король Т. М. Фетоплацентарна недостатність (ФПН) – актуальна проблема медицини. Клініко-етіопатогенетичні критерії діагностики, лікування і профілактики. *Вісник проблем біології і медицини*. 2013. С. 49-53.
66. Корчинська О. О., Волошина У. В., Теличко Л. В. Плацентарна дисфункція при багатоплідній вагітності. *Україна. Здоров'я нації*. 2010. № 3. С. 155-162.
67. Корчинська О. О., Черняк М. М., Жултакова С., Галдунова Г., Шлоссерова, А. Прегравідарна підготовка у жінок із плацентарною дисфункцією в анамнезі. *Україна. Здоров'я нації*. 2017. № 3. С. 148-153.
68. Кудінова В. В. Діагностика гормональних порушень в системі мати-плацента-плід у вагітних зі звичним невиношуванням в анамнезі. *Український медичний альманах*. 2011. № 6. т.14. С. 106-109.
69. Кузнецова И. В., Коновалов В. А. Фолиевая кислота и ее роль в женской репродукции. *Гинекология*. 2014. № 4. т.16. С. 17-23.
70. Кузьмина И. Ю., Кузьмина О. А. Роль системы гемостаза в патогенезе развития плацентарной дисфункции. *Міжнародний медичний журнал*. 2016. № 3. С. 29-31.
71. Кузьміна І. Ю., Губіна-Вакулик Г. І., Кузьміна О. А. Вплив екстрагенітальної та акушерської патології на морфологічні особливості плаценти та розвиток фетоплацентарної недостатності. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2012. № 2. С. 144-146.
72. Ледін Д. С. Контрацепція у жінок із екстрагенітальною патологією: профілактика непланованої вагітності та порушень репродуктивного здоров'я. : дис.... д-ра. мед. наук : 14. 01. 01. / Київ, 2015. 302 с.
73. Линник А. П., Буянова С. Н., Яздовский В. В., Москалец О. В., Кадашева О. Г., Иванова О. Г., Макаров А. И. Иммуноэндокринные

взаимоотношения у беременных с привычным невынашиванием беременности в анамнезе. *Вестник акушера-гинеколога*. 2013. № 13. С. 4-7.

74. Литвин Н. В. Оцінка специфічних білків вагітності для прогнозування ранніх репродуктивних втрат у жінок, включених у програму допоміжних репродуктивних технологій. *Збірник наукових праць*. 2017. № 1. С. 74-75.

75. Ліхачов В. К., Матьоха Т. В. Динаміка показників місцевого гуморального імунітету цервікального каналу в процесі використання жінками внутрішньоматкового контрацептиву. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2006. № 2. С. 129-132.

76. Ліхачов В. К. Петренко Ю. В. Особливості функціонування фетоплацентарного комплексу в умовах плацентарної. *Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения*. 2009. Т. 145. С. 151-155.

77. Лубковська О. А. Вплив різних методів контрацепції та перинатальні наслідки. «*Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги*» : науково-практичний семінар, 7 черв. 2018 р. Київ-Дніпро-Запоріжжя-Кривий Ріг. С. 174-175.

78. Лубковська О. А. Особливості впливу гормональної та внутрішньоматкової контрацепції на репродуктивне здоров'я жінки. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика*. 2017. Вип. 28. Ч. 2. С. 99-106.

79. Лубковська О. А. Перинатальні наслідки у жінок, які використовували різні методи контрацепції. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика*. 2018. Вип. 29. Ч. 2. С. 30-34.

80. Лубковська О. А. Плацентарна дисфункція у жінок, які використовували різні методи контрацепції. *Здоровье женщины*. 2016. № 3. С. 66-70.

81. Лубковська О. А. Порухення стану фетоплацентарного комплексу: класифікація, патогенез, діагностика. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика*. 2017. Вип. 28. Ч. 3. С. 25-32.

82. Лубковська О. А. Стан фетоплацентарного комплексу та перебіг пологів після застосування гормональної контрацепції перед вагітністю. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика*. 2018. Вип. 29. Ч. 3. С. 45-50.

83. Лубковська О. А. Фетоплацентарні наслідки застосування гормональної контрацепції перед вагітністю. *Репродуктивне здоров'я в Україні: тенденції, досягнення, виклики та пріоритети* : матеріали Пленуму Асоціації ак.-гін. України та наук.-практ. конф. з міжн. участю, 21-22 верес. 2018 р. Київ : 2018. С. 21-22.

84. Масвський О. Є. Запальні захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ). Етіологічні чинники, критерії діагностики, методи лікування та профілактики. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2014. № 1. С. 311-315.

85. Майоров М. В. Фетоплацентарная недостаточность: актуальные особенности патогенеза, диагностики и терапии. *Провизор*. 2005. № 3. С. 5-10.

86. Макаров И. О. Фетоплацентарная недостаточность : веб-сайт. URL: <https://www.medison.ru/si/art230.htm> (дата звернення: 10.06.2019).

87. Макаров И. О., Юдина Е. В. Кардиотокография при беременности и в родах, 2012. 112 с.

88. Маляр В. В., Маляр В. А. Дослідження навколоплідних вод у діагностиці стану плода. *Науковий вісник Ужгородського університету. Сер. Медицина*. 2012. № 1. С. 190-193.

89. Манухин И. Б., Тумилович Л. Г., Геворкян М. А. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции: руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 280 с.

