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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЛЕЩОВА ОЛЬГА ДМИТРІВНА

УДК 618.177-089.888.11-089.168:618.3/.7-06:618.39-084

ДИСЕРТАЦІЯ

ПРОФІЛАКТИКА НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ ТА ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ В ЖІНОК ПІСЛЯ НЕВДАЛИХ СПРОБ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина
(наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

Науковий керівник: Вдовиченко Ю.П., чл.-кор. НАМН України, доктор медичних наук, професор.

Київ– 2021

АНОТАЦІЯ

Лещова О. Д. Профілактика невиношування вагітності та перинатальної патології в жінок після невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

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

Дисертаційна робота присвячена зниженню частоти невиношування вагітності та перинатальних ускладнень у жінок із невдалими спробами допоміжних репродуктивних технологій в анамнезі на підставі проведення клінічних, інструментальних, лабораторних та мікробіологічних досліджень, а також розробки удосконаленого алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів. Для вирішення поставленої мети були визначені наступні завдання: визначити частота та терміни мимовільного переривання вагітності у І триместрі у жінок залежно від кількості невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій; оцінити зміни ендокринологічного статусу впродовж вагітності у жінок із невдалими спробами допоміжних репродуктивних технологій в анамнезі; показати інформативність ехографічних маркерів у жінок після різної кількості невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій для ранньої діагностики невиношування вагітності; представити частота та структуру репродуктивних втрат у жінок із невдалими спробами допоміжних репродуктивних технологій в анамнезі; з'ясувати рівень та провідні причини перинатальних втрат та постнатальної захворюваності у жінок із різною кількістю невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій в анамнезі; удоскона-

лити та впровадити алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із невдалими спробами допоміжних репродуктивних технологій в анамнезі. Об'єкт дослідження – невиношування вагітності, перинатальна патологія. Предмет дослідження – перебіг вагітності та пологів. Методи дослідження – клінічні, ехографічні, кардіотокографічні, доплерометричні, ендокринологічні, імунологічні, мікробіологічні та статистичні. Встановлено нові аспекти патогенезу невиношування вагітності у I триместрі у жінок після невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій, які полягають у високому рівні дисгормональних порушень в залежності в кількості спроб: достовірне зниження рівня естрадіолу та прогестерону незалежно від кількості спроб та додаткове зменшення хоріонічного гонадотропіну у жінок із 3 та більше невдалими спробами допоміжних репродуктивних технологій в анамнезі. Показано, що високий рівень невиношування вагітності, передчасних пологів та перинатальної патології у жінок після невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій обумовлений ендокринологічними, імунологічними та мікробіологічними змінами внаслідок масивної гормонізації при використанні неодноразових спроб допоміжних репродуктивних технологій. Отримані дані дозволили науково обґрунтувати необхідність удосконалення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із невдалими спробами допоміжних репродуктивних технологій в анамнезі з метою зниження частоти невиношування вагітності та перинатальної патології. Вивчено клініко-анамнестичні особливості порушень репродуктивної функції у жінок, які використовували допоміжних репродуктивних технологій. Показано порівняльні аспекти клінічного перебігу вагітності, пологів та перинатальної патології у жінок із різною кількістю допоміжних репродуктивних технологій в анамнезі. Проведено порівняльний аналіз інформативності ехографічних, ендо-

кринологічних, імунологічних та мікробіологічних показників у жінок із різною кількістю спроб допоміжних репродуктивних технологій в анамнезі в аспекті ранньої діагностики невиношування вагітності та передчасних пологів. Удосконалено та впроваджено алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із невдалими спробами допоміжних репродуктивних технологій в анамнезі щодо зниження частоти невиношування вагітності та перинатальної патології. Планування і проведення всіх досліджень виконано за період з 2016 по 2020 рр. Автором проведено клініко-лабораторне і функціональне обстеження 100 жінок із безпліддям в анамнезі, у яких були використані допоміжних репродуктивних технологій. Усі жінки були розподілені на відповідні групи та підгрупи в залежності від кількості спроб допоміжних репродуктивних технологій в анамнезі та використовуваних лікувально-профілактичних заходів. Самостійно зроблений забір і підготовка біологічного матеріалу. Автором написано всі розділи дисертації, сформульовані висновки, удосконалено алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів. Автором виконано статистичну обробку отриманих результатів. Матеріали дисертанта викладені в наукових працях, опублікованих самостійно, а також в тій частині актів впровадження, які стосуються науково-практичної новизни. Основні положення роботи докладалися і обговорювалися на наукових конференціях Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (Київ, 2017-2020 рр.); на науково-практичному семінарі із міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» 29 листопада 2017 року, м. Київ; на науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» 20 березня 2018 року, Київ-Тернопіль-Хмельницький.

Результати проведених досліджень свідчать, що частота мимовільного переривання вагітності залежить від кількості невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій в анамнезі: 8,0% у жінок із 1-2 та 16,0% – при 3 та більше. При цьому частіше це має місце у 8 тижнів вагітності (66,7%) у порівнянні із 10-12 (33,3% відповідно). При оцінці ендокринологічних показників встановлено наявність вже з першого триместру зниженого вмісту естрадіолу та прогестерону незалежно від кількості спроб допоміжних репродуктивних технологій, рівень хоріонічного гонадотропіну зменшується тільки у жінок із трьома та більше спробами допоміжних репродуктивних технологій в анамнезі. Невиношування вагітності у I триместрі у жінок із невдалими спробами допоміжних репродуктивних технологій відбувається на фоні виражених ехографічних змін (гіпоплазія амніону, дострокова облітерація екзацелома, прискорене зростання або ранній гідроамніон і гіпоплазія хоріона), частота яких залежить від кількості спроб допоміжних репродуктивних технологій: на 10-20% вище у жінок із трьома та більше невдалими спробами в анамнезі. Сумарна частота репродуктивних втрат у жінок із невдалими спробами допоміжних репродуктивних технологій складає 31,1% (мимовільне переривання у I триместрі – 12,0%; недоношування у II триместрі – 9,1%; передчасні пологи у III триместрі – 10,0%). У жінок із трьома та більше невдалими спробами рівень репродуктивних втрат вище на 24,8% (43,5 та 18,7% відповідно). Перинатальні втрати складають 86,9‰ у жінок із 1-2 невдалими спробами допоміжних репродуктивних технологій та 95,2‰ – при трьох та більше. Провідними причинами є респіраторний дистрес синдром на фоні інтраамніального інфікування та передчасне відшарування нормальнорозташованої плаценти. Провідними формами постнатальної захворюваності новонароджених від жінок із невдалими спробами допоміжних репродуктивних технологій є постгіпоксічна енцефало-

патія (31,4% – при 3 та більше невдалих спроб та 28,6% – при 1-2) і реалізація внутрішньоутробного інфікування (18,9 та 14,2% відповідно). З метою зниження частоти невиношування вагітності та перинатальної патології у жінок із невдалими спробами допоміжних репродуктивних технологій необхідно використовувати впродовж 3-6 місяців до настання вагітності, а також у I та II триместрах наступні заходи: направлена психологічна корекція із залученням репродуктивного та перинатального психолога; для профілактики порушень біоценозу статевих шляхів до та у I триместрі вагітності слід використовувати загальний пробіотик, до вмсіту якого входять лактобацили та біфідобактерії та комплексний препарат, до вмісту якого входть аскорбінова кіслота, вітамін Е, інулін та гіалуронова кіслота у загальнопрійнятій дозировці; для корекції дисгормональних порушень – до вагітності: екстракт прутняка звичайного, під час вагітності: вагінальні форми прогестерону у індивідуально підібраній дозировці; з метою корекції порушень гемостазу та метаболізму препарат амінокіслоти аргінін у загальноприйнятій дозировці. Для ранньої діагностики невиношування вагітності у першому триместрі необхідно додатково використовувати ехографічний маркер (гіпоплазія хоріона) та ендокринологічні показники (вміст естрадіолу, прогестерону та хоріонічного гонадотропіну).

Використання удосконаленого нами алгоритму дозволяє зменшити у жінок із невдалими спробами допоміжних репродуктивних технологій частоту мимовільного переривання вагітності в I триместрі у 2 рази (з 16,0 до 8,0%); передчасних пологів в 4,5 разу (з 22,2 до 4,9%) та сумарних перинатальних втрат в 2,1 разу (з 90,6 до 43,5‰ відповідно).

Ключові слова: невиношування вагітності, перинатальна патологія, профілактика, допоміжні репродуктивні технології.

ANNOTATION

Leshchova O. D. Prophylaxis of unmaturing of pregnancy and perinatal pathology for women after the unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies. – Qualified scientific work on the rights of the manuscript.

PhD degree dissertation in the field of study 22 Healthcare by Program Subject Area 222 Medicine (Obstetrics and Gynecology). – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, MH of Ukraine. – Kyiv, 2021.

Dissertation work is devoted to the decline of frequency of unmaturing of pregnancy and perinatal complications for women with the unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies in anamnesis on the basis of clinical, instrumental, laboratory and microbiological researches, and also development of the improved algorithm of diagnostic and treatment-and-preventive measures. For the decision of the put purpose the followings tasks were certain: to define frequency and terms of the involuntary breaking of pregnancy in I trimester for women depending on the amount of unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies; to estimate the changes of endocrinology status during pregnancy for women with the unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies in anamnesis; to rotin informing of echographic markers for women after the different amount of unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies for early diagnostics of unmaturing of pregnancy; to present frequency and structure of genesial losses for women with the unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies in anamnesis; to find out level and leading reasons of perinatal losses and postnatal morbidity for women with the different amount of unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies in anamnesis; to perfect and inculcate the algorithm of diagnostic and treatment-and-preventive measures for women with the unsuccessful

attempts of auxiliary genesial technologies in anamnesis. A research object is unmaturing of pregnancy, perinatal pathology. Article of research of current pregnancy and births. Research methods – clinical, echographic, cardiotocographic, dopplerometric, endocrinology, immunological, microbiological and statistical. The new aspects of pathogenese of unmaturing of pregnancy are set in II trimester for women after the unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies which consist in the high level of dyshormonal violations in dependence in an amount attempts: reliable decline of level of estradiol and progesterone regardless of amount of attempts and additional diminishing of chorionic gonadotropin for women from 3 and anymore by the unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies in anamnesis. It is rotined that high level of unmaturing of pregnancy, premature births and perinatal pathology for women after the unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies conditioned by endocrinological, immunological and microbiological changes as result of massive hormonization at the use of the repeated attempts of auxiliary genesial technologies. Findings allowed scientifically to ground the necessity of improvement of algorithm of diagnostic and treanment-and-preventive measures for women with the unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies in anamnesis with the purpose of decline of frequency of unmaturing of pregnancy and perinatal pathology. The clinical-anamnestic features of violations of genesial function are studied for women, using auxiliary genesial technologies. The comparative aspects of clinical flow of pregnancy are rotined, births and perinatal pathology for women with the different amount of auxiliary genesial technologies in anamnesis. The comparative analysis of informing of echographic is conducted, endocrinology, immunological and microbiological indexes for women with the different amount of attempts of auxiliary genesial technologies in anamnesis in the aspect of early diagnostics of unmaturing

of pregnancy and premature births. Improved and inculcated algorithm of diagnostic and treatment-and-preventive measures for women with the unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies in anamnesis in relation to the decline of frequency of unmaturing of pregnancy and perinatal pathology. Planning and leadthrough of all researches is executed for period from 2016 to 2020 An author is conduct a clinical-laboratory and functional inspection 100 women with bornlessness in anamnesis, which auxiliary genesial technologies were used at. All women were up-diffused on the proper groups and sub-groups depending on the amount of attempts of auxiliary genesial technologies in anamnesis and in-use treatment-and-preventive measures. A fence and preparation of biological material is independently executed. An author all sections of dissertation are written with, conclusions are formulated, the algorithm of diagnostic and treatment-and-preventive measures is improved. An author is execute statistical treatment of the got results. Materials of candidate for a degree are expounded in scientific labours, published independently, and also in that part of acts of introduction, touching a scientific and practical novelty. The substantive provisions of work were given a report and came into question on the scientific conferences of the P.L. Shupyk National medical academy of postdegree education of MH of Ukraine (Kyiv, 2017-2020); on scientific and practical seminar with international participation the «International and domestic standards of grant to the gynaecological help» of November, 29, 2017, Kyiv; on a scientific and practical seminar in the format of teleconference the «International and domestic standards of grant to the obstetric-gynaecological help» of March, 20, 2018, Kyiv-Ternopil-Khmelnitskiy.

The results of the conducted researches testify that frequency of the involuntary breaking of pregnancy depends on the amount of unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies in anamnesis: 8,0% for women from 1-2 and 16,0% – at 3 and anymore. Thus more frequent it takes place

in 8 weeks of pregnancy (66,7%) by comparison to 10-12 (33,3% accordingly). At the estimation of endocrinology indexes presence is set already from a 1 trimester of mionectic content of estradiol and progesterone regardless of amount of attempts of auxiliary genesial technologies, the level of chorionic gonadotropin diminishes only for women from 3 and anymore by the attempts of auxiliary genesial technologies in anamnesis. Unmaturing of pregnancy in II trimester for women with the unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies take place on a background the expressed echographic changes (hypoplasia of amnion, pre-schedule obliteration of exachelome, speed-up growth or early hydroamnion and hypoplasia of chorion) frequency of which depends on the amount of attempts of auxiliary genesial technologies: on 10-20% higher for women from 3 and anymore by unsuccessful attempts in anamnesis. Total frequency of genesial losses for women with the unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies is 31,1% (involuntary breaking in I trimester – 12,0%; prematurity in II trimester – 9,1%; premature births in III trimester – 10,0%). For women from 3 and anymore by unsuccessful attempts level of genesial losses higher on 24,8% (43,5 and 18,7% accordingly). Perinatal losses make 86,9‰ for women with 1-2 unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies and 95,2‰ – at 3 and anymore. Leading reasons is a respirator distress syndrome on a background intraamnial infecting and premature removing layer by layer of normally located placenta. By the leading forms of postnatal morbidity new-born from women with the unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies there is post-hypoxic encephalopathy (31,4% – at 3 and more unsuccessful attempts and 28,6% – at 1-2) and realization of the intrauterine infecting (18,9% and 14,2% accordingly). With the purpose of decline of frequency of unmaturing of pregnancy and perinatal pathology for women with the unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies it is necessary to use during 3-6

months to the offensive of pregnancy, and also in I and II trimesters the followings measures: directed psychological correction with bringing in of genesial and perinatal psychologist; for the prophylaxis of violations of biocenosise of sexual ways to and in II trimester of pregnancy it is necessary to use generalproiotic, containing lactobacilli and bifidobacteria and complex preparation, ascorbic acid, vitamin of Å, inuln and hyaluronic acid in generally accepted dose, is included in which; for the correction of dyshormonal violations – to pregnancy: extract of rod ordinary, during pregnancy: vaginal forms of progesterone are in an individually neat dose; with the purpose of correction of violations of gomeostasis and metabolism preparation of amino acid arginine in the generally accepted dosage. For early diagnostics of unmaturing of pregnancy in I trimester it is necessary additionally to use echographical marker (hypoplasia of chorion) and endocrinology indexes (table of contents of estradiol, progesterone and chorionic gjnadotropin).

The use of the algorithm improved by us allows to decrease for women with the unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies frequency of the involuntary breaking of pregnancy in I trimester in 2 times (from 16,0 to 8,0%); premature births in 4,5 time (from 22,2% to 4,9%) and total perinatal losses in 2,1 time (with 90,6 to 43,5‰ accordingly).

Keywords: unmaturing of pregnancy, perinatal pathology, prophylaxis, auxiliary genesial technologies.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Лещова ОВ. Імунологічні аспекти неефективності допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2017:28(ч. 3):142–8.

2. Лещова ОД. Роль порушень гомеостазу в генезі невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018:31(ч. 1):187–94.

3. Лещова ОД. Роль клініко-лабораторних та морфологічних змін у генезі невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018:31(ч. 3):136–43.

4. Лещова ОД. Порівняльний кореляційний аналіз невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2019:35:147–54.

5. Лещова ОД. Причини невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики. Київ: НУОЗ України імені П. Л. Шупика. 2021:1(2):42–6.

6. Salmanov A, Gorbunova O, Leshchova O, Govseev D. Urinary tract infection in pregnant women and antivicrobial resistence of responsible pathogens in Ukraine: results of a multicenter study (2016-2018). GinPolMedProject. 2020;3(57):14–9. *(Здобувачем проведено аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка статті до друку)*

7. Лещова ОД. Вплив імунологічних порушень на ефективность допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика : тези матеріалів науково-практичного семінару з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (29 листопада 2017 року, м. Київ). 2017:28(ч. 3):194.

8. Лещова ОД. Клініко-патогенетичні аспекти невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (20 березня 2018 року, Київ-Тернопіль-Хмельницький). 2018:31(ч. 1):204.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ 15
ВСТУП 17
РОЗДІЛ 1
СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ ТА ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ЖІНОК ПІСЛЯ НЕВДАЛИХ СПРОБ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ 22
1.1 Сучасні уявлення про причини невдалих спробах допоміжних репродуктивних технологій 22
1.1.1 Гормональні чинники безпліддя 24
1.1.2 Трубно-перитонеальний чинник безпліддя 25
1.1.3 Патологічні зміни ендометрія в генезі невдалих спроб ДРТ 26
1.1.4 Імунологічні причини виникнення безпліддя 27
1.2 Невиношування вагітності як медико-соціальна проблема, її особливості після невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій 29
1.2.1 Невиношування вагітності як медико-соціальна і поліетіологічна проблема 29
1.2.2 Патогенетичні механізми невиношування вагітності 34
1.3 Перинатальні наслідки невиношування вагітності 42
РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ 48
2.1 Групи пацієнток та їх клінічна характеристика 48
2.2 Лікувально-профілактичні заходи і методи дослідження 53
РОЗДІЛ 3
ПЕРЕБІГ І ТРИМЕСТРУ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК ПІСЛЯ НЕВДАЛИХ СПРОБ ДРТ 54
3.1 Особливості клінічних та ехографічних досліджень 54

3.2 Результати оцінки ендокринологічного статусу 59
3.3 Зміни імунологічних, біохімічних і мікробіологічних результатів обстеження 63
РОЗДІЛ 4
ВАГІТНІСТЬ ТА ПОЛОГИ У ЖІНОК ПІСЛЯ НЕВДАЛИХ СПРОБ ДРТ 72
4.1 Особливості клінічного перебігу вагітності та пологів 72
4.2 Оцінка функціонального стану системи мати-плацента-плід 78
4.3 Результати біохімічних, імунологічних та мікробіологічних досліджень 84
РОЗДІЛ 5
ПРОФІЛАКТИКА НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ ТА ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ В ЖІНОК ПІСЛЯ НЕВДАЛИХ СПРОБ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ 89
5.1. Клінічні наслідки І триместру вагітності 89
5.2. Результати додаткових методів дослідження у І триместрі 92
5.3. Вплив удосконаленого алгоритму на акушерські і перинатальні результати розродження 101
5.4. Результати додаткових методів дослідження у ІІ та ІІІ триместрах вагітності 106
РОЗДІЛ 6
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ 117
ВИСНОВКИ 127
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 129
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 130
ДОДАТКИ 163

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АП – артерія пуповини

БЧСС – базальна частота серцевих скорочень

ВУІ – внутрішньоутробна інфекція

ДРТ – допоміжні репродуктивні технології

ІМТ – індекс маси тіла

ІР – індекс резистентності

ІПСШ – інфекції, що передаються статевим шляхом

Е – естріол

Е2 – естрадіол

ЕКЗ – екстакорпоральне запліднення

ЗРП – затримка розвитку плода

ЗБ – загальний білірубін

Кр – кортизол

КТГ – кардіотограма

КР – кесарів розтин

КШК – криві швидкостей кровотоку

ЛП – β-ліпопротеїди

ЛФ – лужна фосфатаза

МА – маткові артерії

МЦ – менструальний цикл

М – середнє значення

+m – помилка середньої

НАП – низхідна аорта плода

ПГ – прогестерон

ПД – плацентарна дисфункція

ПЛ – плацентарний лактоген

ПК – плацентарний коефіцієнт

СДВ – систоло-діастолічне відношення

СМА – середньо-мозкова артерія

ТГ – тригліцериди

ТТГ – тиреотропний гормон

Т3- трийодтиронін

Т4 – тироксин

ХГ – хоріонічний гонадотропін

ХС – холестерин

УЗД – ультразвукове дослідження

CD3+ – антигени Т-лімфоцитів, які відповідають поряд з фагоцитами за імунну відповідь у запальному процесі

CD4+ – ідентифікаційні маркери Т-хелперів/індукторів

CD8+ – поверхневі маркери субпопуляцій Т-супресорів /кіллерів

CD4+/CD8+ – імунорецепторний індекс – розмір хелперно-супресорного співвідношення

ВСТУП

Актуальність теми

Репродуктивні втрати та перинатальна патологія сьогодні є найбільш важливими в сучасній медицині, особливо із високими показниками у останні роки [20, 37]. За даними літератури провідні причини включають високу частоту генітальної та соматичної патології із дисгормональними порушеннями, жіночого безпліддя тощо [55, 57].

Серед різних груп ризику невиношування вагітності особливі складнощі мають жінки після невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) [63, 135]. Зростання частоти ДРТ, яке має місце останніми роками, пов'язують зі збільшенням частоти жіночого та чоловічого безпліддя, підвищенням ефективності діагностики за рахунок сучасних ехографічних та ендоскопічних технологій тощо [43, 160]. Тактика ведення вагітності та пологів у жінок після ДРТ широко обговорюється у літературі [82, 181], однак, єдиної думку з цього приводу, на жаль, не існує.

Незважаючи на велику кількість наукових публікацій по даному напрямку, на сьогодні ефективність різних алгоритмів ведення цих жінок є недостатньо ефективною. На нашу думку, це дозволяє ставити завдання щодо розробки та впровадження удосконаленого алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок після невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій.

Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Виконана науково-дослідна робота є фрагментом наукової роботи кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров’я України імені П. Л. Шупика «Актуальні аспекти охорони репродуктивного здоров’я жінок, прегравідарної підготовки та пренатальної діагностики в сучасних умовах», номер державної реєстрації 0117U006095, термін виконання 2017–2025 рр.

Мета та завдання дослідження

Метою дослідження було зниження частоти невиношування вагітності та перинатальних ускладнень у жінок із невдалими спробами допоміжних репродуктивних технологій в анамнезі на підставі проведення клінічних, інструментальних, лабораторних та мікробіологічних досліджень, а також розробки удосконаленого алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Для вирішення поставленої мети були визначені наступні **завдання**.

1. Визначити частоту та терміни мимовільного переривання вагітності у I триместрі у жінок в залежності від кількості невдалих спроб ДРТ.

2. Оцінити зміни ендокринологічного статусу впродовж вагітності у жінок із невдалими спробами ДРТ в анамнезі.

3. Показати інформативність ехографічних маркерів у жінок після різної кількості невдалих спроб ДРТ для ранньої діагностики невиношування вагітності.

4. Представити частоту та структуру репродуктивних втрат у жінок із невдалими спробами ДРТ в анамнезі.

5. З'ясувати рівень та провідні причини перинатальних втрати та постнатальної захворюваності у жінок із різною кількістю невдалих спроб ДРТ в анамнезі.

6. Удосконалити та впровадити алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із невдалими спробами ДРТ в анамнезі.

Об'єкт дослідження – невиношування вагітності, перинатальна патологія.

Предмет дослідження – перебіг вагітності та пологів.

Методи дослідження – клінічні, ехографічні, кардіотокографічні, доплерометричні, ендокринологічні, імунологічні, мікробіологічні та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів

Встановлено нові аспекти патогенезу невиношування вагітності у І триместрі у жінок після невдалих спроб ДРТ, які полягають у високому рівні дисгормональних порушень залежно від кількості спроб: достовірне зниження рівня естрадіолу та прогестерону незалежно від кількості спроб та додаткове зменшення хоріонічного гонадотропіну в жінок із трьома та більше невдалими спробами ДРТ в анамнезі.

Показано, що високий рівень невиношування вагітності, передчасних пологів та перинатальної патології в жінок після невдалих спроб ДРТ обумовлено ендокринологічними, імунологічними та мікробіологічними змінами внаслідок масивної гормонізації при використанні неодноразових спроб ДРТ.

Отримані дані дозволили науково обґрунтувати необхідність удосконалення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із невдалими спробами ДРТ в анамнезі з метою зниження частоти невиношування вагітності та перинатальної патології.

Практичне значення одержаних результатів

Досліджено клініко-анамнестичні особливості порушень репродуктивної функції у жінок, які використовували ДРТ. Показано порівняльні аспекти клінічного перебігу вагітності, пологів та перинатальної патології у жінок із різною кількістю ДРТ в анамнезі.

Проведено порівняльний аналіз інформативності ехографічних, ендокринологічних, імунологічних та мікробіологічних показників у жінок із різною кількістю спроб ДРТ в анамнезі в аспекті ранньої діагностики невиношування вагітності та передчасних пологів.

Удосконалено та впроваджено алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із невдалими спробами ДРТ в анамнезі щодо зниження частоти невиношування вагітності та перинатальної патології.

Особистий вклад дисертанта

За період з 2016 по 2021 рр. автором проведено планування і виконання усіх досліджень всіх досліджень. Виконано клінічні, лабораторні і функціональні обстеження у 100 жінок із безпліддям в анамнезі, у яких були використані ДРТ. Усіх жінок було розподілено на відповідні групи та підгрупи залежно від кількості спроб ДРТ в анамнезі та використовуваних лікувально-профілактичних заходів. Забір і підготовка біологічного матеріалу зроблені самостійно. Усі розділи дисертації написані самостійно, сформульовані висновки, удосконалено тактику діагностики, лікування та профілактики. Статистичну обробку отриманих результатів виконано особисто автором. Основні матеріали досліджень викладені в наукових працях, опублікованих одноосібно, а також в тій частині актів впровадження, які стосуються науково-практичної новизни.

Апробація результатів роботи

Основні положення роботи докладалися і обговорювалися на наукових конференціях Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (Київ, 2017-2020 рр.), науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (29 листопада 2017 року, м. Київ), науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (20 березня 2018 року, Київ-Тернопіль-Хмельницький).

Публікації

За темою кандидатської дисертації опубліковано 8 наукових робіт, з яких 5 – статті в наукових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 стаття в науковому виданні, що входить до міжнародних наукометричних баз Scopus / Web of Science, 2 тез в матеріалах наукових фахових конференцій.

Обсяг та структура дисертації.

Дисертація викладена на 165 сторінках друкованого тексту, складається із анотації, вступу, аналізу сучасного стану проблеми невиношування вагітності та перинатальної патології у жінок після невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій, розділу, присвяченого методам дослідження і лікування, трьох розділів власних досліджень, їх аналізу та обговорення, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, що включає 274 джерела кирилицею і латиною. Робота ілюстрована 2 таблицями та 94 рисунками.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ ТА ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ЖІНОК ПІСЛЯ НЕВДАЛИХ СПРОБ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

1.1 Сучасні уявлення про причини невдалих спробах допоміжних репродуктивних технологій

В умовах прогнозованого подальшого зниження чисельності населення України [148] найважливішою проблемою демографічної політики є відтворення населення, основу якого формує народжуваність, збереження репродуктивного здоров’я населення як соціально-біологічного фактору його відтворення, підвищення репродуктивного потенціалу як основної характеристики життєздатності популяції і збереження здоров'я покоління, що народжується [48].

Якість репродуктивного здоров’я – найважливіший інтегральний показник добробуту країни, індикатор її потенційних можливостей. Особливу актуальність це набуває з огляду на підвищення ефективності програм допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) [7, 41, 50, 227].

Нині відомий широкий спектр високоефективних методів лікування безпліддя (гормональні препарати, ендоскопічні методи, методи допоміжної репродукції і так далі), що є ланками одного ланцюга, кінцева мета якого – максимально швидка реалізація відновлення чоловічої і жіночої фертильності. Ці методи не є антагоністами, а взаємно доповнюють один одного [73, 155, 157]. Показанням для проведення екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) є безпліддя, що не піддається лікуванню терапевтичними або хірургічними методами, або вірогідність подолання якого з допомогою ЕКЗ вище, ніж іншими методами [144, 181].

Відомо, що форма попереднього безпліддя впливає на якість ооцитів, отриманих в ході стимуляції суперовуляції, їх здатність до запліднення [160, 162], морфологічні характеристики ембріонів, їх дроблення і розвиток [185], настання вагітності, особливості її перебігу та ускладнень [34, 224, 250]. Не викликає сумніву той факт, що зниження частоти імплантації при різних формах безпліддя відбувається в результаті одночасної дії цілого комплексу причинно-наслідкових чинників. Ці чинники, формуючи і підтримуючи патологічний процес в репродуктивній системі жінки, впливають на розвиток ооцитів та ембріонів і/або секреторну трансформацію ендометрія як головних складових процесу імплантації [142, 222, 259].

Для успіху імплантації потрібний генетично повноцінний ембріон [272, 228], функціонально-повноцінний сприйнятливий ендометрій, синхронізація взаємодії ембріона та слизової оболонки матки [89, 174]. Існує думка, що неадекватна сприйнятливість ендометрія відповідальна приблизно за дві третини невдач імплантації, тоді як стан ембріона – тільки за одну третину [211].

Метод ЕКЗ, в його звичайному варіанті, має дуже обмежені можливості у безплідних подружніх пар, інфертильність яких обумовлена украй низькими кількісними і якісними показниками спермограми чоловіка, що ведуть до нездатності сперматозоїдів пенетрирувати zona pellucida і оолему ооциту і, таким чином, – до неможливості запліднення *in vitro* [175, 249].

Репродуктивне здоров’я населення на сьогодні є медико-соціальною проблемою, за своєю значимістю порівняною з проблемами національної безпеки. Частота безплідних браків коливається від 12 до 30% [206]. Причиною безплідного шлюбу 40-50% випадках є патологія репродуктивної системи у одного з подружжя, рідше (25-30%) – у обох [48, 181, 249].

Відомо, що сучасна діагностична і лікувальна допомога при безплідді ґрунтуються на основоположних досягненнях в області репродукції людини, до яких відносяться: розшифровка механізмів гормональної регуляції репродуктивних процесів, що сприяло синтезу та ефективному застосуванню гормонів в клінічній практиці; ультрасонографічне сканування, яке стало високоінформативним при діагностиці і лікуванні захворювань, що є причиною безпліддя; ендоскопічна хірургія, яка змінила докорінно науково-практичний підхід до проблеми безплідного браку; принципово новий метод лікування інфертильності – екстракорпоральне запліднення і перенесення ембріона [8, 135, 162, 199].

В ході штучного запліднення доводиться покладатися лише на сумарні показники, які характеризують стан статевої системи на момент обстеження – показники спермограм, характеристики циклічної роботи яєчників, рівні гормонів тощо. Тому безпліддя, як актуальна проблема, вимагає комплексного підходу до його вирішення з урахуванням не лише клінічних аспектів захворювання, але й патогенетичних механізмів інфертильності [1, 9, 155, 174].

1.1.1 Гормональні чинники безпліддя. Причиною ендокринного безпліддя можуть бути: інсулінозалежний цукровий діабет, гіперкортицизм, тиреотоксикоз та ін. [55, 223, 253]. Зниження продукції прогестерону призводить до недостатньої секреторної трансформації ендометрія з подальшим порушенням імплантації запліднeної яйцеклітини. Клінічно це проявляється безпліддям або мимовільними абортами в I триместрі гестації [37, 104, 126, 237, 274].

Фундаментальні дослідження останніх років дозволили визначити основні механізми діяльності репродуктивної системи жінки. Був простежений зв'язок між функцією яєчників і секрецією гонадотропінів, визначені механізми регуляції фолікулогенезу в яєчниках, сформульо-

вана теорія про вплив рівня статевих гормонів на тонічну і циклічну секрецію гонадотропінів гіпофізом, показаний цирхоральний ритм їх секреції. Це послужило важливою основою для розробки нових етіопатогенетично обґрунтованих підходів терапії і профілактики ендокринного безпліддя, механізми якого єдині і полягають в порушенні реалізації зв'язку гіпоталамо-гіпофизарно-яєчникової системи [39, 68, 187].

1.1.2 Трубно-перитонеальний чинник безпліддя. Іншим клініко-патогенетичним варіантом жіночої інфертильності, що часто зустрічається, є трубно-перитонеальна форма безпліддя, зумовлена анатомо-функціональним ураженням маткових труб і тазової очеревини з формуванням, у більшості випадків, злукового процесу в малому тазу. У більшості жінок причиною оклюзійних уражень маткових труб є запальний процес, який ініціюється генітальною інфекцією, що характеризується порушенням мікробіоценозу статевих шляхів: зростанням числа грибів роду Candida, зниження числа молочнокислих стрептококів [127, 138, 200].

За сучасними уявленнями, при ураженні маткових труб з утворенням виражених анатомічних змін провідна роль належить змішаній інфекції, викликаній хламідіями, мікоплазмами, гонококами і трихомонадами, що утворюють асоціації як один з одним, так і з іншими інфектами. Причиною оклюзії маткових труб може бути не лише запалення інфекційної природи, але і злуковий процес після операцій на органах малого тазу або черевної порожнини, особливо після деструктивних форм апендициту, резекції яєчників, сальпінгоектомії у зв'язку з трубною вагітністю. До трубного безпліддя можуть призвести пухлини матки та яєчників. При цьому або відбувається механічне здавлювання труб, або порушується їх функціональний стан 125, 144, 177, 217]. За даними E. S. Surrey (2018), непрохідність маткових труб, що обумовлюється ендометріозом, зустрічається в 11-15% спостережень [251].

1.1.3 Патологічні зміни ендометрія в генезі невдалих спроб ДРТ. Діагностика патологічних змін ендометрія і порожнини матки базується на комплексному використанні рентгенологічних, ультразвукових, ендоскопічних і морфологічних методів обстеження [14, 155, 177, 236]. Інформативність кожного з перерахованих методів при внутрішньоматковій патології, що вимагає хірургічного лікування (поліпи ендометрія, внутрішньоматкові синехії, субмукозна міома матки, хронічний ендометрит), коливається в діапазоні від 40 до 100% [14, 102, 221, 222]. Після оперативного втручання діагноз підтверджує морфологічне дослідження [53, 60].

У жінок в програмах ДРТ, на відміну від практично здорових пацієнток, є істотні відхилення від фізіологічної норми, які виражаються в зниженні концентрації естрадіолу в периовуляторний період, а також продукції прогестерону в лютеїнову фазу циклу, в зменшенні рівня тестостерону впродовж усього менструального циклу. Усе це є вказівкою на меншу стероїдогенну активність яєчників. Нормальний секреторний розвиток і дозрівання ендометрія залежить від комбінованої дії естрогену. Дефіцит, надлишок або часовий дисбаланс кожного з гормонів може порушувати морфологію ендометрія та призводити до невдалих спроб ДРТ [40, 90, 96].

До невдалих спроб ДРТ призводять і порушення метаболічних процесів в організмі жінки: оваріальна дисфункція, формування полікістозних яєчників, гіперпластичні процеси ендометрія, гестози, гіпотрофії плода, невиношування вагітності в анамнезі [54, 68, 96, 201, 203]. У дослідженнях X. Wang та співавторів (2016) та V. Rittenberg та співавторів (2017) переконливо доведено, що підвищений індекс маси тіла (понад 25) у жінок в програмах ДРТ вірогідність успішного циклу достовірно менша, а ризик раннього викидня вдвічі вищий [237, 265].

Одним з вирішальних чинників для успішного проведення процедур ДРТ є об'єктивна оцінка стану ендометрія [167, 209, 269]. Передбачається, що після трьох невдалих спроб ЕКЗ, проведених з трансплантацією повноцінних ембріонів, перш ніж продовжити лікування, слід провести подальше дослідження ендометрія для виявлення причини невдачі [22, 180, 269].

Епідеміологічні дослідження свідчать про те, що хронічний ендометрит виявляється приблизно у 10% жінок репродуктивного віку, проте у пацієнток з порушеннями генеративної функції його поширеність збільшується до 23-57% [90, 109, 273].

Запальні структурні зміни викликають порушення проліферації і нормальної циклічної трансформації тканини ендометрія [74, 198, 222, 240]. Це набуває особливого значення при вагітності після перенесення кріоконсервованих ембріонів зі свідомо низьким життєвим потенціалом [198]. Відзначається висока кореляція хронічного ендометриту з невдачами програм ЕКЗ і репродуктивних втрат в циклах ДРТ [90, 240, 269].

1.1.4 Імунологічні причини виникнення безпліддя ще остаточно не з'ясовані, оскільки питання про взаємозв'язок локальної імунної відповіді і системних імунних реакцій залишається відкритим [32, 37, 97, 270].

Імунологічні порушення відіграють велику роль як у формуванні безпліддя у жінок і чоловіків, так і в невиношуванні вагітності [146]. Останніми роками з'явилися публікації, в яких розглядається роль імунної системи в успіху імплантації ембріона і подальшого виношування вагітності [32, 114, 158, 208].

