

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

РУБАН ЯНА АНАТОЛІЇВНА



УДК 618.3/5-08-06:618.36-008.6-037-02:618.177-089.888.11

**ПЛАЦЕНТАРНА ДИСФУНКЦІЯ ПІСЛЯ ДОПОМІЖНИХ
РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ: ПРОГНОЗУВАННЯ, ТАКТИКА
ВЕДЕННЯ ВАГІТНОСТІ І РОЗРОДЖЕННЯ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ – 2021

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України

Науковий консультант

член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор **Вдовиченко Юрій Петрович**, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України, професор кафедри акушерства, гінекології та перинатології

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Бойко Володимир Іванович**, Медичний інститут Сумського державного університету МОН України;

доктор медичних наук, професор **Товстановська Валентина Олександрівна**, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, професор кафедри акушерства та гінекології № 1;

доктор медичних наук, професор **Заболотнов Віталій Олександрович**, Житомирський медичний інститут Житомирської обласної ради, завідувач кафедри «Сестринська справа».

Захист відбудеться «12» травня 2021 року о 12⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.02 при Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

Автореферат розісланий «09» квітня 2021 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради Д 26.613.02,
доктор медичних наук професор



О.А.Галушко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. Частота безплідного шлюбу за даними вітчизняних і зарубіжних дослідників складає від 10 до 20% (Камінський В.В. та співавт., 2018; Aboulmakarim S. et al., 2018). Не дивлячись на значне число методів консервативного і оперативного лікування безпліддя, методи допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) є найбільш ефективними (Суслікова Л.В., 2018; Берестовий О.О., 2019; Aoki S. et al., 2018). В той же час, не дивлячись на всі досягнення ДРТ, частота розвитку вагітності все ще залишається порівняно низькою і складає 25-30% на цикл лікування, причому за останніх 10 років цей показник значно не змінився (Парашук Ю.С. та співавт., 2014; Юзько О.М., 2018; Berntsen S. et al., 2019).

Вагітності, що настали в результаті ДРТ, мають вищий ризик невиношування, багатоводдя, формування вад розвитку плода, підвищений інфекційний індекс (Жабченко І.А. та співавт., 2018; Жук С.І., 2019; Bosdou J.K. et al., 2020) і, що вкрай важливе, формування плацентарної дисфункції (ПД), яка впливає на перинатальне благополуччя, а переходячи в дистрес плода підвищує ризик перинатальної патології (Назаренко Л.Г. та співавт., 2018; Burton G.J. et al., 2018). Це пов'язано не лише з вихідним високим рівнем екстрагенітальної патології в цій групі пацієнток, але й з порушеннями генеративної функції, велику частку якої займає вихідна генітальна патологія (Камінський В.В. та співавт., 2016; Chen L. et al., 2018).

На сьогоднішні проблема ПД є однією з основних в акушерстві і перинатології, оскільки в більшості випадків може призводити до затримки розвитку плода (ЗРП), дистресу плода, його антенатальної загибелі тощо (Шуňко Є.Є. та співавт., 2018; Бекетова Г.В. та співавт., 2018; Zore T. et al., 2017). Не дивлячись на значне число наукових досліджень в даному напрямі не можна вважати всі проблеми повністю вирішеними, особливо в плані прогнозування ПД, а також тактики ведення вагітності і розродження цих пацієнток.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Виконана науково-дослідна робота є фрагментом наукових робіт Українського державного інституту репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика «Відновлення репродуктивної функції безплідних пар шляхом розробки та впровадження сучасних алгоритмів в діагностиці та лікуванні жіночого та чоловічого безпліддя», № державної реєстрації 0114U002226, термін виконання 2014-2016 рр. та «Актуальні аспекти охорони репродуктивного здоров'я жінок, прегравідарної підготовки та пренатальної діагностики в сучасних умовах», № державної реєстрації 0117U006095, термін виконання 2017-2020 рр.

Мета дослідження. Зниження частоти перинатальної патології у жінок після ДРТ на підставі встановлення нових аспектів патогенезу плацентарної дисфункції, удосконалення та впровадження алгоритму прогностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Завдання дослідження

1. Вивчити роль стану ендометрія у жінок із ДРТ у подальшому розвитку плацентарної дисфункції та перинатальної патології.
2. Встановити провідні фактори ризику розвитку плацентарної дисфункції у жінок після ДРТ.

3. З'ясувати клініко-ехографічні та морфологічні особливості плацентарної дисфункції у жінок після ДРТ.

4. Визначити наявність зв'язку між клінічним перебігом вагітності при плацентарній дисфункції після ДРТ з морфо-функціональними особливостями плаценти.

5. Дослідити патогенетичну єдність клінічного перебігу вагітності, змін параметрів гормонального профілю, гемостазу і ехографічних даних при плацентарній дисфункції після ДРТ.

6. Вивчити перинатальні наслідки у жінок з плацентарною дисфункцією після ДРТ.

7. Встановити найбільш інформативні клініко-лабораторні та ехографічні показники для прогнозування плацентарної дисфункції після ДРТ.

8. Розробити алгоритм прогностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок на прегравідарному етапі та під час вагітності для поліпшення перинатальних наслідків.

9. Оцінити клінічну ефективність удосконаленого алгоритму прогностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок з плацентарною дисфункцією після ДРТ.

Об'єкт дослідження: перинатальна патологія.

Предмет дослідження: акушерські та перинатальні результати вагітностей і пологів у жінок після ДРТ.

Методи дослідження: клінічні, інструментальні, гормональні, гемостазіологічні, функціональні, мікробіологічні, морфологічні та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. В результаті проведеного наукового дослідження доповнено патогенетичну концепцію формування плацентарної дисфункції у жінок після ДРТ, а також виділено провідні фактори ризику її розвитку.

Встановлено патогенетичну єдність вихідного стану ендометрія, клінічного перебігу вагітності, змін параметрів гормонального профілю, гемостазу і ехографічних даних при плацентарній дисфункції у жінок після ДРТ.

Визначено прогностичні критерії плацентарної дисфункції у жінок після ДРТ за результатами клініко-лабораторних та ехографічних параметрів, між якими виявлено сильні кореляційні зв'язки (об'єм хоріону, показники судинного опору в маткових артеріях, наявність субхоріальної гематоми і локального гіпертонусу міометрію, рівень естрадіолу, кількість тромбоцитів і клінічні прояви загрози викидня з больовим і геморагічним синдромом).

Встановлено особливості плацентарної дисфункції у жінок після ДРТ і оцінено значущість раннього початку, високої частоти поєднання з ранньою ЗРП, підвищений рівень передчасного дозрівання плаценти на фоні порушень матково-плацентарного кровоплину.

Доведено формування ПД у жінок після ДРТ з розвитком інтраплацентарного шунтування крові (варикоз судинної мережі хоріальної пластинки плацентарного диска), наявності «поєднаних» аномалій розвитку посліду, які супроводжуються обмеженням морфо-функціональної лабільності і відсутністю адекватних компенсаторно-приспосувальних реакцій, що клінічно виражається в декомпенсації.

Науково обґрунтовано використання удосконаленого алгоритму лікувально-профілактичних та прогностичних заходів у жінок із плацентарною дисфункцією після ДРТ та доведена його ефективність для зниження перинатальної захворюваності і смертності.

Практичне значення одержаних результатів. Практичну значимість мають результати досліджень, які визначають фактори ризику розвитку ПД у жінок після ДРТ, прогностично значимі щодо формування ПД і дозволили обґрунтувати алгоритм ведення вагітних з ДРТ для профілактики ПД.

Запропоновані в практику прогностичні критерії формування ПД у жінок після ДРТ, удосконалено і впроваджено алгоритм діагностичних, лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на поліпшення перинатальних результатів розродження у жінок після ДРТ на основі прегравідарної підготовки та ведення вагітності і пологів.

Впровадження результатів дослідження. Результати дослідження використовуються в практичній роботі акушерського відділення клініки «Ісіда-IVF» м. Київ; клінічного пологового будинку м. Києва № 6, у навчальному процесі на кафедрах акушерства та гінекології Українського державного інституту репродуктології Національного університету охорони здоров'я України та Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійним завершеним науковим дослідженням, всі розділи якого написані особисто автором. Дисертантом самостійно визначено основний напрямок, мету і завдання дослідження; складено план науково-дослідної роботи та розроблені її основні теоретичні і практичні положення. Автором самостійно проаналізовано наукову літературу та патентну інформацію з проблеми плацентарної дисфункції після ДРТ.

Розроблено спеціальні програми спостережень, до яких відноситься карта з детальним визначенням основних клінічних особливостей перебігу вагітності, пологів і стану новонароджених. Проведено аналіз отриманих результатів, їх статистична обробка, відбір ознак для прогностичних моделей.

Вперше розроблена методологія прогнозування плацентарної дисфункції у жінок після ДРТ. Самостійно обґрунтовані висновки та практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження в медичну практику та відображено в опублікованих наукових працях.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи доповідалися та обговорювалися на науково-практичному симпозіумі з міжнародною участю «Актуальные вопросы здоровья матери, плода и новорожденного» (16-17.05.2013, м. Вінниця), науково-практичних семінарах з міжнародною участю «Здоров'я матері, плода та новонародженого в Україні» (20.03.2014, Львів; 12.11.2014, Київ; 14.05.2015, Київ; 21.10.2015, Київ) та «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (20.04.2016, Київ; 20.10.2016, Київ; 25.05.2017, Київ; 14.09.2017, Київ; 20.10.2017, Київ; 20.03.2018, Київ-Тернопіль-Хмельницький; 07.06.2018, Київ-Дніпро-Запоріжжя-Кривий Ріг).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 36 робіт, з яких – 23 статті у наукових провідних фахових журналах та збірниках, 1 – у виданні, що входить до міжнародних наукометричних баз Scopus, 12 тез на науково-практичних конференціях, симпозиумах та семінарах за фахом.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 306 сторінках комп'ютерного тексту (з яких основний зміст розташований на 246 сторінках), складається з анотації, вступу, розділів аналізу сучасного стану проблеми плацентарної дисфункції після застосування допоміжних репродуктивних технологій та матеріалу і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків та практичних рекомендацій. Список використаних джерел включає 402 найменування, з яких 80 – кирилицею і 322 – латиною (займає 52 сторінки). Робота ілюстрована 64 таблицями та 2 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт, методи та методологія досліджень. Відповідно до поставленої мети і завдань дослідження проведено поетапно. I етап передбачав визначення можливостей прогнозування плацентарної дисфункції, II етап – профілактику перинатальної патології і III етап був скерований на з'ясування патогенетичних механізмів розвитку ПД у жінок після ДРТ.

На I етапі проведено суцільне когортне контрольоване дослідження, в результаті якого сформовано дві групи: група 1 і контрольна.

Групу 1 склали 190 пацієнток з одноплідною вагітністю, що настала в результаті застосування різних методів ДРТ. Ці жінки спостерігалися і були розроджені в клініці «Ісіда-IVF» м. Київ у період 2014-2016 рр., Всі жінки, крім стандартного обстеження, передбаченого протоколом спостереження категорії вагітних групи високого ризику, пройшли поглиблене обстеження з 6-8 по 16-17 тижнів залежно від терміну первинного звернення. Під час обстеження жінкам виконували розширене ультразвукове дослідження з розрахунком об'єму хоріону і визначенням показників резистентності кровотоку в маткових артеріях, проводили дослідження гормонального статусу за рівнем есенціальних гормонів вагітності (хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ), естрадіол, прогестерон) і коагулограми.

У 11-13 тижнів проводився «квадротест» (визначення β -ХГЛ, альфа-фето-протеїну (α -ФП), плацентарного фактору зростання (PLGF – Placental Growth Factor), білку, асоційованого з вагітністю – плазменого протеїну-A (PAPP-A) з метою розрахунку індивідуального ризику хромосомної патології плода (Davies M.J. et al., 2017) і визначення групи ризику розвитку ПД, ЗРП, і прееклампсії (Eichelberger K.Y., 2019).

Контрольну групу склали 30 пацієнток, які знаходилися під безпосереднім спостереженням з ранніх термінів вагітності з одноплідною вагітністю, що спонтанно настала. Ці пацієнтки також отримали поглиблене обстеження за єдиним стандартом, що і пацієнтки групи 1.

Критерієм включення в групу 1 була наявність одноплідної вагітності, що настала в результаті застосування різних методів ДРТ. Критерієм включення в конт-

рольну групу була наявність одноплідної вагітності, що спонтанно настала і відсутність у пацієнтки вагомих репродуктивних і соматичних захворювань.

Критерієм виключення з обох груп було багатопліддя.

В групі 1 ретроспективно виділена підгрупа пацієнток, перебіг вагітності яких ускладнився ПД, яка була підтверджена після пологів; дані пацієнтки об'єднані в підгрупу 1.1 – 60 жінок (31,6%). Решта пацієнток групи 1 об'єднана в підгрупу 1.2 «без ПД» – 130 жінок (68,4%).

На основі виявлених для конкретного терміну найбільш інформативних, чутливих і специфічних параметрів, що свідчать про можливе формування ПД в майбутньому, розроблено комплекс правил прогнозування ПД для кожного тижня одноплідної вагітності після ДРТ. Дизайн дослідження на I етапі представлений на рис. 1.



Рис. 1. Дизайн дослідження на I етапі.

II етап досліджень проводився в період з 2017 по 2018 рр.

У клініці «Ісіда-IVF» проведено комплексне обстеження 150 вагітних та їх новонароджених. Обстежені контингенти і об'єм вибірки представлені в таблиці 1.

Напрями дослідження та їх об'єм

Обстежені контингенти	Жінки після ДРТ	Контрольна група
Проспективне когортне дослідження	100	30
Проспективне рандомізоване дослідження (група 2):	100	30
- підгрупа 2.1 (удосконалений алгоритм)	50	
- підгрупа 2.2 (загальноприйнятий алгоритм)	50	
Новонароджені від матерів після ДРТ:	100	30
- від матерів підгрупи 2.1	50	
- від матерів підгрупи 2.2	50	

Для вирішення поставлених завдань дослідження на II етапі проводили в двох напрямках. В рамках першого напрямку проводили проспективне когортне дослідження, що включало 150 вагітних, з яких 100 жінок з вагітністю після ДРТ і 30 здорових жінок, з вагітністю, що настала самостійно (контрольна-2 група).

У рамках II етапу проводили проспективну рандомізацію, в результаті якої 100 пацієнток (група 2), розподілили на дві підгрупи за принципом ведення вагітності і пологів:

- підгрупа 2.1 – 50 вагітних після ДРТ, в яких використовували вдосконалений нами алгоритм;
- підгрупа 2.2 – 50 вагітних після ДРТ, яких було проведено по загальноприйнятому алгоритму.