90. Маринчина І. М., Гайдуков В. А. Стан ендокринної функції фетоплацентарного комплексу при плацентарній дисфункції. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2016. № 5. С. 46-48.
91. Маркевич В. В. Особливості медико-соціальної характеристики першороділей різних вікових груп. *Здоровье женщины*. 2016. № 1. С. 91-93.
92. Марковский В. Д., Куприянова Л. С., Ткачев А. Э., Несмиян Н. В. Морфофункциональные изменения в системе мать-плацента-плод при плацентарной дисфункции. *Вісник проблем біології і медицини*. 2014. № 4. С. 247-251.
93. Мельник Ю. М., Шляхтіна А. О. 2016. Ранні предиктори плацентарної дисфункції. *Здоровье женщины*. № 8. С. 25-28.
94. Метафолин в составе КОК — инвестиция в репродуктивное благополучие. Мировые новости: современная контрацепция как новые возможности предгравидарной подготовки / Т. В. Галина, Х. Ю. Симоновская; под ред. В. Е. Радзинского. Москва : Редакция журнала StatusPraesens, 2013. 24 с.
95. Миронова А. В. Оптимизация диагностики и лечения плацентарной дисфункции инфекционного генеза : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01. Владивосток, 2017. 142 с.
96. Миронюк Ю. М. Репродуктивне здоров'я жінок при тривалій внутрішньоматковій контрацепції : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.00.01. Київ, 2008. 16 с.
97. Міщенко В. П., Руденко І. В. Практичне значення лабораторного визначення спадкової схильності до порушень фолатного циклу. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2019. № 1. С.76-82. URL: [https://doi.org/10.35278/2664-0767.1\(43\).2019.178086](https://doi.org/10.35278/2664-0767.1(43).2019.178086) (дата звернення: 5.02.2018).
98. Міщенко В. П., Руденко І. В., Голубенко М. Ю., Тумасян К. П. Профілактика плацентарної дисфункції шляхом застосування фолатів.

Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2018. № 1. С. 93-96.

99. Моцюк Ю. Б. Прогнозування плацентарної дисфункції у жінок із варикозною хворобою нижніх кінцівок. *Здоровье женщины*. 2018. № 7. С. 69-76.

100. Нагайцева Е. А., Серова Н. С. Сравнительный анализ эхографических и морфологических изменений при плацентарной недостаточности. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2017. № 1. С. 25-38.

101. Овчарук В. В. Клініко-патогенетичні аспекти діагностики та профілактики плацентарної дисфункції : дис.... канд. мед. наук : 14. 01. 01. / Терноп. держ. мед. ун-т імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. Тернопіль, 2017. 213 с.

102. Олимова О. Т. Влияние внутриматочной контрацепции на репродуктивное здоровье женщин : дис.... канд. мед. наук : 14. 01. 01. Душанбе. 2006. 101 с.

103. Орлов А. В., Кудинова Е. И. Этиопатогенетические аспекты развития плацентарной недостаточности и задержки роста плода. *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. 2017. № 4. С. 4-10.

104. Павлова Н. Г. Спорные вопросы диагностики плацентарной дисфункции и нарушений функционального состояния плода. *Акушерство и Гинекология Санкт-Петербурга*. 2019. № 2. С. 15-17.

105. Петров Ю. А., Байкулова Т. Ю. Беременность и ее исходы у первородящих женщин с различными видами аборта в анамнезе. *Валеология*. 2016. № 1. С. 84-91.

106. Петров Ю. А. Воздействие продолжительной внутриматочной контрацепции на эндометрий. *Современные проблемы науки и образования*. 2016. № 5. С. 1-8.

107. Печеряга С. В. Особливості гормональних змін фетоплацентарного комплексу у вагітних із аномальною плацентацією в

ранні терміни гестації. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2016. № 5. С. 60-61.

108. Планирование семьи: универсальное руководство для поставщиков услуг. ВООЗ. 2008-2011. 509 с. URL: https://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/9780978856304/ru/ (дата звернення: 11. 11. 2019).

109. Планування сім'ї: навчальний посібник / За редакцією Н. Я. Жилки, І. Б. Вовк. Київ, 2009. 296 с.

110. Плацента человека. Морфофункциональные основы: Учебное пособие. Санкт-Петербург : ЭЛБИ-СПб, 2011. 80 с.

111. Плацентарна дисфункція. Дистрес-синдром плода. Затримка внут-рішньоутробного розвитку плода : метод. вказ. для самот. роботи студентів / упор. М. О. Щербина, І. М. Щербина, О. В. Ткачова. Харків : ХНМУ, 2015. 20 с.

112. Прилепская В. Н., Межевитинова Е. А., Шешко Е. Л. Медицинские критерии приемлемости для использования методов контрацепции. *Гинекология*. 2014. № 16. С. 13-21.

113. Прилепская В. Н., Острейкова Л. И. Диеногест (фармакологические, клинические и лечебные аспекты). Москва, 2004. 59 с.

114. Прилепская В. Н., Острейкова Л. И. Эволюция прогестагенов и прогресс современной контрацепции. *Гинекология*. 2004. № 6. С. 111-113.

115. Прокопенко Н. А. Внутриматочная контрацепция и беременность. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016. № 4. С. 707-710.