Відомо, що провідними регуляторними системами у людини є, в першу чергу, центральна нервова та ендокринна системи, які забезпечують нейрогуморальну регуляцію основних процесів життєді-

яльності організму в нормі і при патології. Іншою важливою регуляторною системою в організмі може являтися цитокінова мережа, яка бере участь в регуляції основних функцій організму, пов'язаних, вперше чергу, з підтримкою гомеостазу за наявності патогенів і порушенні цілісності тканин [117, 184, 234].

Нині до цитокінової ланки відносять близько 200 індивідуальних поліпептидних сполук. До цитокінів відносяться інтерлейкіни (IL), інтерферони (IFN), колоніестимулюючі чинники (CSF), чинники некрозу пухлин (TNF), чинники росту і хемокіни. Цитокіни, що виділяються лімфоцитами, часто називають лімфокінами.

Останніми роками з’ясовано, що регуляторна роль цитокінів в організмі не обмежується тільки імунною відповіддю і може бути розділена на декілька основних складових: регуляція ембріогенезу, закладки і розвитку ряду органів, у тому числі органів імунної системи; регуляція окремих фізіологічних функцій (нормального кровотворення та ін.); регуляція захисних реакцій організму на місцевому і системному рівні; регуляція процесів регенерації для відновлення пошкоджених тканин тощо [130, 154, 184].

Множинні взаємодії між гонадотропінами, стероїдними гормонами і оваріальними цитокінами є ще одним прикладом тісних взаємовідносин між нейроендокринною і імунною системами. У цьому аспекті уточнення ролі окремих цитокінів та їх балансу в процесі овуляції, освіти і підтримки жовтого тіла дозволяє з нових позицій підійти до розкриття імунологічних механізмів безпліддя. Слід зазначити, що існує широкий спектр сучасних допоміжних репродуктивних технологій, які сприяють ефективному вирішенню проблеми безпліддя як у жінок, так і чоловіків, при цьому велика увага приділяється профілактиці невиношування вагітності та перинатальної патології у жінок після використання ДРТ.

1.2 Невиношування вагітності як медико-соціальна проблема, її особливості після невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій

Увага, яка нині залучає дослідників до вивчення причин невиношування вагітності, продиктована великою частотою і поширеністю цієї патології, особливо після використання ДРТ, з огляду на стан здоров'я даної категорії жінок [10, 32, 41, 115, 268].

Проблема невиношування вагітності не лише медична, але й соціальна [1, 48, 242, 272].

Попередження невиношування вагітності є однією з важливих проблем збереження репродуктивного потенціалу [48, 270]. Термін вагітності від 22 тижнів до 28 тижнів, за номенклатурою ВООЗ, відносять до дуже ранніх передчасних пологів і у більшості країн з цього терміну вагітності обчислюють перинатальну смертність [82, 189].

Звичне невиношування вагітності – мимовільне переривання вагітності два і більше разів підряд. У структурі невиношування в цілому частота звичного викидня складає від 5 до 20%. У світовій літературі прийнятий термін «звична втрата вагітності» (recurrent pregnancy loss або recurrent miscarriage) [176].

1.2.1 Невиношування вагітності як медико-соціальна і полі-етіологічна проблема. Причини невиношування вагітності (НВ) багатогранні, відображаючи неблагополуччя в стані здоров'я вагітної, плода, довкілля і багатьох інших чинників [56, 231]. Виділяють соціально-демографічні (екзогенні) і медичні (ендогенні) чинники, що призводять до репродуктивних втрат [151]. Серед соціальних чинників, що істотно впливають на перебіг і результат вагітності, вказують устрій сім'ї, об'єм домашньої роботи, характер стосунків між подружжям. На перебіг вагітності також впливають також шкідливі звички матері, особливо тютюнопаління, вживання алкоголю, наркотиків [100, 161,

219]. Відхилення в психоемоційній сфері нерідко супроводжуються порушеннями гормонального статусу [36, 164].

До екзогенних чинників, які можуть бути скориговані самою жінкою, відносяться шкідливі звички, особливо паління, вживання алкоголю, наркотиків. При вагітності тютюнопаління підвищує частоту відшарування і передлежання плаценти, викиднів, затримки розвитку плода, є причиною перинатальної смертності. Вплив нікотину дозозалежний: чим більше сигарет в день викурюється, тим значніше його несприятливий вплив на вагітність [92, 161].

Вплив алкоголю так само, як і нікотину, є дозозалежним, вживання його навіть в невеликій кількості призводить до росту частоти викиднів і передчасних пологів. Особливо важко хронічний алкоголізм позначається на перебігу вагітності і стані плода [92]. Наркоманія також значно підвищує ризик формування перинатальної патології: мимовільного аборту, внутрішньоутробної затримки розвитку плода, внутрішньоутробної гіпоксії, передчасних пологів і виникнення у новонародженого абстинентного синдрому. Повідомляється, що у 15% дітей, матері яких під час вагітності вживали кокаїн, розвинувся синдром раптової дитячої смерті і був підвищений ризик вроджених вад (переважно аномалій шлунково-кишкового тракту, нирок і сечових шляхів) [5, 94, 171].

У ранні терміни вагітності не останню роль у формуванні загрози переривання відіграють особливості харчування жінки, надмірна маса тіла [68, 187]. В силу певних обмежень в раціоні в організмі формується мікронутрієнтний дефіцит, який може полягати в основі розвитку різних порушень репродукції: загрози переривання вагітності в ранні терміни, природжених аномалій розвитку [43, 53, 260].

Медичні чинники НВ можуть призводити до закладки аномального ембріона або створювати несприятливі умови для його розвитку.

Серед головних причин мимовільного переривання вагітності виділяють генетичні чинники (успадковані від батьків або виникаючі do novo), інфекції (в основному, хронічні персистуючі інфекції на тлі імунодефіцитного стану пацієнтки), природжені або придбані анатомічні дефекти органів репродуктивної сфери, ендокринні чинники, імунні порушення [3, 91, 196].

І більшість цих причин наявні у контингенту жінок, що беруть участь в програмах ДРТ [45, 56, 220].

При невиношуванні вагітності внаслідок хромосомних аномалій патологічний розвиток зіготи може призвести до загибелі ембріона. В етіології невиношування вагітності особлива роль відводиться хромосомній аберації. Основні втрати ембріонів з аберантним каріотипом доводяться на перші тижні вагітності. У перші 6-7 тижнів вагітності аномалію каріотипу мають 60-75% абортусов, в 12-17 – 20-25%, в 17-28 – тільки 2-7% [10, 106, 172, 173].

Частота гормональної недостатності яєчників в структурі невиношування вагітності, за даними різних авторів, коливається від 5 до 20%. У жінок з невиношуванням вагітності у більшості випадків спостерігається нормогонадотропна недостатність яєчників, що проявляється недостатністю лютеїнової фази або чергуванням ановуляції і недостатності лютеїнової фази [139, 142, 149, 209, 263].

Серед гормональних порушень важливе місце займають гіперандрогенії різного генезу. Захворювання розвивається внаслідок генетично обумовленої, пов'язаної з системою HLA неповноцінністю ферментних систем в корі надниркових залоз або яєчників чи їх одночасного порушення [172]. В результаті збільшується продукція андрогенів і знижується рівень нормальних продуктів стероїдогенезу. Порушення функції щитовидної залози, як і гіперандрогенія, призводять до недостатньої підготовки ендометрія до вагітності і неповно-

цінної імплантації плодового яйця, що вимагає гормональної корекції. Причиною загибелі ембріона (плода) нерідко може стати наявність цукрового діабету, що також необхідно врахувати в період прегравідарної підготовки [5, 65,246, 259].

Особливе місце в структурі причин невиношування вагітності займає зовнішній генітальний ендометріоз, він виявляється у 4,5-84,5% жінок з порушеннями репродуктивної функції, у 21,0% хворих в анамнезі є невиношування вагітності [89, 235].

Майже у третини жінок з постійним невиношуванням вагітності зустрічається антифосфоліпідний синдром, який раніше асоціювався, головним чином, з пізніми втратами вагітності (антенатальною загибеллю плода) і затримкою розвитку плода, тобто з ураженнями, пов’язаними з розвитком синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання [178]. Як зазначено в дослідженнях А.Д. Макацарія та співавторів (2016), з відкриттям нових патогенетичних механізмів дії аутоантитіл на фосфоліпіди і кофактори стає ясним, що ураження ендотелію і трофобласта розпочинається з ранніх етапів вагітності, задовго до виникнення клінічних проявів [85].

Однією з головних причин втрати вагітності є спадкові тромбофілії, в основі яких лежить неповноцінна або слабка інвазія цитотрофобласта, що є морфологічним субстратом раннього мимовільного викидня [71, 245]. При пролонгації вагітності в умовах неповноцінної інвазії трофобласта складаються умови для розвитку ускладнень вагітності, таких як плацентарна недостатність, затримка внутрішньоутробного росту плода [11]. Наявність тромбофілії у вагітної обумовлює активацію прокоагулянтного потенціалу крові, у тому числі омиваючого ворсини хоріону, що формуються, у зв'язку з чим в комплекс лікувальних заходів, спрямованих на збереження вагітності, включається антикоагулянтна терапія низькомолекулярними гепаринами [85, 262].

До втрати вагітності часто приводять інфекції з латентним і хронічним перебігом (тонзиліт, запалення статевих органів, інфекції сечовивідних шляхів) або гострі інфекційні захворювання, включаючи вірусні інфекції (грип і парагрипозні захворювання, цитомегаловірусна інфекція, краснуха, вірус простого герпесу). Найчастіше при дослідженні інфекційних причин втрат вагітності виявляють умовнопатогенні мікроорганізми, уреаплазму, мікоплазми, ешеріхії, клебсієли, ентеробактерії, стрептококи групи А і В, трихомонади, хламідії, а також TORCH-інфекції (токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловірус, герпес I і II), грибкові інфекції [64, 74, 83, 116, 204].

Інфекції, що передаються статевим шляхом, можуть бути причиною антенатального інфікування плода, мимовільних викиднів, вагітності, що не розвивається, передчасних пологів [45, 83, 184]. Змішана персистентна вірусна інфекція (вірус простого герпесу, Коксакі А, Коксакі В, ентеровіруси 68-71, цитомегаловірус) при звичному викидні зустрічається достовірно частіше, ніж у жінок з нормальним акушерським анамнезом. Деякі дослідники вважають віруси головною причиною розвитку хронічного ендометриту, особливо у жінок з вагітністю, що не розвивається [64, 83, 269].

Частота втрат вагітності в результаті дії імунних чинників складає 40-50%. При вивченні ролі імунного чинника в клініці повторного невиношування вагітності (ПНВ) виявлені дві групи порушень – в гуморальній і клітинній ланках імунітету [32, 75, 122, 141, 156, 208].

Не останнє місце в структурі невиношування вагітності відводиться органічній патології самої матки. У дослідженнях багатьох авторів підкреслено, що в більшості жінок міома матки не чинить негативного впливу на фертильність і перебіг вагітності, проте особливості її локалізація і розміри можуть спровокувати мимовільний викидень [5, 37]. Причиною повторного невиношування вагітності як

першого, так і другого триместру, є також патології розвитку матки. Невиношування вагітності в даному випадку розвивається в силу неадекватної адаптації порожнини матки до зростаючого плода, неадекватної рецепції до статевих стероїдів або порушення перфузії матки кров'ю [56, 194, 242, 247].

1.2.2 Патогенетичні механізми невиношування вагітності. Основне місце в структурі причин переривання вагітності на термінах до 5-6 тижнів займають генетичні порушення [214]. На сучасному етапі розвитку генетики широко застосовуються нові високотехнологічні молекулярні методи діагностики, і поняття «генетика НВ» розширило свої межі. НВ може бути обумовлене не лише хромосомними аномаліями, але також генними мутаціями і спадковою схильністю [19, 62, 184, 188].

Серед втрат вагітності на термінах 7-10 тижнів важливу роль відіграють чинники ендокринної природи. На їх частку доводиться від 8 до 20% усіх випадків НВ [55, 91, 126, 190]. Найбільш значимі гіперандрогенія, недостатність функції жовтого тіла, дисфункція щитовидної залози, цукровий діабет. Найчастіша відома причина ПНВ – недостатність функції жовтого тіла – полягає в недостатньому впливі прогестерону на ендометрій. Вона може бути результатом дії цілого ряду чинників: порушення секреції фолікулостимулюючого (ФСГ) і лютеїнізуючого (ЛГ) гормонів в першій фазі менструального циклу; раннього або, навпаки, занадто пізнього піку викиду ЛГ; гіпоестрогенії як наслідку неповноцінного фолікулогенезу [149, 220]. У хворих з ПНВ недостатність лютеїнової фази спостерігається в 20-60% випадків, а ультразвукові ознаки полікістозних яєчників – в 44-56% [14, 57, 70, 266].

Ряд авторів [115, 119, 197, 229] вказують на суттєве значення співвідношення вмісту прогестерону та естрогену.

Відомо, що 21-32% випадків НВ обумовлені гіперандрогенією яєчникового або надниркового залозистого генезу. У жінок з явищами гірсутизму в 6 разів частіше спостерігаються ранні мимовільні викидні і в 10 разів частіше – вагітність, що не розвивається. Підвищення рівня андрогенів приводить, з одного боку, безпосередньо до загибелі зародка, а з іншої – до плацентарної недостатності [3, 37, 168].

Гормони щитовидної залози також відіграють певну роль в розвитку вагітності, тому порушення функції щитовидної залози (як підвищення, так і зниження) може істотно впливати на перебіг вагітності. Частота дострокового переривання вагітності на тлі тиреоїдної дисфункції коливається від 25 до 50% [210].

На термінах більше 10 тижнів вагітності велике значення мають причини НВ, пов’язані з порушеннями гемокоагуляції: тромбофілії як спадкового, так й імунного генезу. Порушення плацентарного кровотоку внаслідок тромбозу судин плаценти призводить до порушення росту і розвитку, а потім і до загибелі плода. Іншим патогенетичним механізмів акушерських втрат при антифосфоліпідному синдромі є локальне запалення плаценти, яке пов'язують з активацією системи комплементу [58, 188, 226].

При термінах вагітності більше 15-16 тижнів на перший план виходять причини невиношування вагітності інфекційної природи. Питання щодо етіологічної ролі бактерійно-вірусного чинника залишається відкритим. Одні дослідники вважають, що інфекція – одна з найбільш значимих причин як спорадичного, так і постійного невиношування вагітності; інші вважають, що інфекція відіграє ключову патогенетичну роль для спорадичного, але не постійного невиношування [15, 64, 216, 248].

За даними В.Е. Радзинского та співавторів (2018), при дослідженні інфекційного статусу у пацієнток зі звичним невиношуванням

вагітності виявлено, що у 100% в анамнезі були інфекційні захворювання урогенітального тракту (уреаплазменна і мікоплазменна інфекція у 26% жінок, хламідійна – у 15% пацієнток) [21].

Особливу увагу приділяють вірусним інфекціям, персистенція яких в організмі призводить до змін в імунній системі, розвитку хронічного тромбофілічного стану, аутоімунних захворювань. Змішана персистентна вірусна інфекція (вірус простого герпесу, вірус папіломи людини, Коксакі А, Коксакі В, ентеровіруси 68-71, цитомегаловірус, парвовірус) зустрічається у хворих з ПНВ достовірно частіше, ніж у жінок з нормальним акушерським анамнезом [18, 61, 143, 176].

Порушення місцевого імунітету не дозволяє бактеріально-інфекційні агенти [32, 158,183].

Актуальною проблемою у сфері акушерства і гінекології на сучасному етапі є хронічний запальний процес в ендометрії. Цей факт пов'язаний з високою поширеністю хронічного ендометриту в жіночій популяції, а також зі значущістю цієї патології для життя жінки. Хронічне запалення в слизовій оболонці матки є причиною порушення фертильності у жінок, репродуктивних втрат, виникнення патологічного перебігу менструального циклу, зміни гормонального фону, невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій [105, 118, 144, 270].

Поняття «хронічний ендометрит» має на увазі запальний процес в слизовій оболонці матки, що має перебіг з порушенням її морфології і функціонування. Частота зустрічання цього захворювання коливається в широких межах, що пов'язано з певними труднощами діагностики, латентним перебігом і прихованою клінічною картиною [56, 269].

Хронічний перебіг запалення пов'язаний, з одного боку, з персистуванням в тканинах інфекції, яка є джерелом постійного антигенного подразнення, свого роду пусковим і таким, що підтримує інфекційно-

запальний процес в порожнині, а з іншого боку – з імунними порушеннями в організмі [17, 67, 208, 222].

Персистуюче ушкодження ендометрія, що призводить до порушення його нормальної циклічної трансформації і рецептивності, створює умови для розвитку безпліддя, невиношування і аномальних маткових кровотеч [44, 142, 243, 252, 269]. За даними E. Cicinellita співавторів (2016), маркери запалення також виявляються в стромі поліпа: у 90% пацієнток з діагностованими мікрополіпами ендометрія гістологічно підтверджується хронічний ендометрит [60, 167].

Американські дослідники, що займаються проблемою безпліддя, враховуючи високі витрати на цикли ЕКЗ дійшли висновку, що контамінований ендометрій за наявності підтвердженого субклінічного запалення є причиною зниження фертильності [238]. Віруси, проникаючи через плацентарний бар'єр, активно розмножуються в плаценті, ушкоджуючи її і призводячи до анембріонії, вагітності, що не розвивається, мимовільних викиднів, антенатальної загибелі плода, до вад розвитку плода, внутрішньоутробної інфекції, що проявляється в постнатальному періоді. Ряд авторів вважає, що ретельне гістологічне вивчення ендометрія і плодового яйця при невиношуванні вагітності дозволило б зрозуміти першопричину загибелі ембріона і механізму його затримки в порожнині матки [3, 9, 53, 227, 257].

За даними одних авторів, для хронічного ендометриту характерне порушення менструального циклу за типом гіперполіменореї і гіпоменореї, перименструальних кров'янистих виділень, больовий синдром, серозні або серозно-гноєвидні білі [90, 153]. На думку інших авторів, хронічний эндометрит – морфологічне поняття, і морфологічний компонент цієї структури відіграє найбільш «активну» роль, а клінічна картина хроеічного ендометриту найчастіше буває дуже стертою. Нерідко багато пацієнток не мають будь-яких вищеперелічених скарг і

звертаються до лікаря у зв'язку з безпліддям, невдалими спробами ЕКЗ і невиношуванням вагітності [17, 31, 150, 171, 182].

В основному усі етіологічні чинники, що призводять до втрати вагітності, реалізуються повністю або частково через неповноцінне формування ендометрія, причому чим довше впливають патологічні чинники на слизову оболонку порожнини матки, тим більш невтішний прогноз відновлення фертильної функції [47]. Тому така важлива прегравідарна підготовка, яка, впливаючи на етіологічні моменти, відновлює адекватну реакцію ендометрія, проте це не завжди призводить до позитивного ефекту [90, 113]. У більшості жінок з повторним невиношуванням вагітності на тлі хронічного ендометриту відмічена присутність в ендометрії 2-3 і більше видів облігатно-анаеробних мікроорганізмів і вірусів, в 86,7% випадків спостерігається персистенція умовнопатогенних мікроорганізмів в ендометрії, що може слугувати причиною активації імунопатологічних процесів [64, 116, 124, 184].

Між 16 і 18 тижнями вагітності до викидня може призводити істміко-цервікальна недостатність [69]. Її причинами можуть бути вроджені вади розвитку, попередні травматичні ушкодження шийки матки при різних внутрішньоматочних втручаннях (пологи, що ускладнилися розривом шийки матки, аборти, вискоблювання порожнини матки) і підвищення рівня андрогенів [86, 124].

За рахунок локальної імуносупресії, характерної для вагітних, часто розвиваються кандидоз, вагіноз, кольпіт бактеріальний вагіноз. Інфікування висхідним шляхом при істміко-цервікальній недостатності призводить до передчасного вилиття навколоплідних вод і стимуляції під впливом інфекційного процесу скорочувальної діяльності матки [30, 111, 138, 153].

Надання ефективної медичної допомоги, що ґрунтується на обліку етіологічних і патогенетичних чинників НВ, можливо тільки за

умови ретельного обстеження подружньої пари. Для цього потрібні сучасні технології, високоінформативні методи дослідження: генетичні, імунологічні, гемостазіологічні, ендокринологічні, мікробіологічні. Вдосконалення наших уявлень про фізіологію репродукції і вивчення тонких механізмів, що забезпечують збереження, або, навпаки, що призводять до втрати вагітності, є необхідною умовою вирішення проблеми НВ [59].

Важливе місце серед причин НВ займають імунні механізми. На долю інших причин, таких як цитогенетичні аномалії, порушення розвитку матки, ендокринна дисфункція, природжені і придбані тромбофілії, доводиться від 20 до 50% усіх випадків постійного невиношування вагітності [32, 37, 104, 126, 163, 225, 262]. До 80% інших втрат вагітності пов'язані з порушеннями аутоімунного і алоімунного характеру. При аутоімунних процесах агресія імунної системи спрямована проти клітин власного організму, проявляючись, зокрема, у виробленні антифосфоліпідних, антитиреоїдних, антинуклеарних аутоантитіл або антитіл до хоріонічного гонадотропіну людини. При алоімунних порушеннях імунна відповідь спрямована проти антигенів ембріона або плода [75, 198].

Слід зазначити, що імунні порушення тісно пов'язані з нездатністю організму елімінувати патоген при хронічних бактерійних і вірусних інфекціях, а також з розвитком тромботичних ускладнень вагітності [101, 145, 158, 163].

Останніми роками предметом пильного вивчення стала роль цитотоксичних Т-лімфоцитів, що експресують антиген CD8+, в патогенезі невиношування вагітності [202, 271].

Увага дослідників до вказаної субпопуляції лімфоцитів пов'язана з тим, що CD8+ клітини розпізнають антигени гістосумісності класу I, що представлені на поверхні практично усіх ядровмісних клітин і

забезпечують розпізнавання «свій – чужий», у тому числі батьківські антигени, експресоваі на клітинах напівалогенного плода [254, 255].

З іншого боку, CD8+ Т-лімфоцити відіграють центральну роль в реакціях противірусного імунітету, причому баланс механізмів «невідповідності» до антигенів плода і здатності до реалізації повноцінної протиінфекційної імунної відповіді є найважливішою умовою виникнення і збереження вагітності [170, 176].

CD8+ лімфоцити децидуальної оболонки здатні розпізнавати антигени гістосумісності, що відносяться до груп HLA-C, HLA-E і HLA-G, які представлені на клітинах трофобласта. При цьому тільки молекули HLA-C мають алельний поліморфізм, тобто можуть слугувати об'єктами розпізнавання за принципом «свій-чужий» [172, 254].

Щонайменше у частини вагітних жінок в організмі присутні CD8+ Т-клітини, специфічні відносно успадкованих від батька антигенів гістосумісності HLA-C, експресованих на клітинах трофобласта. Неспівпадіння антигенів гістосумісності матері і плода призводить до активації лімфоцитів, що може відігравати суттєву роль в розвитку такого ускладнення вагітності, як звичне невиношування вагітності [32, 255].

Вірусні інфекції є частою причиною ускладнень вагітності, у тому числі імуноопосередкованих. Одним з механізмів цього феномену може бути перехресне розпізнавання вірусних антигенів і успадкованих від батька антигенів гістосумісності цитотоксичними CD8+ лімфоцитами. В цьому випадку цитотоксичні клітини, що виникли в організмі у відповідь на вірусну інфекцію, можуть взаємодіяти з антигенами, представленими на клітинах трофобласта. Вірусна інфекція може викликати посилення міграції цитотоксичних Т-лімфоцитів в децидуальну тканину і продукцію ними прозапальних цитокінів, що, у свою чергу, призводить

до порушення механізмів толерантності відносно антигенів плода і розвитку імунних ускладнень вагітності [26, 32, 255].

Таким чином, механізми гуморального імунітету, а також різні субпопуляції цитотоксичних лімфоцитів, що реалізують процеси природженої та адаптивної імунної відповіді, беруть участь в індукції і підтримці імунологічної толерантності відносно напівалогенного плода, а порушення цих механізмів призводить до ускладнень вагітності, передусім, у формі невиношування.

У розвитку реакцій клітинного імунітету, спрямованих проти внутрішньоклітинних інфекційних патогенів, важливу роль відіграють Th1 і Th2 клітини CD4+ лімфоцитів [218, 256].

Дисбаланс імунорегуляторних механізмів призводить до недостатності репродуктивної функції, у тому числі порушенням імплантації, спорадичному або звичного НВ, вагітності, що не розвивається, передчасним пологам і прееклампсії [26, 37, 158, 208].

Виявлені закономірності були підтверджені в пізніших дослідженнях: цитотоксична відповідь імунної системи матері відносно плода запобігає за допомогою зміщення Th1/Th2 балансу у напрямі домінування Th2 субпопуляції хелперних Т-лімфоцитів і пригнічення Th1 прозапальних імунних механізмів [67, 215, 247].

Отже, представлені в літературі відомості вказують на безперечну роль імунних механізмів як у виникненні і збереженні вагітності, так і при різних варіантах репродуктивної патології. Лише комплексне вивчення природжених і адаптивних механізмів імунної відповіді, що регулюють гестаційні процеси на тканинному і клітинному рівнях, в контексті їх взаємодії з ендокринними чинниками, системою гемостазу і нервовою системою дозволить наблизитися до вирішення практичної задачі попередження і лікування невиношування вагітності.

1.3 Перинатальні наслідки невиношування вагітності

Частота настання вагітності після екстракорпорального запліднення, за даними всесвітнього регістру, становить 20-30%, а частота дострокового переривання вагітності при цьому коливається в межах 18-44% [3, 157, 181, 196].

Успішне вирішення проблеми безпліддя, зачаття є тільки першим етапом відновлення репродуктивного здоров'я. Основне завдання після успішного циклу ДРТ – профілактика невиношування вагітності та перинатальної патології з урахуванням стану та показників здоров'я батьків і, особливо, жінки. У пацієнток з відхиленнями в репродуктивній системі, які призвели до безпліддя, досить часто розвиваються ускладнення під час індукованої вагітності: спонтанні аборти, передчасні пологи, високою є ймовірність виникнення передлежання плаценти. Невиношування вагітності є універсальною відповіддю жіночого організму на будь-яке порушення в стані здоров'я вагітної, плода, оточуючого середовища та багатьох інших факторів [56, 93, 112].

Перебіг вагітностей, що настали як результат лікування безпліддя внаслідок вживання допоміжних репродуктивних технологій, має свої особливості [3, 192, 193]. Важливим є той факт, що до моменту настання вагітності пацієнтки, як правило, знаходяться у віці старше 35 років, тривало і безуспішно лікувалися з приводу безпліддя, незрідка страждають на супутню екстрагенітальну патологію, ендокринні порушення або виражені анатомічні зміни органів малого тазу. Різноманітність вказаних чинників, безумовно, впливає на характер і частоту ускладнень вагітності і пологів [3, 135, 200, 209].

Донині питання щодо порівняльної оцінки здоров'я дітей після ДРТ і спонтанного (мимовільного) запліднення носять суперечливий характер, наявні у вітчизняній і зарубіжній літературі дані часто носять

суперечливий характер [112, 131, 133, 134]. Дані багатьох наукових і літературних джерел свідчать про більш високу захворюваність дітей, що народилися із застосуванням ДРТ, в періоді новонародженості [51, 99, 191, 258].

Період новонародженості, як відомо, є найбільш критичним віковим періодом адаптації дитини до умов позаутробного життя. Негативна тенденція частоти гінекологічної патології, зростання екстрагенітальних захворювань вагітних, незадовільні наслідки попередніх вагітностей закономірно впливають на стан плода, для якого материнський організм є зовнішнім середовищем, що повністю забезпечує внутрішньоутробний розвиток. У патологічних умовах зростання плід має підвищений ризик розвитку патології і під час пологів, і в постнатальному житті, особливо з огляду на ризик недоношування при використанні ДРТ. Однією з провідних характеристик і найбільш об'єктивним показником здоров’я новонароджених, що має кореляційний зв’язок з очікуваною тривалістю життя і дитячою смертністю, є їх фізичний розвиток, зокрема за параметром маси тіла при народженні, оскільки маса тіла дитини, що народилася, характеризує умови внутрішньоутробного розвитку плода і є інтегральним показником стану репродуктивного здоров'я жінки, перебігу гестаційного процесу та якості життя матері. Саме тому кількість народжених дітей з низькою масою тіла (менше 2500 г) експерти ВООЗ вважають об'єктивним критерієм соціально–економічного благополуччя населення [49].

Найбільш вразливими серед маловагових дітей є новонароджені з «дуже малою» масою тіла при народженні. Такі діти мають найбільший ризик смерті і перинатальної захворюваності серед усіх передчасно народжених дітей, найвищий ризик віддалених несприятливих наслідків, у тому числі інвалідизацію. В цілому показники частоти

маловагових дітей в Україні залишаються високими при підйомній тенденції до збільшення – 5,4% у 2013 р. і 5,7%, у 2017 році [49].

Таким чином, невиношування вагітності потребує детального вивчення з метою профілактики самовільних викиднів, передчасних пологів і народження маловагових дітей. Недоношені діти роблять основний «внесок» у показники перинатальної захворюваності і смертності, на їхню долю припадає біля 60–75% даної патології. Актуальність проблеми невиношування вагітності обумовлена також критичною демографічною ситуацією в Україні [148]. За даними О.О. Дудіної та співавторів (2018), прямі репродуктивні втрати від невиношування вагітності щороку становлять біля 35 тис. ненароджених і народжених з малою масою тіла. Щороку зростає кількість маловагових дітей [49], а перинатальна смертність у цій категорії у 30,4 разу вища, ніж серед доношених дітей. Частота невиношування залишається високою – 5,72 на 100 вагітностей і коливається від 8,86 у Дніпропетровській, 8,28 у Полтавській, 8,06 у Чернігівській, до менше 4,0 у Львівській, Івано-Франківській, областях та м. Києві. Гострота проблеми невиношування підтверджується зростанням частоти передчасних пологів, яка в Україні має тенденцію до зростання – від 3,16% у 2013 році до 3,44% у 2017 році [48].

З самого початку вагітності і до її закінчення формується і функціонує система мати-плацента-плід, найважливішим компонентом якої є плацента, що є комплексним органом, функції якого спрямовані на забезпечення достатніх умов для позитивного результату [166]. Фетоплацентарний і матково-плацентарний кровообіг зв'язані, інтенсивність кровотоку в нормі однакова, залежно від змін стану активності матері і плода у кожного з них відбувається перерозподіл крові таким чином, що оксигенація плода залишається в межах норми [10, 12]. Тому динаміка показників судинної резистентності є важливим показником

якості функціонування фетоплацентарної системи, особливо з II триместру вагітності [2, 29, 63].

Своєрідний розвиток ендокринної функціональної системи плід-плацента-мати, що особливо чітко простежується на прикладі синтезу естріолу. Виявлена наявність позитивної кореляції між концентрацією естрогену сироватки крові і величиною кровотоку в ендометрії [207], проте при збільшенні концентрації прогестерону кореляція між концентрацією естрогену і рівнем кровотоку зникає [01-295]. Без естрогену, що виробляється яєчниками, маткові артерії мають високу міру судинного опору. Прогестерон протидіє судинорозширювальній дії естрогену на матку, і величина його пригнічуючої дії залежить від співвідношення цих двох стероїдів. Чим вище співвідношення естрадіол/прогестерон, тим більша кількість крові проходить через судинну мережу матки [169].

Ендокринологічні зміни впродовж вагітності, особливо у II триместрі, характеризуються достовірним зниженням вмісту естріолу, прогестерону і хоріонічного гонадотропіну на фоні одночасного збільшення рівня кортизолу і незміненому вмісті плацентарного лактогену [187].

У дослідженнях останніх років показана провідна роль ендометрія в ранніх процесах гестації [142, 209, 269], а саме естрадіол є головним медіатором проліферативних змін в ендометрії [33, 126]. Відомо, що повноцінна секреторна трансформація ендометрія жінки можлива тільки після адекватної підготовки ендометрія естрогенами [157, 212].

Детально вивчені імунологічні показники, запальні чинники, ендокринні впливи, їх значення в патогенезі невиношування вагітності. Одна з найважливіших функцій ендометрія – його ферментна активність (в порожнині матки активний фібриноліз попереджує утворення

тромбів і формування внутрішньоматкової адгезії, естрадіол стимулює фібриноліз, прогестерон пригнічує цей процес за рахунок збільшення концентрації його інгібіторів, показана залученість фібринолізу в процеси імплантації і плацентації) [46, 84,167].

Усе це свідчить про важливу роль плазмінової системи ендометрія в розвитку вагітності на ранніх термінах. Завдяки адекватності стану ендометрія у фертилізуючому циклі і в подальшому упродовж вагітності в материнському організмі формується та удосконалюється складна багатокомпонентна система мати-плацента-плід», в якій унікальним провізорним і поліфукціональним органом є послід, що змінюється структурно і функціонально впродовж усього терміну вагітності [209].

Морфо-функціональна система забезпечує фізіологічний перебіг вагітності і внутрішньоутробний розвиток плода. Функціональний зв'язок у ряді випадків взаємозамінних компонентів системи зрештою спрямований на досягнення єдиного результату – народження доношеної здорової дитини, що не лише відповідає антропометричним параметрам гестаційного терміну, але й зрілої в морфофункціональному плані [6, 31, 137]. Зважаючи на сказане вище, стає зрозумілим, що роль функціональної системи надзвичайно велика не лише при фізіологічному перебігу вагітності, але й при захворюваннях матері, які разом зі змінами зовнішнього середовища ускладнюють перебіг вагітності, пологів і створюють несприятливі умови для внутрішньоутробного розвитку дитини, особливо у разі використання допоміжних репродуктивних технологій. Виникає загроза недоношення плода до 37 тижнів гестації. Доношування вагітності до пологів в строк, разом з гармонійним внутрішньоутробним розвитком плода, адаптованого до умов, що змінилися, забезпечується завдяки необмеженим потенційним можливостям складної, функціонуючої як єдине ціле системи. У компо-

нентах цієї системи, в першу чергу в посліді, здійснюються адаптаційні зміни і компенсаторні перебудови [13, 28, 74, 141].

Інфекції, патогенні бактерії, зміни мікробіоценозу статевих шляхів призводять до патологічної відповіді на вагітність [103, 107, 114, 132, 167], що потребують проведення як діагностичних [2, 19, 38, 112, 136, 145, 163], профілактичних заходів [16, 74, 128, 129, 261], так і комплексного лікування [42, 110, 111, 140, 153, 186, 204, 233] для досягнення основної мети – виношування і своєчасного народження здорової дитини.

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Груп пацієнток та їх клінічна характеристика

Усього було обстежено 100 жінок, які завагітніли після допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), які були розподілені на відповідні групи та підгрупи:

- група 1 – 50 жінок, які завагітніли після ДРТ та у них були вікористаний традиційний алгоритм: підгрупа 1.1 – 25 жінок, у яких були 1-2 невдалих спроб ДРТ і підгрупа 1.2 – 25 пацієнток після трьох та більше вневдалих спроб ДРТ;
- група 2 – 50 жінок, які завагітніли після ДРТ та проведених за уосконаленим нами алгоритмом профілактики невиношування: підгрупа 2.1 – 25 жінок, у яких були 1-2 невдалих спроб ДРТ і підгрупа 2.2 – 25 пацієнток 3 та більше невдалих спроб ДРТ.

Контрольну групу складали 25 жінок, які народжують у віці з 21 до 30 років, репродуктивно та соматично здорові.

Показник середного віку був 37,5±2,6 років ($p>0,05$) по групам та підгрупам відповідно.

На рис. 2.1 представлени особливості становлення менструальної функції.

Результати оцінки репродуктивної функції пацієнток представлені на рис. 2.2.

Як свідчать дані таблиці 2.1, у структурі безпліддя жіночий чинник був частіше (1 група – 40,0% і 2 – 42,0%) проти чоловічих причин (1 група – 32,0% і 2 – 28,0%) та їх комбінаціїі (1 група – 28,0% і 2 – 30,0% відповідно).

Серед провідних причин невдалих спроб ДРТ виділяли порушений оваріальний резерв (54,0%) та неготовність ендометрія (46,0%).