Для обґрунтування патогенезу ПД проведено III етап дослідження, на якому обстежено 30 жінок з невдалими спробами ДРТ (3 група). Критерієм виключення для даної підгрупи був чоловічий чинник безпліддя. На етапі прегравідарної підготовки у пацієнток визначався вихідний рівень оваріального резерву (ОР), маркер ПД трансформуючий чинник зростання (TGF- α), паралельно досліджений ендометрій і визначена сила рецептивності і локальний імунітет (Задорожна Т.Д., 2014; Назаренко Г.И., 2017).

У групу 4 увійшли також 30 жінок із невдалими спробами ДРТ, в яких був використаний загальноприйнятий алгоритм лікувально-профілактичних заходів.

Критерієм включення в дослідження була вагітність, що настала після ДРТ. Критерієм виключення з дослідження було використання донорського матеріалу в програмі ДРТ. Жінки були порівняні за віком, національністю, кількістю вагітностей, пологів, абортів, викиднів, антропометричними даними.

Контрольну групу використовували з I етапу досліджень.

Удосконалений алгоритм ведення пацієнток підгрупи 2.1 включав наступні моменти:

- використання розробленого алгоритму для прогнозування плацентарної дисфункції;

- гормональна терапія (естрогени, гестагени залежно від виду ДРТ), призначення антиагрегантів, яке розпочато до 16 тиж., терапія антикоагулянтами;
- комплексна оцінка стану плода в II-III триместрах вагітності за допомогою ультразвукового дослідження з доплерометрією кожні 7-14 днів, on-line калькулятора і автоматичним аналізом даних КТГ, з оцінкою інтервалу STV;
- вибір оптимального методу і терміну розродження, залежно від стану плода;
- використання родинно-орієнтованих технологій.

Загальноклінічні методи дослідження проведено згідно рекомендацій з урахуванням сучасних вимог МОН України до проведення наукових досліджень для виконання дисертаційних робіт (Мінцер О.П., 2018).

Усі лабораторні методи дослідження проведено в лабораторії ТОВ «ІСІДА-IVF» при безпосередній участі автора.

Ехографічні дослідження здійснювали за допомогою ультразвукового сканера Voluson E8 (GE Healthcare, США), з використанням абдомінального конвексного датчика частотою 3,5-5,0 МГц, вагінального датчика частотою 4,0-9,0 МГц і кольорового доплерометричного картування з рівнем частотного фільтру 100 МГц.

Проводили оцінку анатомії і визначення УЗ-маркерів хромосомної патології у плода (збільшення товщини комірцевого простору, відсутність носових кісток, реверсний кровотік у венозній протоці, регургітація на тристулковому клапані) в I триместрі вагітності. А також визначення анатомічної будови, фетометрію і розрахунок ваги плода за формулою Hadlok et al. (Бабкіна Т.М. та співавт., 2018) в II і III триместрах вагітності. Визначали ступінь зрілості плаценти за Grannum, товщину плаценти і амніотичний індекс оцінювали за допомогою таблиць (Бабкіна Т.М. та співавт., 2018).

Крім стандартного протоколу акушерського дослідження в роботі використовували методику ультразвукового визначення площі і об'єму порожнини матки і хоріону (плаценти) в терміни до 16-17 тижнів гестації. Об'єм хоріону визначали з використанням формули:

$$V = 7C/6 \times ABC \text{ (см}^3\text{)},$$

де А, В, С – максимальні довжина, ширина і передньо-задній розмір.

Для визначення груп ризику хромосомної патології у плода, а також розвитку ПД і прееклампсії за міжнародними рекомендаціями FMF (Фонду медицини плода) в I триместрі вагітності, а саме в 11-13 тижнів, проводили комбінований пренатальний скринінг з визначенням в сироватці крові матері чотирьох маркерів – β -ХГЛ, α -ФП, PIGF, PAPP-A та ультразвуковим дослідженням для оцінки анатомії плода, пошуку ультразвукових маркерів хромосомної патології, доплерометрії. З подальшим розрахунком індивідуального ризику перерахованих патологічних станів за допомогою програми Life Cycle (Perkin Elmer, Delfia).

Для оцінки гормонального профілю в сироватці крові проводили визначення рівня гормонів вагітності: естрадіолу (Е2), прогестерону (П), ХГЛ. Дослідження проводили методом твердофазного імуноферментного аналізу за загальноприйнятими методиками (Назаренко Г.И., 2017).

Допплерометричне дослідження проводилось з використанням практичних настанов ISUOG. Для оцінки стану матково-плацентарного кровотоку (МПК) визначались індекси судинного опору в маткових артеріях в I, II, III триместрах вагітності, для плодово-плацентарного кровотоку (ППК) - показники судинного опору, в першу чергу пульсаційний індекс (PI) в артерії пуповини і середньомозковій артерії, церебро-плацентарне співвідношення. Ступінь гемодинамічних порушень і вірогідність ацидозу у плода оцінювали за показниками кровотоку у венозній протоці (нульовий або реверсний), перешийку аорти (підвищення резистентності), вені пуповини (наявність пульсації).

Для оцінки результатів доплерометрії та динаміки росту плода використовували on-line калькулятор www.fetalmedicine.com.

Кардіотокографію (КТГ) проводили за допомогою кардіотокографічного багатофункціонального монітора Fetal Monitor L8 TFT (HEACO, UK), згідно загальноприйнятим рекомендаціям за Фішером та SONICAID FM800 (Huntleigh Healthcare Ltd Encore, UK) з автоматичним аналізом параметрів КТГ і визначенням показника короткочасної варіабельності серцевого ритму плода (STV), з дотриманням критеріїв Доуз-Редмана (Маркін Л.Б. 2017; Жабченко І.А. та співавт., 2018).

Для визначення мікробіологічних особливостей та оцінки в крові антитіл TORCH-комплексу класів IgM, IgA та IgG та їх авідності використовували серологічний метод діагностики (Назаренко Г.И., 2017).

В рамках III етапу досліджень виконували визначення рівня ОР, маркеру ПД TGF- α , паралельно був досліджений ендометрій та оцінена сила рецептивності й локальний імунітет (Задорожна Т.Д., 2014).

Для оцінки ОР на 3-й день циклу визначались інгібін-В і антимюлерів гормон (АМГ), які надають інформацію про якісний стан фолікулярного апарату в яєчниках.

Для доказу ролі TGF- α , як маркера ПД і діагностичного критерію акушерських проблем при ДРТ проведена оцінка рівня TGF- α в сироватці крові досліджуваних жінок. (Юзько О.М., 2018; Берестовий О.О., 2019).

Проводили гістологічне і імуногістохімічне дослідження біоптатів ендометрія, які отримували шляхом біопсії під контролем гістероскопії на 15-17 день менструального циклу. Для інтерпретації результатів експресії прогестеронових і естрогенових рецепторів використовувалася 8-бальна система класифікації.

Окрім експресії стероїдних рецепторів оцінювали локальний імунітет ендометрія, найбільш доступними для дослідження були кластери диференціації антигенів CD 16+; CD20+; CD56+; що відповідають за фагоцитоз, продукцію цитокінів, клітинну цитотоксичність; антигени тканинної сумісності (human leucocyte antigens – HLA) найбільш важливого II класу (сублокус DR) і маркер швидкої проліферації Ki-67. При підвищенні даних показників ми можемо судити про активність запального процесу в ендометрії. Значні відхилення від референсних показників виявлено в середньо-експресивному профілі, був відмічений високий рівень CD16+ і 56+; HLA-DR (Назаренко Г.И., 2017)

У роботі використовували набір тестів, що відображають стан основних компонентів системи гемостазу: тромбоцитарно-судинного, коагуляційного, природних анти-

коагулянтів і фібринолізу за загальноприйнятими методиками (Назаренко Г.И., 2017): підрахунок кількості тромбоцитів в крові; визначення фібриногену, тромбінового часу, вільного гепарину, активованого парціального тромбопластинового часу (АПТЧ) і протромбінового часу.

Морфологічні дослідження послідового матеріалу здійснювали згідно загальноприйнятим рекомендаціям, розробленим в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (Задорожна Т.Д., 2014), вони і включали наступні моменти: проводили підрахунок і аналіз плацентарно-плодового коефіцієнта (ППК) та підрахунок коефіцієнта розподілу врахованих ознак (КРВО).

Обчислення і статистичну обробку результатів виконано за допомогою стандартного програмного пакету (Мінцер О.П., 2018). Результати дослідження запропоновано у вигляді даних підсумкової статистики: $M \pm m$, де M – середнє арифметичне, m – стандартна помилка середнього значення. Достовірність відмінностей між порівнюваними групами визначали по парному t -критерію Стьюдента, критерію χ -квадрат для бінарних ознак, відмінності вважалися достовірними при рівні значущості $p < 0,05$. Кореляційний аналіз використовували для визначення наявності взаємозв'язку між двома ознаками в групі, а також для визначення сили зв'язків між ознаками в підгрупах, тобто здійснювали міжгруповий кореляційний аналіз.

Всі статистичні методи дослідження проводили згідно загальноприйнятих рекомендацій професора О.П. Мінцера (2018), якому автор висловлює глибоку вдячність.

Результати досліджень та їх обговорення

I етап досліджень

Згідно отриманих результатів на I етапі досліджень середній вік пацієнток підгрупи 1.1 ($33,1 \pm 1,3$ року) достовірно не відрізнявся від середнього віку пацієнток першої ($33,2 \pm 1,1$ року) і контрольної груп ($32,3 \pm 3,2$ року; $p > 0,05$).

Серед провідних особливостей репродуктивного анамнезу слід вказати, що первинне безпліддя зустрічалось в 43,1% випадків, вторинне – у 56,9% пацієнток групи 1. Відносна кількість жінок, які повторно народжують, достовірно нижче у групі 1 ($43,1 \pm 0,4\%$) в порівнянні з контрольною групою ($32,3 \pm 3,5\%$; $p < 0,05$).

Питання чинників ризику безпліддя широко обговорюються у сучасній літературі (Берестовий О.О., 2019; Aboulmakarim S. et al., 2018). Згідно отриманих результатів серед жінок групи 1 провідним чинником безпліддя був трубно-перитонеальний, частота його достовірно не відрізнялась в підгрупах 1.1 та 1.2 ($39,7$ - $42,1\%$; $p > 0,05$), частота ендокринного безпліддя була нижчою і не визначалась в підгрупі 1.1 ($5,9 \pm 0,5\%$); в підгрупі 1.1 частіше реєструвалось чоловіче безпліддя ($26,3 \pm 2,4\%$) і дещо рідше – неуточненого генезу ($10,5 \pm 1,3\%$; $p > 0,05$).

Розподіл пацієнток за чинниками безпліддя відповідав середньопопуляційному (Парашук Ю.С. та співавт., 2014; Юзько О.М., 2018; Aoki S. et al., 2018).

Була порівняна кількість спроб ДРТ в анамнезі у пацієнток обох підгруп групи 1. В результаті першої спроби вагітність настала у 42,1% жінок підгрупи 1.1 і у 56,0% жінок підгрупи 1.2 ($p > 0,05$), в решті випадків в анамнезі були одна і більше невдалих спроб ДРТ (максимально – 16). У переважній більшості випадків застосована технологія ЕКЗ (в 100% пацієнток підгрупи 1.1 і 96,4% підгруп 1.2. За

показаннями, що пов'язані з кількістю і характеристиками отриманих сперматозоїдів та ооцитів, вона була доповнена технологією ІКСІ у 20,0% випадків у пацієнток підгрупи 1.1 і у 13,5% підгруп 1.2 ($p>0,05$). У 3,6% випадків у пацієнток підгрупи 1.2 була виконана штучна інсемінація.

Відповідно до регламентованого підходу (Жабченко І.А. та співавт., 2018; Berntsen S. et al., 2019) до ведення вагітних після ДРТ гормональну підтримку препаратами ряду гестагенів проводили всім пацієнткам. Тривалість прийому гормонів варіювала від 12 тижнів (4,3% пацієнток підгрупи 1.2) до 20 тижнів (68,4% вагітних підгрупи 1.1 і 58,2% підгруп 1.2, $p>0,05$).

За даними сучасної літератури (Макаренко М.В. та співавт., 2016; Bosdou J.K. et al., 2020) важливе значення має супутня соматична захворюваність. В структурі захворювань серцево-судинної системи групи 1 переважала артеріальна гіпертензія – $8,8\pm0,3\%$ випадків. У жінок контрольної групи даної патології не виявлено. Артеріальна гіпертензія частіше зустрічалась у жінок підгрупи 1.1 – $20,0\pm2,0\%$ ($p<0,05$), ніж у підгрупи 1.2 – $7,1\pm0,4\%$.

Частота ендокринної патології в групі 1 становила $24,4\pm2,4\%$ і була достовірно вище, ніж в контрольній групі – $6,7\pm0,7\%$, в обох підгрупах групи 1 – вище, ніж у контрольній групі ($p<0,05$, $p<0,01$). Гіпотиреоз був виявлений у $9,4\pm0,4\%$ випадків в групі 1 ($p<0,05$) проти $6,7\pm0,7\%$ контрольної групи, при цьому частота була вища в підгрупі 1.1 – $25,0\pm2,5\%$ ($p<0,01$) ніж у групі 1.2 $7,1\pm0,4\%$. Питома вага надлишкової ваги в структурі ендокринної патології в групі 1 склала $6,3\pm0,3\%$, в контрольній групі випадків не зареєстровано. Частота даної патології була вища в підгрупі 1.1 – $15,0\pm1,5\%$ ($p<0,01$) в порівнянні з групою 1.2 – $2,1\pm0,3\%$. Питома вага хронічного пієлонефриту в групі 1 склала $18,8\pm0,4\%$ і в групі 1.1 була вищою – $30,0\pm3,0$ ($p<0,01$) в порівнянні з групою 1.2 – $17,0\pm1,4\%$.

Таким чином, соматична патологія частіше зустрічалась в групі 1 в порівнянні з контрольною, це може пояснювати її вклад у формування як статусу безпліддя, так і подальших ускладнень вагітності. Збільшення частоти артеріальної гіпертензії та ендокринної патології, хронічного пієлонефриту в підгрупі 1.1 свідчать про високий ступінь соматичного навантаження, що підтверджує концепцію сучасних уявлень про їх патогенетичну роль у формуванні ПД (Вигівська Л.М. та співавт., 2020; Burton G.J. et al., 2018).

Отже, результати проведених досліджень свідчать, що групи та підгрупи пацієнток були підібрані у відповідності з метою та завданнями нашого наукового дослідження.

Клінічний перебіг вагітності після ДРТ є предметом численних наукових досліджень (Жук С.І., 2017; Жабченко І.А. та співавт., 2018; Chen L. et al., 2018). За отриманими даними, перебіг ранніх термінів вагітності ускладнювався загрозою викидня в групі 1 достовірно частіше, ніж в контрольній ($p<0,01$). В більшості випадків мали місце кров'яністі виділення ($45,0\%$), які були відсутні в контрольній групі ($p<0,01$). Перебіг I триместру вагітності ускладнився загрозою переривання у всіх пацієнток (100%) підгрупи 1.1, що достовірно частіше в порівнянні з підгрупою 1.2 – $60,3\%$, ($p<0,01$) і контрольною групою – $20,0\%$, ($p<0,01$). Частота загрози

переривання, з проявами тільки больового синдрому, у пацієнток підгрупи 1.1 була достовірно вище, ніж у пацієнток підгрупи 1.2 і контрольної групи ($p < 0,01$).