116. Про внесення змін до наказу МОЗ України від 15 грудня 2003 року № 582 «Про затвердження кінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги», наказу МОЗ від 31.12.2004 року № 676 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» : наказ МОЗ України від 3 листоп.2008 р. № 624. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0624282-08> (дата звернення: 5.02.2018).

117. Пустотина О. А. Дифференцированный подход к гормональной контрацепции у женщин группы риска. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2013. № 12. С. 43-49.

118. Пустотина О. А. Современная гормональная контрацепция: эволюция и тромбофилические риски. *Эффективная фармакотерапия*. 2014. № 45. С. 4-17.

119. Пустотина О. А., Герейбекова Э. Р. Преодолеваем барьеры в назначении гормональной контрацепции (клиническая лекция). *Медицинский совет*. 2016. № 12. С. 56-60.

120. Радзинский В. Е., Дикке Г. Б., Манухин И. Б. Сравнительная оценка безопасности, переносимости и удовлетворенности пациентов результатами применения ВМС «Мирена» и медьсодержащих ВМС. *Проблеми репродукції*. 2015. № 21. С. 34-41.

121. Резников А. Г. Роль активных соединений фолиевой кислоты при использовании комбинированных оральных контрацептивов. *Репродуктивна ендокринологія*. 2012. № 4. С. 48-51.

122. Резниченко Г. И., Резниченко Н. Ю., Атаманчук И. Н. Роль прогестинов в составе препаратов гормональной контрацепции. *Редакционная коллегия*. 2012. № 5. С. 39-43.

123. Романенко Т. Г. Плацентарна дисфункція як предиктор невиношування вагітності. *Репродуктивна ендокринологія*. 2017. № 1. С. 77-82.

124. Романенко Т. Г., Довбня Т. В. Гормональна контрацепція (Клінічна лекція). *Здоровье женщины*. 2017. № 10. С. 10-18.

125. Романенко Т. Г., Ігнатюк Т. М. Профілактика плацентарної дисфункції інфекційного генезу. *Здоровье женщины*. 2012. № 2. С. 172-176. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2012_2_39 (дата звернення: 10.06.2018).

126. Руководство к практическим занятиям по клинической лабораторной диагностике / под ред. М. Базарновой, Киев. 1988. 317 с.

127. Сафонова О. П. Влияние гормональных контрацептивов на факторы антиинфекционной защиты влагалища : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.36. Москва, 2005. 20 с.

128. Сенчук А. Я., Венцовский Б. М., Зеленский А. А., Доскоч И. А. Современная контрацепция: практическое руководство. Одесса: Типография ТЭС, 2008. 288 с.

129. Сенчук А. Я., Венцовский Б. М., Чермак И. И. Руководство по практическим навыкам в гинекологии и акушестве / под ред. проф. А. Я. Сенчука. Киев, 2012. 464 с.

130. Сидельникова В. М. Эндокринология беременности в норме и при патологии : 2-е изд. Москва : МЕДпрессинформ, 2009. 352 с. URL: http://03book.ru/upload/iblock/a5b/233_Jendokrinologija_beremennostiiSidelxlnikovab.jpg.pdf (дата звернення: 10.11.2018).

131. Сливанкова Е. В., Татарова Н. А., Кобилянская В. А., Шмелева В. М., Линде В. А., Аганезова Н. В., Шабалина А. Ю. Влияние комбинированных контрацептивов, содержащих этинилэстрадиол и дезогестрел, на показатели системы гемостаза и уровень гомоцистеина. *РМЖ*, 2008. № 16. С. 1278-1283.

132. Сорокін О. В., Хомінська З. Б., Туманова Л. Є., Коломієць О. В. Дані пренатального скринінгу та перебіг другого триместру вагітності в жінок із великим інтергенетичним інтервалом. *Перинатология и педиатрия*. 2013. № 4. С. 11-13.

133. Стрижаков А. Н., Тезиков Ю. В., Липатов И. С., Шарыпова М. А., Анпилогова И. В., Азизов К. У., Костянова Е. В. Стандартизация диагностики и клиническая классификация хронической плацентарной недостаточности. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2014. № 13. С. 5-12.

134. Суханова А. А., Коноплянко В. В., Бойко Г. Б. Вплив мікронутрієнтного стану організму на перебіг вагітності. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2014. № 1-2. С. 277-280.

135. Сучасні аспекти планування сім'ї. Навчальний посібник. Київ, 2012. 320 с.
136. Тарасова М. А. Пероральные и парентеральные эстроген-гестагенные контрацептивы: особенности тромботических рисков. *РМЖ*. 2013. № 21. С. 1148-1152.
137. Тарасова М. А., Шаповалова К. А. Фертильность после отмены гормональной контрацепции. *Акушерство и гинекология*. 2014. № 7. С. 84-88.
138. Твердикова М. А., Гависова А. А. Дроспиренон-надежная контрацепция и непротивные эффекты. *РМЖ. Мать и дитя*. 2012. № 20. С. 1-5.
139. Тихановський М. Ф. Плацентарна дисфункція при різноманітних варіантах аномалії плацентації : робота на здобуття кваліфікаційного ступеня магістра : 14.01.01. Суми: СумДУ; Мед. ін-т, 2017. 83 с.
140. Тихомиров А. Комбинированная по составу и востребованности гормональная контрацепция. *РМЖ. Мать и дитя*. 2014. № 22. С. 38-40.
141. Товстановська В. О., Воробей-Виховская В. Н. Системная терапия хронического вульвовагинального кандидоза. *Здоровье женщины*. 2010. № 47. С. 170-172.
142. Уварова Е. В. Обоснование использования комбинированных оральных контрацептивов с метафолином у юных женщин. *Медицинский совет*. 2014. № 9. С. 22-25.
143. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Планування сім'ї» : наказ МОЗ України, НАМН України від 21 січ. 2014 р. № 59. URL: https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014_59_ukpmd.pdf (дата звернення: 10.01. 2017).
144. Чермак І. І., Мартинова Д. А., Калюжна В. М. Особливості перинатального догляду у пацієнток із групи ризику внутрішньоутробного інфікування плода. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2015. № 1. С. 196-198.