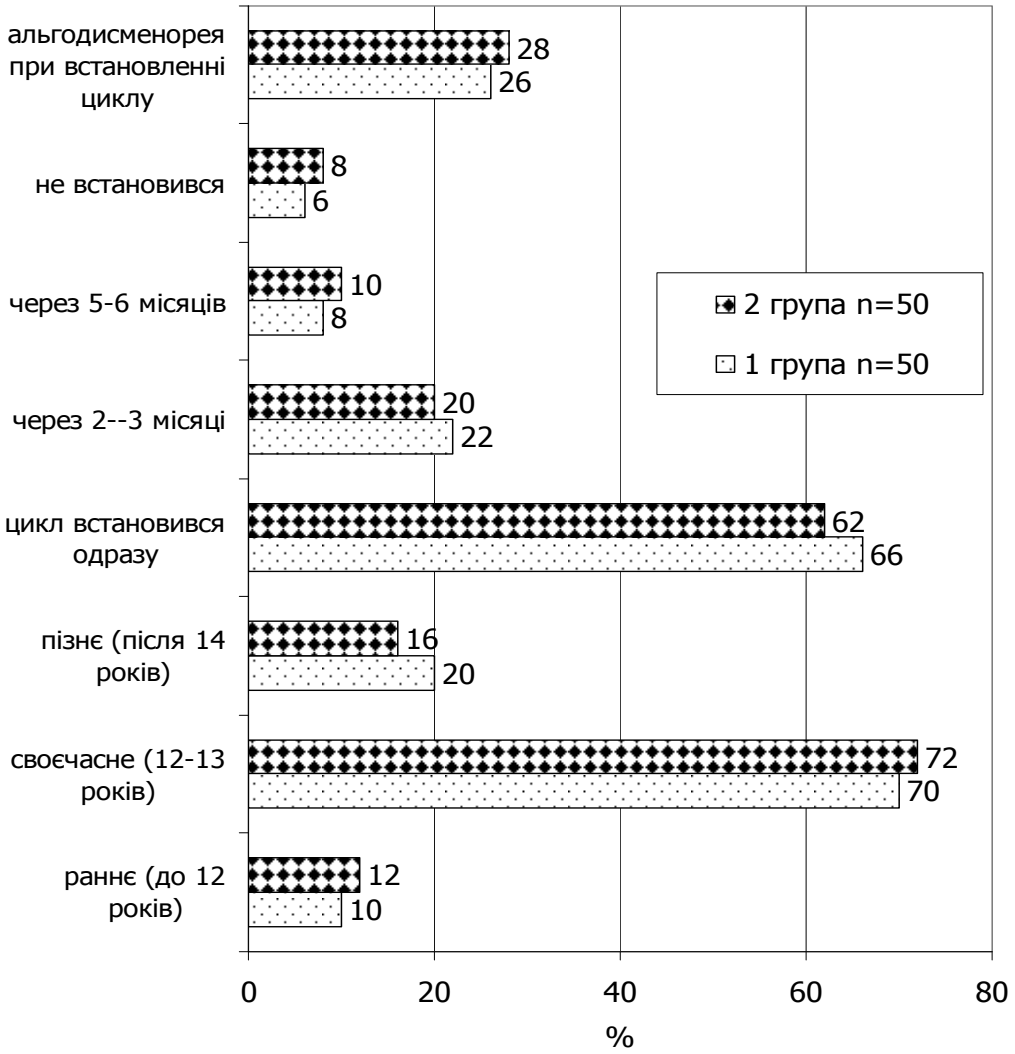


Рис. 2.1. Особливості становлення менструальної функції (%).

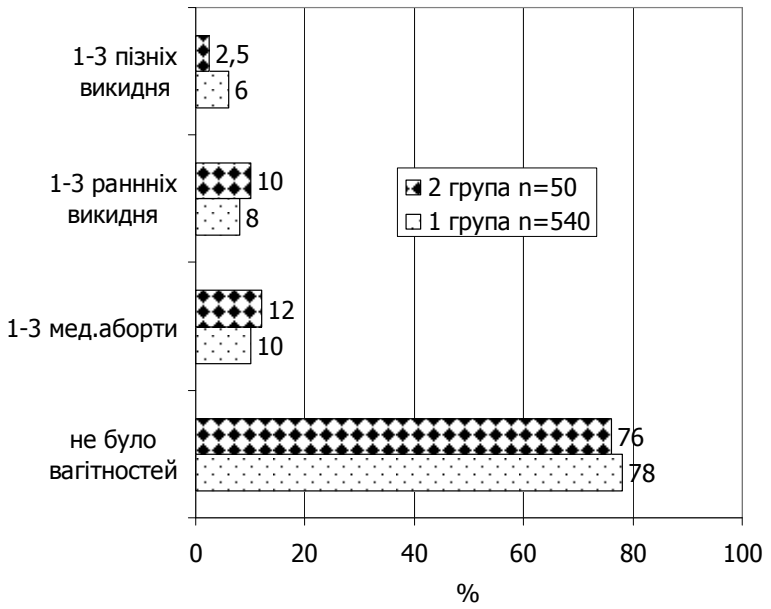


Рис. 2.2. Репродуктивна функція (%).

Таблиця 2.1

Структура порушень репродуктивної функції (%)

Показник	Групи жінок	
	Група 1, n=50	Група 2, n=50
Жіночий чинник	40,0	42,0
Чоловічий чинник	32,0	28,0
Поєднаний чинник	28,0	30,0

Однак, ці дані носили суб'єктивний характер, так як причин могло бути набагато більше, однак, не всі вони були враховані.

Нами встановлено високий рівень гінекологічної захворюваності – у 70,0% пацієнток першої і 72,0% – другої групи. В її структурі (рис. 2.3) переважали хронічні сальпінгоофорити та ендометріти (група 1 – 42,0% і 2 – 40,0%).

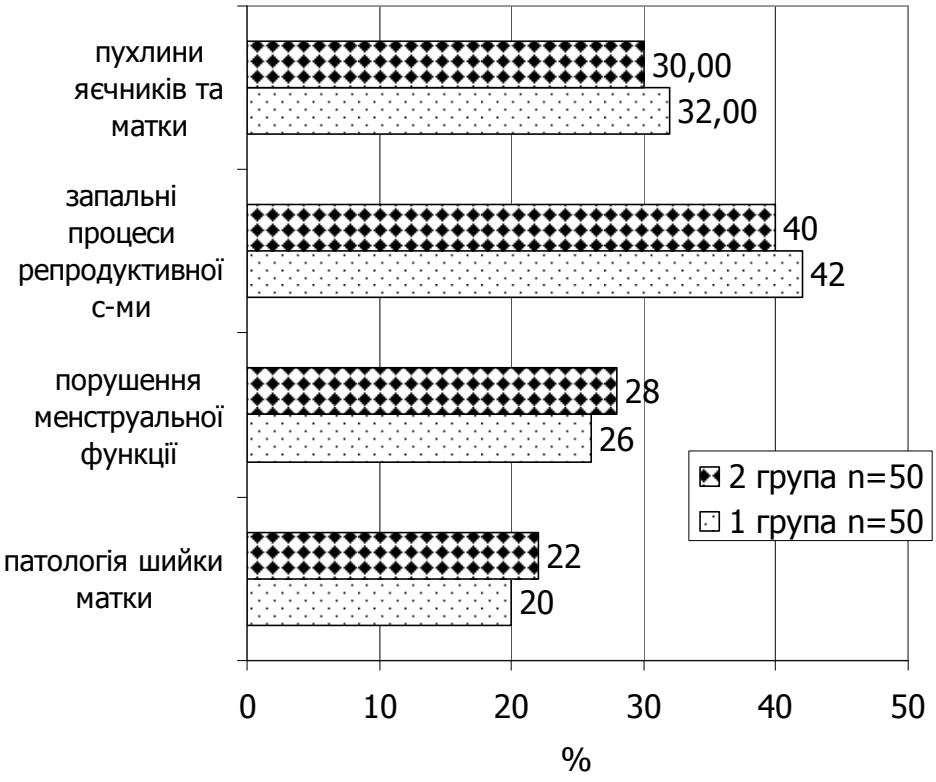


Рис. 2.3. Генітальна патологія (%).

Встановлено, що менструальна дисфункція мала місце у групі 1 – у 26,0% і у 2 – у 28,0%відповідно; різні варіанти захворювань шийки матки відповідно у 20,0% та 22,0% випадків. Крім того, звертаєна себе увагу і високий рівень в анамнезі новоутворень репродуктивної системи (1 група – 32,0% і 2 – 30,0%), у яких були виконані консервативна міоектомія та консервативно-пластичні операції на яєчниках при ендометріомах.

Нами встановлено, що частота соматичної захворюваності складала 82,0% у 1 та 86,0% – у 2 групі (рис. 2.4).

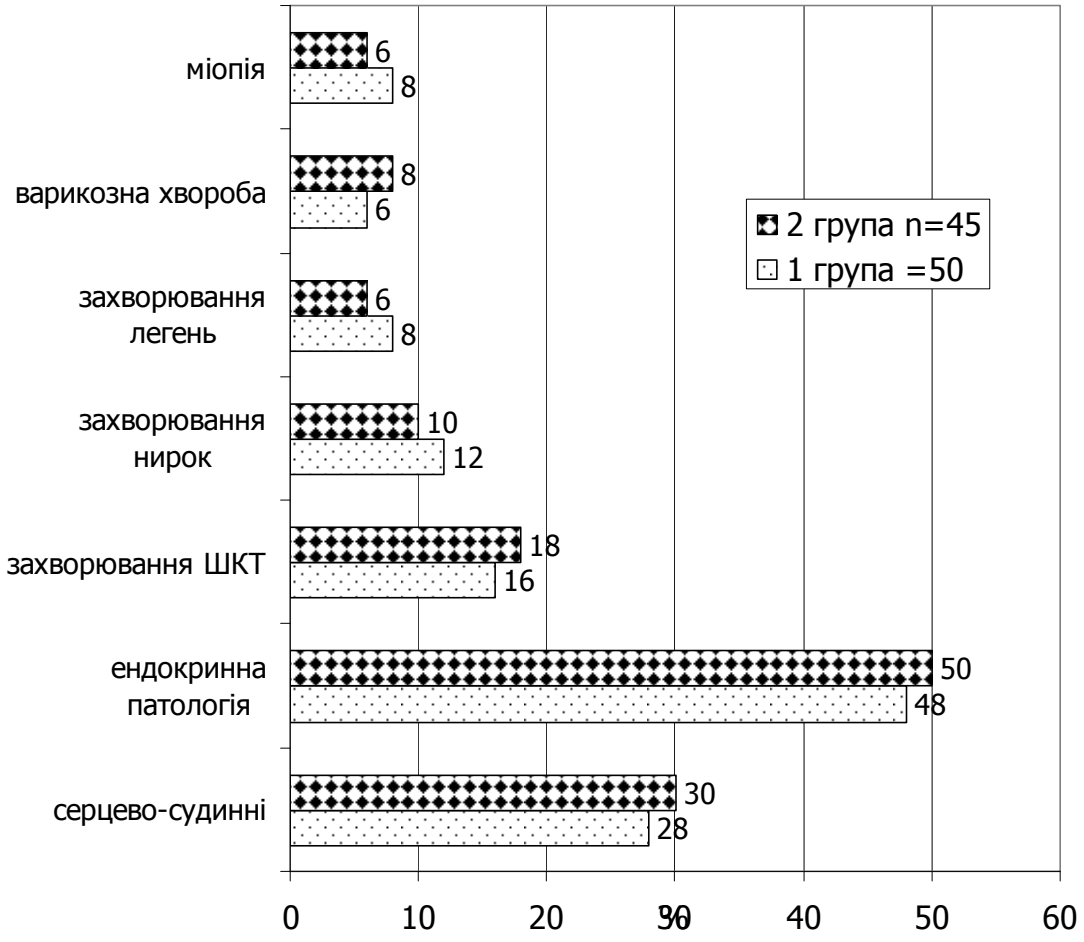


Рис. 2.4. Соматична захворюваність (%).

Сумарно, стан здоров’я (табл. 2.2) оцінювали вважали задовільним більше жінок (1 група – 60,0% і 2 – 56,0%), добрим – менше

пацієнток (1 група – 28,0% і 2 – 30,0%) і мали окремі проблеми – 12,0% в групі 1 і 14,0% – в групі 2 відповідно.

Таблиця 2.2

Стан здоров'я жінок за даними самооцінки (%)

Показник	Групи жінок	
	Група 1, n=50	Група 2, n=50
Задовільний	60,0	56,0
Хороший	28,0	30,0
Проблематичний	12,0	14,0

Традиційний алгоритм проводили відповідно за рекомендаціями вітчизняних авторів [20].

Удосконалений алгоритм включав на протязі півроку до гестації, а також до 24 тижнів використання наступних моментів:

- направленная психологічна корекція із залученням репродуктивного та перинатального психолога;
- використання комплексного пробіотика (лактобацили та біфідобактерії; аскорбінова кіслота, вітамін Е, інулін та гіалуронова кіслота у загальнопрійнятій дозировці;
- для усунення ендокрінологічних змін до вагітності: фітопрепарат (екстракт прутняка звичайного), під час вагітності: вагінальні форми прогестерону дозировка індівідуально подібрана;
- препарат аргінін, який дозволяє зменьшити рівень порушень гемостазу та метаболізму;
- з ранніх термінів вагітності визначали УЗ-маркер (гіпоплазія хоріона) та ендокрінологічні параметри (вміст естрадіолу, прогестерону та кортизолу).

2.2 Лікувально-профілактичні заходи і методи дослідження

Основні ендокрінологічні показники включали: естріол (Е), прогестерон (ПГ), хоріонічний гонадотропін (ХГ), плацентарний лактоген (ПЛ); кортизол (Кр), тиротропний гормон (ТТГ), трийодтиронін (Т3) і тироксин (Т4) імуноферментним методом [102].

Ультразвукову оцінку стану щитовидної залози, плацентографію та фетометрію проводили на апараті «Aloka SSD 3500» (Японія) за загальноприйнятою методикою [13, 14].

Кровообіг матки, плаценти та плода вивчали за допомогою аналізу кривих швидкостей кровотоку (КШК) в маткових артеріях (МА) і артерії пуповини (АП) з встановленням систоло-діастолічного відношення (СДВ) і плацентарного коефіцієнту (ПК) по такій формулі:

$$ПК = \frac{1}{СДВап \times СДВма}$$

де СДВап – систоло-діастолічне відношення в артерії пуповини;
СДВма – відповідно в матковій артерії [38].

Провідними біохімічними параметри були креатинін, сечовина, загальний білірубін (ЗБ), холестерин (ХС), β-ліпопротеїди (ЛП), тригліцериди (ТГ), лужна фосфатаза (ЛФ)) [102].

Імунологічні показники включали: CD3+; CD4+; CD8+ і співвідношення CD4+/CD8+ за допомогою імуноферментного методу [102].

Мікробіологічні та бактеріологічні дослідження проводили за загальноприйнятою методикою [102].

Математичну обробку отриманих результатів виконано за загальноприйнятими методиками [72, 98].

РОЗДІЛ 3
ОСОБЛИВОСТІ І ТРИМЕСТРУ ГЕСТАЦІЇ ПІСЛЯ НЕВДАЛИХ СПРОБ ДРТ

3.1 Особливості клінічних та ехографічних досліджень

Як свідчать дані сучасної літератури [25, 182] клінічні прояви ускладнень зустрічаються наступні: різні больові симптоми, пов’язані із менструальною функцією та психоемоційним станом; геморагії різного характеру кров'янисті виділення зі статевих шляхів; прояви нейроендокриних порушень та вегетативної дисфункції.

Отримані нами результати представлені на рис. 3.1.

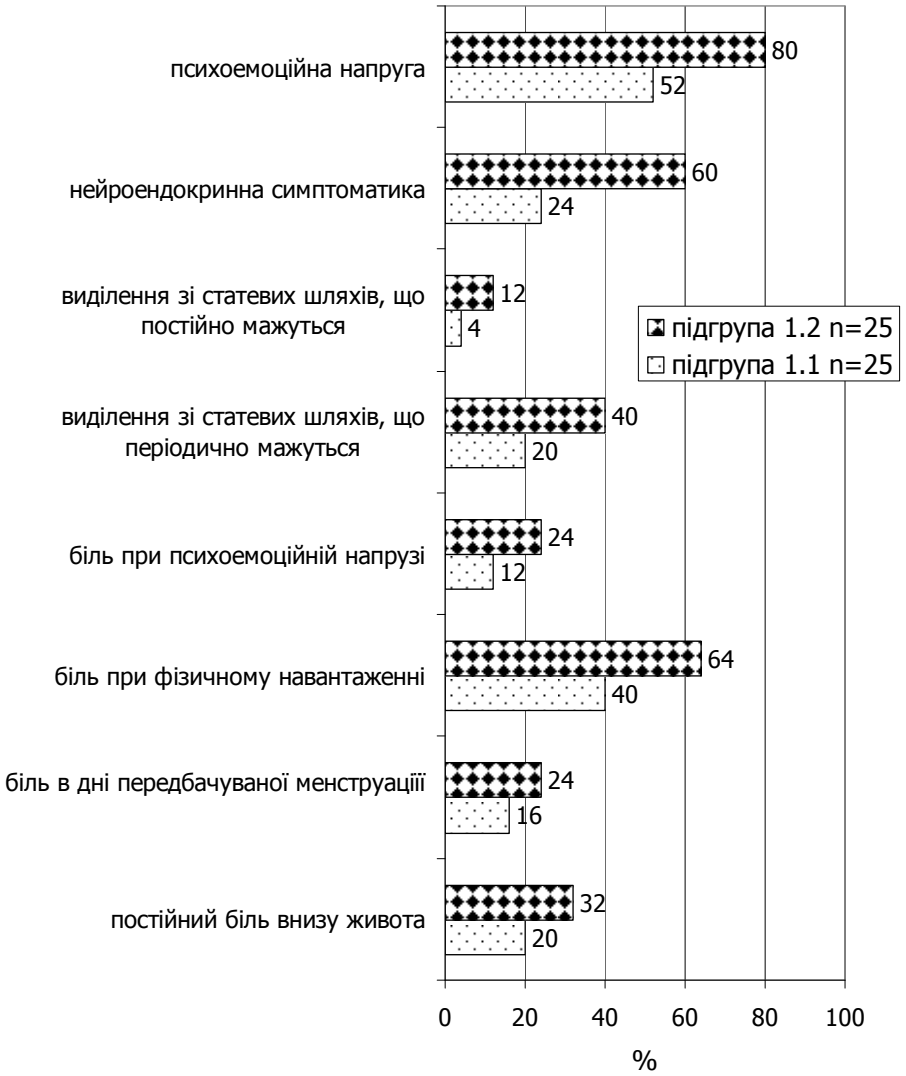


Рис. 3.1. Клінічна симптоматика в 5-6 тиж. вагітності (%).

Отримані дані свідчать, що у жінок після трьох невдалих спроб різна клінічна симптоматика зустрічається частіше.

В подальшому (рис. 3.2 і 3.3) мала місце аналогічна закономірність.

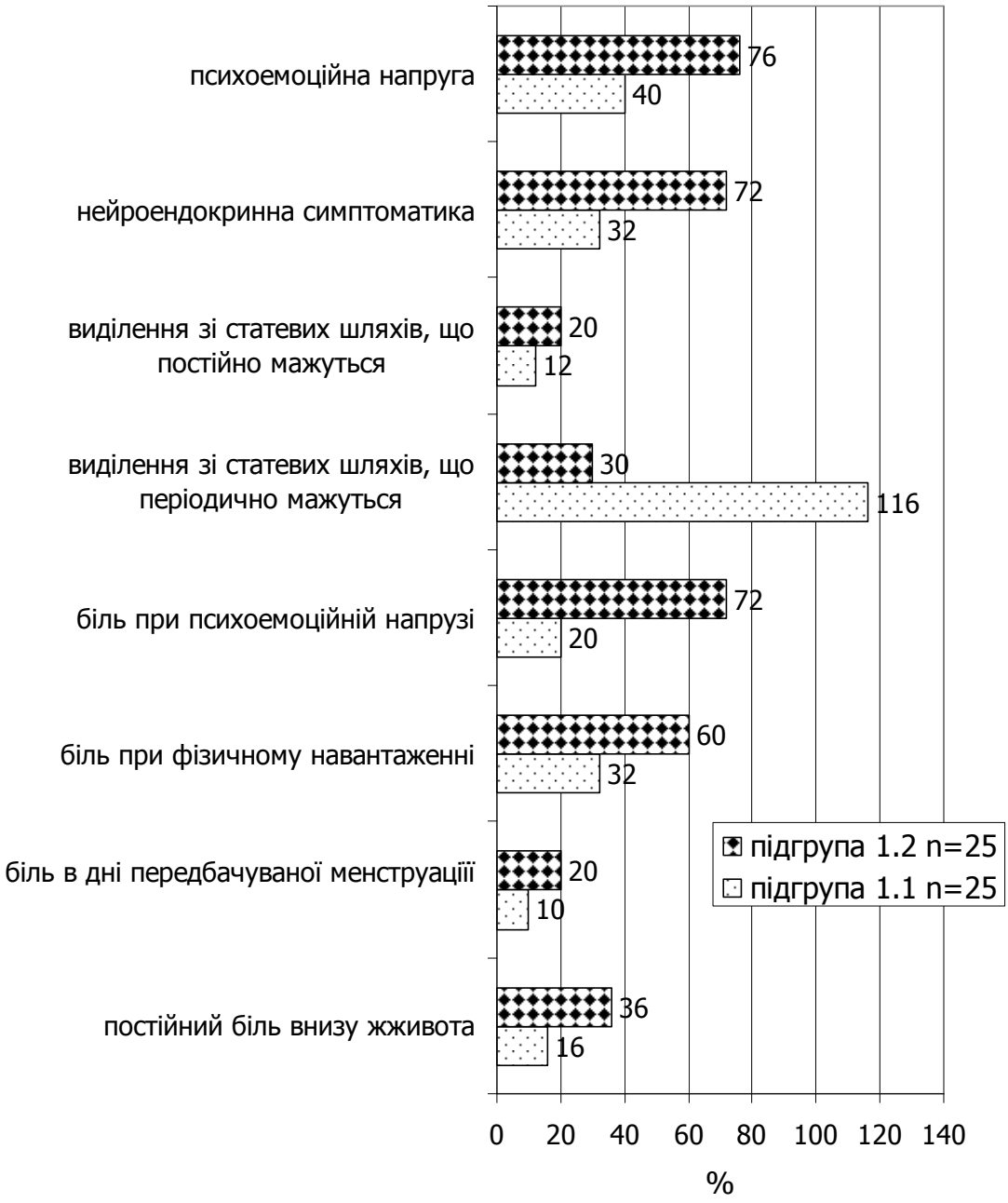


Рис. 3.2. Клінічна симптоматика в 9-10 тиж. (%).

Ми проаналізували сумарну частоту патології до 12 тижнів вагітності (рис. 3.4).

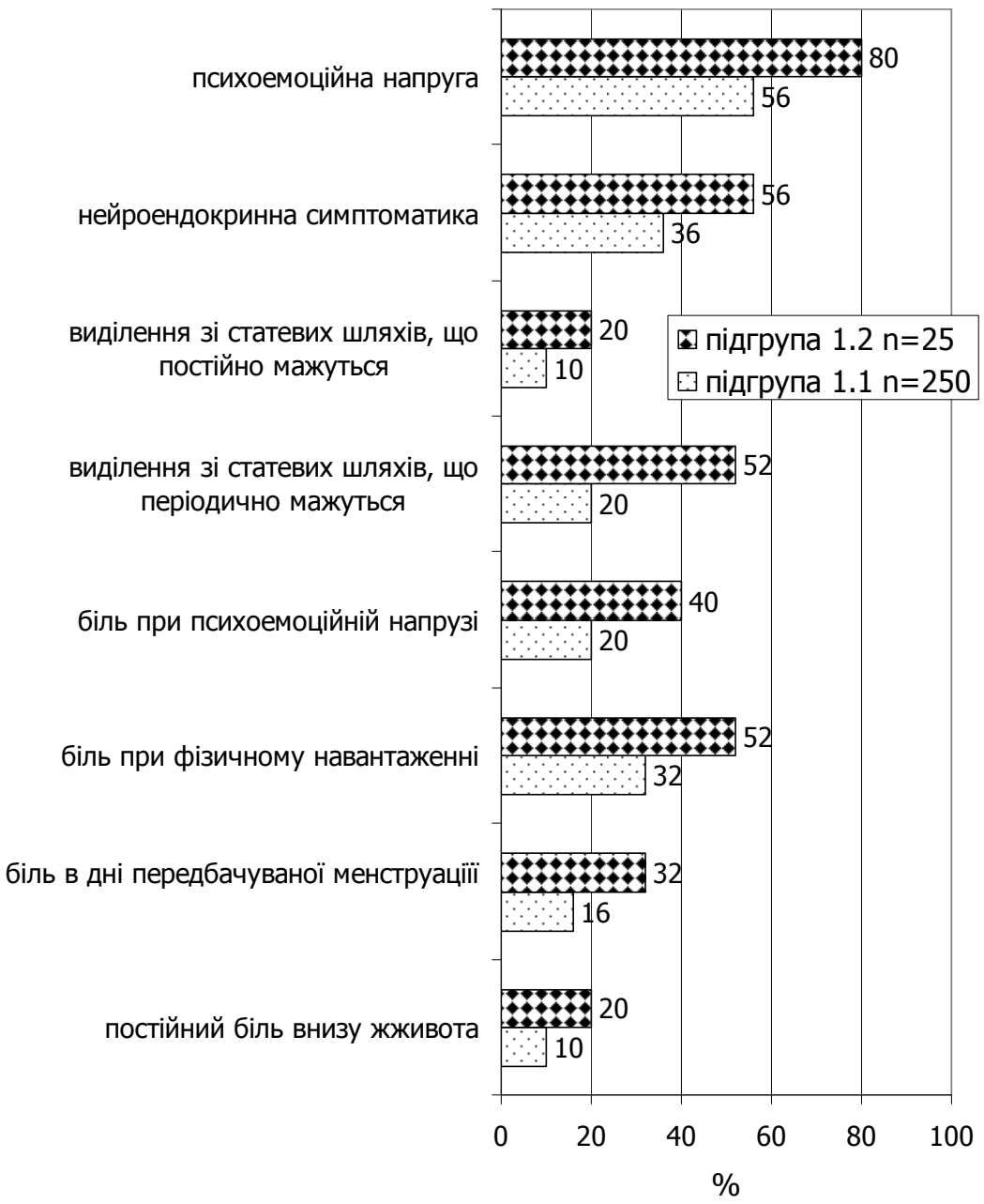


Рис. 3.3. Клінічна симптоматика в 12-13 тиж.

Отримані нами результати підстверджують високу ступінь ризику невиношування у жінок із невдалими спробами ДРТ, при цьому ми констатували таке співвідношення: 8 тиж. – 4 випадки з 6 (66,7%), 10 тиж. – 1 випадок (16,7%) і 12 тиж. – 1 випадок (16,7%). При оцінці інших перебігу терміну до 12 тижнів слід відзначити велику частоту дісбіоза.

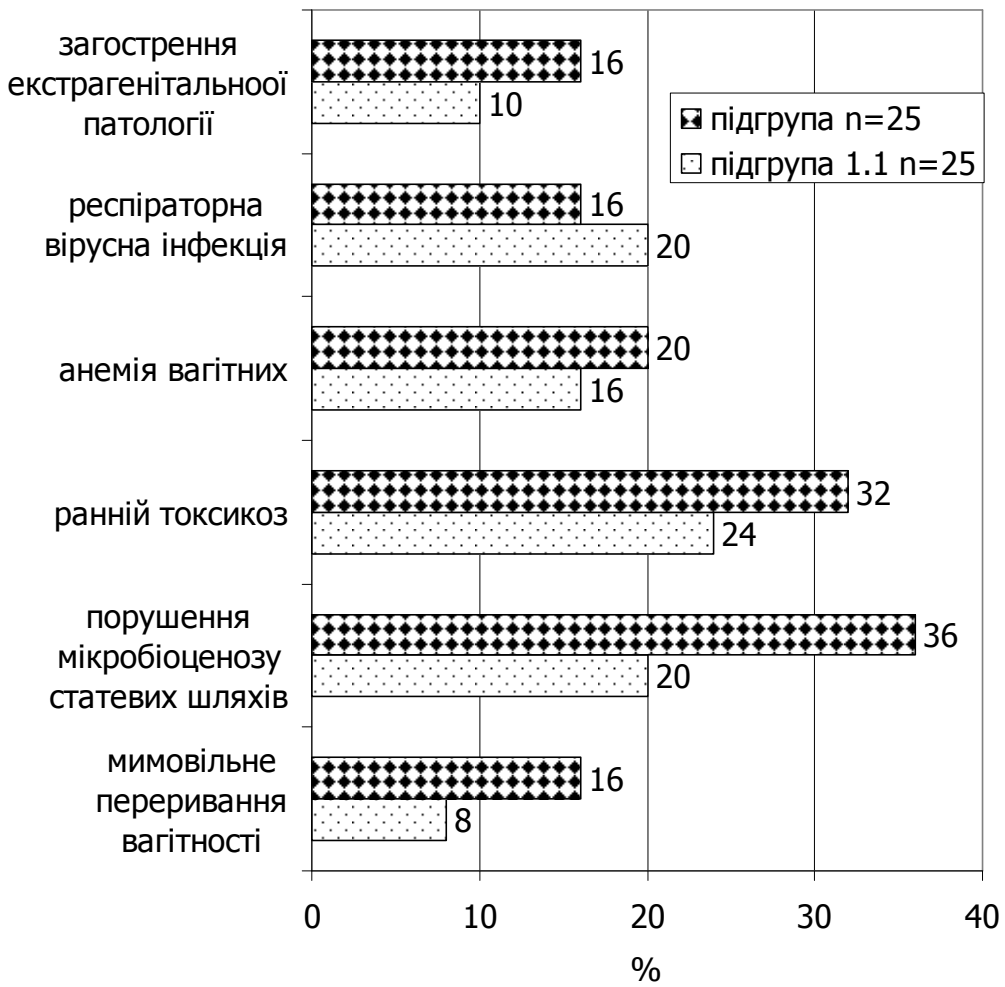


Рис. 3.4. Ускладнення І триместру вагітності(%).

За даними сучасної літератури [13, 14], виделяють наступні ехографічні особливості: гіпоплазія амніона та/або хоріона, облітерація екзацелома передчасного характеру, збільшення обсягу навколоплідних вод. Такі ехографічні особливості характерни для жінок після невдалих спроб ДРТ.

Як свідчать дані рис. 3.5, сумарна частота провідних змін у підгрупі 1.1 була 12,0% (3 випадки), а в підгрупі 1.2 – збільшилась до 40,0% (10 випадків).

Отримані результати підтверджують високий ризик репродуктивних втрат та свідчать про доцільність зміни алгоритму ведення ціх жінок.

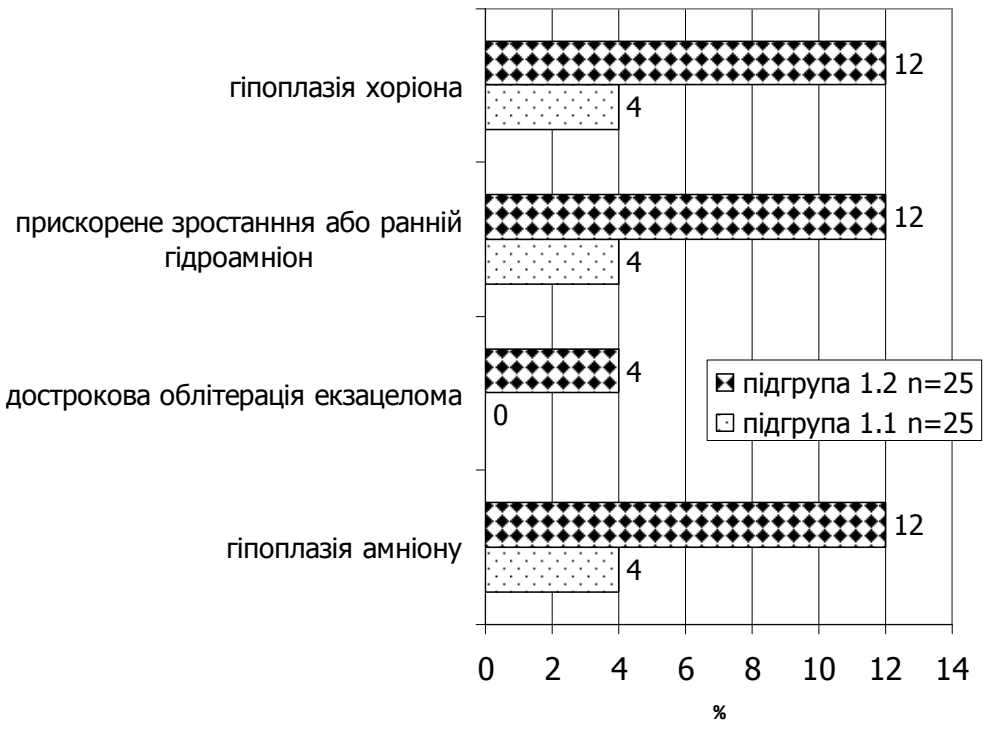


Рис. 3.5. Ехографічні зміни в 5-6 тиж. вагітності (%).

Отримані у подальшому результати (рис. 3.6) свідчать, що частота цих змін зросла до 28,0% і 60,0% в 9-10 тиж. і до 36,0% і 60,0% в 12-13 тиж. вагітності (рис. 3.7).

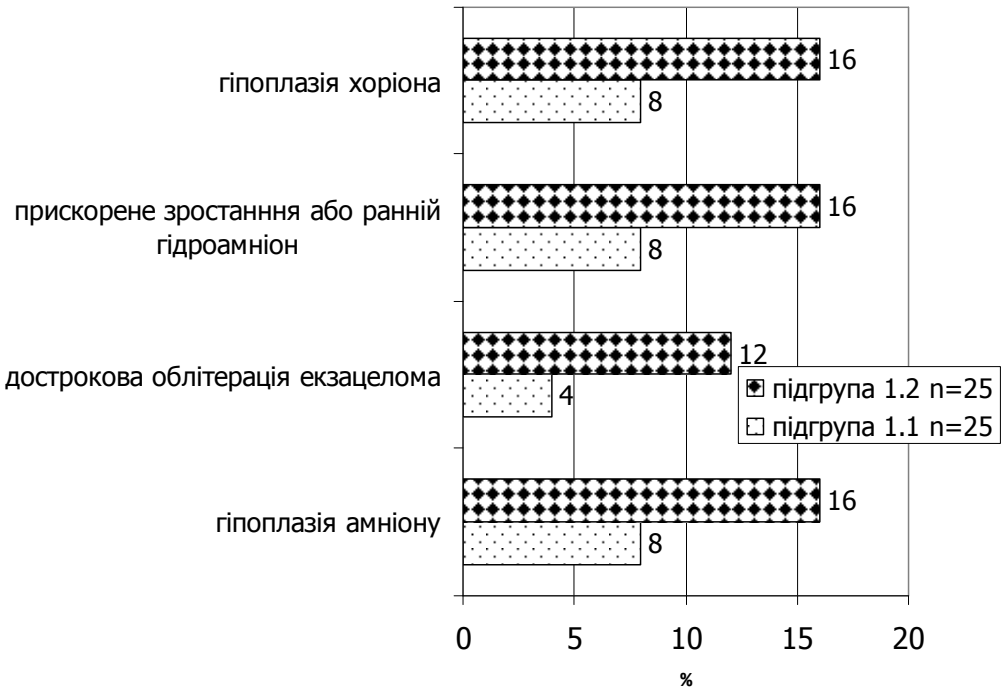


Рис. 3.6. Ехографічні зміни в 9-10 тиж. вагітності (%).

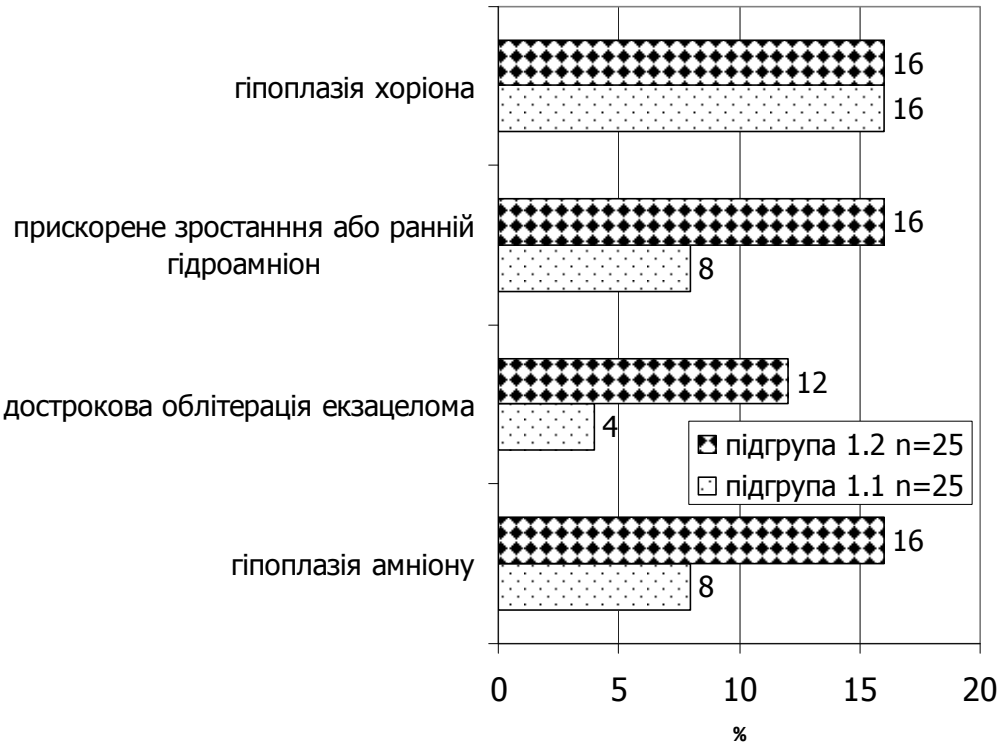
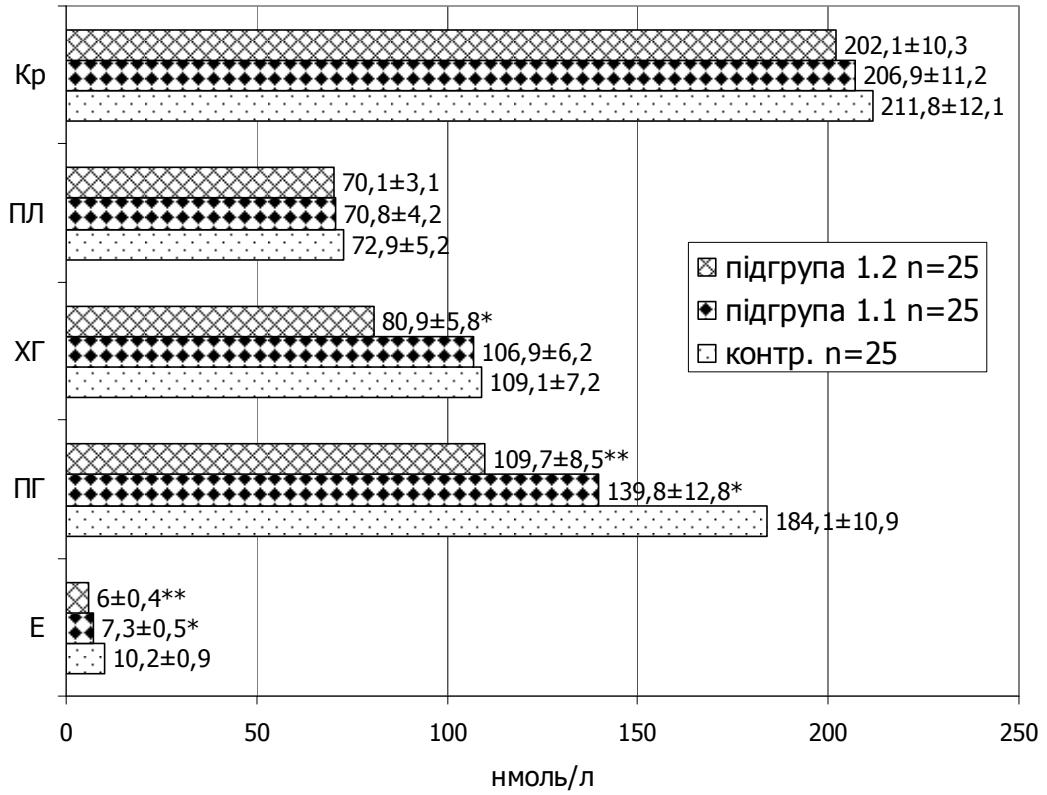


Рис. 3.7. Ехографічні зміни в 12-13 тиж. вагітності (%).