У II триместрі частота загрози переривання вагітності в групі 1 залишалася високою, при цьому достовірні відмінності були отримані в 1 ($56,3 \pm 5,4\%$) і контрольній групах ($12,0 \pm 1,2\%$; $p < 0,01$); в підгрупі 1.1 ($80,0 \pm 8,0\%$) в порівнянні з підгрупою 1.2 ($52,9 \pm 5,2\%$; $p < 0,05$) і контрольною групою і в підгрупі 1.2 в порівнянні з контрольною групою ($p < 0,01$).

Враховуючи високий ступінь акушерського і перинатального ризику вагітності, що настала в результаті застосування ДРТ, пацієнтки проходили медико-генетичне консультування, біохімічний скринінг і розширене ультразвукове дослідження (Бабкіна Т.М. та співавт., 2018; Coticchio G., 2016), з подальшим розрахунком індивідуального ризику хромосомної патології у плода і визначенням ризику ПД, ПЕ і ЗРП. Жінкам групи високого індивідуального ризику ХП ($6,5\%$) групи 1 проводився амніоцентез з метою визначення каріотипу плода. Аномалій хромосомного набору не встановлено. За даними скринінгових ультразвукових досліджень в різні терміни вагітності ВВР плода не виявлено. У 3 ($5,0\%$) випадках у пацієнток підгрупи 1.1 при ультразвуковому дослідженні була виявлена аномалія розвитку – єдина артерія пуповини. Наявність даної ВВР є вагомим чинником формування ЗРП. Маса народжених дітей склала 2300-2400 г в терміні 38-39 тижнів.

За даними клінічного перебігу III триместру, прееклампсія без тяжких ознак достовірно частіше зустрічалась в групі 1 в порівнянні з контрольною ($76,8 \pm 7,4$ та $26,7 \pm 2,7\%$, $p < 0,01$). Прееклампсія з тяжкими ознаками виявлена в 5 випадках, у 4 ($80,0\%$) з яких – в підгрупі 1.1. У всіх випадках наявність прееклампсії з важкими ознаками була показанням до розродження.

Передчасне дозрівання плаценти достовірно частіше виявлено в групі 1 в порівнянні з контрольною групою ($41,7 \pm 4,4\%$ та $20,0 \pm 2,0\%$ $p < 0,01$), у підгрупі 1.2 в порівнянні з підгрупою 1.1 ($38,6 \pm 3,5\%$ та $65,0 \pm 6,5\%$ $p < 0,05$) і контрольною групою ($p < 0,01$), а в підгрупі 1.2 – достовірно частіше, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$).

Маловоддя виявлялося значно частіше в групі 1, ніж в контрольній ($13,3 \pm 1,3\%$; $p < 0,05$), при цьому майже в половині випадків супроводжувало ЗРП (у підгрупі 1.1 отримані достовірні відмінності в порівнянні з підгрупою 1.2 ($45,0 \pm 4,5$ та $8,3 \pm 0,8\%$; $p < 0,01$) і контрольною групою ($p < 0,05$).

Порушення матково-плацентарного кровотоку I, II, III ступеня спостерігали в групі 1 лише в підгрупі із ЗРП, при цьому частота його виявлення достовірно відрізнялася від підгрупи 1.2 і контрольної групи ($100,0 \pm 1,0\%$ $p < 0,05$).

Отже, провідними факторами ризику розвитку ПД у жінок після ДРТ є:

- значна частота фонової генітальної патології запального та дизгормонального генезу;
- високий рівень супутньої соматичної захворюваності, в першу чергу серцево-судинної (артеріальна гіпертензія) і ендокринної системи (тиреоїдна дисфункція, ожиріння);
- невдалі спроби (понад трьох) ДРТ;

- нераціональне використання полігормональної терапії у I триместрі вагітності (гіперестрогенія і гіперпрогестеронемія);
- наявність субкомпенсованої гіперкоагуляції у I триместрі вагітності (підвищення згортаючого потенціалу на фоні укорочення показників, що характеризують внутрішню та зовнішню коагуляційні ланки гемостазу).

Терміновими пологами закінчилися 84,2% вагітностей, передчасними пологами – 10,0% в групі 1, що достовірно відрізнялось від контрольної групи ($p < 0,01$). Мимовільними викиднями закінчилися 3,2% вагітностей в групі 1: одна – в I триместрі вагітності, інші – впродовж II триместру.

У контрольній групі всі вагітності закінчилися терміновими пологами.

Перинатальні наслідки розродження жінок після ДРТ обговорюються у сучасній літературі (Шунько Є.Є. та співавт., 2018; Бекетова Г.В. та співавт., 2018; Zore T. et al., 2017).

Результати пологів пацієнток досліджуваних груп свідчать, що частота кесарева розтину у I групі складала $79,5 \pm 7,4\%$, що достовірно вище, ніж у контрольній ($16,7 \pm 1,7\%$; $p < 0,01$). Середня маса новонароджених була достовірно вище у контрольній групі – $3683,3 \pm 38,4$ г; проти $3298,3 \pm 30,2$ г – у I групі ($p < 0,05$).

Усього в групі 1 в термінах 28-36 тижнів розроджено 19 пацієнток (10,0%). Середній термін розродження в підгрупі 1.1 був дещо менше, ніж в підгрупі 1.2, проте достовірних відмінностей не було виявлено ($p > 0,05$). Усі передчасні пологи у пацієнток підгрупи 1.1 пройшли шляхом операції кесарева розтину. У підгрупі 1.2 пологи пройшли оперативним шляхом у 85,7% випадках. Показання до операції були поєднаними: вік першородящих, обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез, ускладнений перебіг вагітності – прееклампсія і ПД.

Середня маса і довжина дітей, що народилися, в підгрупі 1.1, були достовірно нижче, ніж в підгрупі 1.2 ($p < 0,05$).

Групи та підгрупи порівняні між собою по середніх термінах розродження ($p > 0,05$).

Частота операції кесарева розтину була достовірно вище в підгрупі 1.1 (100%), ніж у підгрупі 1.2 ($75,2 \pm 0,5\%$; $p < 0,05$) і контрольній групі ($p < 0,01$); у підгрупі 1.2 – достовірно вище, ніж в контрольній групі ($16,7 \pm 1,7\%$; $p < 0,01$).

Середня маса і довжина доношених новонароджених в підгрупі 1.1 були достовірно менше, ніж в підгрупі 1.2 і контрольній групі ($p < 0,01$).

Аналіз перебігу і результатів вагітності пацієнток досліджуваних груп та підгруп доводить, що вагітні після ДРТ є групою високого ризику формування ПД, враховуючи характер і поширеність соматичної патології, яка може бути як компонентом статусу безпліддя, так і обтяжуючим фактором, що обмежує можливості повноцінного розвитку вагітності.

Тенденція до ускладненого перебігу вагітності після ДРТ маніфестує рано і в першому триместрі виявляється перш за все симптомами загрози викидня, що мали місце у всіх випадках (100%) подальшого розвитку ПД і ЗРП в нашому дослідженні.

Передчасне дозрівання плаценти і порушення матково-плацентарного кровотоку достовірно частіше зустрічаються в підгрупі пацієток з подальшим розвитком ПД і ЗРП ($p<0,01$; $p<0,05$). Маловоддя, є показником змін функціонального стану і метаболізму плода. Це захисний механізм перерозподілу крові плода для поліпшення кровопостачання головного мозку за рахунок зменшення ниркового кровотоку, що призводить до олігоанурії і маловоддю. Маловоддя було виявлено в II триместрі у 15,8% пацієток з підтвердженою ПД і ЗРП при народженні. ПД в III триместрі у вагітних після ДРТ проявлялась повним ультразвуковим симптомо-комплексом (маловоддя, передчасне дозрівання плаценти і порушення матково-плацентарного кровотоку) достовірно частіше у пацієток в підгрупі 1.1 із ЗРП ($p<0,01$), що склали 11,9% від всієї групи вагітних після ДРТ в нашому дослідженні.

Поєднання ПД і ЗРП було одним з показань до операції кесарева розтину у вагітних після ДРТ, при цьому всіх пацієток (100%) з даним ускладненням вагітності розроджено оперативним шляхом. Частота операції кесарева розтину після ДРТ склала 79,5% і достовірно відрізнялася від контрольної групи ($p<0,01$).

З метою аналізу гормонального профілю досліджена динаміка ХГЛ, Е2, П впродовж перших 16 тижнів вагітності у пацієток 1 і контрольної групи. За даними сучасної літератури саме ці показники є найбільш інформативними для ранньої діагностики та прогнозування ПД (Романенко Т.Г., 2018; Вигівська Л.М. та співавт., 2020; Davies M.J. et al., 2017).

При порівнянні рівня ХГЛ в першій і контрольній групах достовірних відмінностей не виявлено, хоча відмічена тенденція до дещо вищого значення Е2 в ранніх термінах в групі 1, що пов'язане з певним впливом в даних термінах гіперстимуляції яєчників.

Дані спостереження не піддавалися статистичному підтвердженню зважаючи на їх невелику кількість, але збігалися з висновками про значущість динамічного дослідження Е2 в прогнозі результату вагітності.

При порівнянні вмісту П у пацієток з ПД і ЗРП, що сформувалася згодом і без даного ускладнення, виявлені різноспрямовані відмінності в ранніх термінах гестації (достовірне зниження концентрації П у пацієток підгрупи 1.1 в терміні 6 тижнів і підвищення її в терміні 7 тижнів, $p<0,05$) і зниження рівня П, у пацієток підгрупи 1.1 в порівнянні з його рівнем у пацієток без відхилень масо-зростових співвідношень від норми у всіх подальших термінах, при цьому в термінах 10, 11 і 13 тижнів отримані достовірні відмінності ($p<0,05$).

Встановлено зниження концентрації прогестерону в усіх термінах вагітності у пацієток групи 1.1 з розвитком ЗРП в порівнянні з вагітностями без неї, з достовірною відмінністю в 6, 10, 11 і 13 тиж ($p<0,05$).

При вагітності спостерігається посилення сумарної активності чинників згортання крові, що виражається в зростанні рівня майже всіх чинників згортання, за винятком XI і XIII, що фізіологічно з'ясовано підготовкою організму до можливої кровотечі в процесі пологів. Дані зміни реєструються в нормі з другого місяця вагітності і прогресивно збільшуються до пологів (Назаренко Г.И., 2017).

Було проведено моніторинг основних показників системи гемостазу (кількість тромбоцитів, рівень фібриногену, тромбіновий час, АПТВ, МНВ, ФА) 3-4-кратно у кожної пацієнтки 1 і контрольної групі (6-17 тижнів включно).

При дослідженні системи гемостазу виявлені ознаки підвищення її згортаючого потенціалу у пацієнток 1 групи, особливо в підгрупі з ПД і наявністю ЗРП. Це проявлялось у відносному збільшенні кількості тромбоцитів, зростанні рівня фібриногену, вкороченні показників, що характеризують внутрішню (ТЧ, АПТЧ, МНВ) і зовнішню (МНВ) коагуляційні ланки гемостазу, певному зниженні фібринолітичної активності.

Дані зміни визначаються в ранніх термінах вагітності (6-7 тижнів), що пояснюється впливом гіперстимуляції, а також в термінах 8-9-10-11 тижнів (з акцентом на різні терміни за різними показниками) і 16-17 тижнів, що хронологічно збігається з першою і другою хвилями інвазії трофобласта.

Проаналізовано характер змін об'єму хоріону/плаценти, ІР і СДВ в маткових артеріях у пацієнток 1 і контрольної груп.

За результатами динамічних ультразвукових досліджень з доплерометрією, які були проведені пацієнткам досліджуваних груп впродовж періоду плацентації, виявлена тенденція до збільшення об'єму хоріону у пацієнток групи 1 в порівнянні з контрольною з терміну 8-9 тижнів, що підтверджена достовірними відмінностями між групами в більшості термінів.

З метою підтвердження патогенетичної єдності клінічного перебігу вагітності та описаних вище закономірностей змін параметрів гормонального профілю, гемостазу і ехографічних даних проведений кореляційний аналіз їх взаємозв'язків.

Основними параметрами, між якими виявлені сильні кореляційні взаємозв'язки ($r=0,8-1,0$) були об'єм хоріону, показники судинного опору в маткових артеріях, ехографічні дані (субхоріальна гематома і локальний гіпертонус), рівень Е2, кількість тромбоцитів і клінічні прояви загрози викидня (больовий і геморагічний синдром).

Звертає на себе увагу наявність сильного кореляційного зв'язку між об'ємом хоріону і показниками маткового кровотоку ($r=0,9928$, $r=0,9870$), що підтверджує зв'язаність їх змін протягом періоду плацентації.

З параметрів гормонального гомеостазу найбільш інформативним є рівень Е2: виявлені сильні кореляції його значень з ультразвуковими характеристиками (S/D dex – $r=0,9981$, RI dex – $r=0,9973$, локальний гіпертонус – $r=0,9971$, відшарування хоріону – $r=0,9971$), рівнем тромбоцитів ($r=-1,0000$) і клінічними проявами загрози викидня (больовий синдром, відшарування хоріону, $r=0,9971$).

З параметрів системного гемостазу найбільш інформативним є рівень тромбоцитів: виявлені його взаємозв'язки з показниками маткового кровотоку ($r=-1,0000$, $r=-0,9995$), ультразвуковими ознаками загрози викидня ($r=-0,9994$), рівнем Е2 ($r=-1,0000$), а також больовим синдромом і кров'янистими виділеннями ($r=-0,9994$).

Нами проведено морфологічне дослідження 30 послідів від пологів пацієнток групи 1, що закінчилися народженням живих дітей.

Згідно дизайну дисертаційного дослідження весь послідовий матеріал було розподілено на наступні підгрупи:

- підгрупа послідів від вагітностей, перебіг яких ускладнився ЗРП – 1.1 (n=7);
- підгрупа послідів від вагітностей, протягом яких біометричні показники розвитку плода відповідали гестаційному терміну 1.2 (n=23).

Діагностика *placenta fenestrata* (3 випадки – 10%) – обумовлена наявністю так званих «вікон» – стоншених ділянок атрофії ворсин, представлених лише оболонками і хоріальною пластинкою. За даними класичної плацентології, наявність «вікон» пов'язана з «несприятливими матковими» умовами даної області плаценти, що перешкоджали оптимальному розвитку ворсин.

При порівнянні органометричних параметрів послідів досліджуваних підгруп (маса, площа, об'єм) виявлено, що посліди від вагітностей з народженням дітей із ЗРП, достовірно відстають за всіма основними характеристиками від послідів, що отримано в результаті народження дітей з нормальними масо-зростовими показниками ($p < 0,01$). У підгрупі 1.1 *placenta fenestrata* діагностована з більшою частотою в 28,6% клініко-морфологічних спостережень в порівнянні з 4,4% в підгрупі 1.2 ($p < 0,05$).