145. Чечуга С. Б. Прогнозування та профілактика невиношування вагітності у жінок з гіпергомоцистеїнемією : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук: 14.01.01 / Вінниц. нац. мед. Ун-т ім. М.І. Пирогова. Вінниця, 2009. 32 с.

146. Шатковська А. С., Шиманська О. Г. Гормональна контрацепція у жінок пізнього репродуктивного віку. *Редакционная коллегия*. 2010. № 8. С. 35-40.

147. Шишкова В. Н. Современная оральная контрацепция и риск тромбозов. *Здоровье женщины*. 2013. № 10. С. 71-75.

148. Шмелева В. М., Смирнова О. А., Гуржий А. А., Сливанкова Е. В., Папаян Л. П. Влияние комбинированных гормональных контрацептивов на уровень гомоцистеина плазмы. *Клинико-лабораторный консилиум*. 2007. № 16. С. 26-30.

149. Щербаков А. Ю., Щербаков В. Ю., Новикова Е. А., Тихая И. А., Шаповал Д. Н. Перинатальные осложнения у беременных с эндокринной патологией. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. 2013. № 4. С. 20-22.

150. Юр'єва Л. М. Особливості функціонального стану системи мати-плацента-плід у вагітних із плацентарною дисфункцією. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2018. № 17. С. 24-28.

151. Abramowicz J. S., Sheiner E. Ultrasound of the placenta: a systematic approach. Part II: functional assessment (Doppler). *Placenta*. 2008. № 29. P. 921-929.

152. Afrakhteh M., Moeini A., Taheri M. S., Haghighatkhah H. R. Correlation between placental thickness in the second and third trimester and fetal weight. *Revista brasileira de ginecologia e obstetrician*. 2013. № 35. P. 317-322.

153. Alanjari A., Wright E., Keating S., Ryan G., Kingdom J. Prenatal diagnosis, clinical outcomes, and associated pathology in pregnancies complicated by massive subchorionic thrombohematoma (Breus' mole). *Prenatal diagnosis*. 2013. № 33. P. 973-978.

154. Albu A. R., Anca A. F., Horhoianu V. V., Horhoianu, I. A. Predictive factors for intrauterine growth restriction. *Journal of medicine and life*. 2014. № 7. P. 165-171.
155. Al Riyami N., Walker M. G., Proctor L. K., Yinon Y., Windrim R. C., Kingdom J. C. Utility of head/abdomen circumference ratio in the evaluation of severe early-onset intrauterine growth restriction. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2011. № 33. P. 715-719.
156. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice bulletin no. 134: fetal growth restriction. *Obstetrics and gynecology*. 2013. № 121. P. 1122-1133.
157. Baergen R. N. Villous development. *Manual of Benirschke and Kaufmann's*, 2005. P. 96-106.
158. Bardien N., Whitehead C. L., Tong S., Ugoni A., McDonald S., Walker S. P. Placental insufficiency in fetuses that slow in growth but are born appropriate for gestational age: a prospective longitudinal study. *PLoS One*. 2016. № 11. P. e0142788.
159. Baschat A. A. Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2011. № 37. P. 501-514. URL: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/uog.9008> (дата звернення: 10.01.2018).
160. Baschat A. A., Cosmi E., Bilardo C. M., Wolf H., Berg C., Rigano S. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstetrics & Gynecology*. 2007. № 109. P. 253-261.
161. Baschat A. A., Gembruch U., Harman, C. R. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2001. № 18. P. 571-577. URL: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.0960-7692.2001.00591.x> (дата звернення: 11.10.2019).

162. Baschat A. A., Weiner C. P. Umbilical artery Doppler screening for detection of the small fetus in need of antepartum surveillance. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000. № 182. P. 154-158.
163. Baschat A. A. Fetal growth restriction—from observation to intervention. *Journal of perinatal medicine*. 2010. № 38. P. 239-246.
164. Benirschke K., Burton G. J., Baergen R. N. Macroscopic features of the delivered placenta. In *Pathology of the Human Placenta*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2012. P. 13-15.
165. Berczi I., Nagy E. Prolactin and other lactogenic hormones. In *Pituitary function and immunity*. CRC Press. 2019. P. 161-184.
166. Bhutta Z. A., Rizvi A., Raza F., Hotwani S., Zaidi S., Moazzam Hossain S., Soofi S., Bhutta S. A comparative evaluation of multiple micronutrient and iron-folic acid supplementation during pregnancy in Pakistan: impact on pregnancy outcomes. *Food Nutr Bull*. 2009. № 30. P. 496-505.
167. Birgisson NE, Zhao Q, Secura GM, et al. Positive testing for *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* and the risk of pelvic inflammatory disease in IUD users. *J Womens Health*. 2015. P. 324:354.
168. Birkhäuser M. Progestagen use in oral contraception-basic knowledge. *Therapeutische Umschau. Revue thérapeutique*. 2009. № 66. P. 71-87.
169. Bodnar L. M., Himes K. P., Venkataramanan R., Chen J.-Y. et al. Maternal serum folate species in early pregnancy and risk of preterm birth. *Am J Clin Nutr*. 2010. №4. P. 864–871.
170. Bousser M. G., Crassard I. Cerebral venous thrombosis, pregnancy and oral contraceptives. *Thrombosis research*. 2012. № 130. P. S19-S22.
171. Burton G. J., Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2018. № 218. P. S745-S761.
172. Castellucci M., Kosanke G., Verdenelli F., Huppertz B., Kaufmann P. Villous sprouting: fundamental mechanisms of human placental development. *Human Reproduction Update*. 2000. № 6. P. 485-494.