Нами встановлено не тільки на високий ризик мимовільного переривання вагітності у жінок із невдалими спробами ДРТ в анамнезі (14,0%), але й цінність УЗ-дослідження в цей період гестації. Також ми провели додаткові ендокринологічні дослідження.

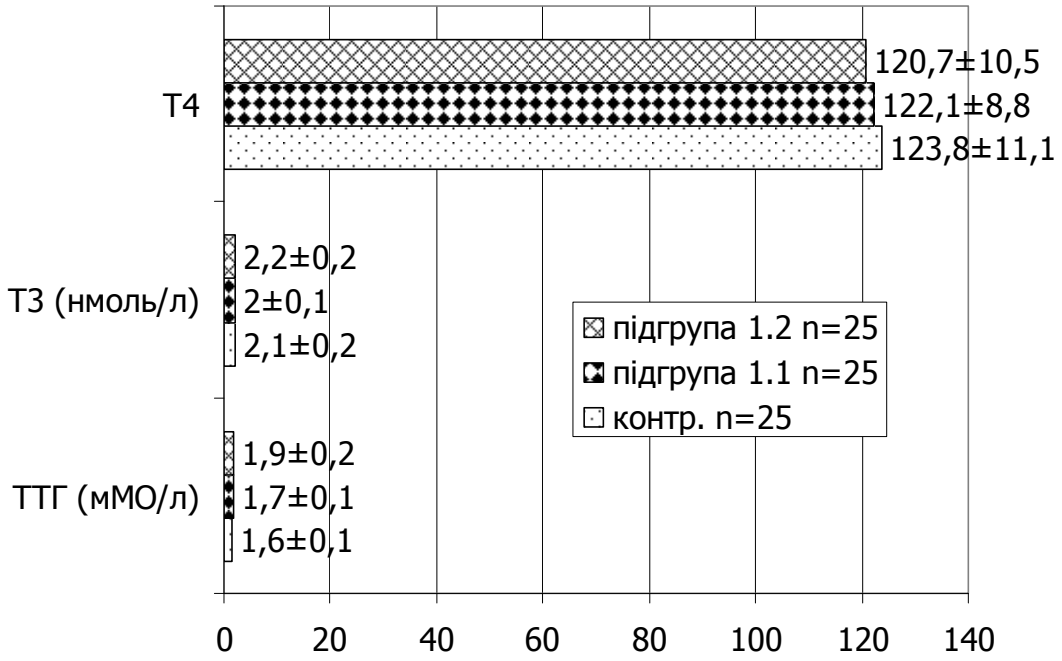
3.2 Результати оцінки ендокринологічного статусу

Згідно сучасних рекомендацій [102, 116] ми оцінювали декілька пораметрів гормонального статуса до 12 тижнів гестації. Так, найбільш суттєві розбіжності ми констатували при оцінці рівня Е, ПГ і ХГ в залежності від кількості невдалих спроб ДРТ в анамнезі. Дані рис. 3.8 та 3.9 вказують на достовірне зниження вмісту Е (підгрупа 1.1 – $p<0,05$ і підгрупа 1.2 – $p<0,01$), ПГ (підгрупа 1.1 – $p<0,05$ і підгрупа 1.2 – $p<0,01$). На відміну від попередніх даних, вміст ХГ був достовірно зменшений ліше тільки у жінок після трьох та більше невдалих спроб ДРТ в анамнезі (підгрупа 1.2 – $p<0,05$).



Примітка. Показник р *<0,05; **<0,01.

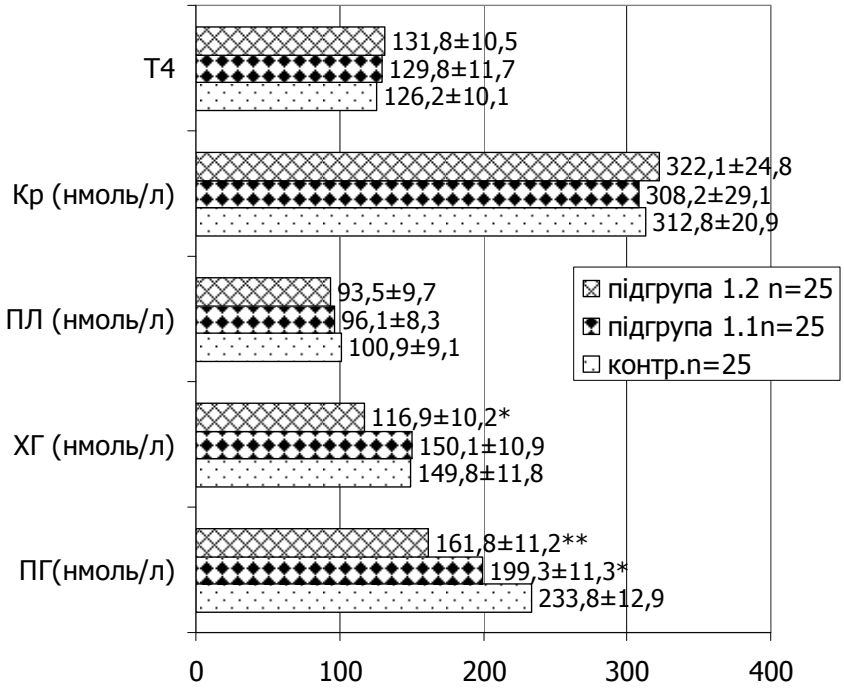
Рис. 3.8. Зміни ендокринологічного статусу в 5-6 тиж. вагітності.



Примітка. Показник р *<0,05; **<0,01.

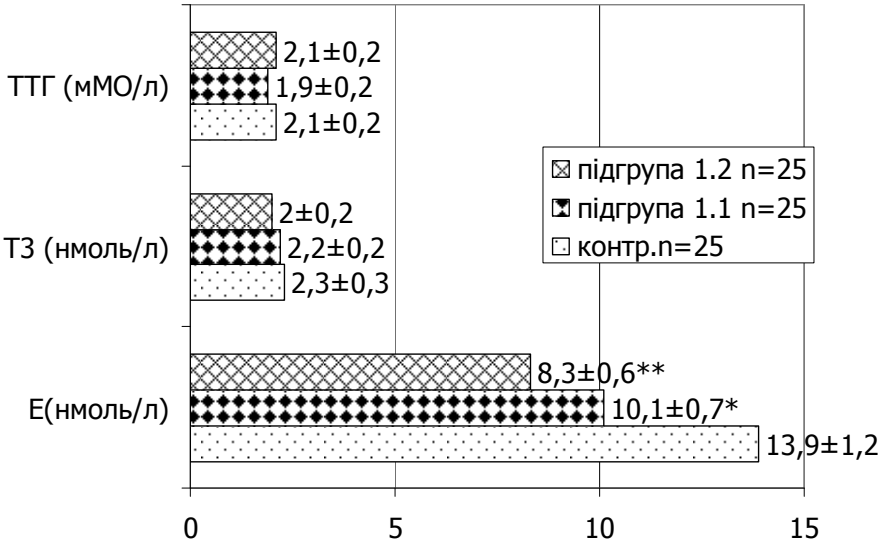
Рис. 3.9. Зміни ендокринологічного статусу в 5-6 тиж. вагітності.

На наступному терміні гестації (9-10 тиж.) констатована така ж сама закономірність (рис. 3.10 та 3.11), а в 12-13 тиж. зміни були іншими (рис. 3.12 та 3.13): рівень ХГ не змінувався (p>0,05), а вміст К був підвищеним тільки у жінок після трьох та більше невдалих спроб ДРТ в анамнезі (підгрупа 1.2 – p<0,05).



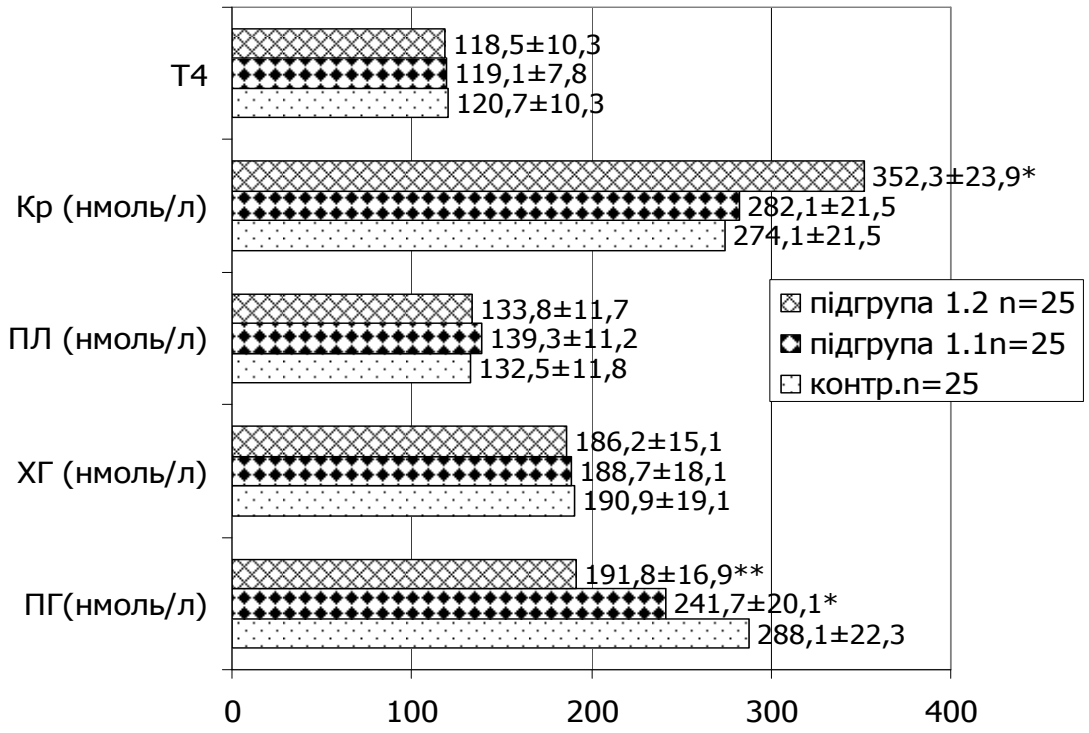
Примітка. Показник p *<0,05; **<0,01

Рис. 3.10. Зміни ендокринологічного статусу в 9-10 тиж. вагітності.



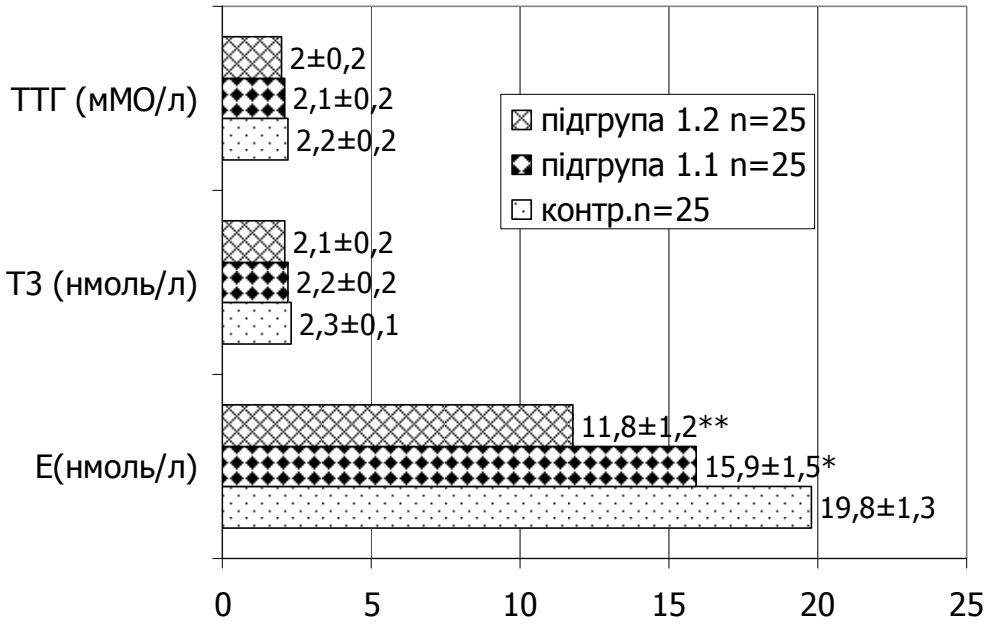
Примітка. Показник p *<0,05; **<0,01

Рис. 3.11. Зміни ендокринологічного статусу в 9-10 тиж. вагітності.



Примітка. Показник р *<0,05; **<0,01

Рис. 3.12. Зміни ендокринологічного статусу в 12-13 тиж. вагітності.



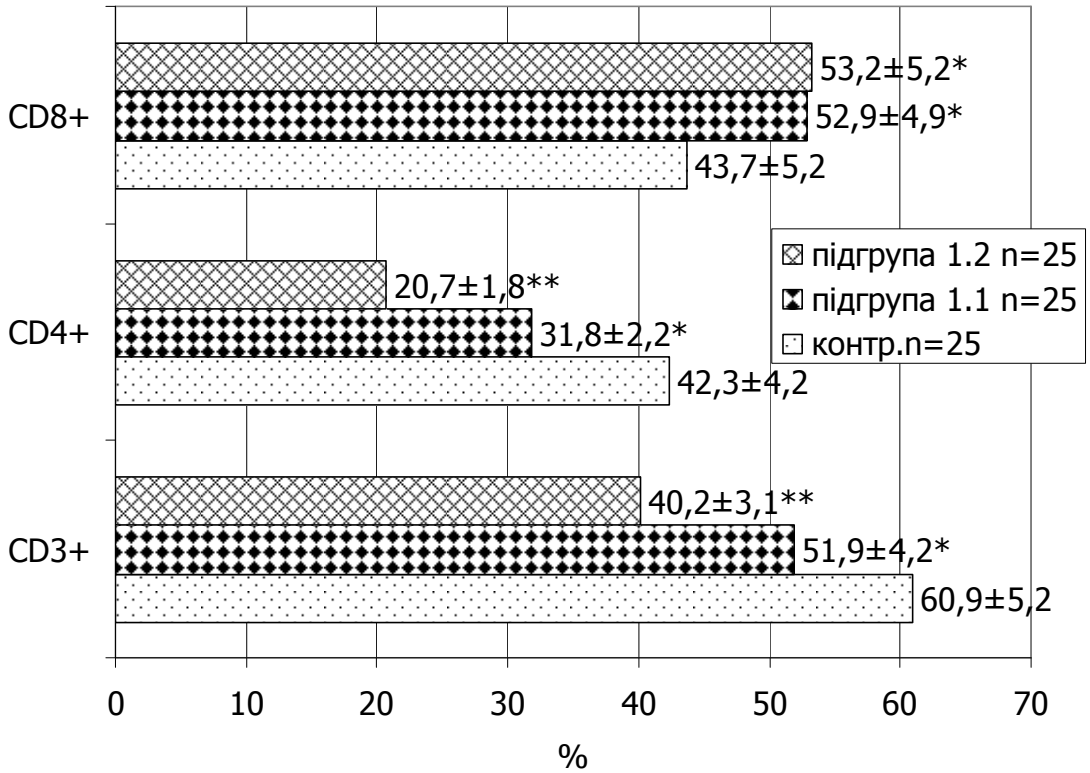
Примітка. Показник р *<0,05; **<0,01

Рис. 3.13. Зміни ендокринологічного статусу в 12-13 тиж. вагітності.

Тобто, при аналізі одержаних ендокринологічних результатів слід звертати увагу на зменшений Е і ПГ, що підтверджує високий ризик репродуктивних втрат. Ступінь встановлених змін залежить від кількості невдалих спроб ДРТ та зниження вмісту ХГ. Виходячи з аналізу сучасної літератури [142, 193], потрібні додаткові дослідження.

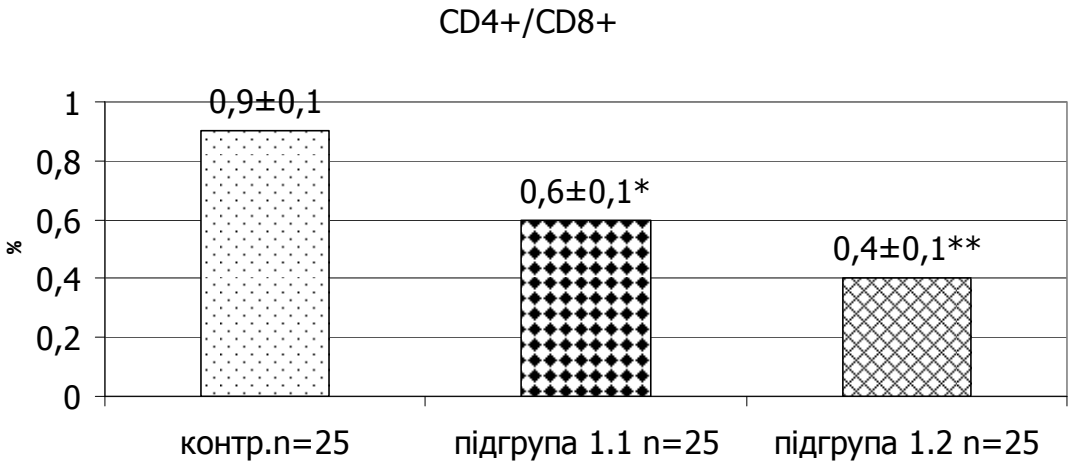
3.3 Зміни імунологічних, біохімічних і мікробіологічних результатів обстеження

Отримані нами результати свідчать про порушення імунологічної реактивності до 12 тижнів гестації у жінок після невдалих спроб ДРТ в анамнезі (рис. 3.14) і має місце зменшення кількості СД3+ (підгрупа 1.1 – p<0,05 і підгрупа 1.2 – p<0,01) і СД4+ (підгрупа 1.1 – p<0,05 і підгрупа 1.2 – p<0,01) та підвищення СД8+ (підгрупа 1.1 – p<0,05 і підгрупа 1.2 – p<0,01), а також співвідношення СД4+/СД8+ (рис. 3.15).



Примітка. Показник p *<0,05; **<0,01

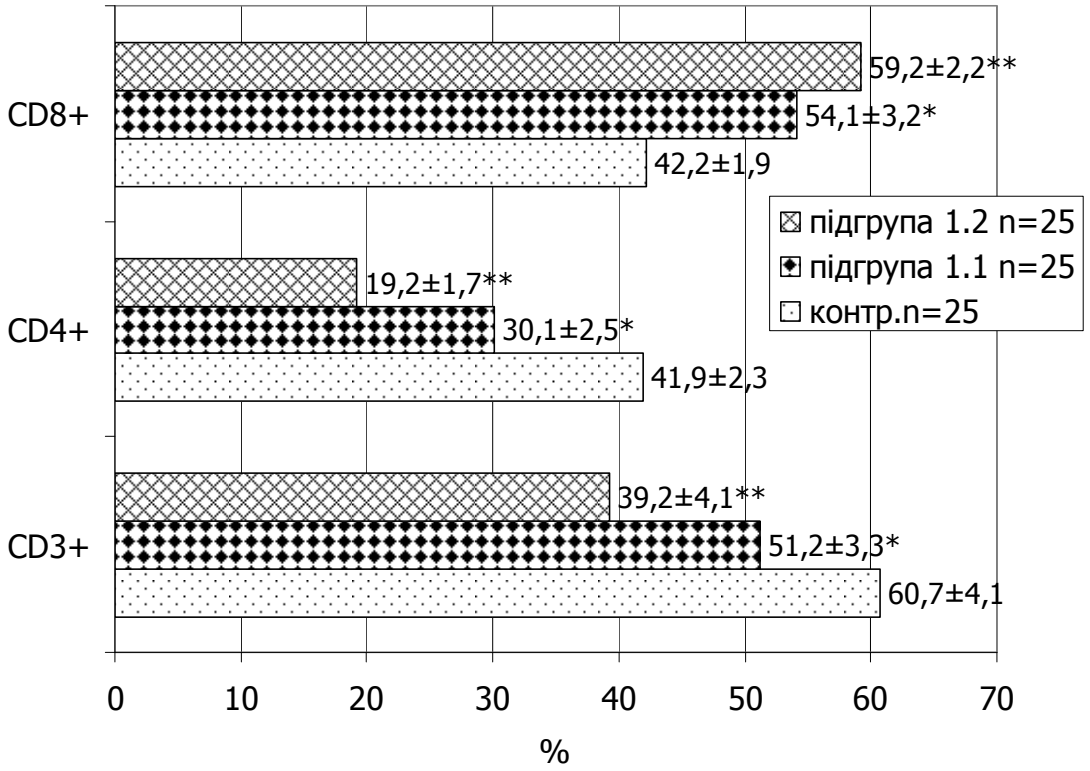
Рис. 3.14. Зміни імунологічного статусу в 5-6 тиж. вагітності.



Примітка. Показник р *<0,05; **<0,01

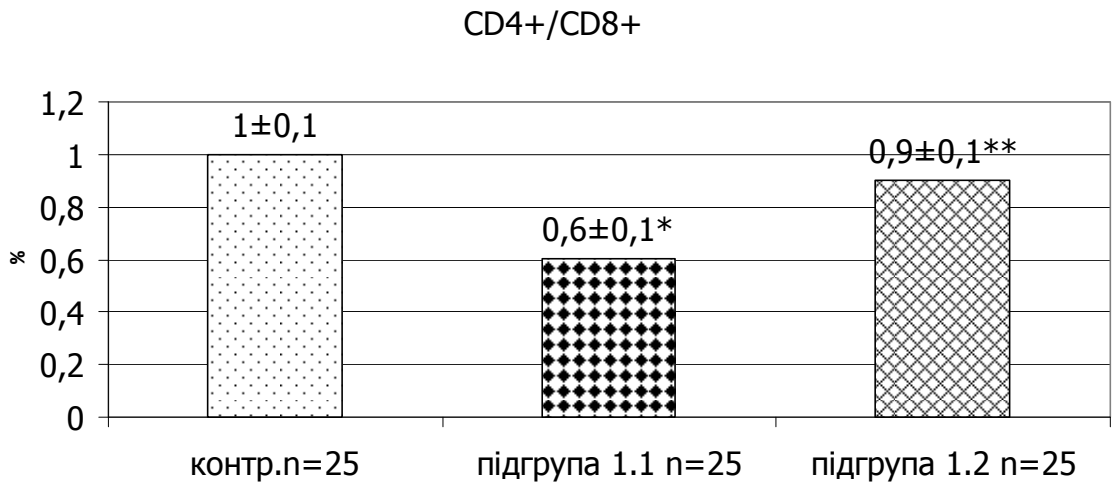
Рис. 3.15. Зміни імунологічного статусу в 5-6 тиж. вагітності.

На наступному терміні (9-10 тиж.) (рис. 3.16 і 3.17) і в 12-13 тиж. вагітності мають місце ананлогічні зміни, крім зменшення (р<0,01) СД8+.



Примітка. Показник р *<0,05; **<0,01

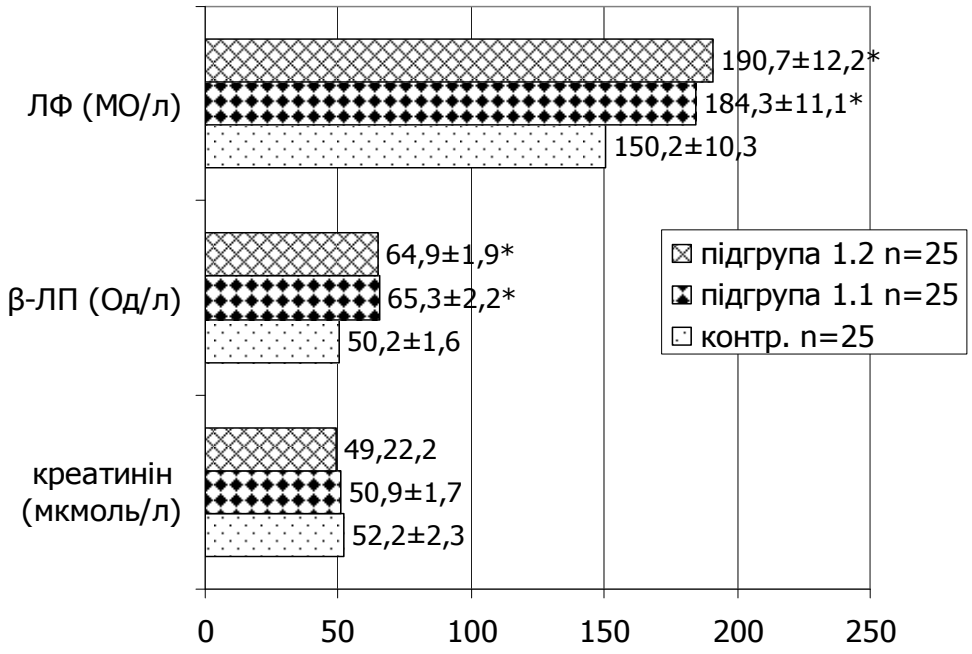
Рис. 3.16. Зміни імунологічного статусу в 9-10 тиж. вагітності.



Примітка. Показник р *<0,05; **<0,01

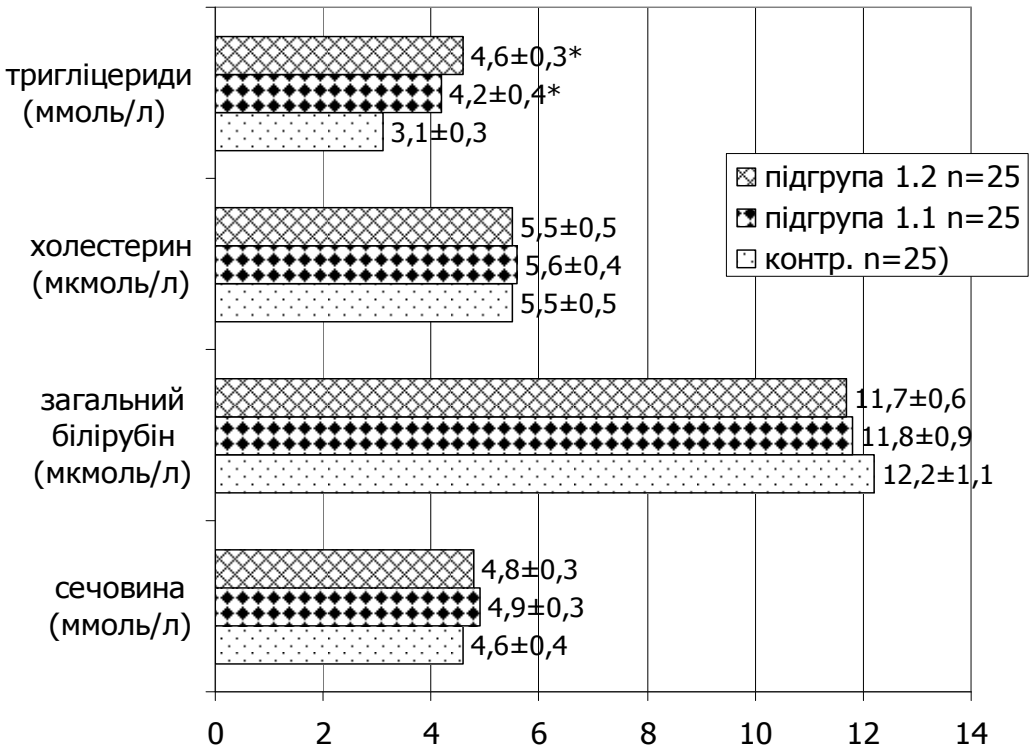
Рис. 3.17. Зміни імунологічного статусу в 9-10 тиж. вагітності.

За даними сучасної літератури [102], ми використали наступні показники (рис. 3.18 і 3.19). При цьому встановили достовірне збільшення вмісту β-ліпопротеїдів (підгрупа 1.1 – р<0,05 і підгрупа 1.2 – р<0,05), тригліцеридів (підгрупа 1.1 – р<0,05 і підгрупа 1.2 – р<0,05) і ЛФ (підгрупа 1.1 – р<0,05 і підгрупа 1.2 – р<0,05).



Примітка. Достовірність р *<0,05; **<0,01

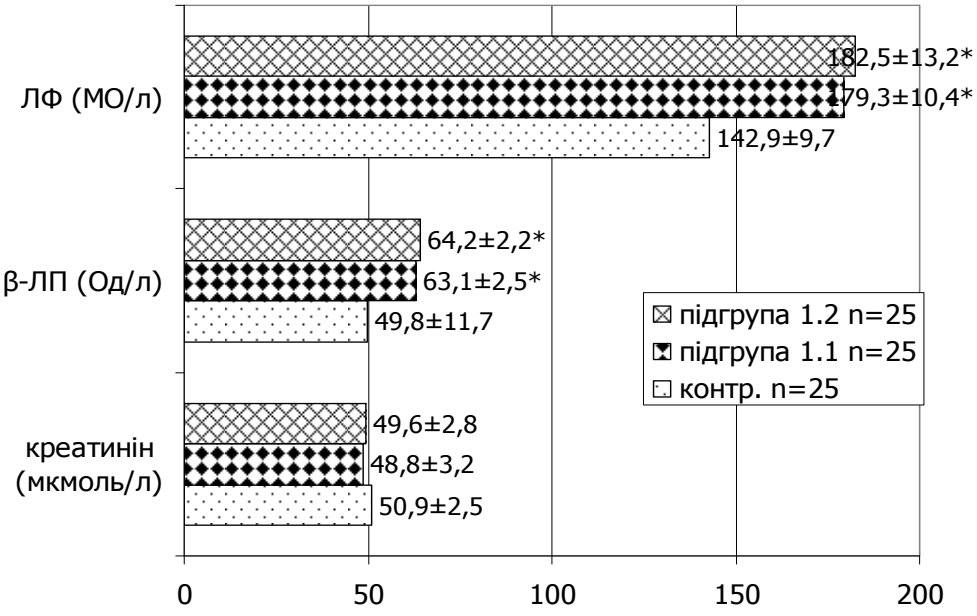
Рис. 3.18. Біохімічні зміни в 5-6 тиж. вагітності .



Примітка. Показник р *<0,05; **<0,01

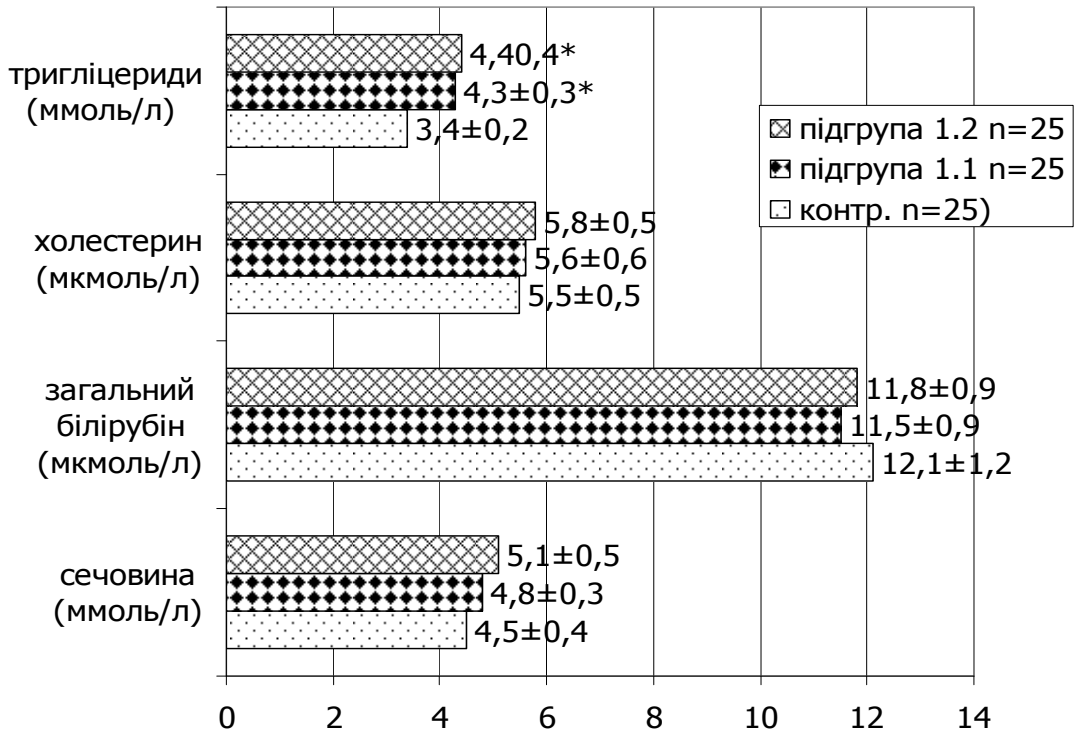
Рис. 3.19. Біохімічні зміни в 5-6 тиж. вагітності .

В 9-10 тиж. (рис. 3.20 і 3.21) та в 12-13 тиж. вагітності (рис. 3.22-3.23) є подібними не зважаючі на кількость спроб ДРТ в анамнезі.



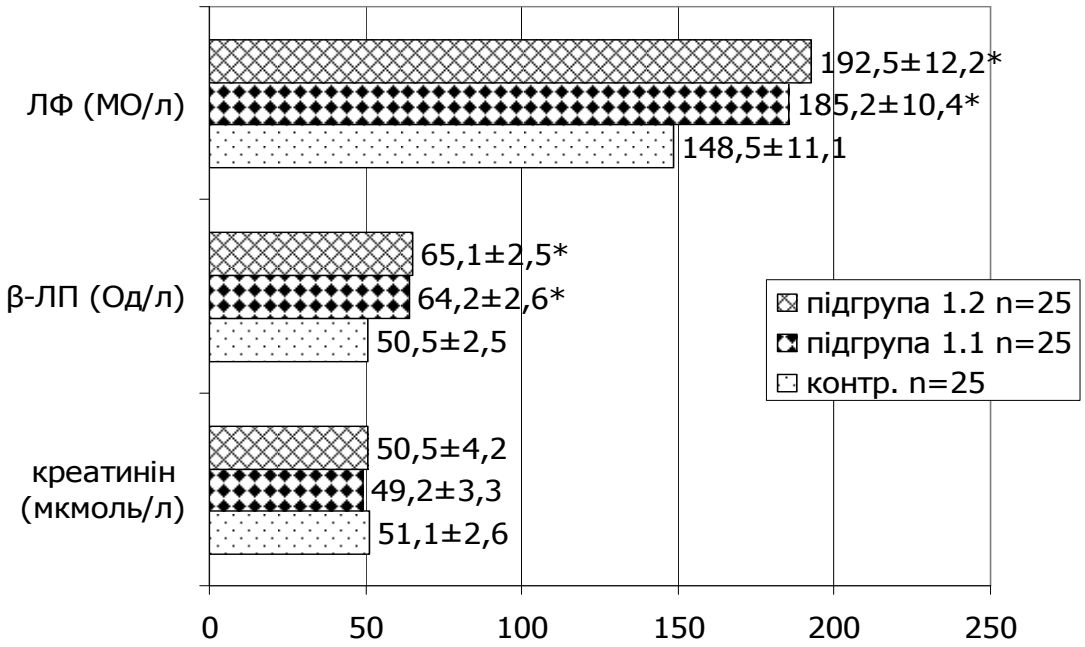
Примітка. Показник р *<0,05; **<0,01

Рис. 3.20. Біохімічні зміни в 9-10 тиж. вагітності.