При аналізі локалізації пуповини в послідах пацієнток досліджуваних підгруп виявлено, що в більшості випадків як в підгрупі 1.1 (5 випадків – 71,4%), так і в підгрупі 1.2 (10 випадків – 43,5%), визначалося крайове прикріплення пуповини. У підгрупі 1.2 частота центрального прикріплення пуповини склала 43,5% проти 14,3% у підгрупі 1.1. В обох підгрупах найменша питома вага була приходилась на оболонкове прикріплення пуповини. Магістральний тип галуження головних судинних стволів в хоріальній пластинці спостерігався при крайовому і оболонковому прикріпленні пуповини і виявлявся в більшості досліджених випадків – 19 (63,3%), і лише в 11 спостереженнях (36,7%) з центральним прикріпленням пуповини тип галуження судин був оптимальним, тобто розсипним.

При визначенні макро-морфологічних проявів інтраплацентарного шунтування крові (варикоз судинної мережі хоріальної пластинки плацентарного диска) залежно від особливостей локалізації пуповини встановлено зв'язок з типом прикріплення пуповини до плацентарного диска. Найбільше значення мало оболонкове прикріплення (100% в обох групах), на другому місці – крайове прикріплення пуповини (50% в обох групах). Достовірних відмінностей між підгрупами отримано не було ($p > 0,05$).

Вивчено варіанти відповідності гестаційному терміну ППК (Камінський В.В. та співавт., 2016; Eichelberger KY., 2019). У підгрупі 1.1 в двох випадках (28,6%) центральної локалізації пуповини і правильної форми плаценти в термінах 39-40 і 39 тижнів мало місце підвищення ППК відносно гестаційного терміну (і відповідність його термінам 38-39 і 34-35 тижням). Об'єм хоріону в даних випадках склав 15,5 і 16,0 см³ відповідно.

При співвідношенні даних морфологічного дослідження з клінічним перебігом вагітності в підгрупі 1.1 виявлено, що в двох випадках розродження в терміні доношеної вагітності при центральній локалізації пуповини, правильній формі плаценти, відсутності макроскопічних ознак КТР посліду і підвищеному ППК особливостей перебігу вагітності, окрім формування ПД і ЗРП І ступеня, не відмічено.

Аналіз результатів макро-морфологічного етапу дослідження послідів свідчить, що в підгрупі 1.1 *placenta fenestrata* діагностована в більшій кількості клініко-

морфологічних спостережень – двох випадках (28,6%) – в порівнянні з одним випадком (4,3%) в підгрупі 1.2.

Клінічний перебіг вагітності в підгрупі 1.1 корелював з описаними морфо-функціональними особливостями. Відсутність анатомічних змін посліду збігалася з тривалістю вагітності до терміну доношеної, при цьому ПД залишалася на рівні компенсованої. «Ізольовані» аномалії пуповини супроводжувались «напругою» і виснаженням компенсаторно-пристосувальних механізмів, що клінічно проявлялося субкомпенсованою ПД. «Поєднані» аномалії розвитку посліду супроводжувалися обмеженням його морфо-функціональної лабільності і відсутністю адекватних компенсаторно-пристосувальних реакцій, що клінічно виражалось в декомпенсації ПД, яка швидко розвивається і є малокерованою.

До особливостей ПД у жінок після ДРТ можна віднести ранній початок; високу частоту поєднання ПД та ранньої ЗРП (>50%); підвищений рівень (>30%) передчасного дозрівання плаценти на фоні порушень матково-плацентарного кровотоку у II триместрі; маловоддя та порушення плацентарного-плодового кровотоку у III триместрі; інтраплацентарне шунтування крові (варикоз судинної мережі хоріальної пластинки плацентарного диска); «поєднані» аномалії розвитку посліду (>50%) з обмеженням його морфо-функціональної лабільності і відсутністю адекватних компенсаторно-пристосувальних реакцій, що клінічно виражається в декомпенсації.

Вагітність, що настала в результаті застосування ДРТ, відноситься до категорії високого ризику розвитку ПД, обумовленого як особливостями контингенту пацієнток, їх акушерсько-гінекологічного і соматичного анамнезу, стану репродуктивної системи жінок і їх статевих партнерів, що формують статус безпліддя, так і специфічними особливостями процедури ДРТ. Відповідно, чинниками найбільш високого ризику розвитку ПД є системна судинна патологія (артеріальна гіпертензія), репродуктивна патологія, що супроводжується вираженими змінами ангіоархітектоніки матки (міома і ендометріоз), а також аномалії судин пуповини (єдина артерія пуповини), які є причиною порушень в басейні плодового кровотоку.

Чинником ризику є також застосування інтрацитоплазматичної ін'єкції сперматозоїда (ІКСІ). Має значення як вища вірогідність розвитку аномалій структурних компонентів посліду в результаті заміщення більшої кількості етапів природного механізму настання вагітності штучними маніпуляціями, так і більш виражений ступінь соматичних і репродуктивних порушень здоров'я пацієнток, лікування яких потребувало залучення додаткових технологій (Берестовий О.О., 2019; Farquhar C. et al., 2018).

Отримані в процесі проведеного клінічного, інструментального і лабораторного обстеження дані були оброблені методами дискримінантного і кореляційного аналізу, в результаті для кожного терміну вагітності були визначені найбільш чутливі і специфічні відносно прогнозу ПД маркери.

На їх підставі були розроблені правила прогнозу ПД і ЗРП для кожного тижня одноплідної вагітності з 6 по 17 включно на основі параметрів ультразвукового і гемостазіологічного досліджень, що дозволяє розраховувати прогноз індивідуально в конкретному випадку з визначеною для даного терміну ефективністю. Ефективність

застосування даного комплексу правил після його перевірки на екзаменаційній вибірці пацієнток склала 86%.

Застосування розробленого комплексу правил дозволяє ефективно прогнозувати ПД і ЗРП до появи її клінічних проявів і своєчасно застосовувати заходи профілактики даного ускладнення вагітності.

II етап досліджень

Характеристика досліджуваних груп проводилася з урахуванням загальноприйнятих соціальних і вікових даних, соматичного, репродуктивного анамнезу (Giorgione V. et al., 2018).

Так, середній вік для жінок складав $29,1 \pm 3,1$ і $33,4 \pm 3,3$ року для чоловіків. В групі 2 після ДРТ спостерігається більш зрілий вік подружньої пари в порівнянні з групою контролю ($p < 0,001$).

Нами підтверджені дані інших авторів, які вказують на високу обтяженість по соматичній патології таких жінок (Жабченко І.А. та співавт., 2018; Медвідь В.І., 2019; Hadi M., 2017). В структурі екстрагенітальної патології переважали захворювання серцево-судинної і травної систем. У групі 2 частота нейро-циркуляторної дистонії за гіпертонічним типом становила 29%, гіпертонічної хвороби – 9%. Серед захворювань шлунково-кишкового тракту в 2 групі частіше зустрічався хронічний гастрит. Патологія гепато-біліарної системи також має важливе значення для індукованої вагітності у зв'язку з тим, що ГЗСГ є транспортером для статевих стероїдних гормонів і синтезується в печінці (Назаренко Г.І., 2017). Частота хронічного холециститу склала 14%, хронічного гепатиту – 2%.

Заслуговує на увагу високий рівень ендокринної патології у пацієнток 2 групи з переважанням гіперандрогенії різного генезу (25%) і гіпотиреозу (15%).

Згідно даних сучасної літератури (Камінський В.В. та співавт., 2016; Суслікова Л.В., 2019; Hilbert S.M. et al., 2019) жінки, які використовують ДРТ, мають високий рівень генітальної патології. За нашими даними, у 16% пацієнток підгрупи 2.2 і у 2% ($p < 0,001$) пацієнток підгрупи 2.1 був виявлено гіперпластичний процес ендометрія, що мав рецидивуючий характер. Число діагностичних гістероскопій з вишкрібанням порожнини матки в анамнезі коливалось від 1 до 4. За результатами гістологічного дослідження встановлено діагноз залозистий поліп ендометрія у 14% жінок підгрупи 2.2 і залозисто-кістозної гіперплазії ендометрія у 2% ($p < 0,001$). Відмічалась висока частота доброякісних пухлин і пухлиноподібних утворень яєчників у 22 і 24% жінок відповідно. У 30% жінок після в анамнезі були хірургічні втручання на яєчниках, що в даній категорії пацієнток впливає на зниження фолікулярного запасу, посилюючи проблему їх безпліддя і погіршуючи шанси настання вагітності за допомогою ДРТ (Хміль С.В., 2018; Берестовий О.О., 2019; Jenabi E. et al., 2018).

Ступінь тяжкості розладів репродуктивної функції пари залежить від тривалості безплідного періоду і є важливим чинником, що представляє певну небезпеку для плода (Бекетова Г.В. та співавт., 2011; Zore T. et al., 2017). Загальна тривалість безпліддя у жінок 2 групи коливалась від 1 до 23 років. У 18% пацієнток підгрупи 2.1 тривалість безпліддя перевищувала 10 років.

Частота первинного безпліддя була вища в підгрупі 2.2 (58%) в порівнянні з 38% в підгрупі 2.1 ($p < 0,05$). Число циклів, які було потрібно для досягнення вагіт-

ності, становило від 1 до 7. У підгрупі 2.1 вагітність настала з першої спроби ДРТ у 64% жінок, в підгрупі 2.2 – в 54% ($p>0,05$), а 6-7 циклів було потрібно лише 4% пацієнток підгрупи 2.2. У підгрупі 2.1 і 2.2 використовували ЕКЗ ІКСІ в 22 і 14% жінок відповідно ($p>0,05$). Перенесення в матку кріо-ембріонів виконували в 6 і 2% ($p<0,05$). У підгрупі 2.1 для індукції овуляції в циклах ДРТ довгий протокол використовувався лише у 8% пацієнток, в підгрупі 2.2 – в 4% ($p>0,05$). Агоністи ГнРГ застосовувалися в 62% випадків в підгрупі 2.1 і в 58% в підгрупі 2.2 ($p>0,05$).

Найчастіше в підгрупах після ДРТ зустрічалися запальні захворювання органів малого тазу (30% і 36%), порушення менструальної функції (30% і 38%), доброякісні пухлини і пухлиноподібні утворення яєчників (22% і 24%), міома матки (по 18%), ендометріоз (16% і 18%). Внаслідок чого в 38% і 42% випадків у даних пацієнток розвинувся спайковий процес органів малого тазу. Репродуктивні втрати в анамнезі (вагітності, що не розвиваються, викидні, аборти, позаматкові вагітності) зафіксовані в обох підгрупах у великого числа пацієнток (50% і 64%).

При проведенні аналізу перебігу вагітності по триместрах у пацієнток після ДРТ залежно від варіантів гормональної підтримки було виявлено ряд особливостей.

Одним з найбільш серйозних ускладнень I триместру є синдром гіперстимуляції яєчників (СГЯ). Розвиток СГЯ відбувається унаслідок фармакологічного втручання (введення індукторів овуляції), що призводить до зміни нормального дозрівання фолікулів (Kohlhepp L.M. et al., 2018; Lédée N. et al., 2020). Розвиток СГЯ різного ступеня тяжкості в нашому дослідженні був характерний і для вагітних підгрупи 2.2 – 8% випадків, і для вагітних підгрупи 2.1 – 12% ($p<0,05$). Проте, в підгрупі 2.2 СГЯ був зареєстрований лише легкого ступеня, а в підгрупі 2.1 він зустрічався всіх ступенів тяжкості (легкий – 66,7%; середній рівень – 16,7% та тяжкий – 16,7%).

В структурі гестаційних ускладнень I триместру після ДРТ основну позицію в групах займав загрозливий викидень з частотою 80 і 86% відповідно ($p>0,05$). Діагноз загрозливого викидня підтверджувався скаргами, клінічною картиною (больовий синдром, наявність кров'янистих виділень зі статевих шляхів), даними зовнішнього і внутрішнього акушерського дослідження і УЗД. Звертає на себе увагу висока частота загрози переривання вагітності у жінок в підгрупі 2.2 (30%), тоді як серед пацієнток підгрупи 2.1 вона була зафіксована у 16% жінок ($p<0,05$). Тривалість і стійкість клінічних симптомів загрози переривання вагітності в поєднанні з наявністю ретрохоріальних гематом може бути предиктором розвитку ПД.

Вагітні із загрозою переривання вагітності були госпіталізовані в стаціонар на ранніх термінах гестації. Жінкам підгрупи 2.1 призначалася гормональна монотерапія до 20 тижнів, жінкам підгрупи 2.2 – різні схемами гормональної терапії.

У підгрупах вагітних після ДРТ на УЗД виявлено часткове відшарування хоріону у 18% вагітних групи 2.2 і 16% групи 2.1; у 30% випадків визначалась невідповідність КТР гестаційному терміну ($p>0,05$).

У підгрупі 2.2 переважала браді- (14%), а в 2.1 – тахікардія (10%) плода ($p>0,05$).

Вагітність ускладнилася раннім гестозом різного ступеня тяжкості у 26% вагітних підгрупи 2.2 та у 10% – підгрупи 2.1. Важкий ступінь раннього токсикозу

вагітних (блювота 8-10 раз на добу, виражена гіперсалівація, втрата ваги на 3-5 кг лабораторні ознаки метаболічного ацидозу) було діагностовано лише у 6% пацієнток підгрупи 2.2. Цей стан був пов'язаний з розвитком СГЯ (Maheshwari A. et al., 2019).

Згідно з результатами багатьох досліджень для вагітних після ДРТ характерні ранні репродуктивні втрати, більше, ніж у середньому в популяції (Watanabe S. et al., 2018; Zimon A.E. et al., 2019; Yang M. et al., 2020), що підтверджується і нашими даними. Так, ранні репродуктивні втрати в підгрупі 2.1 склали 6% випадків, а в підгрупі 2.2 – 16% ($p < 0,001$). Усі репродуктивні втрати в підгрупі 2.1 (14%) і в підгрупі 2.2 (16%) виявилися у вигляді вагітності, що не розвивається, що може бути обумовлене «матковим чинником», який представлений гіпоплазією і «незрілістю» ендометрія, порушенням гемодинаміки в судинному руслі матки або неповноцінністю сперми (Maheshwari A. et al., 2019). Ці зміни нерідко поєднуються з ендокринопатіями, інфекційним чинником, імунологічним чинником і порушенням системи гемостазу (Назаренко Г.И., 2017), як на системному, так і на локальному рівні, що призводить до неповноцінності процесів імплантації і плацентації (Задорожна Т.Д., 2014).