173. Castellucci M., Schepe M., Scheffen I., Celona A., Kaufmann P. The development of the human placental villous tree. *Anatomy and embryology*. 1990. № 181. P. 117-128.

174. Coady A. M., Bower S. Twining's Textbook of Fetal Abnormalities E-Book. Elsevier Health Sciences, 2014. 617 p.

175. Cohen J., Wauquiez M. J., Janse-Marec J. Doppler analysis of the umbilical artery: why we must prefer the free loop of the cord. *Minerva ginecologica*. 2014. № 66. P. 455-459.

176. Cox P., Marton T. Pathological assessment of intrauterine growth restriction. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2009. № 23. P. 751-764.

177. Cruz-martinez R., Figueras F., Hernandez-Andrade E., Puerto B., Gratacos E. Longitudinal brain perfusion changes in near-term small-for-gestational-age fetuses as measured by spectral Doppler indices or by fractional moving blood volume. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010. № 203. P. 42-44.

178. Delbaere I., Verstraelen H., Goetgeluk S., Martens G., De Backer G., Temmerman M. Pregnancy outcome in primiparae of advanced maternal age. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2007. № 135. P. 41-46.

179. Dhont M. History of oral contraception. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*. 2010. № 15. P. S12-S18.

180. Elder M. G., Burton E. R., Gordon H., Hawkins D. F., Browne J. M. Maternal weight and girth changes in late pregnancy and the diagnosis of placental insufficiency. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1970. № 77. P. 481-491.

181. Enders A. C., Blankenship T. N. Comparative placental structure. *Advanced drug delivery reviews*. 1999. № 38. P. 3-15.

182. Fettweis J. M., Serrano M. G., Brooks J. P., Edwards, D. J., Girerd P. H., Parikh H. I., Xu J. The vaginal microbiome and preterm birth. *Nature medicine*. 2019. № 25. P. 1012-1021.
183. Figueras F., Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2011. № 204. P. 288-300.
184. Figueras F., Savchev S., Triunfo S., Crovetto F., Gratacos E. An integrated model with classification criteria to predict small-for-gestational-age fetuses at risk of adverse perinatal outcome. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2015. № 4. P. 279-285.
185. Figueras F. Unravelling the link among growth restriction, placental disorders, and stillbirth. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2019. № 33. P. 284-285.
186. Fitzgerald B. Infarction. *Pathology of the Placenta*. Springer, Cham, 2019. P. 57-65.
187. Fitzgerald B., Kingdom J., Keating S. Distal villous hypoplasia. *Diagnostic Histopathology*. 2012. № 18. P. 195-200.
188. Gagnon R. Placental insufficiency and its consequences. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2003. № 110. P. 99-107.
189. Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new standards for assessing adverse outcome. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2009. № 23. P. 741-749.
190. Ghosh G. S., Gudmundsson S. Uterine and umbilical artery Doppler are comparable in predicting perinatal outcome of growth restricted fetuses. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2009. № 116. P. 424-430. URL: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1471-0528.2008.02057.x> (дата звернення: 10.12.2018).
191. Gouin K., Murphy K., Shah P. S. Effects of cocaine use during pregnancy on low birthweight and preterm birth: systematic review and

metaanalyses. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2011. № 204. P. 340-351.

192. Griffiths S. K., Campbell J. P. Placental structure, function and drug transfer. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. 2015. № 15. P. 84-89.

193. Higgins L. Assessing and quantifying placental dysfunction in relation to pregnancy outcome in pregnancies complicated by reduced fetal movements: a thesis submitted to the University of Manchester for the degree of PhD in the Faculty of Medical and Human Sciences. 2015. 253 p. URL: <https://www.escholar.manchester.ac.uk/api/datastream?publicationPid=uk-ac-man-scw:262426&datastreamId=FULL-TEXT.PDF> (дата звернення: 20.05.2018).

194. How H. Y., Sibai B. M. Progesterone for the prevention of preterm birth: Indications, when to initiate, efficacy and safety. *Ther Clin Risk Manag*. 2009. № 5. P. 55-64.

195. Jassawalla M. J. Reduced fetal movements: interpretation and action. *Journal of obstetrics and gynaecology of India*. 2011. № 61. P. 141-143.

196. Jones H. N., Powell T. L., Jansson T. Regulation of placental nutrient transport – a review. *Placenta*. 2007. № 28. P. 763-774.