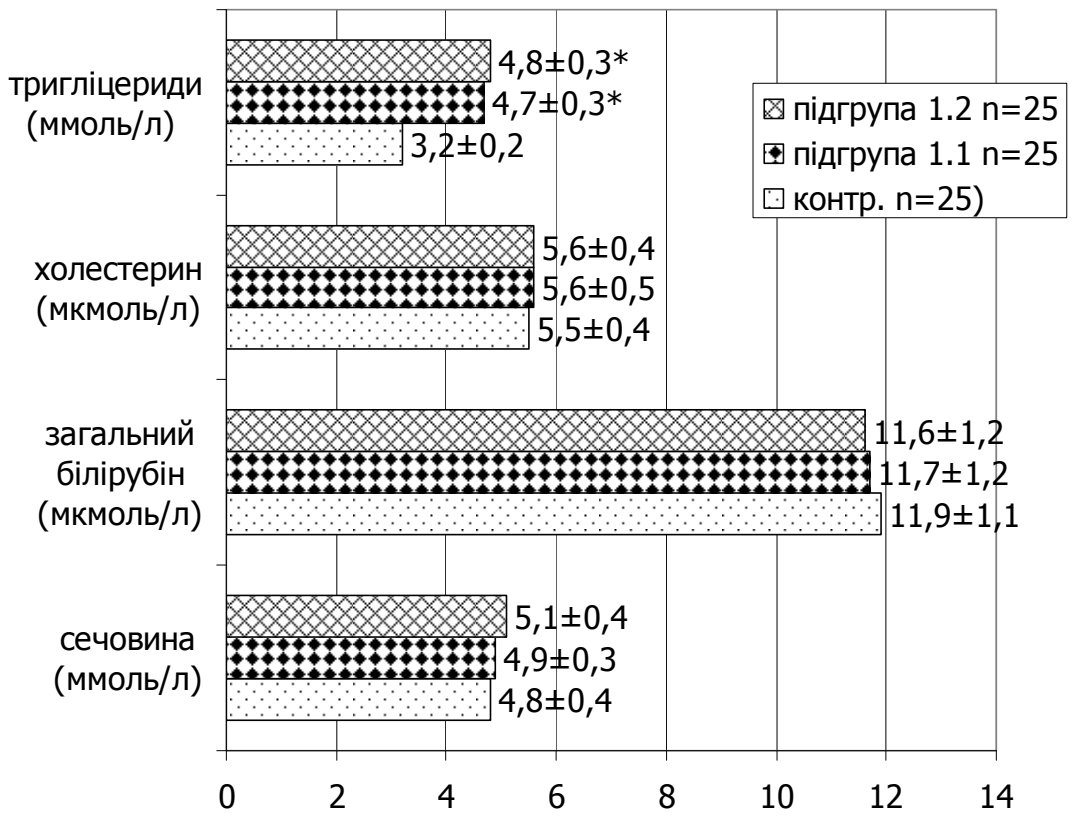
Примітка. Показник р *<0,05; **<0,01

Рис. 3.21. Біохімічні зміни в 9-10 тиж. вагітності.



Примітка. Показник р *<0,05; **<0,01

Рис. 3.22. Біохімічні зміни в 12-13 тиж. вагітності.



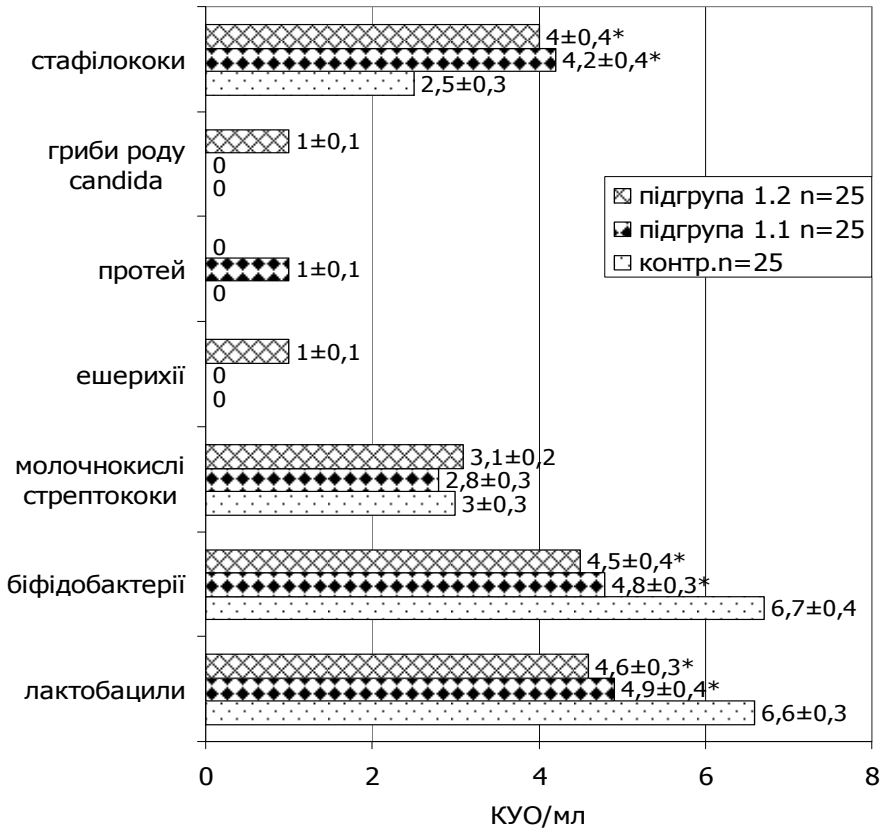
Примітка. Показник р *<0,05; **<0,01

Рис. 3.23. Біохімічні зміни в 12-13 тиж. вагітності.

За нашими даними, звіни біоценоза встановлено також в 5-6 тиж. (рис. 3.24) і в 9-10 тиж. вагітності (табл. 3.25), і вони не залежали від кількості спроб ДРТ в анамнезі.

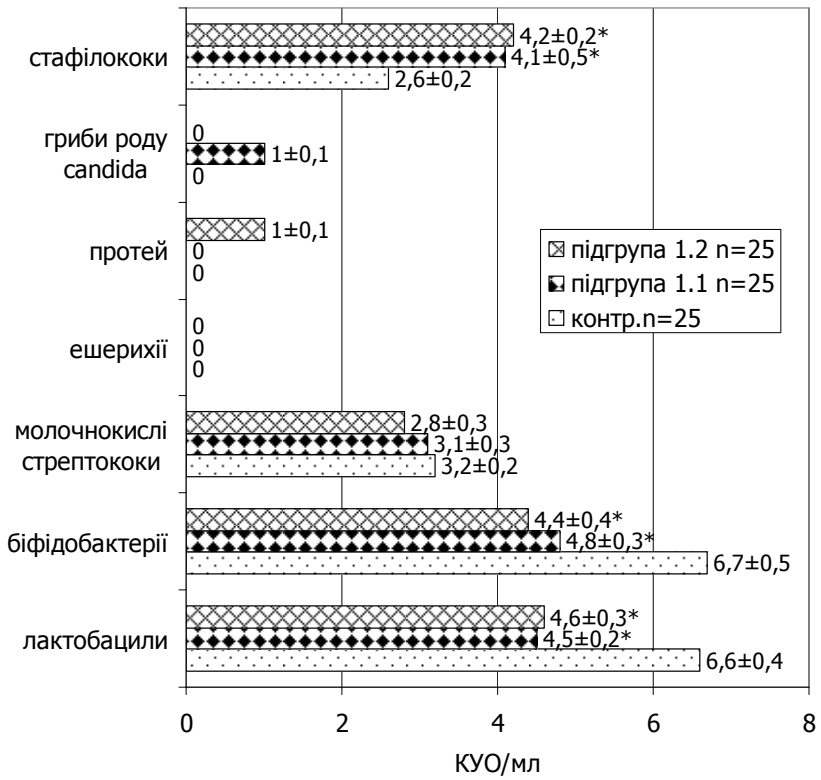
При цьому нами констатовано зменшення лактобацил (підгрупа 1.1 – р<0,05 і підгрупа 1.2 – р<0,05) і біфідобактерій (підгрупа 1.1 – р<0,05 і підгрупа 1.2 – р<0,05) та одночасне збільшення штамів стафілококів (підгрупа 1.1 – р<0,05 і підгрупа 1.2 – р<0,05).

На наступному терміні (12-13 тиж.) нами констатовано зменшення рівня (рис. 3.26) молочно-кислих стрептококів (підгрупа 1.1 і підгрупа 1.2 – р<0,05).



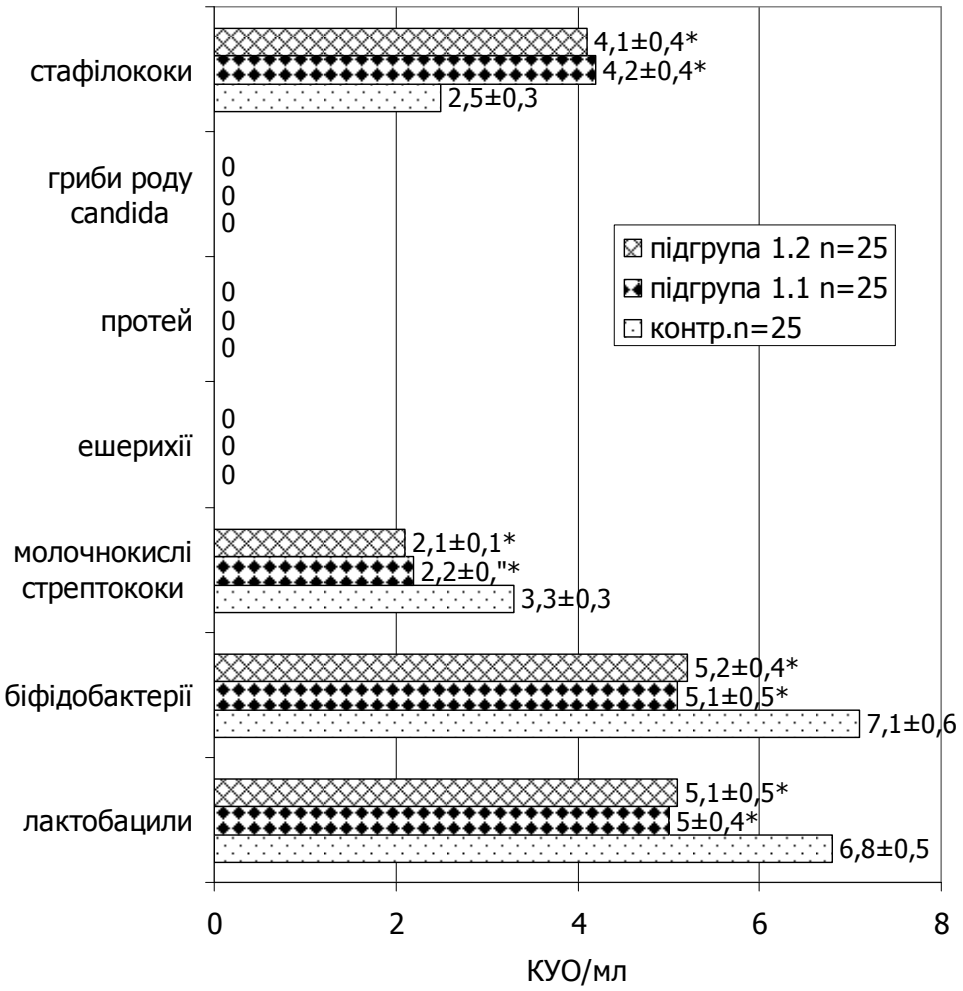
Примітка. Показник р *<0,05; **<0,01

Рис. 3.24. Зміни мікробіоценозу статевих шляхів в 5-6 тиж. вагітності.



Примітка. Показник р *<0,05; **<0,01

Рис. 3.25. Зміни мікробіоценозу статевих шляхів в 9-10 тиж. вагітності.



Примітка. Показник р *<0,05; **<0,01

Рис. 3.26. Зміни мікробіоценозу статевих шляхів в 12-13 тиж. вагітності.

Таким чином, ми констатували високу частоту невиношування вагітності (12,0%) у ціх жінок.

Отримані результати цього розділу були викладені у наступних публікаціях:

1. Лещова ОВ. Імунологічні аспекти неефективності допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2017:28(ч. 3):142–8.

2. Лещова ОД. Роль порушень гомеостазу в генезі невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018:31(ч. 1):187–94.

3. Лещова ОД. Роль клініко-лабораторних та морфологічних змін у генезі невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018:31(ч. 3):136–43.

РОЗДІЛ 4
ВАГІТНІСТЬ ТА ПОЛОГИ У ЖІНОК ПІСЛЯ НЕВДАЛИХ СПРОБ ДРТ

4.1 Особливості клінічного перебігу вагітності та пологів

Отримані нами результати свідчать про обтяжений перебіг терміну з 13 до 24 тижнів гестації (рис. 4.1), при цьому нами встановлено істотна кількість патології, яка залежить від числа спроб ДРТ в анамнезі.

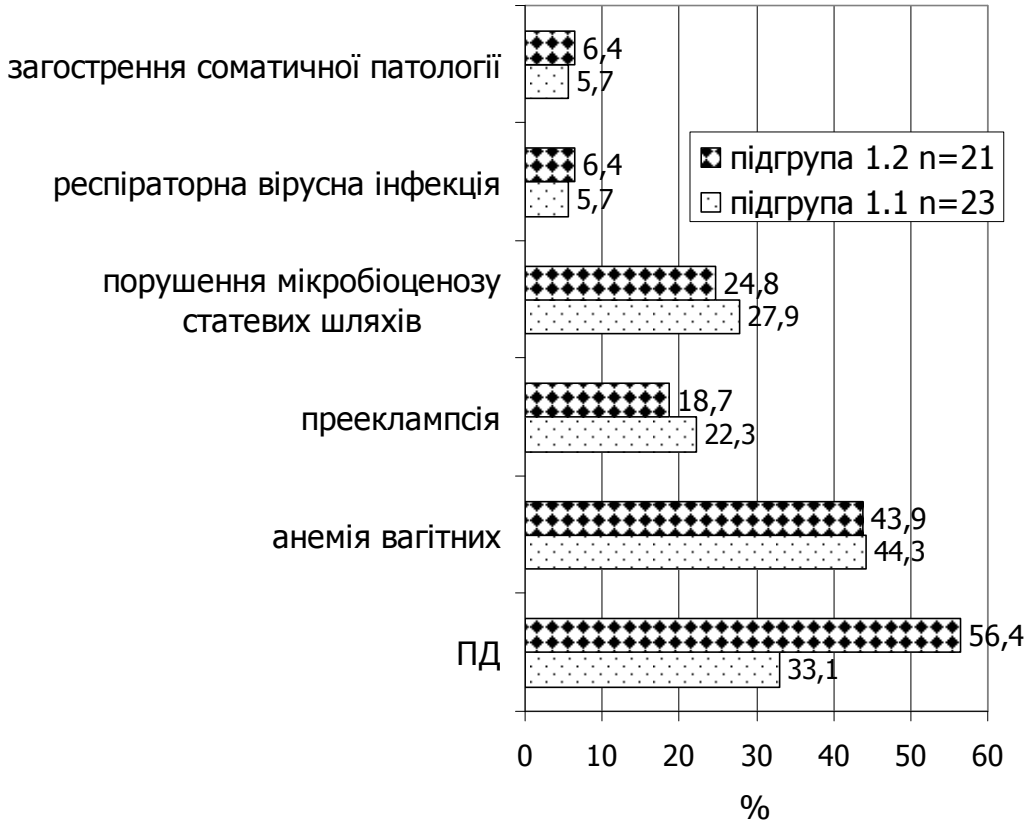


Рис. 4.1. Ускладнення II триместру вагітності (14-27 тиж.) (%).

Отже, до початку III триместру в підгрупі 1.1 залишилося 21 пацієнтка і в 1.2 – 19 жінок відповідно.

В подальшому, після 24 тижнів гестації (рис. 4.2) описані відмінності збереглися, але рівень плацентарної дисфункції (підгрупа 1.1 –

52,8% і 1.2 – 78,7%) і анемії вагітних (підгрупа 1.1 – 58,7% і 1.2 – 64,4%) були вище порівняно з попередніми терминами гестації. Також збільшилась частота дізбіозу піхви (підгрупа 1.1 – 41,3% і 1.2 – 42,8%) і прееклампсії (підгрупа 1.1 – 35,4% і 1.2 – 35,8%).

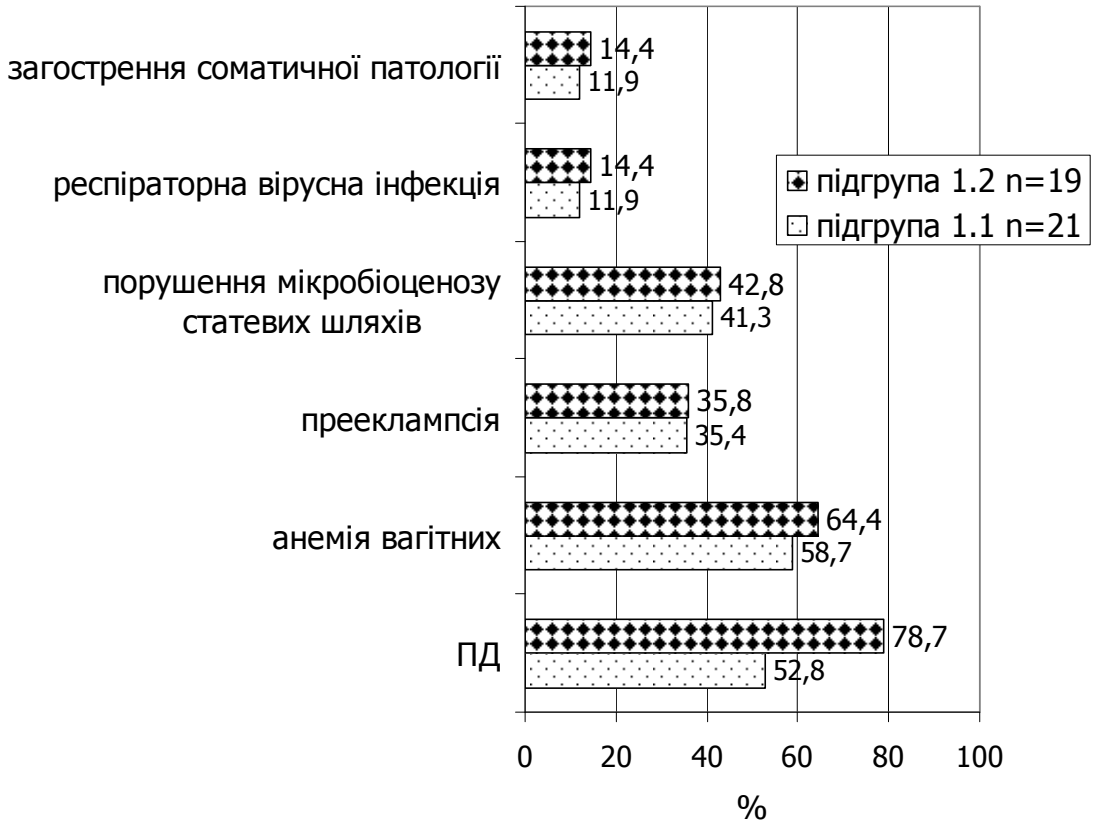


Рис. 4.2. Ускладнення ІІІ триместру вагітності (28-40 тиж.) (%).

Частота передчасних пологів у ІІІ триместрі вагітності складала 3 випадки у підгрупі 1.2 (15,7%) і 1 випадок у підгрупі 1.1 (4,8%). Терміни переривання вагітності були у 33-35 тижні вагітності.

Так, завдяки значної частоти плацентарної дисфункції і гестаційної анемії, ми оцінили терміни вагітності, у які вони розвивалися (рис. 4.3-4.4). Виходячи з отриманих даних плацентарна дисфункція в підгрупі 1.1. мала місце частіше в 31-35 тиж. (33,1%), а в підгрупі 1.2 – в 26-30 тиж. (36,5%). Така же ситуація констатована у жінок із анемією, вагітних – більш раннім початок мав місце у жінок після 3 та більше невдалих спроб ДРТ в анамнезі.

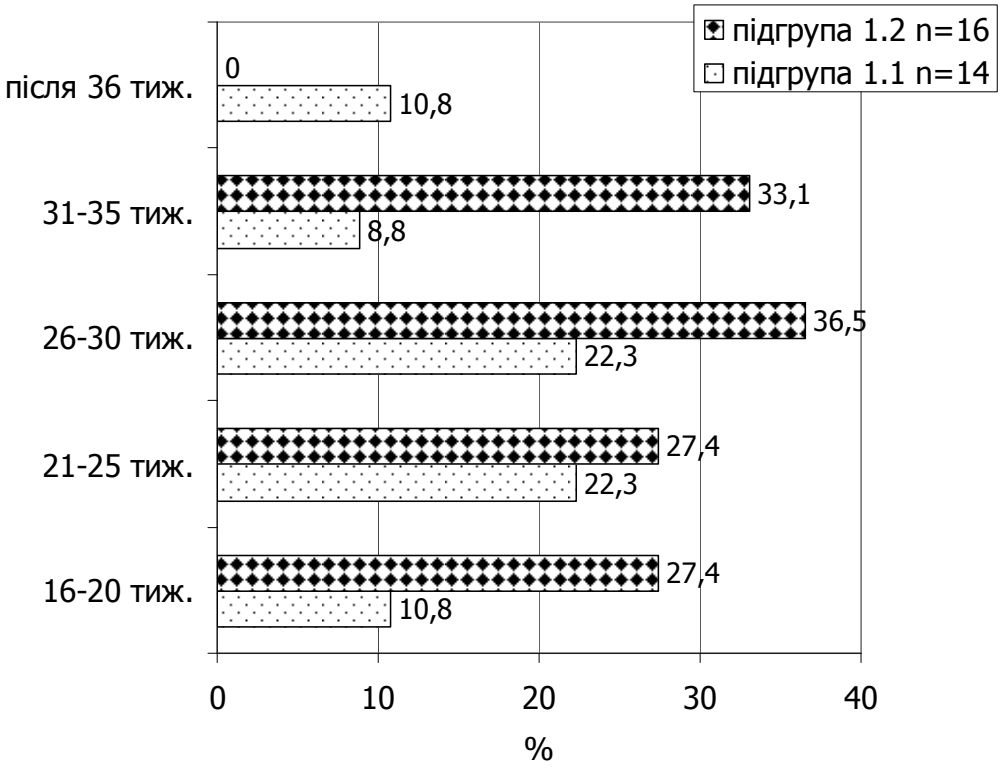


Рис. 4.3. Терміни розвитку плацентарної дисфункції (%).

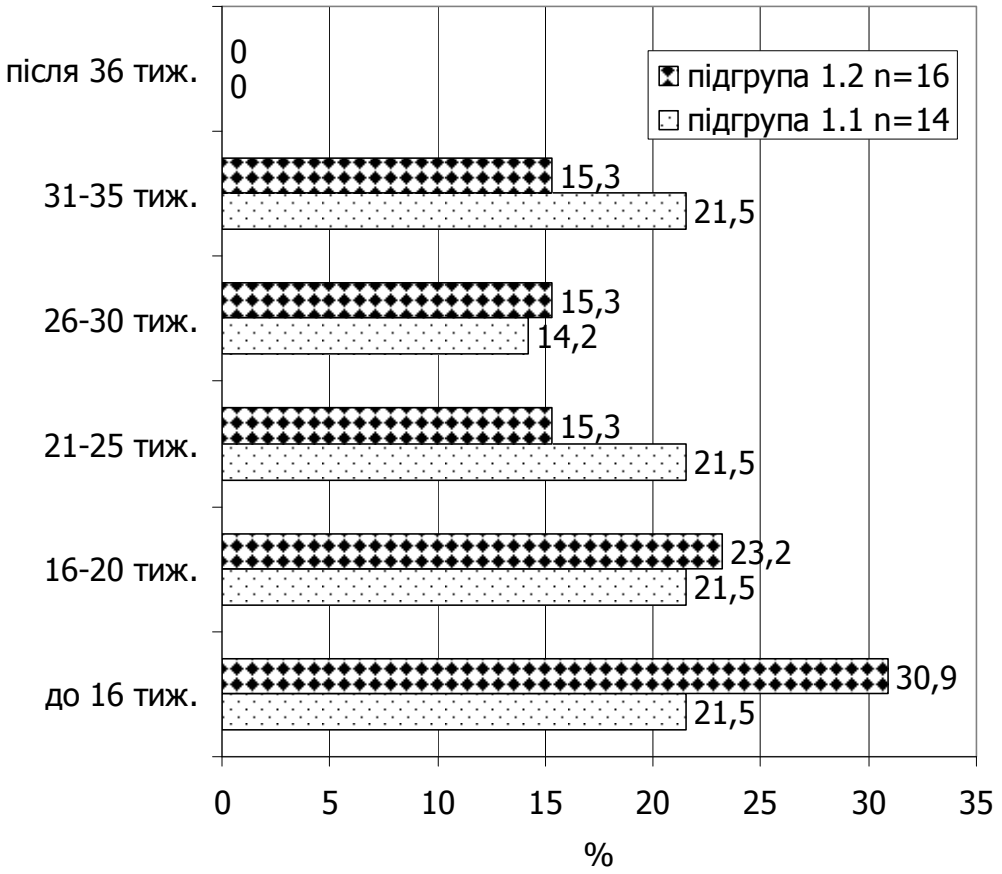


Рис. 4.4. Терміни розвитку гестаційної анемії (%).

При аналізі тяжкості ускладнень гестації: плацентарна дисфункція, анемія вагітних і пізні гестози, їх рівень не залежав від кісількості спроб ДРТ. Так, плацентарна дисфункція більше (підгрупа 1.1 – 66,8% і 1.2 – 55,4%) була компенсована характер; анемія 1 ст. (підгрупа 1.1 – 51,2% і 1.2. – 46,3%), а пізні гестози – легкого ступеня (підгрупа 1.1 – 66,8% і 1.2 – 40,3%).

Тобто, у ціх жінок має місце висока частота невиношування – 12,0% і недоношування у ІІ триместрі – 9,1%; передчасні пологи у ІІІ триместрі 10,0% – сумарно 31,1%).

Отримані нами дані (рис. 4.5) свідчать, що основними ускладненнями при клінічному перебігу термінових пологів (підгрупа 1.1 20 жінок і 1.2 – 16): розрив амніона (підгрупа 1.1 – 27,2% і 1.2 – 30,0%); порушення скорочувань матки (тільки в підгрупі 1.1 – 20,0%) і гіпоксія плода (підгрупа 1.1 – 30,0% і 1.2 – 36,5%).

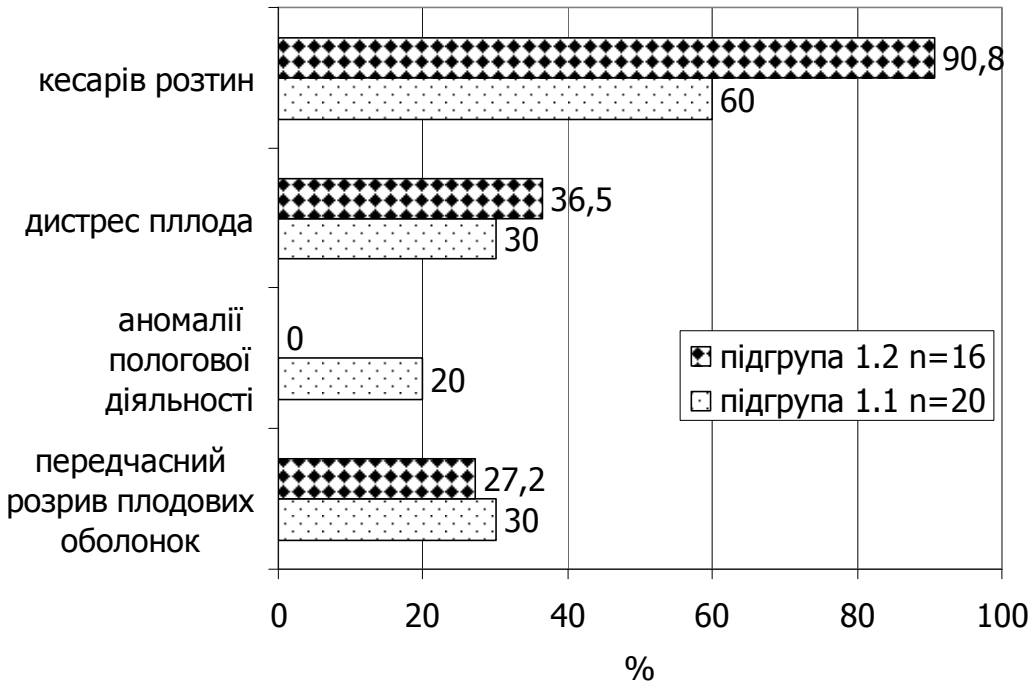


Рис. 4.5. Ускладнення термінових пологів (%).

Нами констатовано, що рівень абдомінальних розроджень у жінок з 1-2 невдалими спробами ДРТ в анамнезі був 14 із 20 (70,0%) і після трьох та більше невдалих спроб ДРТ – 93,8% відповідно.

При оцінці показань до кесарева розтину (рис. 4.6) у жінок підгрупі 1.1 переважала плацентарна дисфункція (66,7%) і гіпоксія плода (56,7%), а в 1.2 – помімо ДРТ (100,0%) і наявність плацентарної дисфункції (80,0%). Отримані дані свідчать, що основним методом розродження жінок із невдалими спробами ДРТ в анамнезі є кесарів розтин.

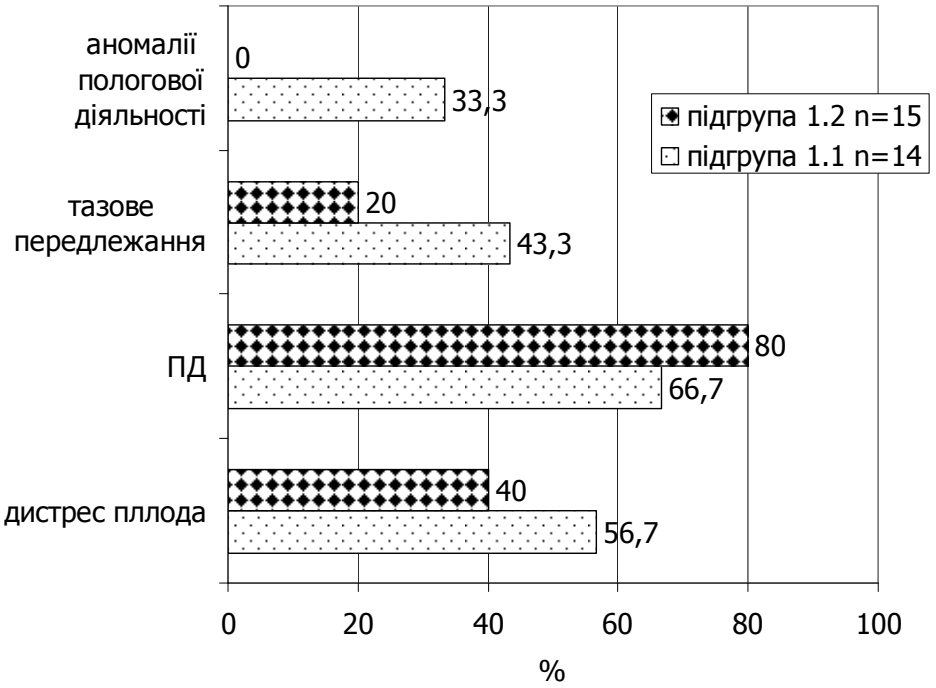


Рис. 4.6. Показання до кесарева розтину (%).

При оцінці перинатальних наслідків розродження (рис. 4.7) встановлено, що тільки у підгрупі 1.1 – у 44,3% і у 1.2 – у 51,5% діти народилися в задовільному стані. Асфіксія середнього (підгрупа 1.1 – 27,9% і 1.2 – 24,7%) і важкого ступеня (підгрупа 1.1 – 16,9% і 1.2 – 12,8%), а також інтра- (підгрупа 1.1 – 5,7% і 1.2 – 6,4%) і постнатальні втрати (підгрупа 1.1 – 5,7% і 1.2 – 6,4% відповідно). Плодові втрати були у 2 випадках на 23 пологи у жінок із 1-2 невдалими спробами ДРТ в анамнезі (86,9‰) і 2 випадки на 21 пологи у жінок після трьох та більше невдалих спроб ДРТ в анамнезі (95,2‰) відповідно. Нами встанолено, що постнатальні втрати були обумовлені респіраторним дистрес-синдромом, інтранатальні – передчасним відшаруванням плаценти в підгрупі 1.1 – в 28 тиж. вагітності, а в підгрупі 1.2 – в 30 тиж. відповідно.

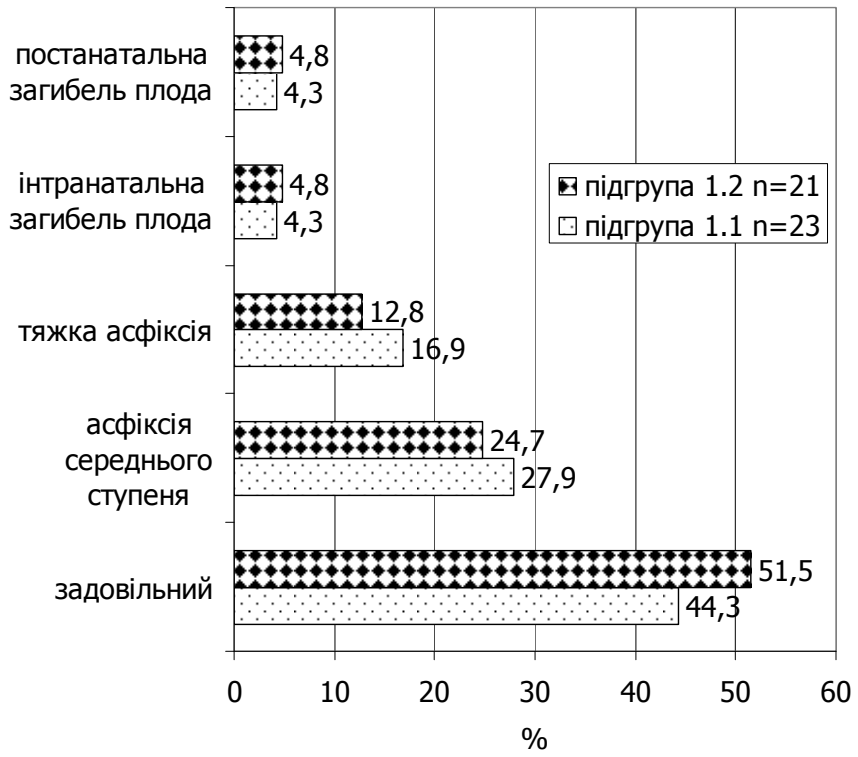


Рис. 4.7. Стан новонароджених (%).

На рис. 4.8 показано високий рівень енцефалопатії гіпоксічного генезу (підгрупа 1.1 – 31,4% і 1.2 – 28,6%) і реалізації внутрішньоутробного інфікування (підгрупа 1.1 – 18,9% і 1.2 – 14,2% відповідно).

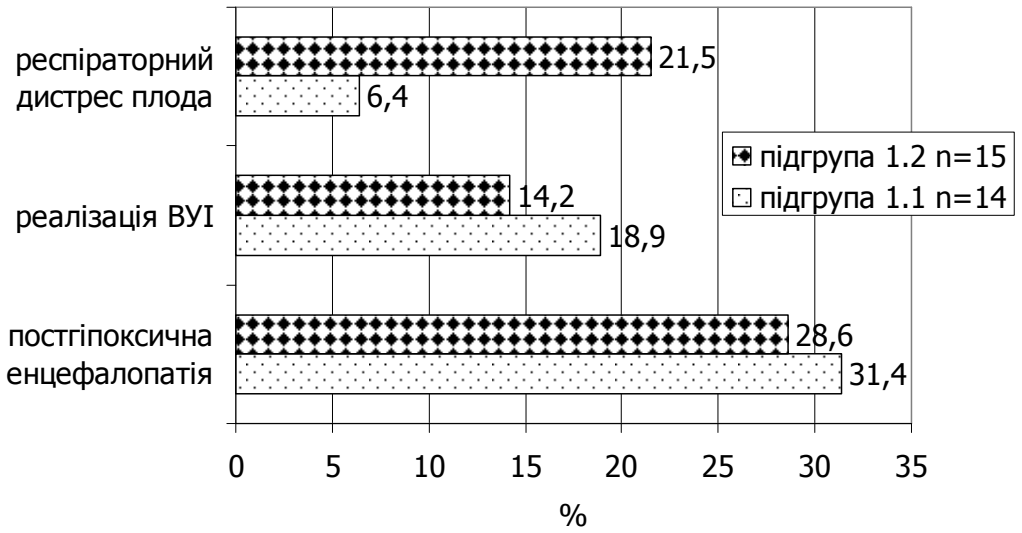


Рис. 4.8. Постнатальна захворюваність (%).