У II триместрі вагітності структура акушерських ускладнень дещо змінюється. Так, зменшилася частота загрозливого викидня до 60% в підгрупі 2.1 і 76% в підгрупі 2.2, але все таки показники залишалися високими. ІЦН діагностувалася при мануальному дослідженні і УЗД достовірно частіше в підгрупі 2.2 (14%), ніж у підгрупі 2.1 (8%) ($p < 0,05$). Усім пацієнткам була проведена відповідна корекція ІЦН у терміні 16-24 тижні.

Обтяження акушерсько-гінекологічного анамнезу, тривале безпліддя, передчасне виснаження яєчників, високе гормональне навантаження, прееклампсія, стійка, тривала загроза переривання вагітності у пацієнток після ДРТ були причинами розвитку ПД вже з II триместру в 16% (у підгрупі 2.1) і 30% (у підгрупі 2.2) і, як наслідок, формування ЗРП (8% і 18%) відповідно ($p < 0,05$).

Не дивлячись на ускладнений перебіг II триместру вагітності, частота репродуктивних втрат склала в підгрупі 2.1 складала 2%, а в підгрупі 2.2 – 6% ($p < 0,001$) за рахунок прогресуючого відшарування нормально- і низькорозташованої плаценти.

У III триместрі вагітності наголошується зниження загального числа акушерських ускладнень, що може свідчити або про адаптацію організму до вагітності, або про адекватну акушерську тактику ведення пацієнтки. Так, нами встановлено, що найбільш важливим з яких з'явилася ПД, яка мала статистично достовірні відмінності і діагностувалася значно частіше в підгрупі 2.2 в 62% вагітних (у підгрупі 2.1 – в 40%, $p < 0,05$).

Це може бути обумовлено тим, що розвиток індукованої вагітності в умовах ПД призводить до порушення відтоку крові з плаценти, недостатньому надходженню крові в міжворсинчасті простори в результаті периферичного спазму, ендотеліозу і тромбозу судин (Задорожна Т.Д., 2014). Клінічними проявами ПД є ЗРП (18 і 28%, $p < 0,001$) і дистрес плода (14 і 24%, $p < 0,05$).

До III триместру порушення в мікроциркуляторному руслі досягли свого максимуму і частота розвитку прееклампсії зросла до 34% в підгрупі 2.1 і до 50%

в підгрупі 2.2 ($p < 0,05$), що можна пояснити зниженням адаптаційних механізмів в організмі спостережуваних вагітних, змінами в згортаючій системі крові після ДРТ, особливо на тлі наявної супутньої соматичної патології.

Крім того, в III триместрі в підгрупі 2.2 спостерігалася патологія кількості навколоплідних вод. Так, маловоддя зафіксоване в 18%, а багатоводдя в 10%, тоді як в підгрупі 2.1 – в 6 і 2% ($p < 0,05$).

Госпіталізація у відділення патології вагітних для корекції загрози передчасних пологів і преєклампсії було потрібно вагітним підгрупи 2.2 в 72% і в 36% вагітним в підгрупі 2.1 ($p < 0,05$). В умовах денного стаціонару було проліковано: з анемією вагітних 14% у підгрупі 2.1 ($p < 0,05$) та 22% в підгрупі 2.2, ПД із ЗРП – 80% вагітних підгрупи 2.2 і 72% підгрупи 2.1 ($p > 0,05$).

Найпоширенішим інформативним дослідженням стану плода при ПД в акушерстві залишається ультразвукове (Бабкіна Т.М. та співавт., 2018).

Прогностичними ультразвуковими ознаками ПД рахувалась наявність ретрохоріальних гематом, невідповідність розмірів плода, гіпертонус матки (Жабченко І.А. та співавт., 2018). Частою ультразвуковою ознакою загрозового викидня є виявлення ретрохоріальних гематом, які можуть супроводжуватися кровотечею, а в частині випадків перебігають безсимптомно і при прогресуванні вагітності є сприяючим чинником формування ПД, передчасних пологів, ЗРП (Камінський В.В. та співавт., 2016; Жук С.І. 2019).

Отже, при проведенні УЗД зверталась увага на локалізацію плаценти, її товщину, ступінь зрілості, наявність патологічних утворень. Клініко-ультразвукова характеристика хоріону представлена частковим або повним передлежанням, гіпоплазією хоріону (Бабкіна Т.М. та співавт., 2018).

Локалізація хоріону / плаценти, що визначається в I триместрі рідко зберігається впродовж всієї вагітності, це пояснюється феноменом міграції плаценти, швидкість цього процесу різна і залежить від віку і акушерського анамнезу пацієнтки і зазвичай завершується до 26-28 тижнів (Пирогова В.І., 2019; Вигівська Л.М. та співавт., 2020). Низьке розташування плаценти, яке зберігалось і в III триместрі, реєструвалось лише в поодиноких випадках, і було вдвічі рідше в підгрупі 2.1 і в 2,5 разу в підгрупі 2.2, ніж в I триместрі.

Одним з провідних чинників патогенезу ПД є порушення матково-плацентарного кровообігу, в основі якого закладено морфо-функціональні зміни судинної системи і окремих її компонентів (Задорожна Т.Д., 2014). Допплерометрія маткових судин має високу прогностичною цінністю відносно розвитку ЗРП і гіпертензивних порушень при проведенні скринінгового дослідження (Садовой АП., 2018). Тому важливим етапом дослідження була комплексна оцінка стану кровотоку в системі мати-плацента-плід. За даними доплерометричного дослідження, порушення МПК і ППК в 22-24 тижні зареєстровано в 6% в підгрупі 2.1 і в 14% в підгрупі 2.2 ($p < 0,001$). У 32-34 тижні в підгрупі 2.1 – в 8% вагітних, а в підгрупі 2.2 в 26% ($p < 0,05$).

Зміни ППК характеризувалися підвищенням індексів судинного опору в артерії пуповини, а визначальною ознакою порушення МПК підвищення резистентності в маткових артеріях. Необхідно враховувати, що басейн маткових артерій є частиною

системи кровообігу організму в цілому. Причини порушення кровотоку в маткових артеріях можуть бути пов'язаними з розладом серцево-судинної системи, а також з явищами дезадаптації материнського організму при вагітності, що розвивається (Паращук Ю.С. та співавт., 2014; Н.Я. Скріпниченко 2018;).

Дані КТГ проаналізовані за допомогою загальноприйнятої шкали (Маркін Л.Б., 2017; Жабченко І.А. та співавт., 2018). У 8% вагітних підгрупи 2.1, в 26% вагітних підгрупи 2.2 ($p < 0,001$) зафіксовані показники КТГ менше 8 балів, як ознаки гіпоксії плода.

Основним способом розродження в групах пацієнток після ДРТ стала операція кесарева розтину, яка проводилося найчастіше за поєднаними показаннями. Плановий кесарів розтин в підгрупі 2.1 проведено у 86% вагітних, в підгрупі 2.2 – в 66% ($p < 0,05$), що обумовлено віком жінки, тривалим безпліддям, непідготовленістю пологових шляхів, передчасним розривом амніотичних оболонок і наявністю показань з боку плода. Питання щодо методів розродження вирішувалось індивідуально у кожному конкретному випадку, з урахуванням стану плода і матері.

Аналіз результатів вагітностей показав, що у жінок підгрупи 2.2 достовірно частіше зустрічалися передчасні пологи в порівнянні з підгрупою 2.1 – відповідно 26 і 6% ($p < 0,001$), тобто в 4,6 разів частіше. Пологи через природні пологові шляхи відбулися в 8% вагітних обоє підгруп. Середня крововтрата в пологах у матері склала в підгрупі 2.1 – $396,7 \pm 37,9$ мл, в підгрупі 2.2 – $514,5 \pm 33,1$ мл ($p < 0,001$). Серед аномалій пологової діяльності у жінок після ДРТ переважав передчасний розрив амніотичних оболонок – 20 і 30% ($p < 0,05$) і дистрес плода – 16 і 22% відповідно ($p < 0,05$).

Отримані клінічні результати свідчать, що одним з найбільш серйозних ускладнень І триместру є СГЯ, який зустрічався в обох підгрупах. Частим ускладненням перебігу вагітності І триместру була загроза переривання вагітності, яку діагностовано у 80% вагітних підгрупи 2.1 і в 86% в 2.2 ($p > 0,05$). Серед проявів загрози переривання вагітності в І триместрі достовірно частіше зустрічалися відшарування хоріону (18%), кров'яні виділення зі статевих шляхів (64%), больовий синдром (56%), тривала загроза переривання (30%). У підгрупах після ДРТ в 44% зустрічалося низьке прикріплення хоріону. Аналізуючи репродуктивні втрати І триместру вагітності відзначено меншу частоту самовільних викиднів у підгрупі 2.2 (16%). У ІІ триместрі зберігається високий відсоток загрози переривання вагітності – 60% в підгрупі 2.1 і 76% – в підгрупі 2.2. Частим ускладненням в підгрупі 2.2 була преєклампсія з легкими проявами (18%), ПД (30%), ЗРП (18%), дистрес плода (12%). Втрати ІІ триместру проявлялися у вигляді гострих відшарувань плаценти із загибеллю плода у 6% в підгрупі 2.2. У ІІІ триместрі найбільш частою патологією виступила ПД (62% в підгрупі 2.2). Такий високий відсоток ПД, на нашу думку, обумовлений рядом чинників. Важливу роль відіграє як соматична складова, так і висока частота гінекологічної патології (у тому числі пухлини матки і придатків в анамнезі), ендокринні порушення в даній підгрупі пацієнток і наявність однієї або декількох невдалих спроб ДРТ в анамнезі. Аналіз пологів в досліджуваних підгрупах показав, що у вагітних після ДРТ переважали оперативні методи розродження.

Передчасні пологи частіше зустрічалися набагато частіше в підгрупі 2.2 (26%). Отримані результати свідчать, що застосування удосконаленого алгоритму має позитивний вплив на акушерські наслідки розродження жінок після ДРТ.

Для розвитку плода велике значення має стан материнського організму. Наявність тривалого безпліддя в анамнезі, вік подружньої пари старше 30-35 років, соматична обтяженість, високі гормональні навантаження у пацієнток після ДРТ вже визначають високий ризик розвитку перинатальної патології новонароджених. Порушення діяльності ендокринної й інших функціональних систем організму матері сприяє розвитку ускладнень вагітності і пологів (Туманова Л.Е., 2017; Жабченко І.А. та співавт., 2018). Субкомпенсація ендокринної патології зумовлює розвиток ПД, яка обумовлює не лише затримку морфологічного дозрівання плода, але і порушення процесів адаптації з відставанням формування пізніх тонічних і рефлексорних реакцій (Баранова В.В., 2017).

У даний час серед педіатрів всього світу немає єдиної думки про вплив процедури ДРТ на здоров'ї і можливості розвитку серйозної патології у дітей в майбутньому. Вітчизняна і зарубіжна література представляють суперечливі дані з цього приводу (Бекетова Г.В. та співавт., 2018; Zore T. et al., 2017). На думку деяких авторів негативний вплив ДРТ проявляється вищим відсотком недоношеності, в першу чергу через наявність багатопліддя, частішим розвитком ПД, ЗРП, прееклампсії. У таких дітей значно частіше реєструється перинатальне ушкодження ЦНС (87,5%), природжені аномалії розвитку, скелетно-м'язові дефекти і навіть психічні порушення (Бекетова Г.В. та співавт., 2018; Zore T. et al., 2017).

Оцінка новонароджених в підгрупах була проведена порівняно за статтю і віком. У 100 вагітних обстежених груп народилося живими 85 дітей. У підгрупі 2.2 народилося 17 хлопчиків і 22 дівчинки (усього 39 дітей), а в 2.1 – 22 хлопчики і 24 дівчинки (усього 46 дітей). Доношеними (термін гестації 38-40 тижнів) в основній групі були 43 (93,5%) дитини, в підгрупі 2.2 – 23 (59,0%) дитини ($p < 0,05$).

Середня оцінка на 1 і 5 хвилині розрізнялася і склала в підгрупі 2.1 – $6,8 \pm 0,2$; на 5-й хвилині $8,1 \pm 0,2$; у підгрупі 2.2 – $6,4 \pm 0,1$; на 5-й хвилині – $7,5 \pm 0,2$ балу ($p < 0,05$). При аналізі стану новонароджених за шкалою Апгар, встановлено, що в підгрупі 2.2 більше 50% новонароджених мали на 1 хвилині оцінку за шкалою Апгар менше 7 балів, причому в двох випадках – менше 4 балів. На 5-й хвилині в підгрупі 2.2 достовірно більше була кількість дітей з оцінкою менше 7 балів в порівнянні з підгрупою 2.1 – 17,9 і 2,2% відповідно ($p < 0,001$). На 1-й хвилині стан новонароджених по балах було оцінено як задовільний (більш 8-10 балів) в підгрупі 2.1 – в 35 (76,0%), в підгрупі 2.2 – в 14 (35,9%) ($p < 0,001$). Важкий стан на 1-й хвилині (4 бали і менше) було діагностовано лише в підгрупі 2.2 в 2 (5,1%) новонароджених, що обумовлено недоношеністю, гіпоксією і функціональною незрілістю органів і систем.

Середня маса тіла доношених новонароджених у пацієнток підгрупи 2.1 становила $3173,9 \pm 65,1$ г, довжина $50,8 \pm 0,4$ см, у жінок підгрупи 2.2 – відповідно $2929,8 \pm 72,5$ г та $50,6 \pm 0,6$ см ($p = 0,002$).

Народження дітей масою тіла менше 2500 г в підгрупі 2.2 – 7 (17,9%), в 2.1 – 1 (2,2%), ці діти були передчасно народжені ($p < 0,001$). Рання форма ЗРП діагнос-

тована у 9 (23,1%) новонароджених підгрупи 2.2 і в 7 (15,2%) у підгрупі 2.1 ($p < 0,05$). Це можна пояснити раннім розвитком ПД в підгрупах дослідження і наявністю високого рівня екстрагенітальної патології.

Симптоми дезадаптації було виявлено в новонароджених всіх підгруп, проте достовірно частіше вони зустрічалися у пацієток підгрупи 2.2. Спектр неврологічних розладів в неонатальному періоді у дітей в досліджуваних підгрупах був вельми широкий, найчастіше реєструвалося гіпоксичне ушкодження ЦНС. Для дослідження стану ЦНС в новонароджених були застосовані нейросонографія, транскраніальна доплерографія (Бабкіна Т.М. та співавт., 2018).

Отже, діти після ДРТ гірше адаптовані до позаутробного життя, проте більше страждали новонароджені підгрупи 2.2. У таких дітей за рахунок вираженої недоношеності 25,6 і 4,3% ($p < 0,001$), морфо-функціональної незрілості – 23,1 і 15,2% ($p < 0,05$), вищої частоти народження з гіпотрофією – 23,1 і 15,2%, з асфіксією середнього і важкого ступеня – 10,3 і 2,2% визначалась вища частота неврологічних порушень, ніж в підгрупі 2.1.