197. Kingdom J. C., Audette M. C., Hobson S. R., Windrim R. C., Morgen E. A placenta clinic approach to the diagnosis and management of fetal growth restriction. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2018. № 218. P. S803-S817.

198. Krishna U., Bhalerao S. Placental insufficiency and fetal growth restriction. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. 2011. № 61. P. 505-511.

199. Kumar P., Magon N. Hormones in pregnancy. *Nigerian medical journal: journal of the Nigeria Medical Association*. 2012. № 53. P. 179-183. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3640235/> (дата звернення: 10.06.2019).

200. Lausman A., McCarthy F. P., Walker M., Kingdom J. Screening, diagnosis, and management of intrauterine growth restriction. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2012. № 34. P. 17-28.

201. Levytska K., Higgins M., Keating S., Melamed N., Walker M., Sebire N. J. Placental pathology in relation to uterine artery Doppler findings in pregnancies with severe intrauterine growth restriction and abnormal umbilical artery Doppler changes. *American journal of perinatology*. 2017. № 34. P. 451-457.

202. Lubkovska O. Comparative aspects of placental dysfunction in women using different methods of contraception in anamnesis. *EUREKA: Health Sciences*. 2020. № 5. P. 34-40.

203. Maguire K., Westhoff C. The state of hormonal contraception today: established and emerging noncontraceptive health benefits. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2011. № 205. P. S4-S8.

204. Mifsud W., Sebire N. J. Placental pathology in early-onset and late-onset fetal growth restriction. *Fetal diagnosis and therapy*. 2014. № 36. P. 117-128.

205. Morris R. K., Say R., Robson S. C., Kleijnen J., Khan K. S. Systematic review and meta-analysis of middle cerebral artery Doppler to predict perinatal wellbeing. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2012. № 165. P. 141-155.

206. Murphy M. M., Fernandez-Ballart J. D. Homocysteine in pregnancy. *Advances in clinical chemistry*. 2011. Vol. 53. P. 105-137.

207. O'Leary C. M., Nassar N., Kurinczuk J. J., Bower C. The effect of maternal alcohol consumption on fetal growth and preterm birth. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2009. № 116. P. 390-400.

208. Paucity V. Distal Villous Hypoplasia, Focal and Diffuse. Placental and Gestational Pathology with Online Resource. Cambridge University Press, 2018. 58 p.

209. Pocius K. D., Bartz D. A. Intrauterine contraception: Management of side effects and complications. UpToDate. Waltham, Massachusetts: UpToDate, 2018.
210. Ringler G. E., Strauss III J. F. In vitro systems for the study of human placental endocrine function. *Endocrine reviews*. 1990. № 11. P. 105-123.
211. Rivera R., Chen-Mok M., McMullen S. Analysis of client characteristics that may affect early discontinuation of the TCu-380A IUD. *Contraception*. 1999. № 60. P. 155-160.
212. Rogers B. L., Sobnosky M. G., Saunders G. F. Transcriptional enhancer within the human placental lactogen and growth hormone multigene cluster. *Nucleic acids research*. 1986. № 14. P. 7647-7659.
213. Rotshenker-Olshinka K., Michaeli J., Srebnik N., Terlezky S., Schreiber L., Farkash R., Granovsky S. G. Recurrent intrauterine growth restriction: characteristic placental histopathological features and association with prenatal vascular Doppler. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2019. № 300. P. 1583-1589.
214. Rott H. Thrombotic risks of oral contraceptives. *Current Opinion in Obstetrics and gynecology*. 2012. № 24. P. 235-240.
215. Savchev S., Figueras F., Sanz-Cortes M., Cruz-Lemini M., Triunfo, S., Botet F., Gratacos E. Evaluation of an optimal gestational age cut-off for the definition of early-and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2014. № 36. P. 99-105.
216. Savitz D. A., Kaufman J. S., Dole N., Siega-Riz A. M., Thorp J. M., Kaczor D. T. Poverty, education, race, and pregnancy outcome. *Ethnicity & disease*. 2004. № 14. P. 322-329.
217. Schei B., Samuelsen S. O., Bakketeig L. S. Does spousal physical abuse affect the outcome of pregnancy? *Scandinavian journal of social medicine*. 1991. № 19. P. 26-31.
218. Sitruk-Ware R. Reprint of pharmacological profile of progestins. *Maturitas*. 2008. № 61. P.151-157.

219. Stephenson T. J. Endocrine system. Underwood's Pathology: A Clinical Approach, 2018. 388 p.

220. Tsai L. Y., Chen Y. L., Tsou K. I., Mu S. C., Taiwan Premature Infant Developmental Collaborative Study Group. The impact of small-for-gestational-age on neonatal outcome among very-low-birth-weight infants. *Pediatrics & Neonatology*. 2015. № 56. P. 101-107.

221. Unterscheider J., Daly S., Geary M. P., Kennelly M. M., McAuliffe F. M., O'Donoghue K., Tully E. C. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2013. № 208. P. 290.e1- e6.

222. Von Beckerath A. K., Kollmann M., Rotky-Fast C., Karpf E., Lang U., Klaritsch P. Perinatal complications and long-term neurodevelopmental outcome of infants with intrauterine growth restriction. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2013. № 208. P. 130. e1-130. e6.

223. Walch K. T., Huber J. C. Progesterone for recurrent miscarriage: truth and deceptions. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2008. № 22. P. 375-389.