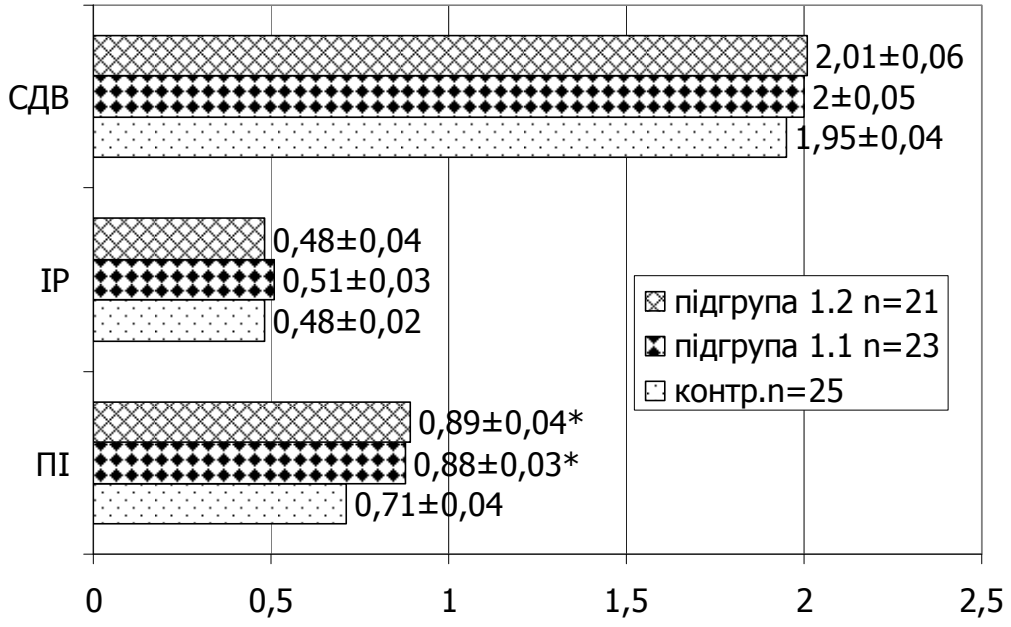
Отже, розродження жінок після невдалих спроб ДРТ супроводжується значним рівнем репродуктивних втрат та перинатальної патології.

4.2 Оцінка функціонального стану системи мати-плацента-плід

Згідно даним сучасної літератури [38, 110], серед широкого ми вивчали допплєрометричні і ендокринологічні показники після 12 тижнів вагітності.

Зміни параметрів (ПІ, ІР і СДВ) вивчені в маткових артеріях (МА), в артерії пуповини (АП), в середній мозковій артерії (СМА) і аорті плода (АП).

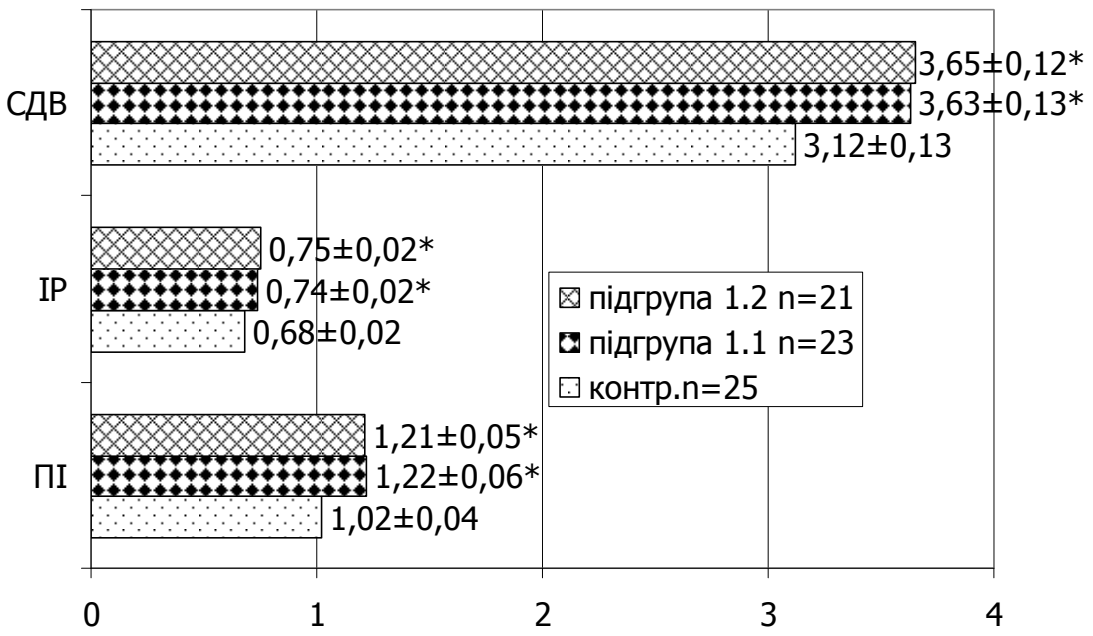
Отримані результати (рис. 4.9) вказують, що після 12 тижнів вагітності спостерігалося достовірне збільшення тільки ПІ в МА (підгрупа 1.1 – p<0,05 і 1.2 – p<0,05).



Примітка. Показник p *<0,05; **<0,01

Рис. 4.9. Динаміка показників судинної резистентності в маткових артеріях в ІІ триместрі вагітності.

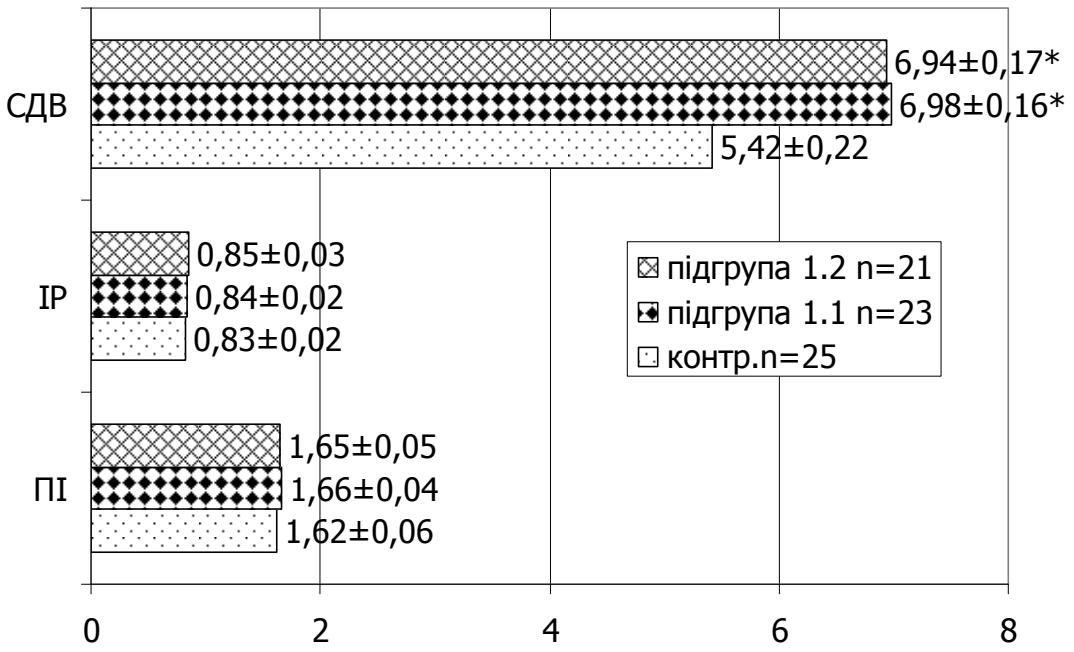
У порівняні, в АП (рис. 4.10) встановлено підвішення усіх показників: ПІ (підгрупа 1.1 – p<0,05 і 1.2 – p<0,05); ІР (підгрупа 1.1 – p<0,05 і 1.2 – p<0,05) і СДВ (підгрупа 1.1 – p<0,05 і 1.2 – p<0,05).



Примітка. Показник р *<0,05; **<0,01

Рис. 4.10.Динаміка показників судинної резистентності в артерії пуповини в ІІ триместрі вагітності.

В СМА плода (рис. 4.11) відсутні достовірні зміни (р>0,05).



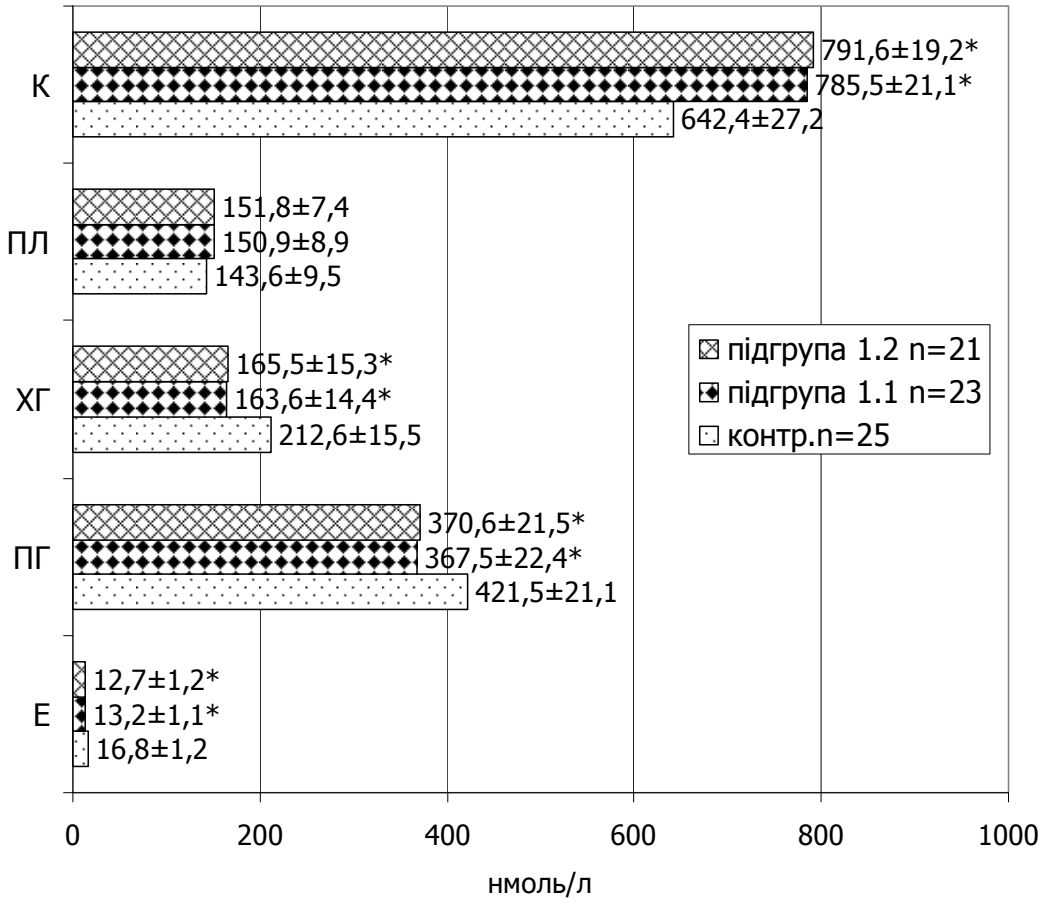
Примітка. Показник р *<0,05; **<0,01

Рис. 4.11. Динаміка показників судинної резистентності в середній мозковій артерії плода в ІІ триместрі.

В АП спостерігалося тільки достовірне підвищення СДВ (підгрупа 1.1 – p<0,05 і 1.2 – p<0,05) на фоні незмінних показників (p>0,05).

Тобто, отримані дані результати вказують про початок плацентарної дисфункції у жінок із невдалими спробами ДРТ.

На рис. 4.12 представлені ендокринологічні зміни в цей період вагітності.



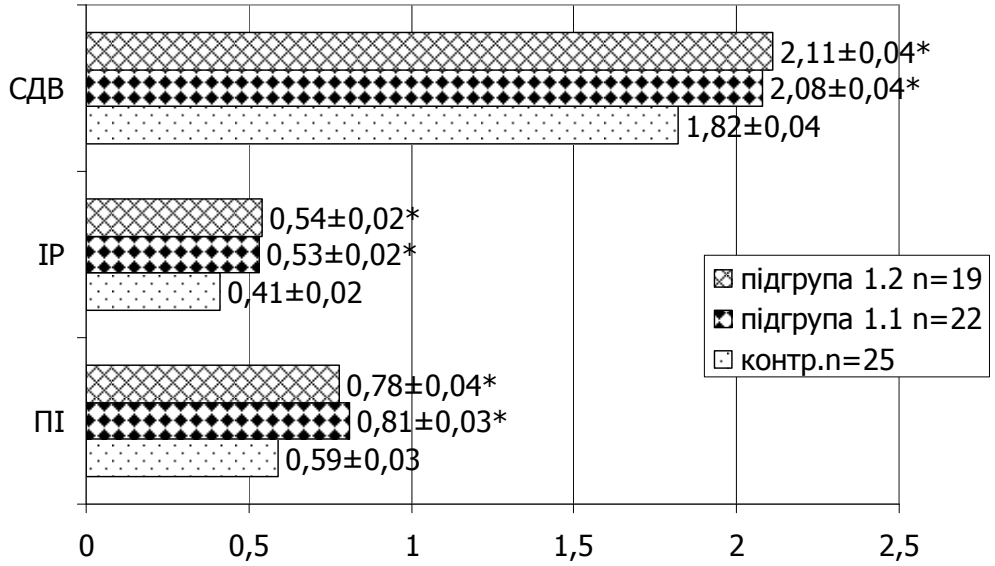
Примітка. Показник p *<0,05; **<0,01

Рис. 4.12. Ендокринологічний статус в II триместрі вагітності.

Отримані допплєрометричні і гормональні результати співпадають зі значною частотою плацентарної дисфункції після 12 тижнів вагітності. Однак, залежності від кількості спроб ДРТ ми не спостерігали.

В подальшому, у III триместрі вагітності динаміка показників судинної резистентності в МА носить більш виражений характер (рис. 4.13), що підтверджується достовірним зростанням ПІ після

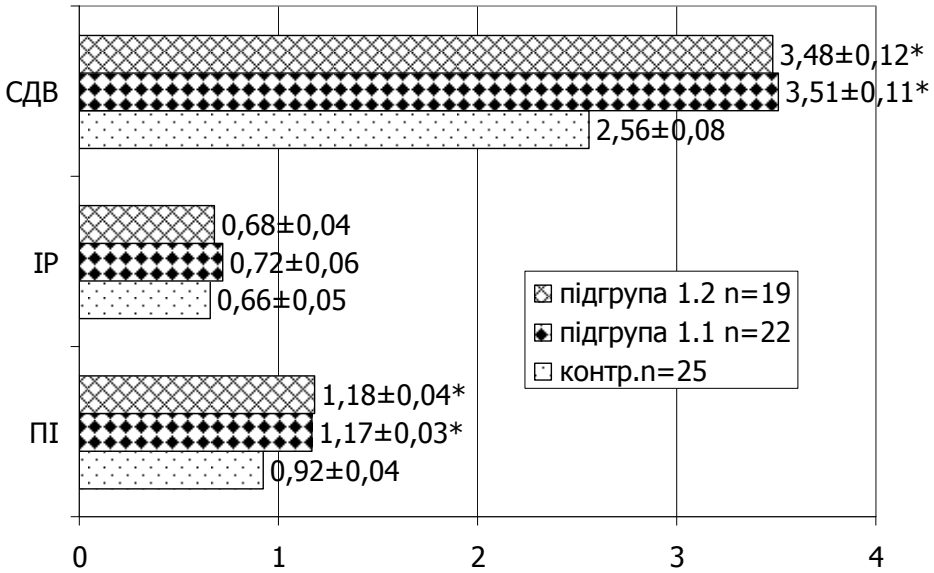
12 тижнів (p<0,05); ІР (підгрупа 1.1 – p<0,05 і 1.2 – p<0,05) і СДВ (підгрупа 1.1 – p<0,05 і 1.2 – p<0,05).



Примітка. Показник p *<0,05; **<0,01

Рис. 4.13. Динаміка показників судинної резистентності в маткових артеріях в ІІІ триместрі вагітності.

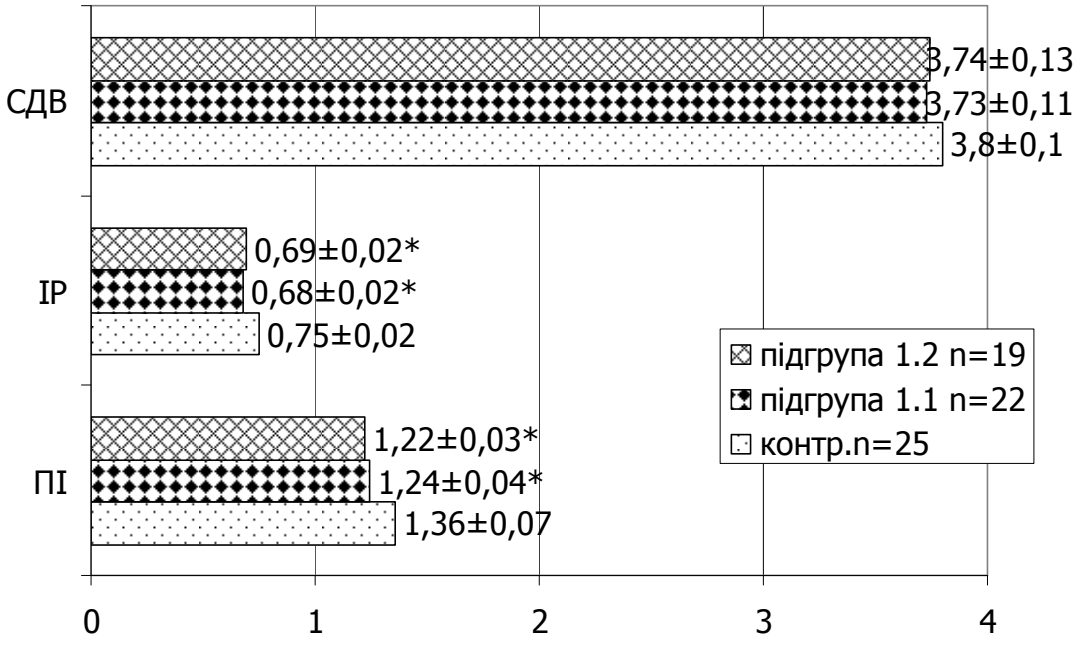
В АП (рис. 4.14) встановлено зрост ПІ (підгрупа 1.1 – p<0,05 і 1.2 – p<0,05) і СДВ (підгрупа 1.1 – p<0,05 і 1.2 – p<0,05).



Примітка. Показник p *<0,05; **<0,01

Рис. 4.14. Динаміка показників судинної резистентності в артерії пуповини в ІІІ триместрі вагітності.

На відміну від терміну 12-24 тижнів, після 24 тижнів спостерігалось достовірне збільшення параметрів резистентності судин в СМА плода (рис. 4.15), причому як ПІ (підгрупа 1.1 – p<0,05 і 1.2 – p<0,05), так і ІР (підгрупа 1.1 – p<0,05 і 1.2 – p<0,05).



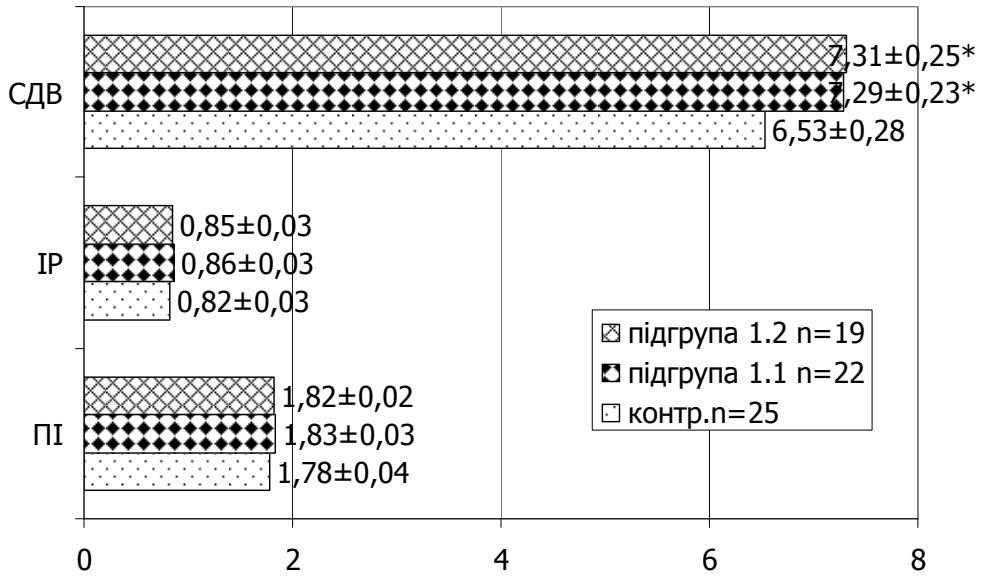
Примітка. Показник p *<0,05; **<0,01

Рис. 4.15. Динаміка показників судинної резистентності в середній мозковій артерії в ІІ триместрі вагітності

В АП (рис. 4.16) мав місце зрост тільки СДВ (подгруппа 1.1 – p<0,05 і 1.2 – p<0,05).

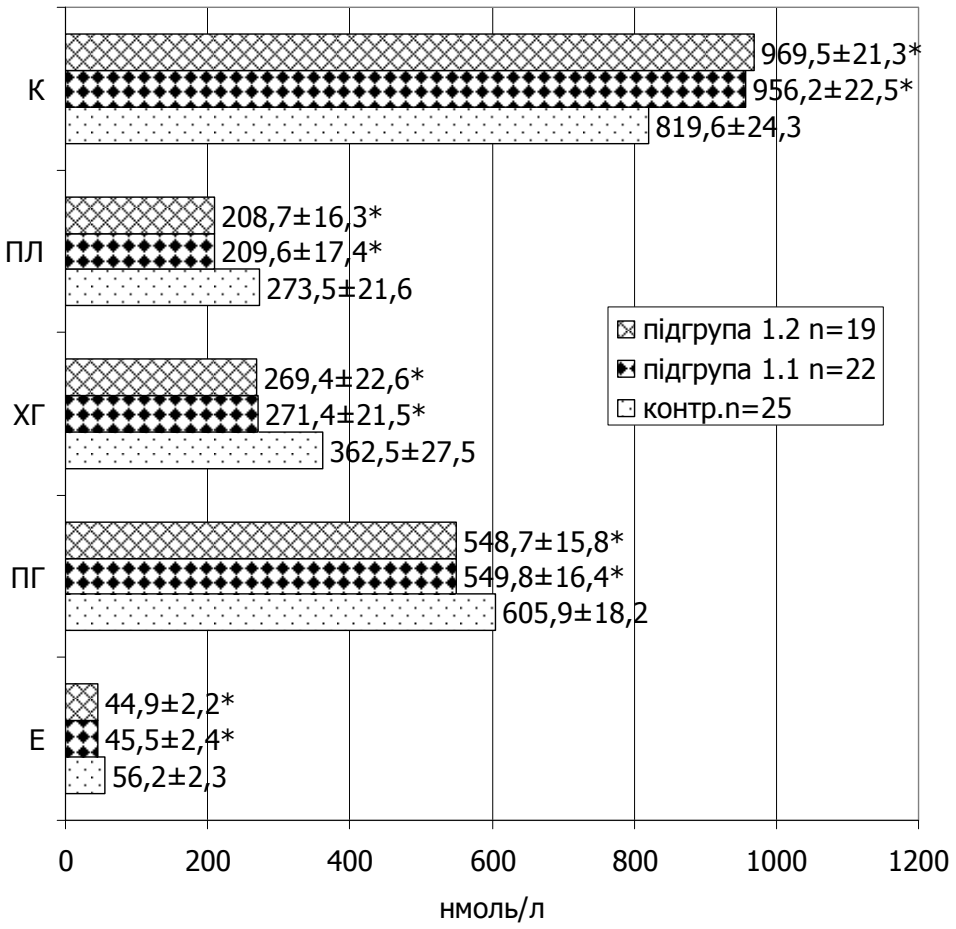
Аналіз гормонального статуса після 24 тижнів гестації (рис. 4.17) ми костатували зменшення вмісту ПЛ (підгрупа 1.1 – p<0,05 і 1.2 – p<0,05).

Таким чином, основними маркерами плацентарної дисфункції у жінок після невдалих спроб ДРТ в анамнезі в ІІ і ІІІ триместрах вагітності є допплєрометричні і ендокринологічні показники, що ми брали до уваги.



Примітка. Показник р *<0,05; **<0,01

Рис. 4.16. Динаміка показників судинної резистентності в аорті плода в ІІІ триместрі вагітності.



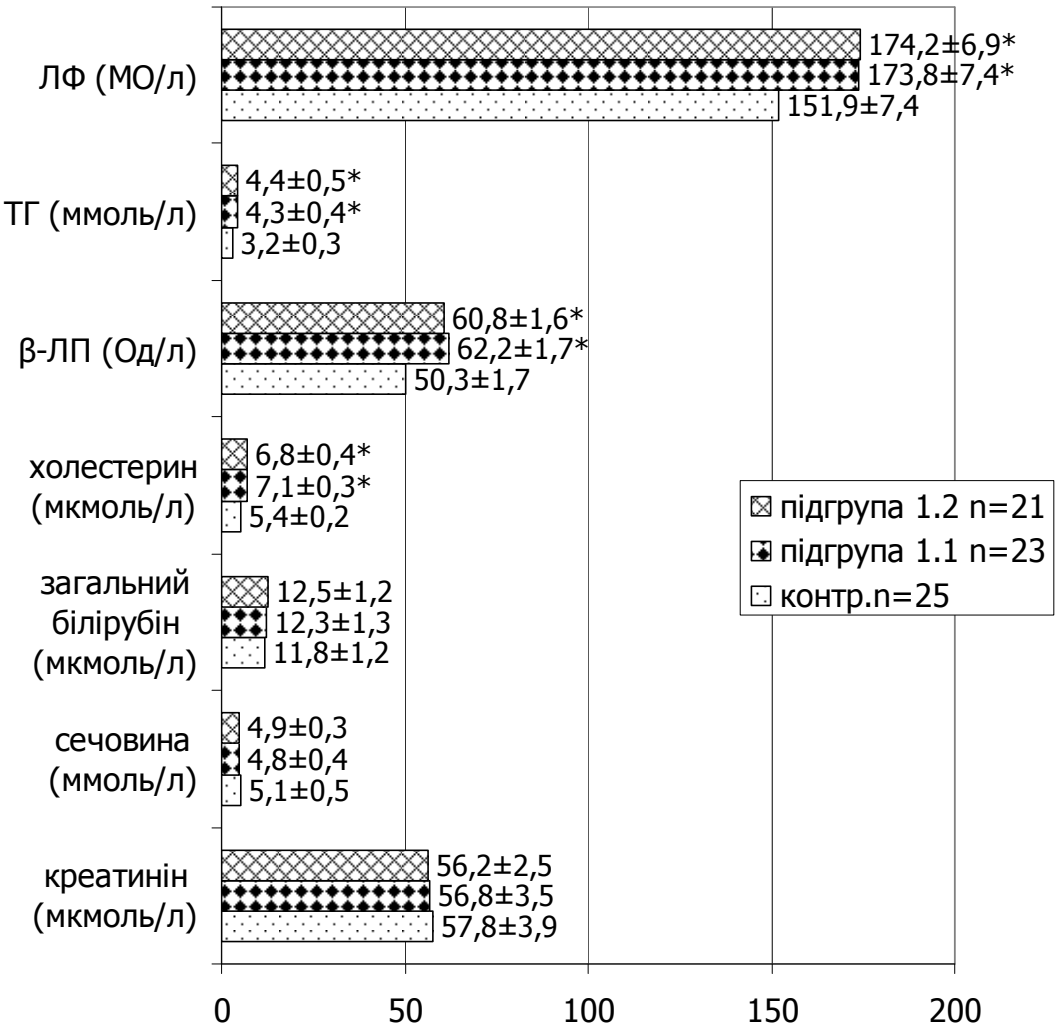
Примітка. Показник р *<0,05; **<0,01

Рис. 4.17. Ендокринологічний статус в ІІІ триместрі вагітності.

4.3 Результати біохімічних, імунологічних та мікробіологічних досліджень

Нами також проведена оцінка змін гомеостазу.

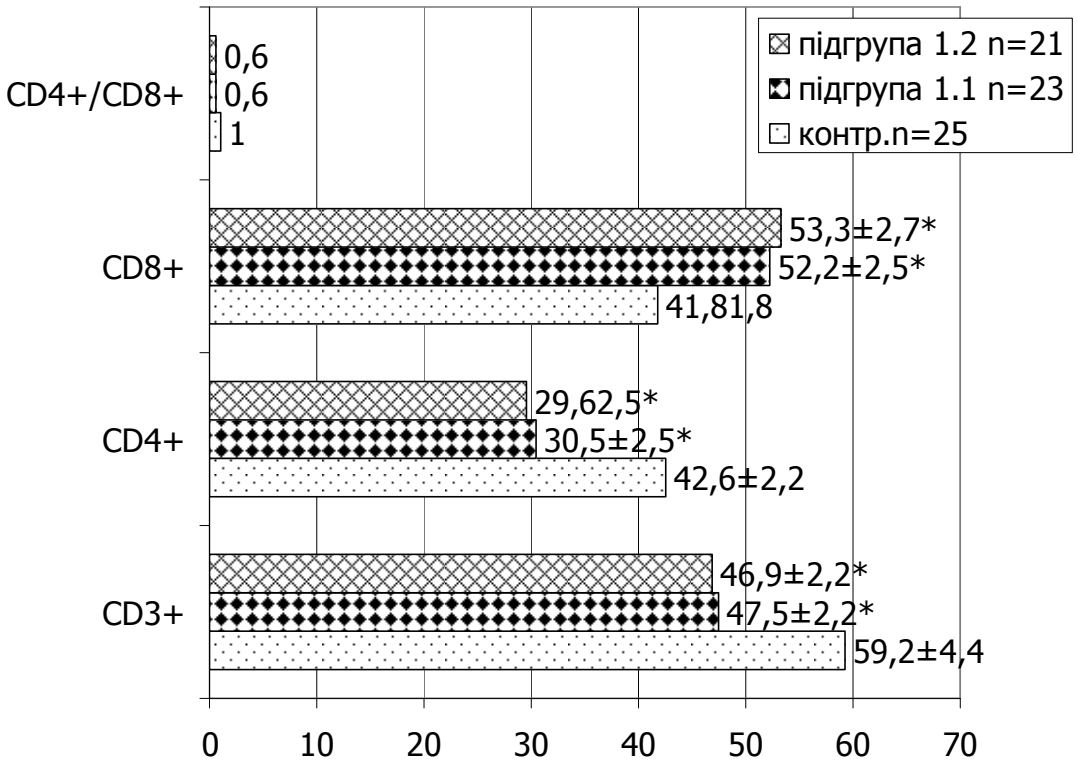
На рис. 4.18 встановлено, що порушення метаболізму характерні для наступних параметрів: зрост холестерину (підгрупа 1.1 – p<0,05 і 1.2 – p<0,05); β-ліпопротеїдів (підгрупа 1.1 – p<0,05 і 1.2 – p<0,05); тригліцеридів (підгрупа 1.1.- p<0,05 і 1.2.- p<0,05) і ЛФ (підгрупа 1.1 – p<0,05 і 1.2 – p<0,05).



Примітка. Показник p *<0,05; **<0,01

Рис. 4.18. Біохімічні зміни в II триместрі вагітності.

Порушення системного імунітету після 24 тижнів вагітності (рис. 4.19) мали місце у вигляді зросту СД3+ (підгрупа 1.1 – p<0,05 і 1.2 – p<0,05) і СД4+ (підгрупа 1.1 – p<0,05 і 1.2 – p<0,05) та зменшенні СД8+ (підгрупа 1.1 – p<0,05 і 1.2 – p<0,05).



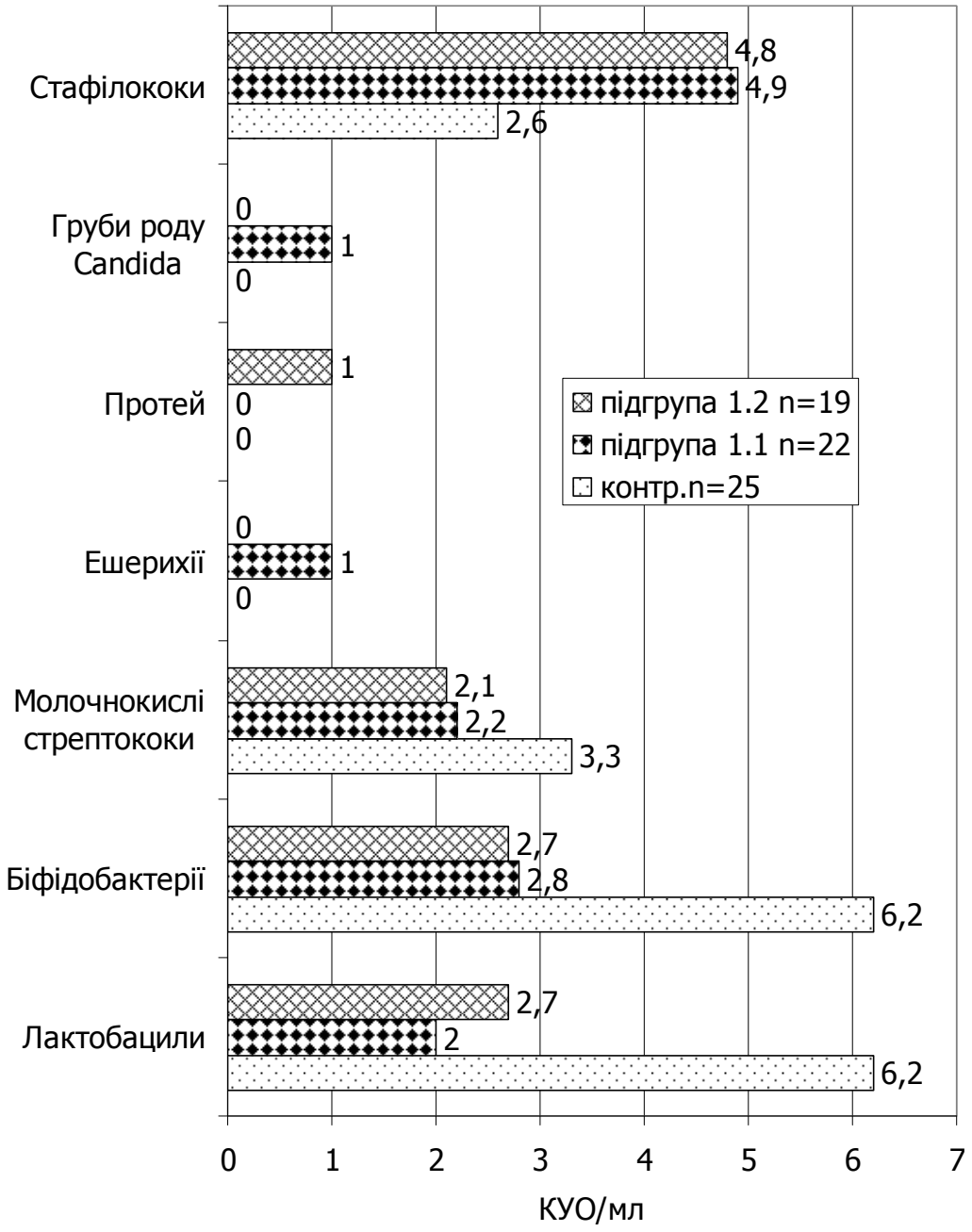
Примітка. Показник p *<0,05; **<0,01

Рис. 4.19. Імунологічні зміни в II триместрі вагітності.

На рис. 4.20 ми представили порушення біоценоза піхви.

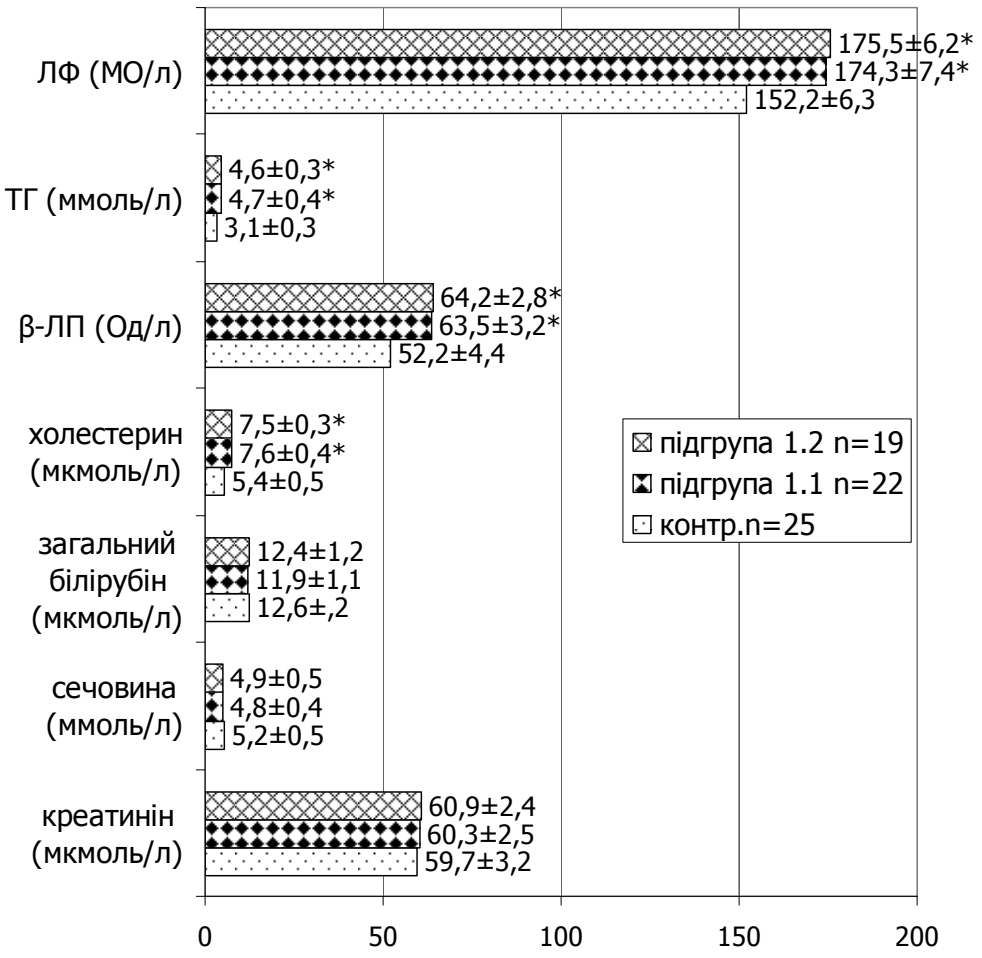
Зміни біохімічних параметрів після 24 тижнів гестації (рис. 4.21) мали характер з 12 до 24 тижнів вагітності.