Неповноцінність системи гомеостазу виявлялася у вигляді гіпербілірубінемії (рівень білірубину вище 200 ммоль/л) без розвитку гемолітичної хвороби і була відмічена у 43,6% новонароджених підгрупи 2.2 в порівнянні з 34,9% – в 2.1. Гіпербілірубінемія зберігалася до дня виписки з пологового будинку в підгрупі 2.2 у 11 (28,2%) дітей, в підгрупі 2.1 – у 8 (17,4%). Цей підвищує ризики подальшого розвитку патології гепатобіліарної системи або серйозного пошкодження центральної нервової системи (Zore T. et al., 2017).

Частота ВВР не відрізняється від середніх показників щодо виявлення ВВР у новонароджених у популяції. У 1 (2,2%) дитини підгрупи 2.1 і в 3 (7,7%) підгрупи 2.2 були діагностовані ВВР; у 2 (5,1%) дітей підгрупи 2.2 вроджена плоскостопість і в 1 (2,6%) – синдром кривошийї. Серед м'яких маркерів хромосомної патології у плода у підгрупі 2.1 були виявлені амніотичні тяжі у 4 (8%) випадках, в пієлоектазія – 1 (2%), Результати виявлення МХА в підгрупі 2.2 свідчать, що амніотичні тяжі мали місце у 6 (12%); пієлоектазія – 3 (6%) відповідно.

Проведення реанімаційних заходів було потрібно новонародженим в підгрупі 2.2 у 5 (12,8%) і 3 (7,7%) у підгрупі 2.1 ($P < 0,05$). На 5-7 добу з відділення новонароджених були виписані додому 68 з 85 дітей пацієток після ДРТ, а 1 дитина (2,2%) з підгрупи 2.1 і 16 (41,0%) з підгрупи 2.2 були переведені до інших медичних установ або інших відділень на другий етап виходжування ($p < 0,001$).

Перинатальні втрати мали місце тільки у 2.2 підгрупі – 1 випадок (25,6‰) поліорганної недостатності на фоні глибокої недоношеності.

Отже, аналіз стану і ранньої адаптації новонароджених від породіль після ДРТ показав, що перинатальні результати в підгрупах мають деякі відмінності, які залежать від вираженості вихідних патологічних змін, від варіанту лікування безпліддя, від компенсації екстрагенітальної патології, від тактики ведення вагітності, зокрема від використання удосконаленого нами алгоритму. Перебіг I триместру вагітності в умовах порушеного гормонального гомеостазу, зміни мікроциркуляції в хоріоні і плаценті, обумовлює спектр перинатальних проблем, що характеризуються переважанням у жінок, які отримували загальноприйнятту тактику ведення вагітності

у недоношених дітей в 3,9 разу частіше, ніж у жінок із використанням удосконаленого алгоритму, високою питомою вагою народження дітей в стані асфіксії важкого ступеня (10,3% та 2,2%), гіпоксично-ішемічним ушкодженням ЦНС (28,2 та 15,2%). Певна питома вага в клінічній характеристиці новонароджених від породіль після ДРТ мають морфо-функціональну незрілість (23,1 та 15,2%), ЗРП за гіпотрофічним типом (23,1% та 14,5%). Новонароджені від матерів після ДРТ в рівній мірі схильні до внутрішньо- і постнатального інфікування, що вказує на зниження адаптаційно-приспосувальних реакцій організму у немовлят, народжених у результаті використання ДРТ. Цей стан може бути обумовлений несприятливими умовами антенатального розвитку плода після ДРТ, що призводить до зменшення резервів компенсації організму дитини, сприяє виснаженню функціональних ресурсів, уповільнює постнатальні адаптаційні перетворення і може призвести до розвитку патологічних станів, що впливають на подальші етапи життя дитини.

III етап досліджень

Проаналізувавши перебіг вагітності, пологів і стан ранньої адаптації новонароджених у жінок після ДРТ встановлено, що основна проблема несприятливих перинатальних результатів обумовлена формуванням ПД (Камінський В.В. та співавт., 2016; Жук С.І. 2019; Maheshwari A. et al., 2019). Для обґрунтування патогенезу даного ускладнення гестації ми провели III етап дослідження, до якого увійшли 30 жінок з невдалими спробами ДРТ (група 3).

Критерієм виключення для них з'явився чоловічий чинник безпліддя.

На етапі прегравідарної підготовки у жінок визначався вихідний рівень ОР, маркер ПД TGF- α 1, паралельно було досліджено ендометрій і оцінена сила рецептивності і локальний імунітет (Задорожна Т.Д., 2014). У групу 4 увійшли також 30 жінок із невдалими спробами ДРТ, у яких було використано загальноприйнятий алгоритм лікувально-профілактичних заходів.

Для оцінки ОР використовували 2 показники: інгібін-В і АМГ, які дали інформацію про якісний стан фолікулярного апарату в яєчниках. Концентрація інгібіну-В вимірювалася на 3-й день циклу.

Встановлено, що у жінок групи 3 рівень інгібіну-В був значно знижений (від 10 до 35 пг/мл, при нормі 40-100 пг/мл). Поглянувши значення АМГ, як непрямого маркера оваріальної відповіді, оваріальної дисфункції і оваріального старіння, було відмчено і його зниження (від 2,3 до 1 нг/мл при нормі 2,1-7,3 нг/мл).

Вимір АМГ проводився незалежно від дня менструального циклу. За літературними джерелами про зниження функціонального резерву яєчників можна говорити при АМГ<1,1; а при АМГ<0,8 вірогідність настання вагітності украй низька (Юзько О.М., Берестовий О.О., 2019).

Окрім визначення яєчникового резерву була проведена оцінка рівня TGF- α 1 в сироватці крові досліджуваних жінок. Включення роботи даного показника було необхідне для доказу ролі TGF- α 1, як маркера ПД і діагностичного критерію акушерських проблем при ДРТ (Пирогова В.І., 2017; Жабченко І.А. та співавт., 2018).

Референсні значення для TGF- α 1 склали 0-3,6 нг/мл за даними сучасної літератури (Назаренко Г.І., 2017). Отримані результати свідчать, що отримані значення

значно перевищують норму і варіюють в межах 20-90 нг/мл. Високий рівень TGF- α може свідчити про розвиток ПД і бути результатом репродуктивних проблем даних жінок, так і виникати на тлі стимуляції яєчників. З іншого боку, це може наводити на думку про високу вірогідність подальшого канцерогенезу у таких жінок (Задорожна Т.Д., 2014).

Крім того, в групі 3 проведено кореляційний аналіз між показниками інгібіну-В, АМГ і TGF- α . Так, на тлі високих значень TGF- α спостерігалось зниження інгібіну-В і АМГ (сильний негативний кореляційний зв'язок). Виявлені закономірності дозволяють передбачати роль маркерів ОР і TGF- α у формуванні анатомічно і функціонально неповноцінного хоріону і, як наслідок, розвитку ПД, яка веде до порушення матково-плодової перфузії і явищ внутрішньоматкової гіпоксії плода.

З'ясувавши роль інгібіну-В, АМГ і TGF- α , як маркерів ПД, залишилися необхідність визначення вихідного стану ендометрія, його рецепторного апарату і локального імунітету. Відомо, що порушення в рецепторному апараті можуть призвести до недостатньої сприйнятливості ендометрія до екзогенної гормональної дії, проте, немає чітких даних про рівні експресії стероїдних рецепторів, необхідних для нормальної імплантації і розвитку хоріону (Задорожна Т.Д., 2014). Для з'ясування цього, всім 30 жінкам групи 3 проводилося гістологічне і імуногістохімічне дослідження біоптатів ендометрія, які отримували шляхом біопсії під контролем гістероскопії на 15-17-й день менструального циклу під внутрішньоматковим знеболенням.

Для інтерпретації результатів експресії прогестеронових і естрогенових рецепторів використовувалася 8-бальна система класифікації, узагальнювальна як кількісні характеристики, так і інтенсивність розподілу рецепторів в ендометрії. Експресія білка KI-67 оцінювалася по відсотку маркірованих клітин. Нормальна кількість HLA-DR складала до 10 в полі зору (Назаренко Г.И., 2017). Також визначалися деякі кластери диференціації антигенів: CD20+; CD56+ і CD16+ (Назаренко Г.И., 2017).

За результатами було виділено три профілі активності по силі експресії прогестеронових і естрогенових рецепторів в ендометрії і локального імунітету – високо-експресивний, середньо-експресивний і низько-експресивний. Ми проаналізували особливості анамнезу пацієнток кожного профілю.

До високо-експресивного профілю (підгрупа А) увійшли жінки, які мали схильність до гіперпластичного синдрому у вигляді доброякісних пухлин матки і яєчників, залозистої гіперплазії ендометрія з дисменореєю. За результатами імуногістохімії була відмічена висока експресія як прогестеронових, так і естрогенових рецепторів, як в стромі, так і в залозах +7, +8.

Середньо-експресивний профіль (підгрупа Б): молодші жінки з необтяженим соматичним анамнезом, з нормальним менструальним циклом. За результатами імуногістохімії експресія прогестеронових рецепторів в стромі складала 5+, 6+, в залозах 6+, 7+; естрогенових від 4+ до 6+ і в стромі і в залозах, тобто експресія прогестеронових рецепторів дещо вище, ніж естрогенових.

Пацієнток низько-експресивного профілю (підгрупа В) характеризувала висока частота цивільних шлюбів, ранній початок статевого життя, часта зміна статевих партнерів, хворобливі, нерегулярні менструації. Високий рівень запальних захворювань органів малого тазу, хронічної внутрішньоматкової інфекції. Для них було

характерне частіше первинне безпліддя тривалістю від 2 до 10 років. У даному профілі експресія рецепторів була найбільш низька (менше 4+), причому в двох випадках рецептори були відсутні зовсім.

Окрім експресії стероїдних рецепторів ми оцінювали локальний імунітет ендометрія, найбільш доступними для дослідження були кластери диференціації антигенів CD 16+; CD20+; CD56+; що відповідають за фагоцитоз, продукцію цитокінів, клітинну цитотоксичність; антигени тканинної сумісності (human leucocyte antigens – HLA) найбільш важливого II класу (сублокус DR) і маркер швидкої проліферації Ki-67. При підвищенні даних показників ми можемо судити про активність запального процесу в ендометрії. Значні відхилення від референсних показників ми виявили в середньо-експресивному профілі, був відмічений високий рівень CD16+ і 56+; HLA-DR.

Враховуючи наявність трьох профілів стану ендометрія, жінкам була призначена відповідна терапія.

Низькоекспресивний профіль, як найскладніший варіант для корекції (через виражене склерозування ендометрія) вимагав двохетапної терапії. На першому етапі проводилась санація і метаболічна терапія (антибактеріальна терапія одночасно зі статевим партнером за визначеною чутливістю; ензимотерапія; ферментотерапія та ангіопротектори), на другому етапі – гормональна корекція естрогенами та гестагенами;

При середньо-експресивному профілі на першому етапі призначались препарати з противірусною дією, на другому – гестагени з 16-го по 25-й день менструального циклу. У жінок з високо-експресивним профілем призначались тільки гестагени з 16-го по 25-й день менструального циклу.

При настанні вагітності всім жінкам з ранніх термінів вагітності призначалася гормональна монотерапія. Основним препаратом для використання був таблетований прогестерон за загальноприйнятою методикою (Туманова Л.Е., 2017; Жабченко І.А. та співавт., 2018). При вираженому токсикозі або необхідності додатковою седативного ефекту як гормональну монотерапію був призначений вагінальний прогестерон.

Для оцінки ефективності розробленого алгоритму прегравідарної підготовки і гормональної підтримки гестації нами був проведений аналіз перинатальних результатів у 30 жінок 3 групи. Ретельно вивчалися ретроспективні дані, проводилося порівняння динамічних змін клінічних, лабораторних результатів, проводилося гістологічне дослідження плацент і для статистичної обробки застосовувалися непараметричні критерії (Задорожна Т.Д., 2014; Мінцер О.П., 2018).

Показниками ефективності вважалися частота настання вагітностей, рівень основних ускладнень гестації, пологів і ранньої адаптації новонароджених залежно від вихідної підгрупи за станом ендометрія. Як виявилось, найсприятливішим типом для настання вагітності стали жінки з високо-експресивним профілем ендометрія (підгрупа В). Завдяки великій кількості стероїдних рецепторів вагітність в даній підгрупі настала в 9 з 10 випадків (90%). На противагу цьому, у жінок з вихідним низько-експресивним профілем (підгрупа А) вагітність настала у 6 випадках з 10 (60%); у середньо-експресивному (підгрупа Б) у 7 з 10 (70%). У деяких жінок в процесі

підготовки до наступної спроби ДРТ вагітність настала самостійно. З найбільш ранніх термінів гестації у всіх жінок був застосований удосконалений алгоритм гормональної підтримки. У процесі ведення даних вагітностей ми відмітили значне зниження частоти гестаційних ускладнень, які було виявлено на другому етапі дослідження: невиношування зустрічалось лише в підгрупі А з низько-експресивним профілем – 10%; загроза переривання мала місце у всіх підгрупах в межах 15-20%, частота розвитку гестозу з легкими проявами варіювала в межах від 25 до 30%; дистрес плода частіше зустрічався в підгрупі А з низько-експресивним профілем – 10%.

Частота передчасних пологів у жінок всіх підгруп склала 2 випадки (6,7%), інші вагітності були доношеними і закінчилися плановими оперативними пологами.

Проводячи аналіз стану і ранньої адаптації новонароджених, відзначено деякі особливості. Більшість дітей народилися в задовільному стані 86,7% в порівнянні з 36,7% за відсутності диференційованого підходу ($p < 0,001$). Маса тіла новонароджених у підгрупі А з низько-експресивним профілем склала $2800,2 \pm 104,2$ г, у підгрупі Б із середньо-експресивним профілем $3450,8 \pm 100,6$ г, а в підгрупі В з високо-експресивним профілем $3200,0 \pm 91,2$ г ($p < 0,05$). Зріст дітей достовірно не відрізнявся і склав $51,1 \pm 1,5$ см.

Респіраторний дистрес плода 1, 2 ступеня розвинувся лише у недоношених дітей від жінок з низько-експресивним профілем у 6,7%, що було нижче, ніж у жінок без застосування удосконаленого алгоритму лікування – 23,3% ($p < 0,001$); Рання форма ЗРП розвинулась лише в підгрупі А з низько-експресивним профілем – 10%, що достовірно нижче ($p < 0,05$), ніж у групі без застосування удосконаленого алгоритму.

Морфологічним підтвердженням зменшення частоти і вираженості ПД було дослідження плацент як в групі з використанням удосконаленого алгоритму, так і без нього. При макроскопічній оцінці плацент у жінок, вагітність яких протікала без використання удосконаленого алгоритму, в 70% випадків визначалися кальцифікати, у 60% локальних ущільнень.

Гістологічне ж дослідження підтвердило ступінь тяжкості інволютивно-дистрофічних, склеротичних і судинних змін в плацентах при ПД в групі жінок із загальноприйнятим алгоритмом.