224. Warrander L. K., Batra G., Bernatavicius G., Greenwood S. L., Dutton P., Jones R. Maternal perception of reduced fetal movements is associated with altered placental structure and function. *PLoS One*. 2012. № 7. P. e34851-e34851. URL:

<https://pdfs.semanticscholar.org/f3ee/5e2280a4fd4ba4362c6e0fcb6a12f89a6e10.pdf> (дата звернення: 18.08.2019).

225. Yu J., Flatley C., Greer R. M., Kumar S. Birth-weight centiles and the risk of serious adverse neonatal outcomes at term. *Journal of perinatal medicine*. 2018. № 46. P. 1048-1056.

226. Yusuf K. K., Salihu H. M., Wilson R., Mbah A., Sappenfield W., Bruder K., Aliyu M. H. Folic Acid Intake, Fetal Brain Growth, and Maternal Smoking in Pregnancy: A Randomized Controlled Trial. *Current developments in nutrition*. 2019. № 3. P. nzz025.

227. Zhang Q., Wang Y., Xin X., Zhang Y., Liu D., Peng Z. Effect of folic acid supplementation on preterm delivery and small for gestational age births: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive Toxicolog.* 2017. № 67. P. 35-41.

228. Zieman M. Combined Hormonal Contraception. *Contraception for Adolescent and Young Adult Women*. Springer, New York, NY, 2014. P. 45-62.

ДОДАТКИ

Додаток А

Фактори ризику виникнення плацентарної дисфункції

1 ступінь	А. Анамнестичні фактори:	В. Соціальні фактори:
	• передчасні пологи в анамнезі; • пізній гестоз за попередньої вагітності; • мимовільні аборти або завмерлі вагітності (4 і більше).	• куріння (4 сигарети в день і більше протягом всієї вагітності); • багатогодинна робота на комп'ютері; • зловживання алкоголем; • наркоманія.
2 ступінь	С. Екстрагенітальна патологія:	Д. Ускладнення теперішньої вагітності:
	• цукровий діабет середнього та тяжкого ступеня в стадії субкомпенсації та декомпенсації; • геморагічні васкуліти і тромбоцитопатії різної етіології – гломерулонефрит; • хронічна артеріальна гіпертензія; • вроджені та набуті вади серця з серцевою недостатністю; • тяжкі форми анемії • тяжкі гострі та хронічні гепатити та панкреатити; • захворювання легенів з дихальною недостатністю; • ожиріння III-IV ступеня.	• пізній гестоз середнього та тяжкого ступеня; • індукована гормональними препаратами вагітність або екстракорпоральне запліднення; • гострі або хронічні TORCH-інфекції під час вагітності; • бактеріальний вагіноз; • передлежання плаценти; • часті рецидиви загрози переривання вагітності.
	А. Анамнестичні фактори:	В. Соціально-побутові фактори:
	• попереднє народження дітей з гіпотрофією від даного батька; • ситуація, коли вагітна сама народилася з гіпотрофією, або її сестра має дітей з гіпотрофією; • нерегулярний менструальний цикл (доведена ановуляція); • самовільні аборти і завмерлі вагітності (3 і менше); • 4 і більше штучних абортів; • первинне безпліддя; • вторинне безпліддя.	• фізичні перевантаження; • психічне перенапруження; • куріння від 1 до 3 сигарет в день всю вагітність.
	С. Ускладнення теперішньої вагітності:	Д. Екстрагенітальна патологія:
	• легкі форми гестозу; • перенесені після 14 тижнів вагітності ГРВІ з температурою більше 38 °С; • загроза переривання вагітності (1-3 рази під час вагітності); • аномалії розвитку матки; • фіброміома матки.	• вік до 17 років; • гестаційний пієлонефрит; • ВСД за гіпертонічним типом; • легкі і компенсовані форми цукрового діабету, гестаційний цукровий діабет; • анемія легкого ступеня; • гіпоглікемія під час вагітності; • ожиріння I-II ступеня, ендокринне ожиріння.

Продовження дод. А

3 ступінь	А. Анамнестичні фактори:	В. Екстрагенітальна патологія:
	• перенесені в анамнезі запальні захворювання геніталій; • ускладнений перебіг попередньої вагітності; • гіпотрофія у матері при народженні.	• варикозне розширення вен нижніх кінцівок і статевих органів; • черепно-мозкова травма в анамнезі; • захворювання щитоподібної залози; • легкі форми захворювань дихальної та гепатобіліарної систем; • вроджені та набуті вади серця без серцевої недостатності.
	С. Ускладнення теперішньої вагітності: • рубець на матці після попереднього кесаревого розтину; • ранні гестози; • ГРВІ до 14 тижнів вагітності; • грибкові та тріхомонадні кольпіти; • АВО-ізоsensibilізація.	