Дуже схожа закономірність констатована при оцінці імунологічних (рис.4.22) і мікробіологічних параметрів (рис. 4.23).



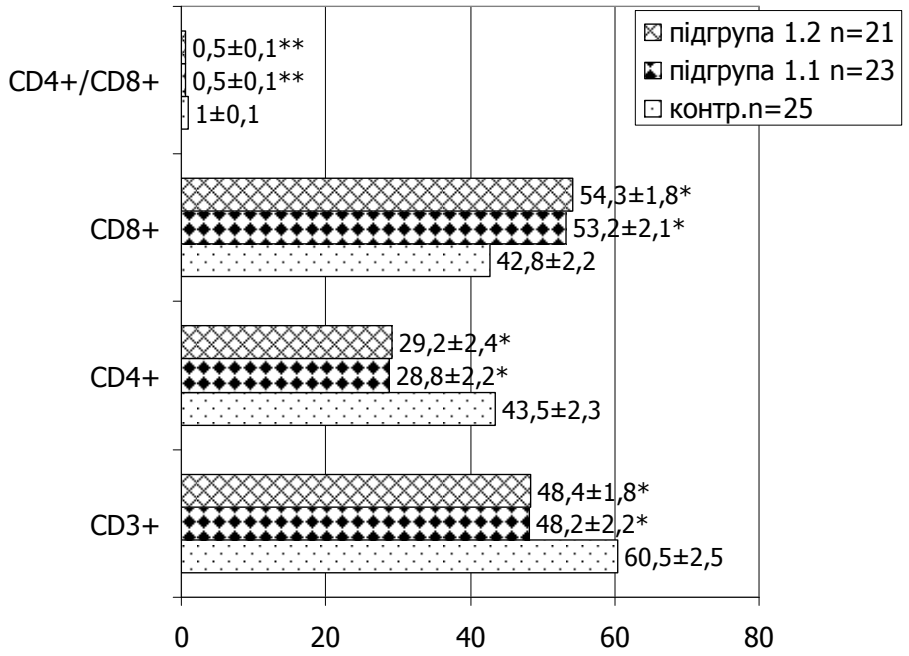
Примітка. Показник р *<0,05; **<0,01

Рис. 4.20. Зміни мікробіоценозу статевих шляхів в II триместрі (КУО/мл).



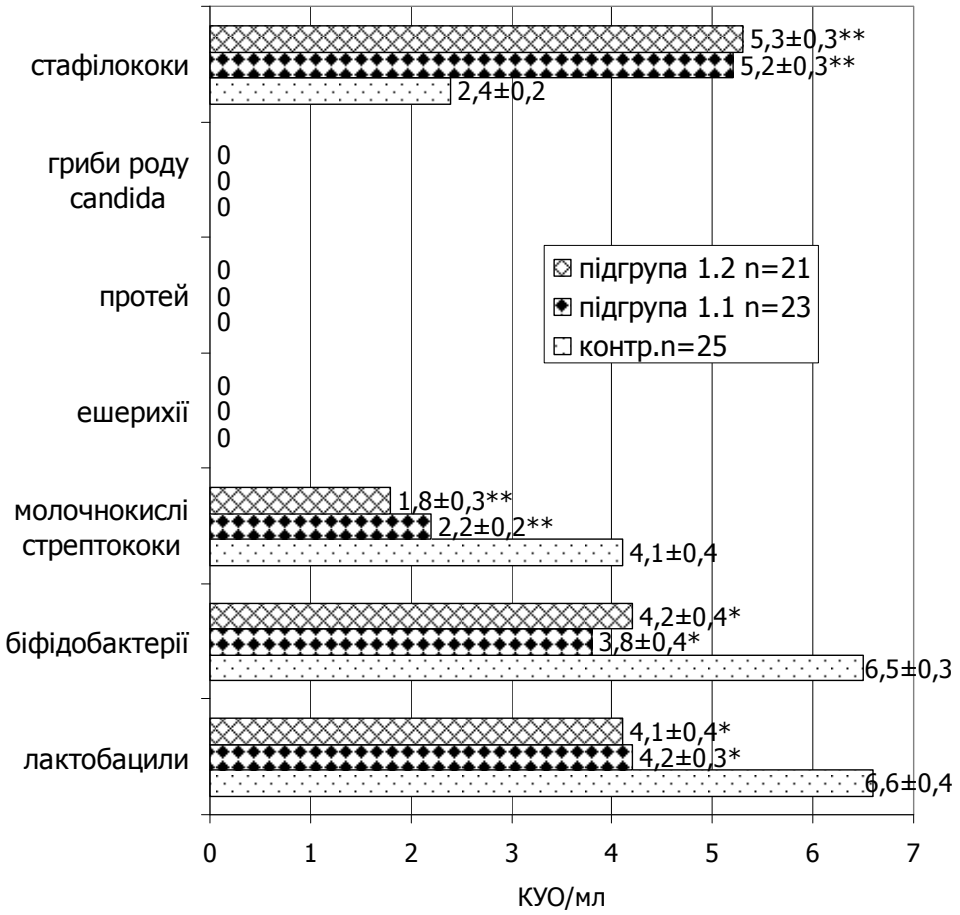
Примітка. Показник р *<0,05; **<0,01

Рис. 4.21. Біохімічні зміни в ІІІ триместрі вагітності.



Примітка. Показник р *<0,05; **<0,01

Рис. 4.22. Імунологічні зміни в ІІІ триместрі вагітності.



Примітка. Показник р *<0,05; **<0,01

Рис. 4.23. Зміни мікробіоценозу статевих шляхів в ІІІ триместрі (КУО/мл).

Тобто, цей етап показав показав значний рівень репродуктивних втрат та перинатальної патології у жінок після невдалих спроб ДРТ.

Отримані результати цього розділу були викладені у наступних публікаціях:

1. Лещова ОД. Порівняльний кореляційний аналіз невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2019:35:147–54.

2. Salmanov A, Gorbunova O, Leshchova O, Govseev D. Urinary tract infection in pregnant women and antivicrobial resistence of responsible pathogens in Ukraine: results of a multicenter study (2016-2018). GinPolMedProject. 2020;3(57):14–9.

РОЗДІЛ 5
ПРОФІЛАКТИКА НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ ТА ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ В ЖІНОК ПІСЛЯ НЕВДАЛИХ СПРОБ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

5.1 Клінічні наслідки І триместру вагітності

На рис. 5.1 представлені скарги жінок в 5-6 тиж. вагітності, які носили мінімальний характер і полягали в зменшенні на 26,0% проявів вегетативної дисфункції і на 12,0% різної неврологічної та ендокринної симптоматики (1 група – 42,0% і 2 – 30,0%).

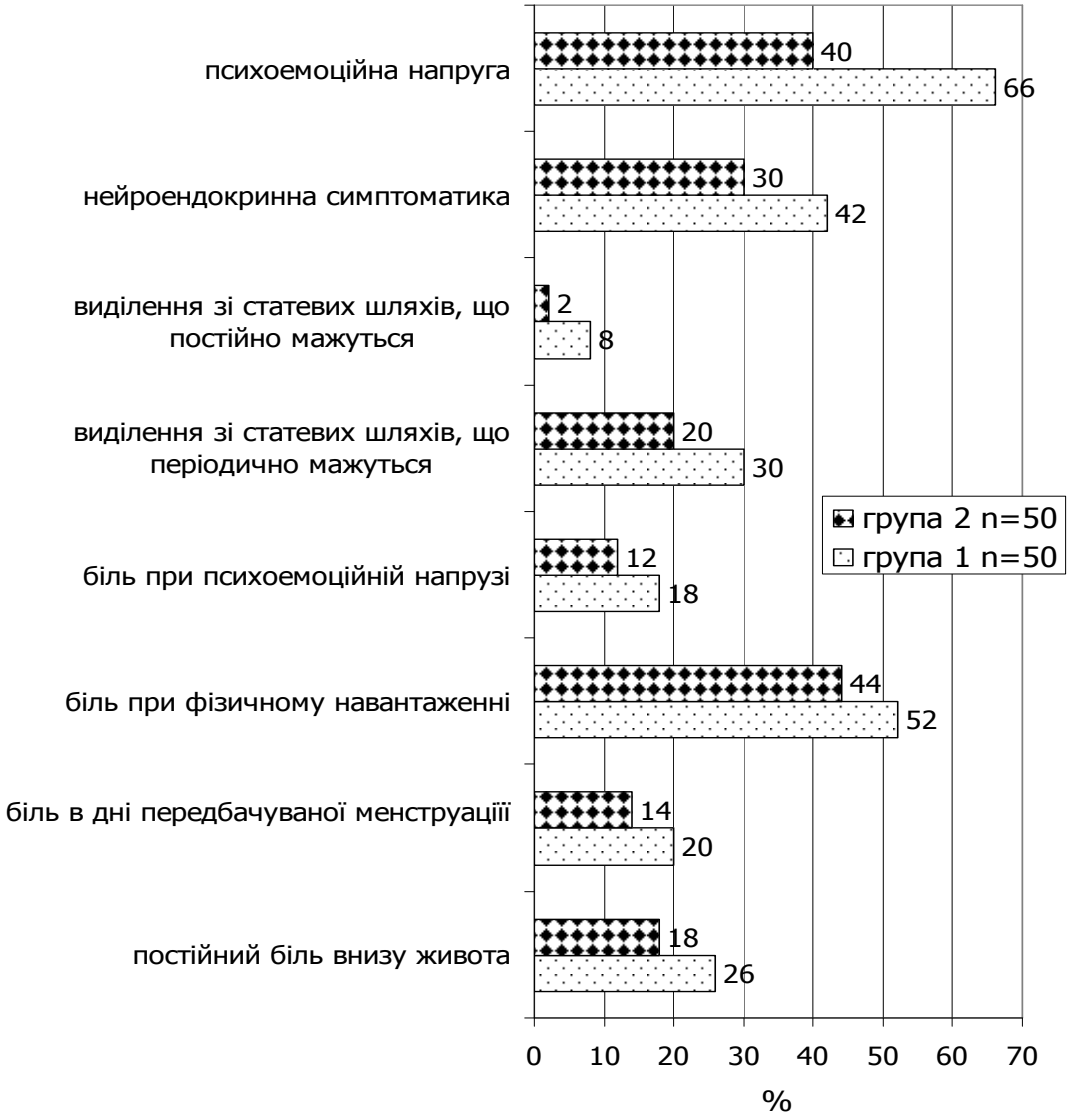


Рис. 5.1. Клінічна симптоматика в 5-6 тиж. вагітності

Геморагії з піхви зменшились на 10,0%, що вказує на ефективність удосконаленого нами алгоритму.

У 9-10 тижнів гестації (рис. 5.2) відмінності між групами носили іншу закономірність – зменшення у 20,0% жінок альгії та вегетативної дисфункції і у 12,0%. больового синдрому специфічного характеру.

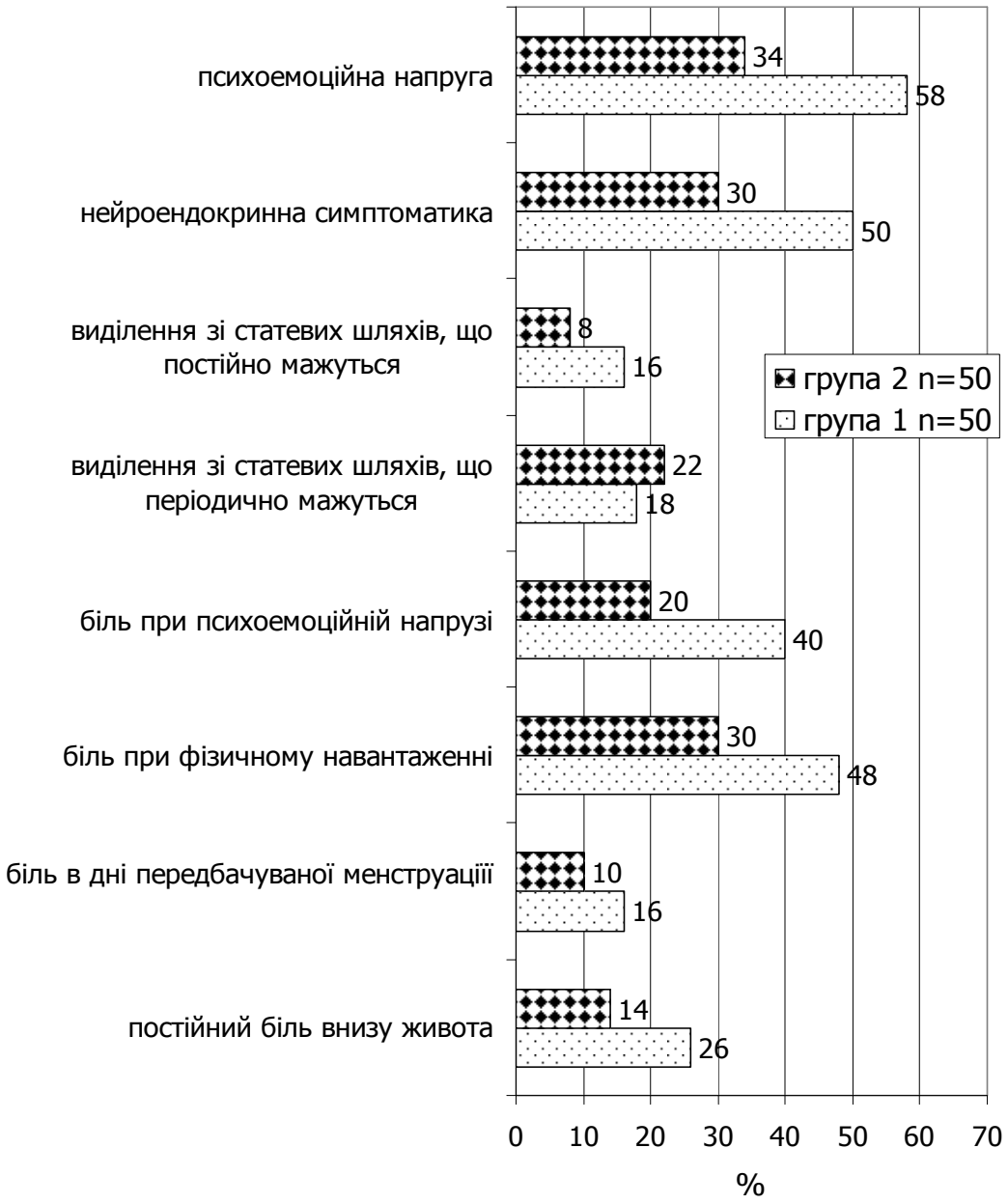


Рис. 5.2. Клінічна симптоматика в 9-10 тиж.

Така сама сітуація була характерна і для наступного терміну гестації (рис. 5.3).

Рис. 5.3. Клінічна симптоматика в 12-13 тиж.

Різна частота ускладнень до 12 тижнів вагітності показана на рис. 5.4. Так, ми констатували зменшення у 2 рази (із 16,0% до 8,0%) рівень невиношування, що корелювало із нормалізацією біоценозу піхви.

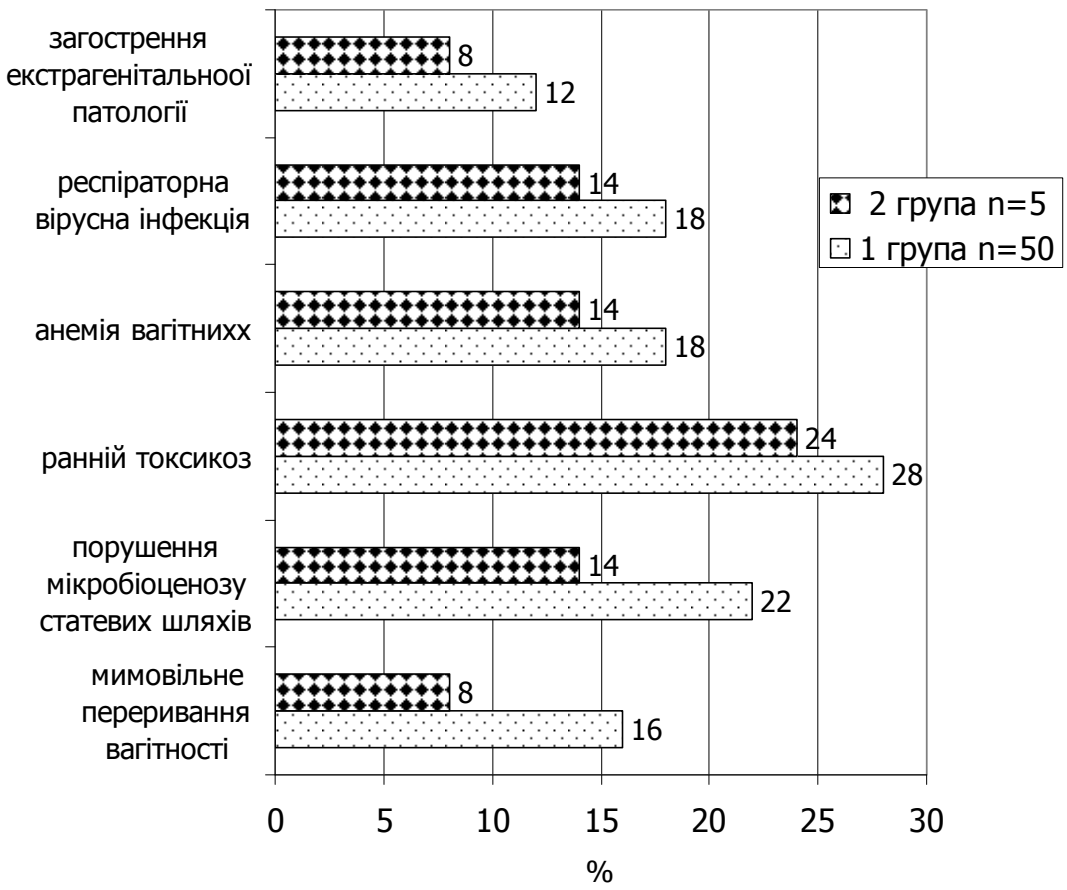


Рис. 5.4. Ускладнення І триместру вагітності

Рівень іншої патології не відрізнявся по групах і відповідав даним сучасної літератури [42, 203].

5.2 Результати додаткових методів дослідження у І триместрі

За результатами досліджень ряду авторів [14, 208] слід зазначити інформативність динамічних ехографічних обстежень пацієнток.

Дані рис. 5.5. вказують, що в 1 групі в 5-6 тижнів вагітності були наступні УЗ особливості: зменшення амніону, прискореному дозріванні або ранньому гідроамніоні, гіпоплазії хоріону (по 8,0%).

На наступному етапі досліджень (9-10 тижнів) при використанні загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів рівень ціх змін складав 12,0%, а при використанні удосконаленого нами алгоритму – в 2,0-4,0% (рис. 5.6).

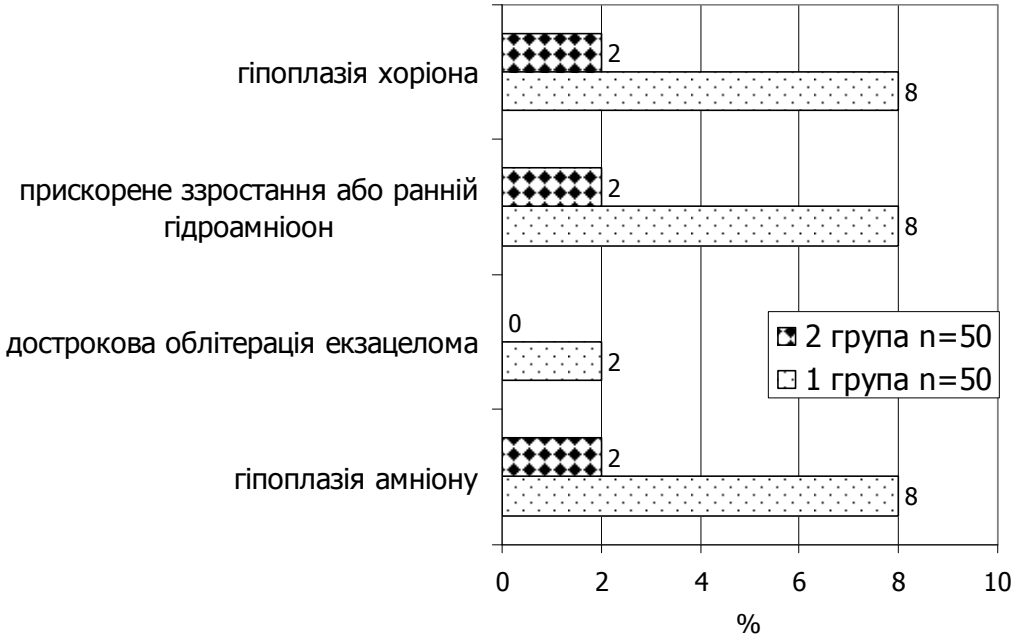


Рис. 5.5. Ехографічні зміни в 5-6 тиж. вагітності

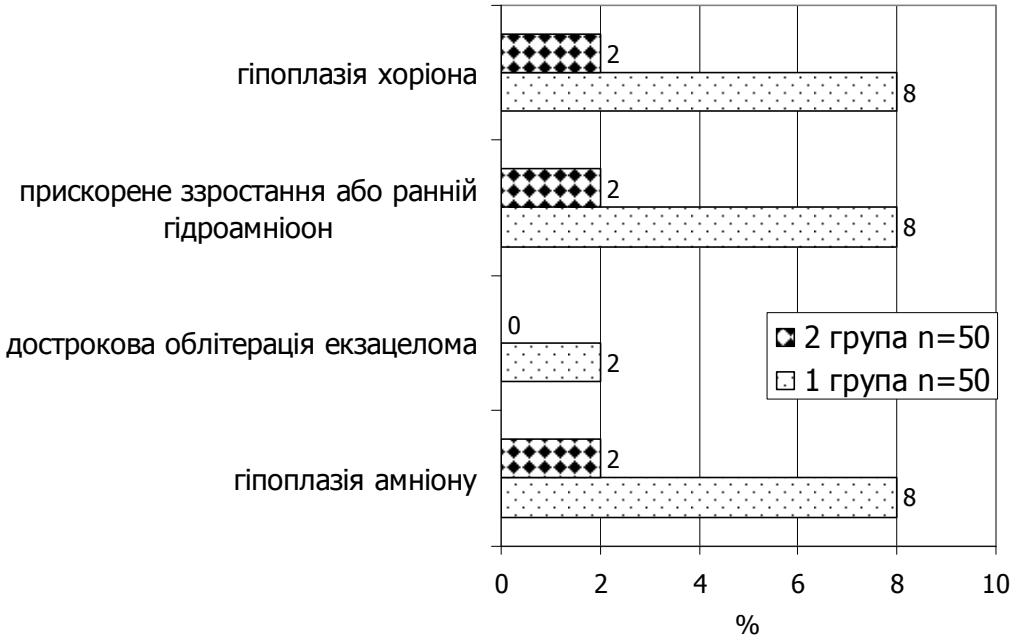


Рис. 5.6. Ехографічні зміни в 9-10 тиж. вагітності

У 12-13 тижнів гестації (рис. 5.7) зменшення хоріона при використанні загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів було провідною причиною невиношування (12,0%), в той час, як при використанні удосконаленого нами алгоритму цей показник складав лише 4,0%.

Надалі було вивчено гормональні показникими, які рахуються найбільш інформативними у сучасній літературі [139, 208].

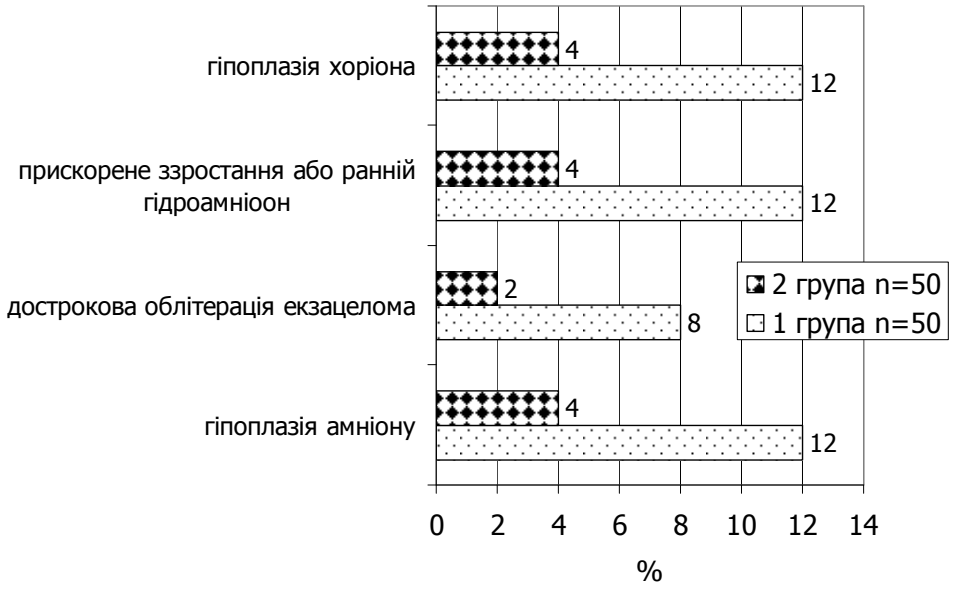
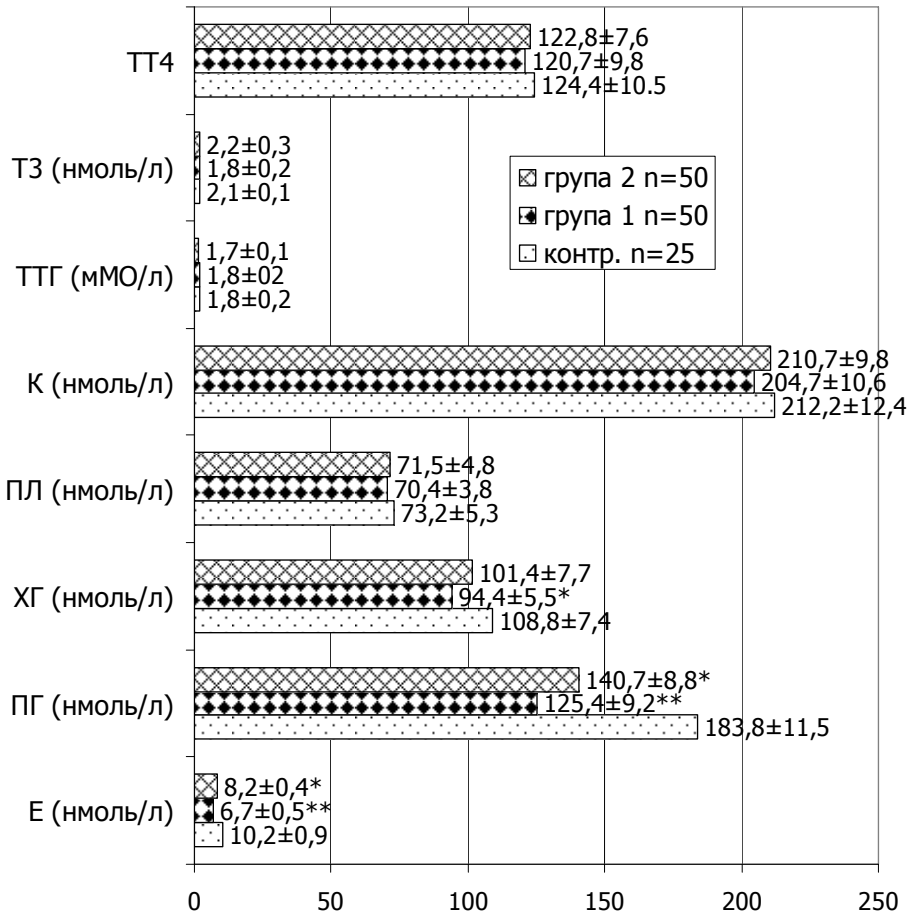


Рис. 5.7. Ехографічні зміни в 12-13 тиж. вагітності.

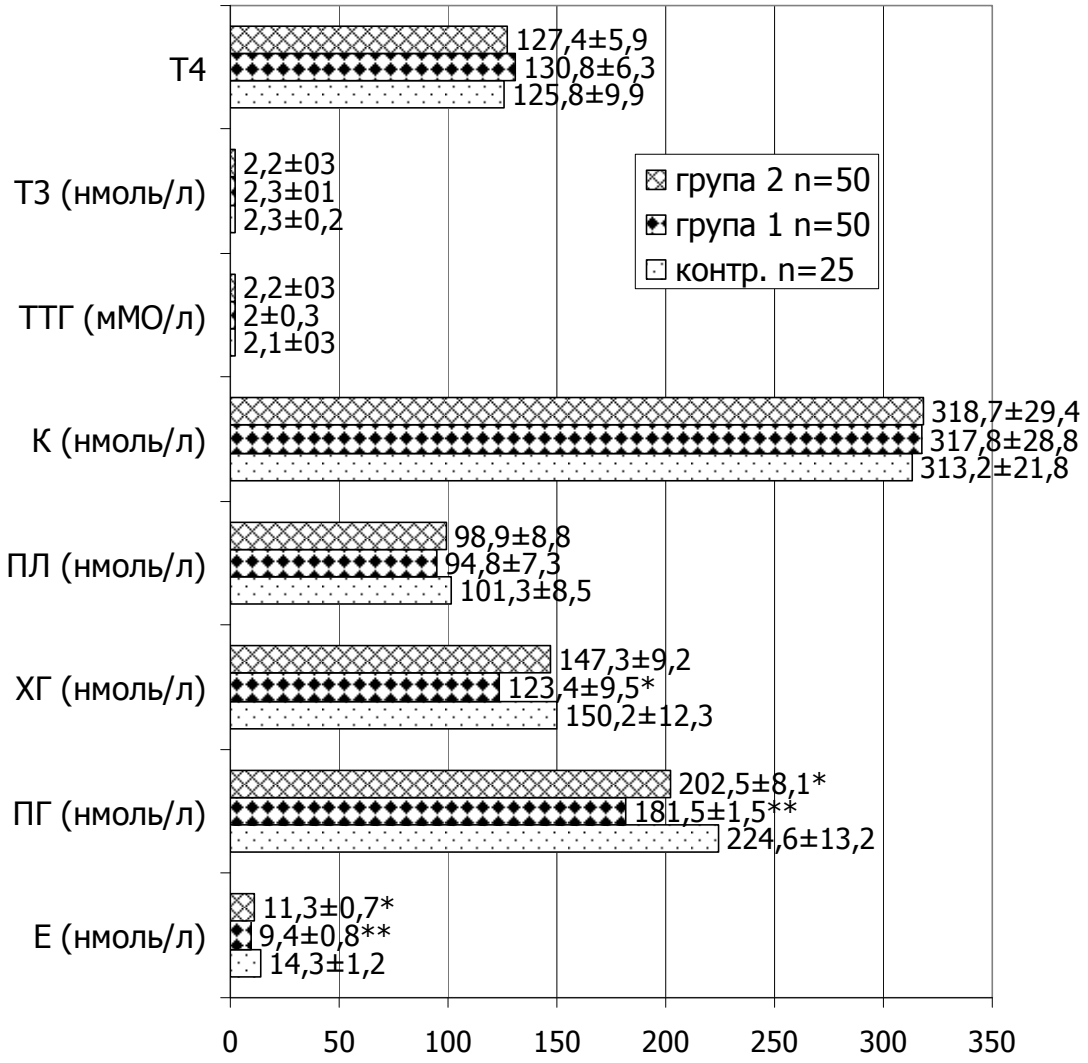
Відповідно до одержаних результатів, вже в 5-6 тижнів вагітності (рис. 5.8) розбіжності мали суттєвий характер тільки у групі 1.



Примітка. Показник р *<0,05; **<0,01

Рис. 5.8. Гормональні зміни в 5-6 тиж. вагітності

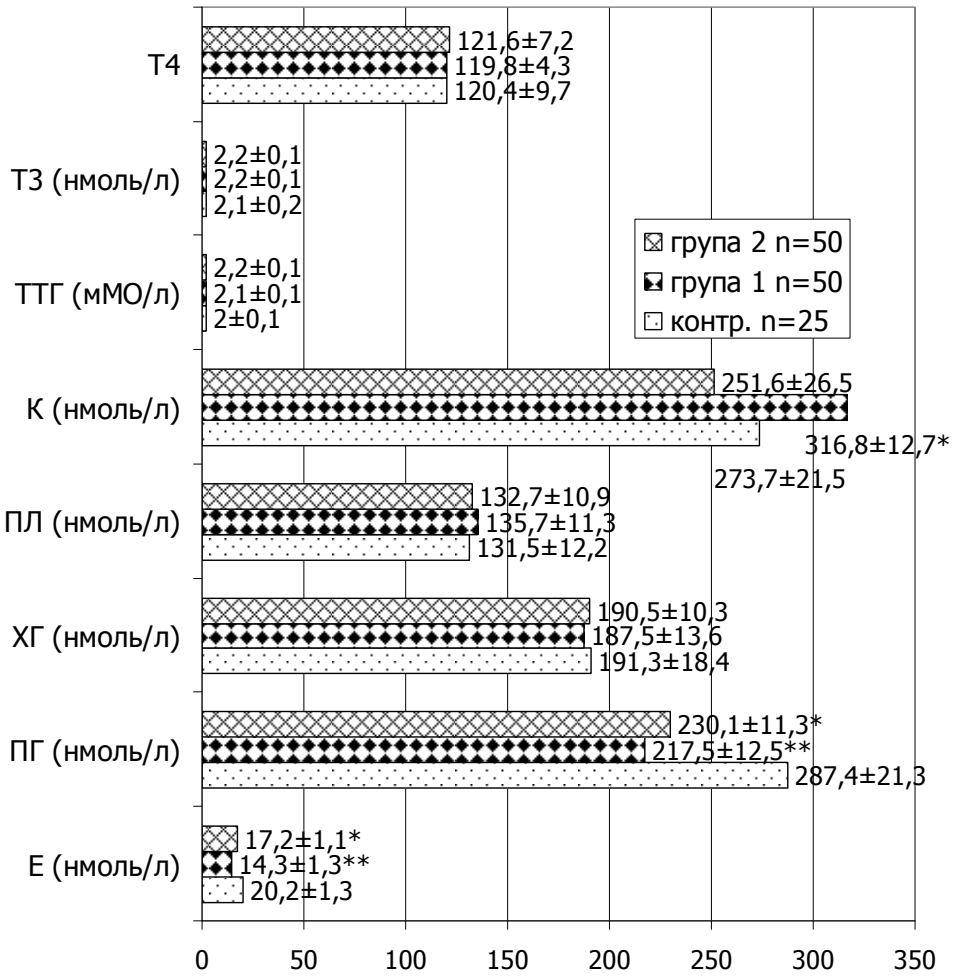
Надалі, (9-10 тижнів) (рис. 5.9) відмінності між групами носили аналогічний характер, а в 12-13 тижнів (рис. 5.10) – зменшення вмісту К.