Доведено, що найбільш діагностично значимими у формуванні ПД (з коефіцієнтом кореляції 0,82 і 0,84) є показники резервного запасу яєчників (АМГ нижче 2,0 нг/мл, інгібін-В нижче 40 пг/мл) і підвищені значення маркера ПД TGF- α в межах 20-90 нг/мл. Провідним патогенетичним механізмом розвитку ПД при вагітності після ДРТ явилось виявлення трьох профілів активності ендометрія: високоекспресивного, середньоекспресивного і низькоекспресивного. На підставі вищезазначеного був розроблений алгоритм гормональної підтримки вагітності, що настала після ДРТ.

Необхідним є проведення повного комплексного клініко-лабораторного обстеження до і під час гестації, поетапне ведення вагітності, що настала після ДРТ, своєчасна госпіталізація в цілодобовий стаціонар або стаціонар денного перебування.

Обґрунтована преконцепційна підготовка і гормональна монотерапія ранніх термінів гестації дозволила вдвічі знизити частоту невиношування вагітності, поліпшити якість здоров'я новонароджених, за рахунок зменшення вираженості симптомів дезадаптації. Що дозволяє попередити розвиток акушерських ускладнень, знизити материнську захворюваність і смертність, а також поліпшити перинатальні показники у жінок, що скористалися ДРТ.

ВИСНОВКИ

У дисертації представлено теоретичне обґрунтування і практичне впровадження вирішення нової наукової проблеми сучасного акушерства щодо зниження частоти перинатальної патології у жінок після допоміжних репродуктивних технологій на підставі встановлення нових аспектів патогенезу плацентарної дисфункції, а також удосконалення та впровадження алгоритму прогностичних і лікувально-профілактичних заходів.

1. У жінок після невдалих спроб ДРТ порушення рецептивності і локального імунітету ендометрія є маркерами розвитку ПД.

2. Провідними факторами ризику розвитку плацентарної дисфункції у жінок після допоміжних репродуктивних технологій є:

- значна частота фонової генітальної патології запального та дизгормонального генезу (комбінована патологія ендометрія);
- високий рівень супутньої соматичної захворюваності, в першу чергу серцево-судинної (артеріальна гіпертензія) і ендокринної системи (тиреοїдна дисфункція, ожиріння);
- невдалі спроби (>3) допоміжних репродуктивних технологій;
- застосування інтрацитоплазматичної ін'єкції сперматозоїда;
- нераціональне використання полігормональної терапії у I триместрі вагітності (гіперестрогенія і гіперпрогестеронемія);
- наявність субкомпенсованої гіперкоагуляції у I триместрі вагітності (підвищення згортаючого потенціалу на фоні укорочення показників, що характеризують внутрішню та зовнішню коагуляційні ланки гемостазу);
- наявність синдрому гіперстимуляції яєчників;
- ретрохоріальні гематоми у I триместрі вагітності.

3. Особливостями плацентарної дисфункції у жінок після допоміжних репродуктивних технологій є ранній початок; висока частота поєднання плацентарної дисфункції та ранньої затримки розвитку плода (>50%); підвищений рівень (>30%) передчасного дозрівання плаценти на фоні порушень матково-плацентарного кровотоку у II триместрі; маловоддя та порушення плацентарного-плодового кровотоку у III триместрі; інтраплацентарне шунтування крові (варикоз судинної мережі хоріальної пластинки плацентарного диска); «поєднані» аномалії розвитку посліду (>50%) з обмеженням його морфо-функціональної лабільності і відсутністю адекватних компенсаторно-пристосувальних реакцій, що клінічно виражається в декомпенсації.

4. При плацентарній дисфункції після допоміжних репродуктивних технологій має місце патогенетична єдність клінічного перебігу вагітності, змін параметрів

гормонального профілю, гемостазу та ехографічних даних. Основними параметрами, між якими виявлені сильні кореляційні взаємозв'язки ($r=0,8-1,0$) об'єм хоріону, показники резистентності в маткових артеріях, субхоріальна гематома і локальний гіпертонус міометрію, рівень естрадіолу, кількість тромбоцитів і клінічні прояви загрози викидня з больовим і геморагічним синдромом.

5. Клінічний перебіг вагітності при плацентарній дисфункції після допоміжних репродуктивних технологій корелює з морфо-функціональними особливостями плаценти. Відсутність анатомічних змін посліду збігається з тривалістю вагітності до терміну доношеності, при цьому плацентарна дисфункція залишається на рівні компенсованої. «Ізольовані» аномалії пуповини супроводжуються напругою і, в подальшому, виснаженням компенсаторно-приспосувальних механізмів, що клінічно проявляється субкомпенсованою плацентарною дисфункцією. «Поєднані» аномалії розвитку посліду супроводжуються обмеженням його морфо-функціональної лабільності і відсутністю адекватних компенсаторно-приспосувальних реакцій, що клінічно виражається в декомпенсації плацентарної функції, яка швидко розвивається і є малокерованою.

6. Перинатальні наслідки розродження жінок із плацентарною дисфункцією після допоміжних репродуктивних технологій характеризуються високим рівнем недоношеності (25,6%), дистресу плода (22,0%), асфіксії середнього і важкого ступеня (10,3%), морфо-функціональної незрілості (23,1%) та постгіпоксичною енцефалопатією (28,2%). Перинатальні втрати мали місце у 10% жінок.

7. Для прогнозування плацентарної дисфункції після допоміжних репродуктивних технологій має значення наявність сильного кореляційного зв'язку між об'ємом хоріону і показниками маткового кровотоку ($r=0,9928$, $r=0,9870$); виявлені сильні кореляції значень естрадіолу з ультразвуковими характеристиками (S/D dex – $r=0,9981$, RI dex – $r=0,9973$, локальним гіпертонусом – $r=0,9971$, відшаруванням хоріону – $r=0,9971$), рівнем тромбоцитів ($r=-1,0000$) і клінічними проявами загрози викидня (больовий синдром, відшарування хоріону, $r=0,9971$); показано наявність кореляції між рівнем тромбоцитів з показниками маткового кровотоку ($r=-1,0000$, $r=-0,9995$), ультразвуковими ознаками загрози викидня ($r=-0,9994$), рівнем естрадіолу ($r=-1,0000$), а також больовим синдромом і кров'янистими виділеннями ($r=-0,9994$).

8. Використання удосконаленого алгоритму прогностичних та лікувально-профілактичних заходів дозволяє знизити частоту репродуктивних втрат у I триместрі – на 10,0%; у II – на 4,0%; передчасних пологів – на 21,3%; прееклампсії – на 16,0%; кесарева розтину – на 20,0%; дистресу плода – 10,0%; асфіксії новонароджених – на 23,8%; морфо-функціональної незрілості – на 7,9%; кількість випадків антенатальної загибелі плода – на 6%.

9. Сумарна частота поєднання плацентарної дисфункції та затримки розвитку плода при використанні удосконаленого алгоритму прогностичних та лікувально-профілактичних заходів знижується на 10,0%, порушення об'єму навколоплідних вод – на 20,0%; зменшення плацентарного плодового коефіцієнту – на 26,0%, морфологічних проявів декомпенсованої плацентарної дисфункції – на 12,0%.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. На прегравідарному етапі з метою прогнозування плацентарної дисфункції у жінок після допоміжних репродуктивних технологій необхідно проводити оцінку профілю активності ендометрія по силі експресії прогестеронових та естрогенових рецепторів (високо-; середньо- та низько-експресивний профіль) і стану локального імунітету.

2. Прегравідарна підготовка жінок, які використовують допоміжні репродуктивні технології, залежить від профілю активності ендометрія:

- при низько-експресивному профілі на першому етапі проводиться санація і метаболічна терапія (антибактеріальна терапія одночасно зі статевим партнером за визначеною чутливістю; ензимотерапія; ферментотерапія та ангіопротектори), на другому етапі - гормональна корекція естрогенами та гестагенами;

- при середньо-експресивному профілі на першому етапі призначення препаратів з противірусною дією, на другому – гестагени з 16-го по 25-й день менструального циклу.

- при високо-експресивному профілі призначається тільки гестагени з 16-го по 25-й день менструального циклу.

3. Під час вагітності з метою прогнозування плацентарної дисфункції у жінок після допоміжних репродуктивних технологій необхідно використовувати удосконалений розрахунок розвитку ПД і ЗРП у пацієнток після ДРТ:

Явка	Термін, тиж.	Вирішальне правило	Інтерпретація
1	6	4,27V-3,15	>0 – ПД і ЗРП, <0 – N Чутливість: 85% Специфічність: 94% Ефективність: 93%
2	7	0,18SD+2,34RD+0,11SS+5,2RS-7,14	>0 – N, <0 – ПД і ЗРП Чутливість: 82% Специфічність: 95% Ефективність: 87%
3	8	2,87V-3,99	>0 – N, <0 – ПД і ЗРП Чутливість: 97% Специфічність: 91% Ефективність: 93%
4	9	36,51RS-3,90SS-5,87	>0 – N, <0 – ПД і ЗРП Чутливість: 91% Специфічність: 88% Ефективність: 90%
5	10	0,07V+15,60RS-11,15	>0 – N, <0 – ПД ЗРП Чутливість: 94% Специфічність: 92% Ефективність: 91%
6	11	0,57V-5,72	>0 – N, <0 – ПД і ЗРП Чутливість: 74% Специфічність: 90%

7	12	0,08V+SD-0,04SS+2,83	Ефективність: 83% >0 – N, <0 – ПД і ЗРП Чутливість: 90% Специфічність: 87%
8	13	0,21V+3,10RD-5,59	Ефективність: 90% >0 – N, <0 – ПД і ЗРП Чутливість: 51% Специфічність: 90%
9	14	0,36AP-11,04	Ефективність: 75% > 0 – N, < 0 – ПД і З РП Чутливість: 85% Специфічність: 90%
10	15	0,03V-1,38S S +20,94RS -9,51	Ефективність: 88% > 0 – N, < 0 – ПД і З РП Чутливість: 90% Специфічність: 92%
11	16	1,35FG-0,02V-5,75	Ефективність: 90% > 0 – ПД і З РП, < 0 – N Чутливість: 91% Специфічність: 92%
12	17	1,90RD+55,52RS -3,85S D-4,73S S -9,28	Ефективність: 95% > 0 – N, < 0 – ПД і З РП Чутливість: 92% Специфічність: 88% Ефективність: 91%

4. Під час вагітності у жінок після ДРТ необхідно використовувати:

- моногормональну терапію;
- антиагреганти і антикоагулянти (під контролем показників системного гемостазу);
- за показаннями метаболічну терапію (амінокислоти);
- комплексну оцінку стану плода в II-III триместрах вагітності за допомогою ультразвукового дослідження з доплерометрією;
- вибір оптимального методу і терміну розродження, залежно від стану плода;
- використання родинно-орієнтованих технологій.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Рубан ЯА. Чинники ризику і причини формування плацентарної дисфункції після допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2012;21(кн. 5, ч. 2):110-5.

2. Вдовиченко ЮП, Рубан ЯА. Особенности формирования и функционального состояния фетоплацентарного комплекса после вспомогательных репродуктивных технологий. Здоровье женщины. 2013;1:120-2 (*Здобувачем особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті*)

3. Рубан ЯА. Сравнительные аспекты клинического течения первого триместра беременности у женщин после вспомогательных репродуктивных технологий. Здоровье женщины. 2013;2:100-3.

4. Рубан ЯА. Влияние вспомогательных репродуктивных технологий на акушерские исходы родоразрешения. Здоровье женщины. 2013;10:108-10.

5. Рубан ЯА. Дискусійні питання стану фетоплацентарного комплексу після допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2013;22(кн. 5, ч. 1):100-4.

6. Рубан ЯА. Порівняльні аспекти акушерської патології після у жінок допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2013;22(кн. 5, ч. 2):101-5.

7. Рубан ЯА. Особливості перебігу неонатального періоду і ранньої адаптації новонароджених від породіль після допоміжних репродуктивних технологій. Здоровье женщины. 2014;2:159-61.

8. Рубан ЯА. Возможности прогнозирования плацентарной дисфункции после вспомогательных репродуктивных технологий. Семейная медицина. 2014;5:112-3.

9. Рубан ЯА. Влияние вспомогательных репродуктивных технологий на развитие перинатальной патологии при одно- и многоплодной беременности. Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: зб. наук. праць. Київ-Луганськ, 2014;27:67-73.

10. Рубан ЯА. Сучасні прогностичні критерії плацентарної дисфункції після допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2014;23(кн. 6, ч. 1):307-12.

11. Рубан ЯА. Вплив різних методів лікування безпліддя на розвиток передчасних пологів. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2014;23(кн. 6, ч. 2):286-90.

12. Рубан ЯА. Особливості тактики допоміжних репродуктивних технологій у жінок різного віку з генітальною патологією. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2015;24(кн. 6, ч. 1):209-14.

13. Рубан ЯА. Перинатальные исходы одно- и многоплодной беременности после вспомогательных репродуктивных технологий. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2015;24(кн. 6, ч. 3):95-9.

14. Рубан ЯА. Перинатальные аспекты вспомогательных репродуктивных технологий. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2016;27(ч. 1):203-7.

15. Рубан ЯА. Багатоплідна вагітність без та після допоміжних репродуктивних технологій: тактика ведення та шляхи зниження перинатальної патології. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2016;27(ч. 2):74-8.

16. Рубан ЯА. Шляхи зниження частоти перинатальної патології після допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2017;28(ч. 1):65-72.

17. Рубан ЯА. Роль ехографії в пренатальній діагностиці вроджених вад

розвитку у жінок після допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2017;28(ч. 1):33-40.

18. Рубан ЯА. Індукована вагітність: перинатальні наслідки з урахуванням кількості плодів. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2017;28(ч. 3):49-53.

19. Рубан ЯА. Особливості патогенезу затримки розвитку плода після допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2018;31(ч. 1):70-7.

20. Рубан ЯА. Тактика ранньої діагностики тяжких форм плацентарної дисфункції після допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2018;31(ч. 2):46-53.

21. Рубан ЯА. Перинатальні результати розродження при аномально розташованій плаценті після допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2018;31(ч. 3):34-40.

22. Рубан ЯА. Перинатальна патологія при аномаліях плацентації після допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2019;36:35-42.

23. Рубан ЯА. Тактика прогнозування формування плацентарної дисфункції та затримки розвитку плода після застосування допоміжних репродуктивних технологій. Здоровье женщины. 2019;6:80-3.