Джерело: побудовано автором на основі [2; 85]

Додаток Б

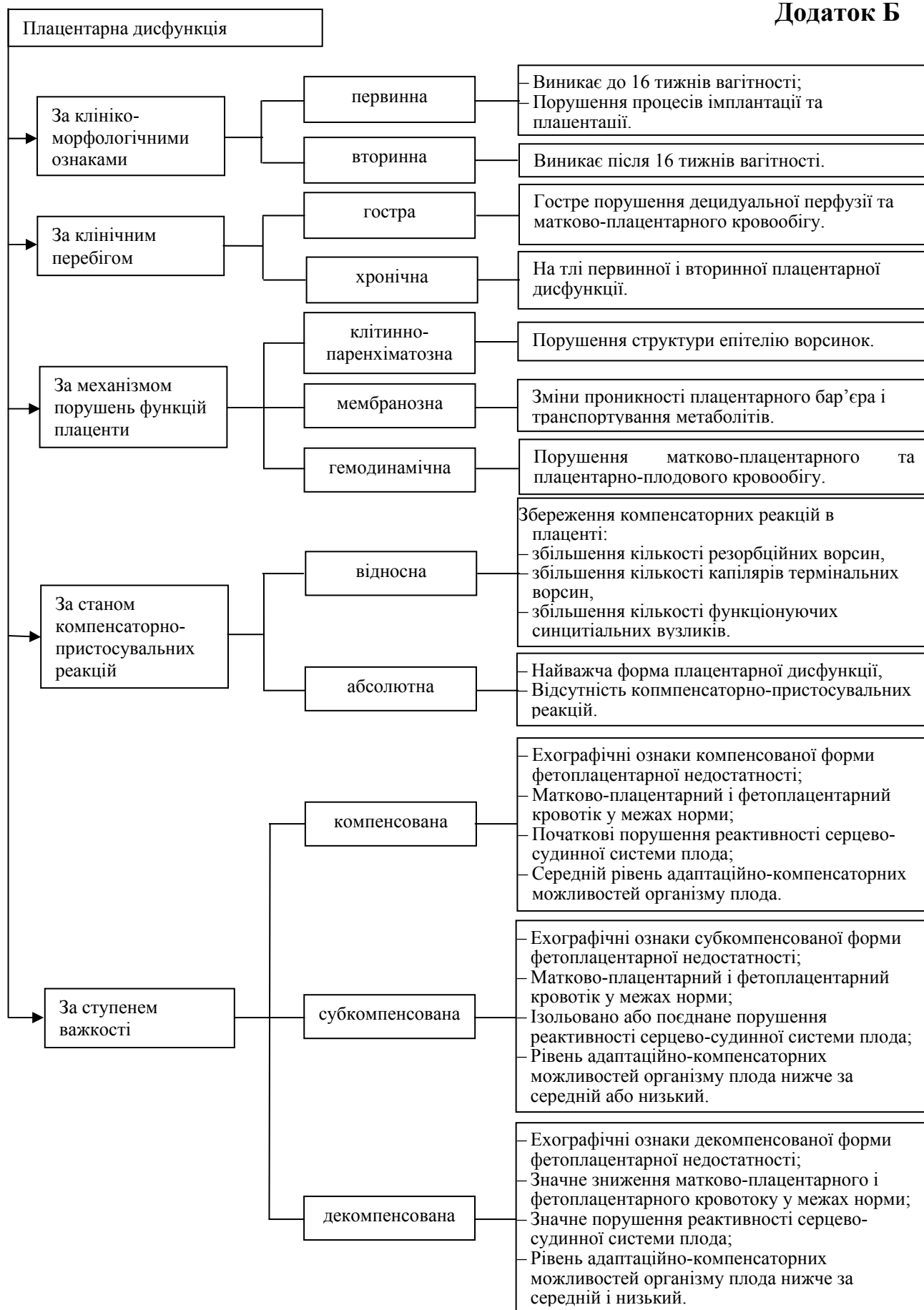


Рис. Класифікація плацентарної дисфункції

Джерело: побудовано автором на основі [2; 8; 44; 53; 85]

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Лубковська О. А. Плацентарна дисфункція у жінок, які використовували різні методи контрацепції. *Здоровье женщины*. 2016. № 3. С. 66-70.
2. Лубковська О. А. Особливості впливу гормональної та внутрішньоматкової контрацепції на репродуктивне здоров'я жінки. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика*. 2017. Вип. 28. Ч. 2. С. 99-106.
3. Лубковська О. А. порушення стану фетоплацентарного комплексу: класифікація, патогенез, діагностика. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика*. 2017. Вип. 28. Ч. 3. С. 25-32.
4. Лубковська О. А. Перинатальні наслідки у жінок, які використовували різні методи контрацепції. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика*. 2018. Вип. 29. Ч. 2. С. 30-34.
5. Лубковська О. А. Стан фетоплацентарного комплексу та перебіг пологів після застосування гормональної контрацепції перед вагітністю. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика*. 2018. Вип. 29. Ч. 3. С. 45-50.
6. Lubkovska O. Comparative aspects of placental dysfunction in women using different methods of contraception in anamnesis. *EUREKA: Health Sciences*. 2020. № 5. P. 34-40.
7. Лубковська О. А. Вплив різних методів контрацепції та перинатальні наслідки. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика* : тези матеріалів наук.-практ. семінару у форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги», 7 черв. 2018 р. Київ-Дніпро-Запоріжжя-Кривий Ріг. 2018. Вип. 29. Ч. 2. С. 174-175.

8. Лубковська О. А. Фетоплацентарні наслідки застосування гормональної контрацепції перед вагітністю. *Репродуктивне здоров'я в Україні: тенденції, досягнення, виклики та пріоритети* : матеріали Пленуму Асоціації ак.-гін. України та наук.-практ. конф. з міжн. участю, 21-22 верес. 2018 р. Київ, 2018. С. 21-22.