24. Aidyn G. Salmanov, Serhii E. Savchenko, Kyrylo Chaika, Alla D. Vitiuk, Iana Ruban, Olena A. Dyndar, Dmytro Zhelezov. Pospartum mastitis in the breastfeeding women and antimicrobial resistance of responsible pathogens in Ukraine: results a multicenter study. Wiadomosci Lekarskie. 2020;73(5):895-903. *(Здобувач особисто проаналізувала ефективність застосованої лікувальної методики, систематизувала отримані результати, написала основні розділи статті).*

25. Рубан ЯА. Вплив допоміжних репродуктивних технологій на клінічний перебіг вагітності: клініко-лабораторні аспекти. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика : тези матер. научн.-практ. симп. с междунар. участием «Актуальные вопросы здоровья матери, плода и новорожденного» (16-17 мая 2013 года, г. Винница). Київ, 2013;22(кн. 5, ч. 1):419.

26. Рубан ЯА. Возможности прогнозирования плацентарной дисфункции у женщин после вспомогательных репродуктивных технологий. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матер. наук.-практ. семінару з міжнар. участю «Здоров'я матері, плода та новонародженого в Україні» (20 березня 2014 року, м. Львів). Київ, 2014;23(кн. 6, ч. 1):350.

27. Рубан ЯА. Тактика лікування безпліддя та розвиток передчасних пологів. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матер. наук.-практ. семінару з міжнар. участю «Здоров'я матері, плода та новонародженого в Україні» (12 листопада 2014 року, м. Київ). Київ, 2014;23(кн. 6, ч. 2):313.

28. Рубан ЯА. Особливості тактики допоміжних репродуктивних технологій у жінок різного віку з генітальною патологією. Збірник наукових праць співробітників

НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матер. наук.-практ. семінару з міжнар. участю «Здоров'я матері, плода та новонародженого в Україні» (14 травня 2015 року, м. Київ). Київ, 2015;24(кн. 6, ч. 1):243-4.

29. Рубан ЯА. Порівняльні аспекти наслідків вагітності після допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матер. наук.-практ. семінару з міжнар. участю «Здоров'я матері, плода та новонародженого в Україні» (21 жовтня 2015 року, м. Київ). Київ, 2015;24(кн. 6, ч. 3):293.

30. Рубан ЯА. Дискуссионные вопросы перинатальных исходов вспомогательных репродуктивных технологий. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матер. наук.-практ. семінару з міжнар. участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (20 квітня 2016 року, м. Київ). Київ, 2016;27(ч. 1):228-9.

31. Рубан ЯА. Багатоплідна вагітність та допоміжних репродуктивних технологій: дискусійні питання. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матер. наук.-практ. семінару з міжнар. участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (20 жовтня 2016 року, м. Київ). Київ, 2016;27(ч. 2):260.

32. Рубан ЯА. Профілактика перинатальної патології після допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матер. наук.-практ. семінару з міжнар. участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (25 травня 2017 року, м. Київ). Київ, 2017;28(ч. 1):230-1.

33. Рубан Я.А. Оптимізація пренатальної діагностики вроджених вад розвитку у жінок після допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матер. наук.-практ. семінару з міжнар. участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (14 вересня 2017 року, м. Київ). Київ, 2017;28(ч. 2):157.

34. Рубан Я.А. Перинатальні наслідки індукованої вагітності. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матер. наук.-практ. семінару з міжнар. участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (29 листопада 2017 року, м. Київ). Київ, 2017;28(ч. 3):197.

35. Рубан Я.А. Головні причини затримки розвитку плода після допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матер. наук.-практ. семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (20 березня 2018 року, Київ-Тернопіль-Хмельницький). Київ, 2018;31(ч. 1):207.

36. Рубан Я.А. Ефективність оціночної шкали діагностики тяжких форм плацентарної дисфункції після допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матер. наук.-практ. семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (7 червня 2018 року, Київ-Дніпро-Запоріжжя-Кривий Ріг). Київ, 2018;31(ч. 21):174.

АНОТАЦІЯ

Рубан Я. А. Плацентарна дисфункція після допоміжних репродуктивних технологій: прогнозування, тактика ведення вагітності і розродження. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія. – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, МОЗ України, Київ, 2021.

Дисертаційна робота присвячена зниженню частоти перинатальної патології у жінок після допоміжних репродуктивних технологій на підставі встановлення нових аспектів патогенезу плацентарної дисфункції, а також удосконаленню та впровадженню алгоритму прогностичних та лікувально-профілактичних заходів. Встановлено патогенетичні ланки плацентарної дисфункції у жінок після допоміжних репродуктивних технологій, які полягають у патогенетичній єдності клінічного перебігу вагітності, зміни параметрів гормонального профілю, гемостазу і ультразвукового дослідження. Основними параметрами, між якими виявлені сильні кореляційні взаємозв'язки, були об'єм хоріону, індекси судинного опору маткових артерій, наявність субхоріальної гематоми і локального гіпертонусу, рівень естрадіолу, кількість тромбоцитів і клінічні прояви загрози викидня (больовий і геморагічний синдром).

Досліджено і показано, що особливостями плацентарної дисфункції у жінок після допоміжних репродуктивних технологій є ранній початок; висока частота поєднання плацентарної дисфункції та ранньої затримки розвитку плода (>50%); підвищений рівень (>30%) передчасного дозрівання плаценти на фоні порушень матково-плацентарного кровотоку у II триместрі; маловоддя та порушення плацентарного-плодового кровотоку у III триместрі; інтраплацентарне шунтування крові (варикоз судинної мережі хоріальної пластинки плацентарного диска); «поєднані» аномалії розвитку посліду (>50%), з обмеженням його морфо-функціональної лабільності та відсутністю адекватних компенсаторно-приспосувальних реакцій, що клінічно виражається в декомпенсації.

Представлено взаємозв'язок між об'ємом хоріону і показниками маткового кровотоку; виявлені сильні кореляції значень естрадіолу з ультразвуковими характеристиками (відшаруванням хоріону і локальним тонусом), рівнем тромбоцитів і клінічними проявами загрози викидня (больовий синдром і відшарування хоріону). Показано наявність кореляції між рівнем тромбоцитів з показниками маткового кровотоку, ультразвуковими ознаками загрози викидня, рівнем естрадіолу, а також больовим синдромом і кров'янистими виділеннями.

Отримані результати дозволили науково обґрунтувати необхідність удосконалення алгоритму лікувально-профілактичних та прогностичних заходів у жінок із плацентарною дисфункцією після допоміжних репродуктивних технологій.

Використання удосконаленого алгоритму прогностичних та лікувально-профілактичних заходів дозволяє знизити частоту репродуктивних втрат у I триместрі – на 10,0%; у II – на 4,0%; передчасних пологів – на 21,3%; прееклампсії – на 16,0%; кесарева розтину – на 20,0%; дистресу плода – 10,0%; асфіксії новонароджених – на

23,8%; морфо-функціональної незрілості – на 7,9%; кількість випадків антенатальної загибелі плода на 6%. Сумарна частота поєднання плацентарної дисфункції та затримки розвитку плода при використанні удосконаленого алгоритму прогностичних та лікувально-профілактичних заходів знижується на 10,0%, порушення об'єму навколоплідних вод – на 20,0%; зменшення плацентарного плодового коефіцієнту – на 26,0%, морфологічних проявів декомпенсованої плацентарної дисфункції – на 12,0%.

Ключові слова: плацентарна дисфункція, допоміжні репродуктивні технології, перинатальні втрати, прогнозування, профілактика.

SUMMARY

Ruban Ya. A. Placental dysfunction after assisted reproductive technologies: prognosis, management of pregnancy and delivery. – Qualified scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for degree of doctor of medical sciences in the specialty 14.01.01 – obstetrics and gynecology. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2021.

Dissertation work is devoted to the decline of the frequency of perinatal pathology for women after assisted reproductive technologies on the basis of establishment of new aspects of placenta dysfunction pathogenesis, as well as improvement and introduction of the algorithm of prognostic, treatment and prophylactic activities. The pathogenic links of placental dysfunction are set for women after assisted reproductive technologies, which include pathogenic unity of clinical course of pregnancy, change of the parameters of hormonal profile, hemostasis and ultrasonic examination. The main parameters with strong correlations were chorionic volume, indices of vascular resistance of the uterine arteries, the presence of subchorionic hematoma and local hypertension, estradiol levels, platelet count and clinical manifestations of the risk of miscarriage (pain and hemorrhagic syndrome).

It has been studied and shown that the patterns of placental dysfunction in women after assisted reproductive technologies include early onset; high frequency of combined placental dysfunction and early fetal growth retardation (>50%); increased level (>30%) of early placental maturation on the background of disorders of uteroplacental blood flow in the second trimester; dehydration and disorders of placental and fetal blood flow in the third trimester; intraplacental blood shunting (varicose chorionic plate vessels of the placental disc); “combined” pathology of retained product development (> 50%), with limited morphofunctional lability and lack of adequate compensatory and adaptive reactions, which is clinically expressed in decompensation.

The relationship between chorionic volume and uterine blood flow is presented; strong correlations of estradiol values with ultrasound characteristics (chorionic detachment and local tone), platelet count and clinical manifestations of miscarriage (pain and hemorrhagic syndrome) were revealed. A correlation between platelet counts and uterine blood flow, ultrasound signs of miscarriage, estradiol levels, and pain and bloody discharge was shown.

The obtained results allowed scientific substantiation of the need to improve the algorithm of treatment and prophylactic and prognostic activities in women with placental dysfunction after assisted reproductive technologies.

Due to the use of an improved algorithm of prognostic and treatment and prophylactic activities, the frequency of reproductive losses was reduced by 10.0% in the first trimester; by 4.0% in the second trimester; premature births were reduced by 21.3%; preeclampsia by 16.0%; cesarean section by 20.0%; fetal distress by 10.0%; asphyxia of newborns by 23.8%; morphofunctional immaturity by 7.9%; the number of cases of antenatal fetal death was decreased by 6%. The total frequency of the combined placental dysfunction and fetal growth retardation using an advanced algorithm of prognostic and treatment and prophylactic activities can be reduced by 10.0%, amniotic fluid volume abnormalities by 20.0%; placental fetal ratio can be reduced by 26.0%, morphological manifestations of decompensated placental dysfunction by 12.0%.

Key words: placental dysfunction, assisted reproductive technologies, perinatal losses, prognosis, prophylaxis.

АННОТАЦИЯ

Рубан Я. А. Плацентарная дисфункция после вспомогательных репродуктивных технологий: прогнозирование, тактика ведения беременности и родоразрешения. – Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на получение научной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. – Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, МЗ Украины, Киев, 2021.

Диссертационная работа посвящена снижению частоты перинатальной патологии у женщин после вспомогательных репродуктивных технологий на основе установления новых аспектов патогенеза плацентарной дисфункции, а также усовершенствование и внедрение алгоритма прогностических и лечебно-профилактических мероприятий. Установлены патогенетические звенья плацентарной дисфункции у женщин после вспомогательных репродуктивных технологий, заключающиеся в патогенетическом единстве клинического течения беременности, изменения параметров гормонального профиля, гемостаза и ультразвукового исследования. Основными параметрами, между которыми обнаружены сильные корреляционные взаимосвязи, были объем хориона, индексы сосудистого сопротивления в маточных артериях, наличие субхориальной гематомы и локального гипертензуса, уровень эстрадиола, количество тромбоцитов и клинические проявления угрозы выкидыша (болевой и геморрагический синдром).

Показано, что особенностями плацентарной дисфункции у женщин после вспомогательных репродуктивных технологий является раннее начало; высокая частота сочетания плацентарной дисфункции и ранней задержки развития плода (>50%); повышенный уровень (>30%) преждевременного созревания плаценты на фоне нарушений маточно-плацентарного кровотока во II триместре; нарушение плацентарно-плодового кровотока в III триместре; интраплацентарное шунтирование крови (варикоз сосудистой сети хориальной пластинки плацентарного диска); «сочетанные» аномалии развития плаценты (>50%) с ограничением его морфофункциональной лабильности и отсутствием адекватных компенсаторно-приспособительных реакций, что клинически выражается в декомпенсации.

Представлена взаємосвязь между объемом хориона и показателями маточного кровотока; обнаружены сильные корреляции значений эстрадиола с ультразвуковыми характеристиками (отслойкой хориона и локальным гипертономусом), уровнем тромбоцитов и клиническими проявлениями угрозы выкидыша (болевого синдром,). Показано наличие корреляции между уровнем тромбоцитов с показателями маточного кровотока, ультразвуковыми признаками угрозы выкидыша, уровнем эстрадиола, а также болевым синдромом и кровянистыми выделениями.

Полученные результаты позволили научно обосновать необходимость усовершенствования алгоритма лечебно-профилактических и прогностических мероприятий у женщин с плацентарной дисфункцией после вспомогательных репродуктивных технологий. Использование усовершенствованного нами алгоритма прогностических и лечебно-профилактических мероприятий позволили снизить частоту репродуктивных потерь в I триместре – на 10,0%; во II – на 4,0%; преждевременных родов – на 21,3%; преэклампсии – на 16,0%; кесарева сечения – на 20,0%; дистресса плода – на 10,0%; асфиксии новорожденных – на 23,8%; морфо-функциональной незрелости – на 7,9%; кількість випадків антенатальної загибелі плода на 6%.

Суммарная частота сочетания плацентарной дисфункции и задержки развития плода при использовании усовершенствованного нами алгоритма прогностических и лечебно-профилактических мероприятий снизилась на 10,0%; нарушений объема околоплодных вод (мало- и многоводие) – на 20,0%; уменьшение плацентарного плодового коэффициента – на 26,0%, морфологических проявлений декомпенсированной плацентарной дисфункции – на 12,0%.

Ключевые слова: плацентарная дисфункция, вспомогательные репродуктивные технологии, перинатальные потери, прогнозирование, профилактика.

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АМГ – антимюлерів гормон
- АПТЧ – активований парціальний тромбопластиновий час
- АФП – альфа-фетопротейн
- ВВР – вроджені вади розвитку
- ГЗСГ – глобулін, що зв'язує статеві стероїди
- Д – дідрогестерон
- ДРТ – допоміжні репродуктивні технології
- Е2 – естрадіол
- Е3 – некон'югований (вільний) естріол
- ЗРП – затримка розвитку плода
- ІР – індекс резистентності
- ІФА – імуноферментний аналіз
- ІЦН – істміко-цервікальна недостатність
- КІР – компенсаторно-приспосувальні реакції
- КРВО – коефіцієнт розподілу врахованих ознак
- КТГ – кардіотокографія
- МНВ – міжнародні нормалізовані відносини

МП – мікронізований прогестерон
МПК – матково-плацентарний кровотік
МХА – маркери хромосомних аномалій
ОР – оваріальний резерв
ПГ – прогестерон
ПД – плацентарна дисфункція
ППК – плацентарно-плодовий коефіцієнт
СГЯ – синдром гіперстимуляції яєчників
СДВ – систоло-діастолічне відношення
ХГЛ – хоріонічний гонадотропін людини
PLGF (Placental Growth Factor) – плацентарний фактор росту
PI – пульсаційний індекс
S/D – систоло-діастолічне відношення
TGF- α – трансформуючий чинник зростання
ISUOG – The International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology
(Міжнародне Товариство Ультразвуку в Акушерстві і гінекології)