Примітка. Показник р *<0,05; **<0,01

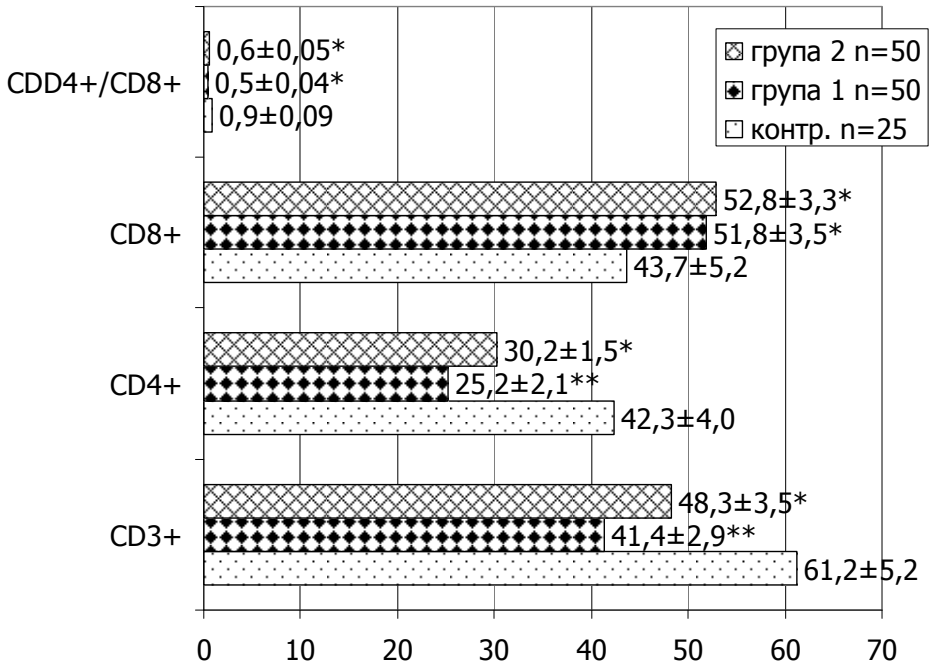
Рис. 5.9. Гормональні зміни в 9-10 тиж. вагітності

Результати, представлені на рис. 5.11, свідчать, що в 5-6 тижнів вагітності достовірні відмінності між групами 1 та 2 жінок були у зменшенні в групі 1 кількості СД3+ (р<0,05) і СД4+ (р<0,05), а число к СД8+ не змінювалось (р>0,05).



Примітка. Показник р *<0,05; **<0,01

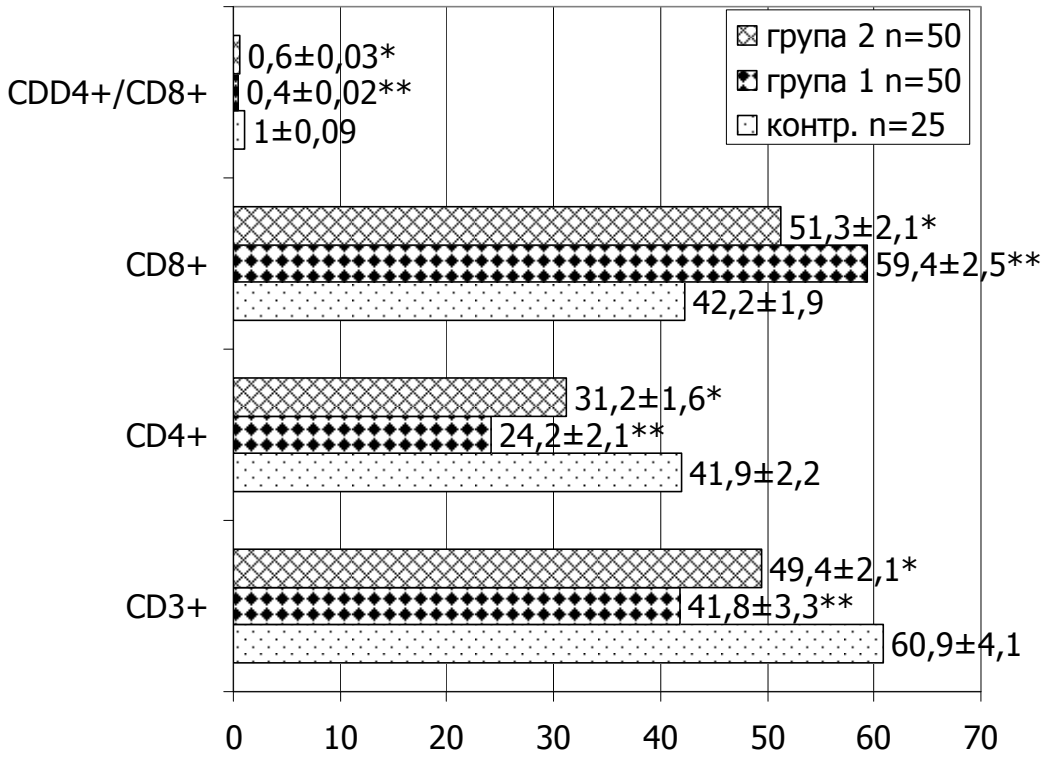
Рис. 5.10. Гормональні зміни в 12-13 тиж. вагітності.



Примітка. Показник р *<0,05; **<0,01

Рис. 5.11. Імунологічні зміни в 5-6 тиж. вагітності.

У 9-10 тижнів гестації (рис. 5.12) мало місце збільшенні числа СД8+ (p<0,05), а також пораметр СД4+/СД8+ (p<0,05). Аналогічна ситуація збереглася і в 12-13 тижнів вагітності, проте показувати окрему таблицю ми визнали за недоцільне.



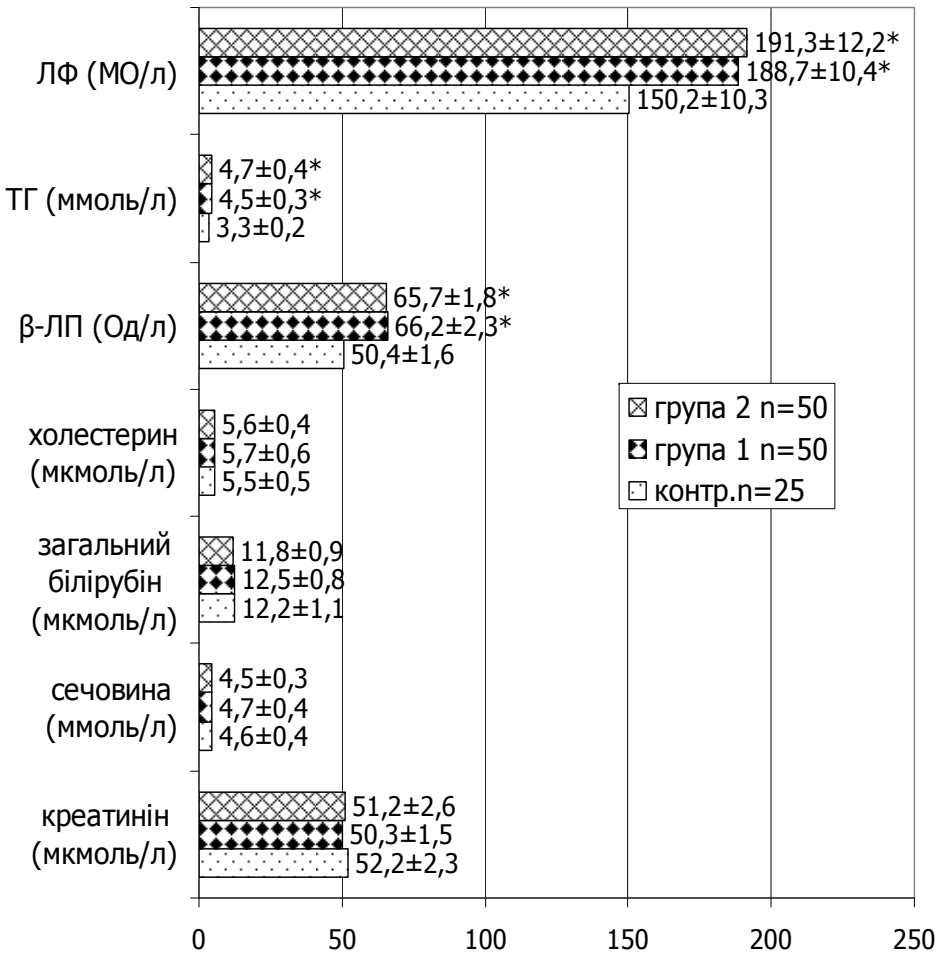
Примітка. Показник р *<0,05; **<0,01

Рис. 5.12. Імунологічні зміни в 9-10 тиж. вагітності

При оцінці основних біохімічних зміни в 5-6 тижнів вагітності (рис. 5.13) слід констатувати що достовірні зміни між групами контрольною і основною мали місце у таких параметрах: β-ліпопротеїди (1 і 2 групи – p<0,05); тригліцериди (1 і 2 групи- p<0,05) і ЛФ (1 і 2 групи – p<0,05). На нашу думку, це є наслідком обтяжений соматичним та репродуктивним анамнезом обстежених пацієнток.

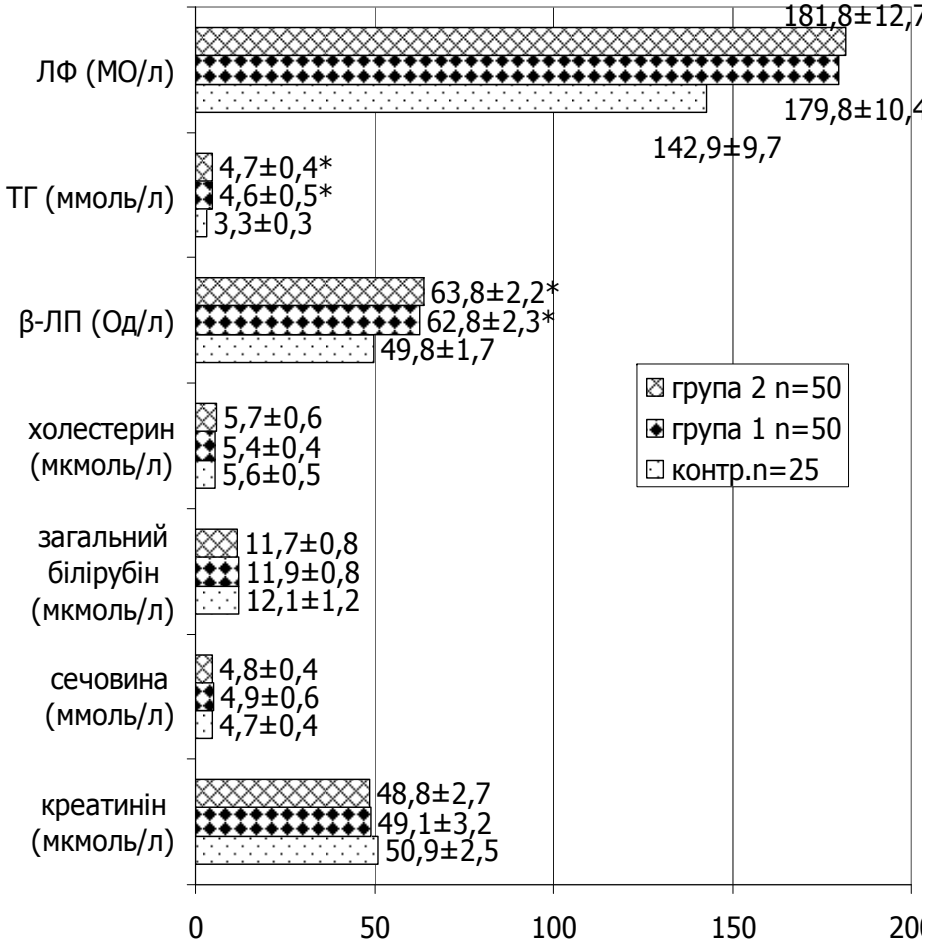
Аналогічна закономірність констатована у 9-10 (рис. 5.14) і 12-13 тижнів гестації (рис. 5.15).

Результати мікробіологічних досліджень представлени на рис. 5.16. У наступному, в 9-10 (рис. 5.17) і в 11-12 тижнів (рис. 5.18) перераховані вище особливості повністю збереглися.



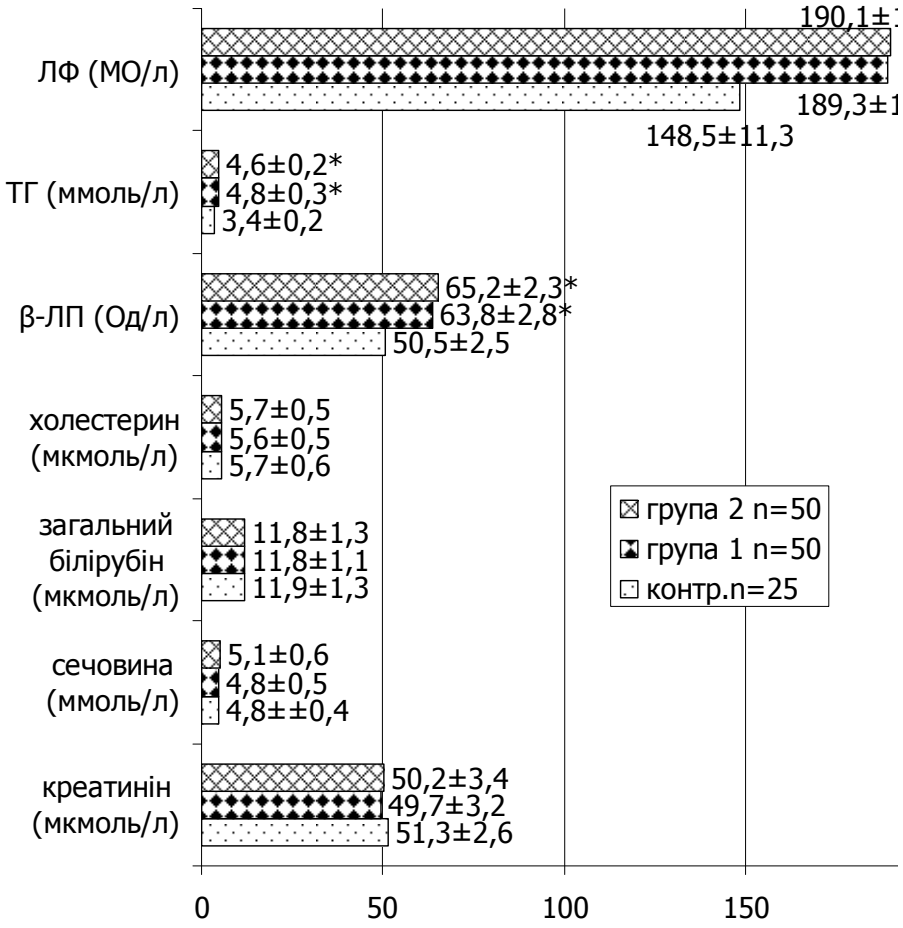
Примітка. Показник р *<0,05; **<0,01

Рис. 5.13. Біохімічні зміни в 5-6 тиж. вагітності



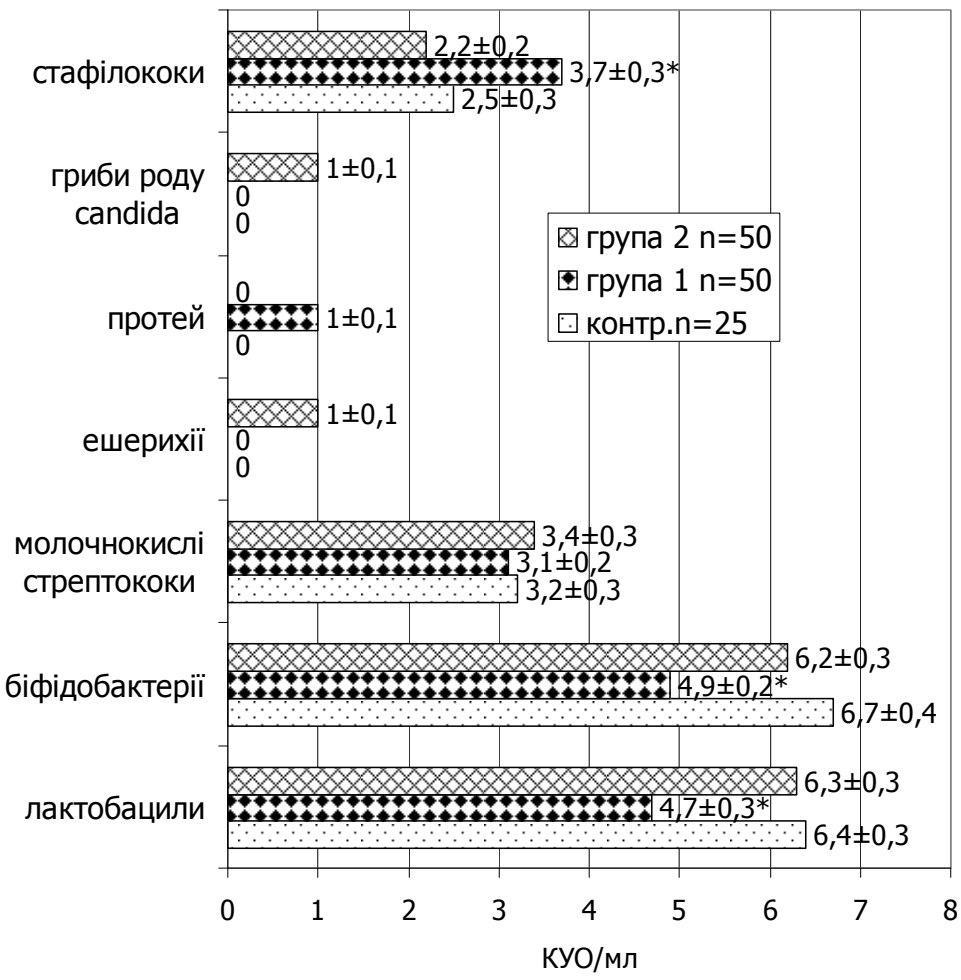
Примітка. Показник р *<0,05; **<0,01

Рис. 5.14. Біохімічні зміни в 9-10 тиж. вагітності.



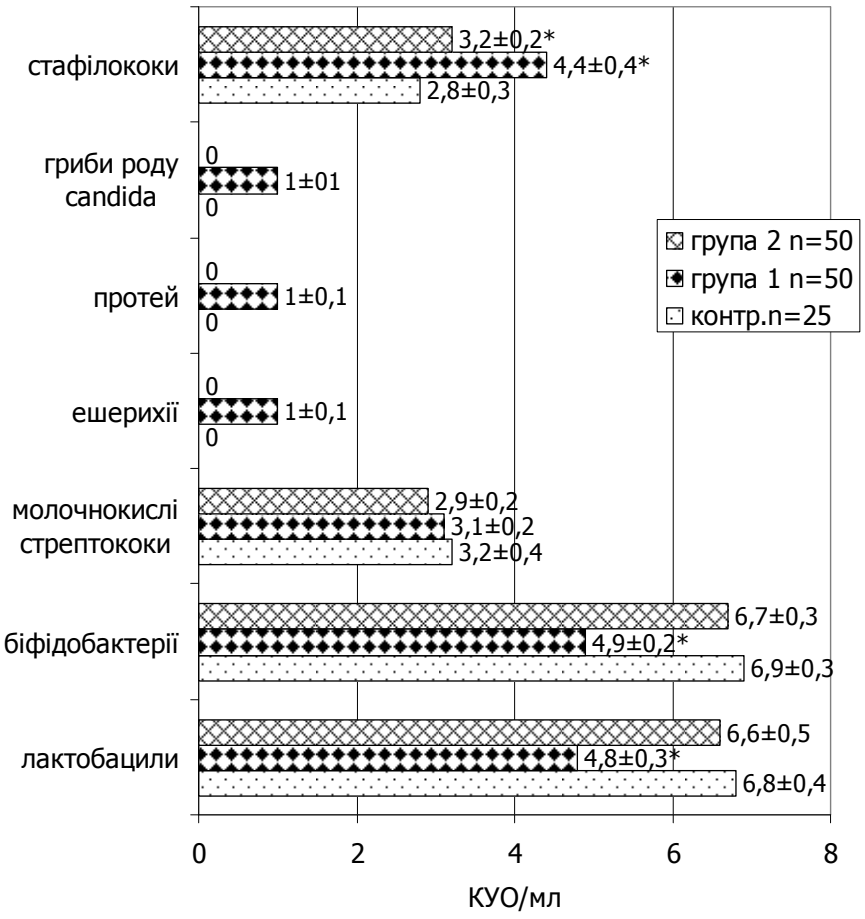
Примітка. Показник р *<0,05; **<0,01

Рис. 5.15. Біохімічні зміни в 12-13 тиж. вагітності



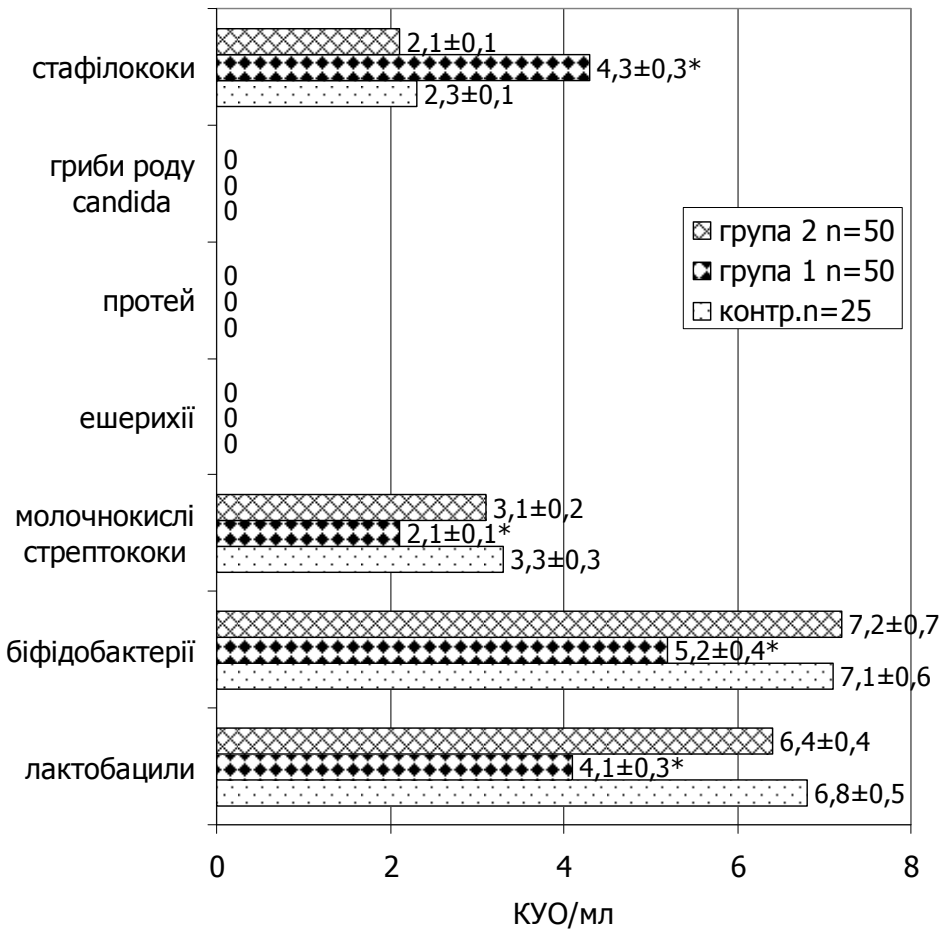
Примітка. Показник р *<0,05; **<0,01

Рис. 5.16. Зміни мікробіоценозу статевих шляхів у 5-6 тиж. вагітності



Примітка. Показник р *<0,05; **<0,01

Рис. 5.17. Зміни мікробіоценозу статевих шляхів у 9-10 тиж. вагітності



Примітка. Показник *<0,05; **<0,01

Рис. 5.18. Зміни мікробіоценозу статевих шляхів у 12-13 тиж. вагітності

5.3 Вплив удосконаленого алгоритму на акушерські та перинатальні результати розродження

Результати оцінки наступного періоду гестації (рис. 5.19) полягали у зменшенні рівня плацентарної дисфункції (на 22,5%) і прееклампсії (на 9,8%), рівня змін дисбіоза піхви (на 15,7%). Частота анемії вагітних не змінювалась в залежності від методики лікувально-профілактичних заходів (тільки на 6,0% відповідно).

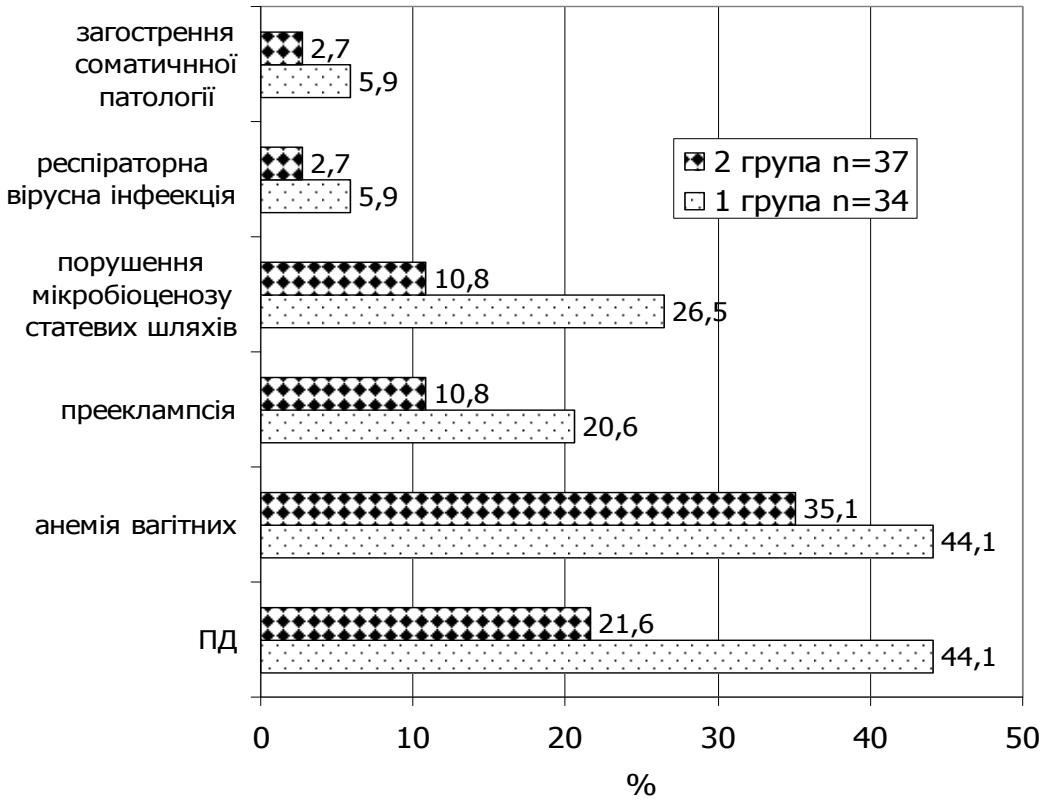


Рис. 5.19. Ускладнення II триместру вагітності (14-27 тиж.)

У подальшому, (рис. 5.20) констаована більш високий рівень передчасних пологів (1 групі – 22,2% (8 із 36 випадків) і в 2 – 4,9% (2 із 41 випадку), зменшення у 4,5 рази. Крім того, при використанні удосконаленого нами алгоритму знижавалась частота плацентарної дисфункції (на 25,6%) і прееклампсії (на 9,3%).

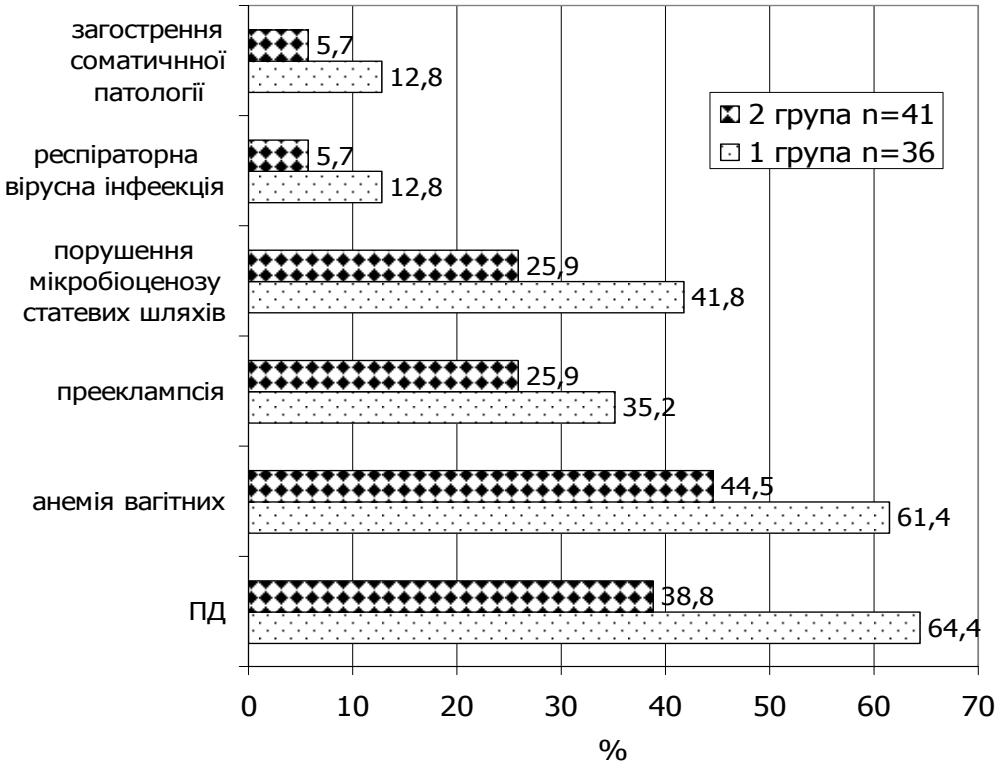


Рис. 5.20. Ускладнення ІІІ триместру вагітності (28-40 тиж.).

З огляду на вищевикладені особливості, нами вивчені строки розвитку у жінок після невдалих спроб ДРТ: плацентарної дисфункції (рис. 5.21) і анемії (рис. 5.22).

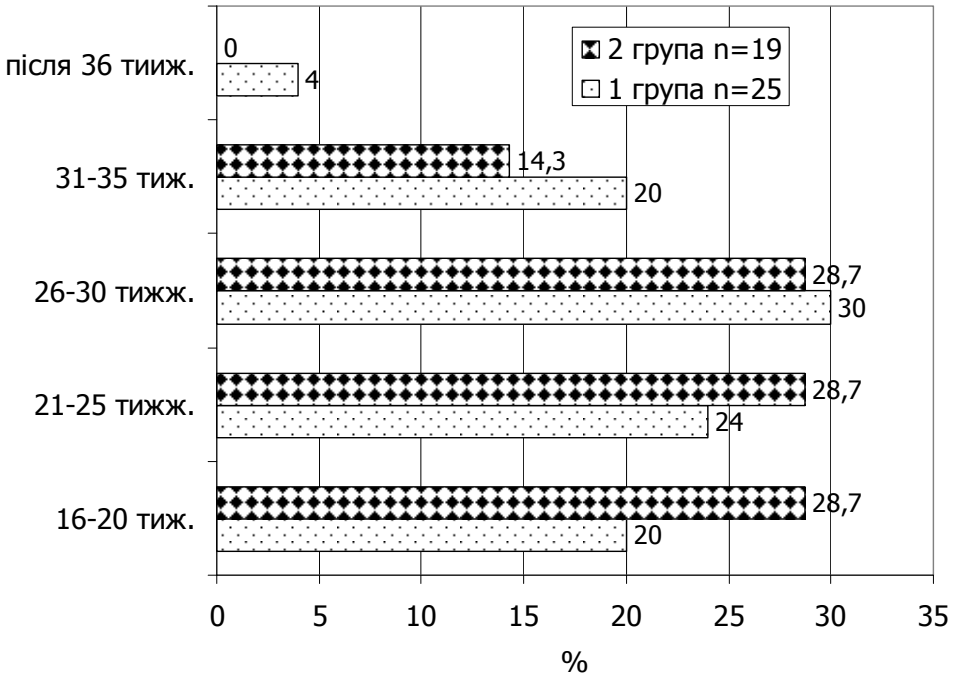


Рис. 5.21. Терміни розвитку плацентарної Дисфункції (%).

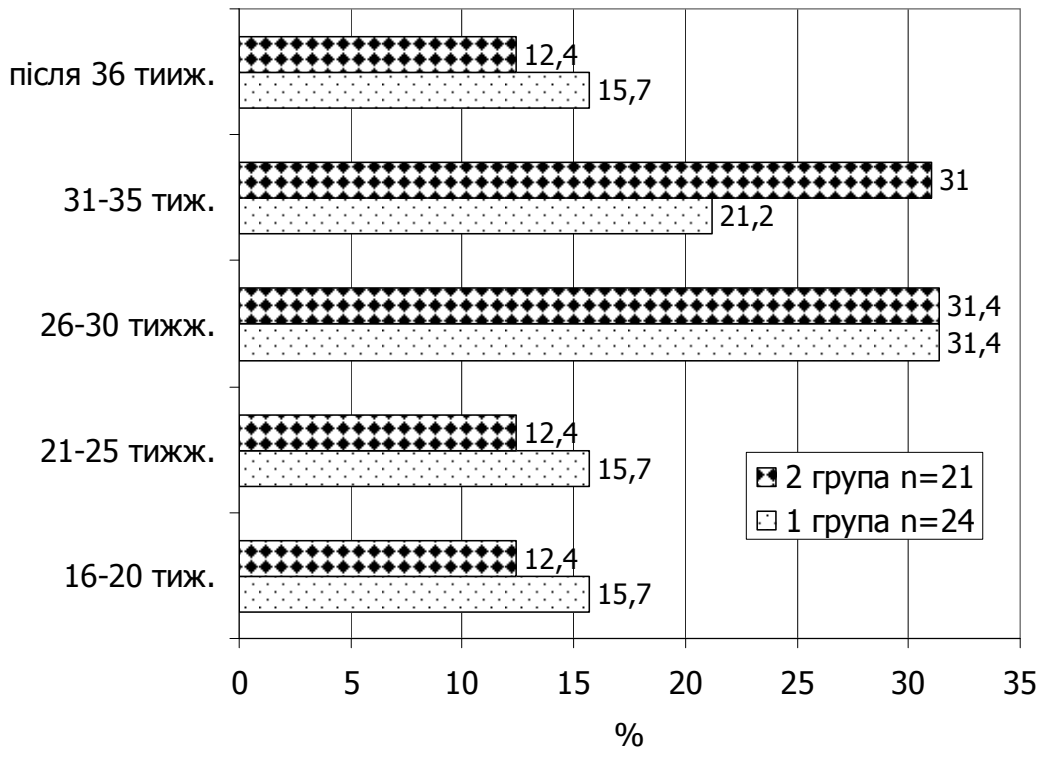


Рис. 5.22. Терміни розвитку гестаційної анемії (%).

Суттєво відрізняється в залежності від алгоритму лікувально-профілактичних заходів і рівень ускладнень термінових пологів по групах (рис. 5.23).

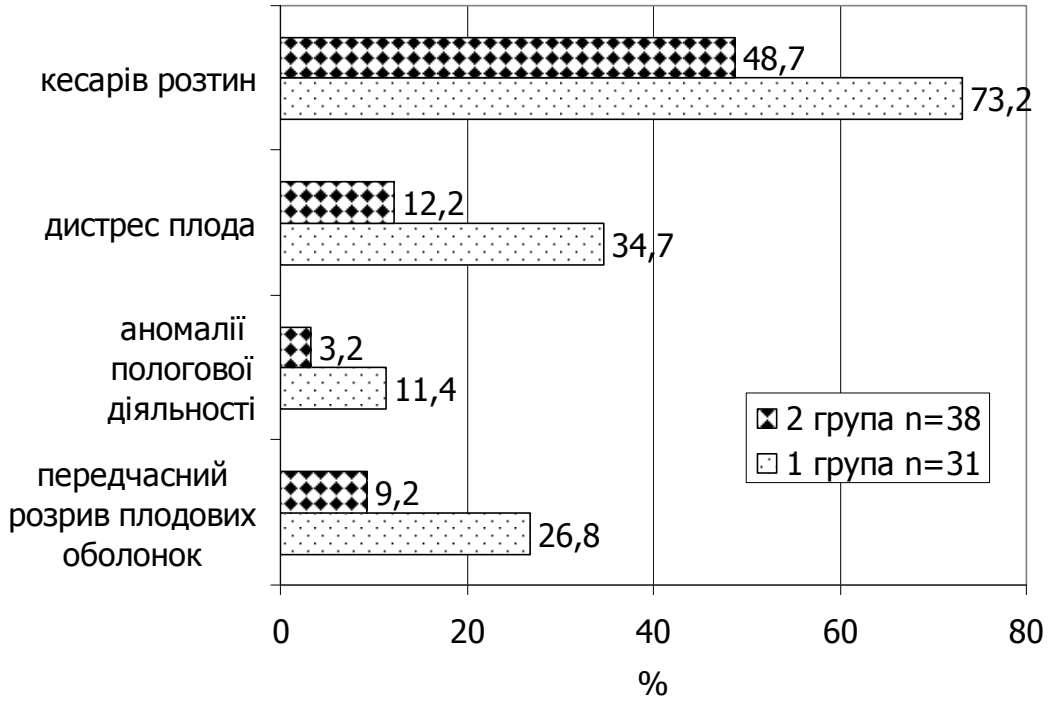


Рис. 5.23. Ускладнення термінових пологів (%).

Найбільш вираженими були зміни з боку таких ускладнень, як передчасний розрив плодових оболонок (зниження на 17,6%); аномалії пологової діяльності (на 8,2%) і дистрес плода (на 22,5%), що, у свою чергу відобразилося і на частоті кесаревих розтинів (група 1 – 74,0% і 2 – 48,0% відповідно).

При цьому у структурі показань (рис. 5.24) переважали ДРТ (група 1 – 52,7% і 2 – 62,6%), а при використанні традиційного алгоритму в мала місце плацентарна дисфункція (1 група – 31,7% і 2 – 18,7%); гостра гіпоксія плода (група 1 – 26,2% і 2 – 12,4%) і порушення скоротливої діяльності матки (група 1 – 15,7% і 2 – 6,2%).

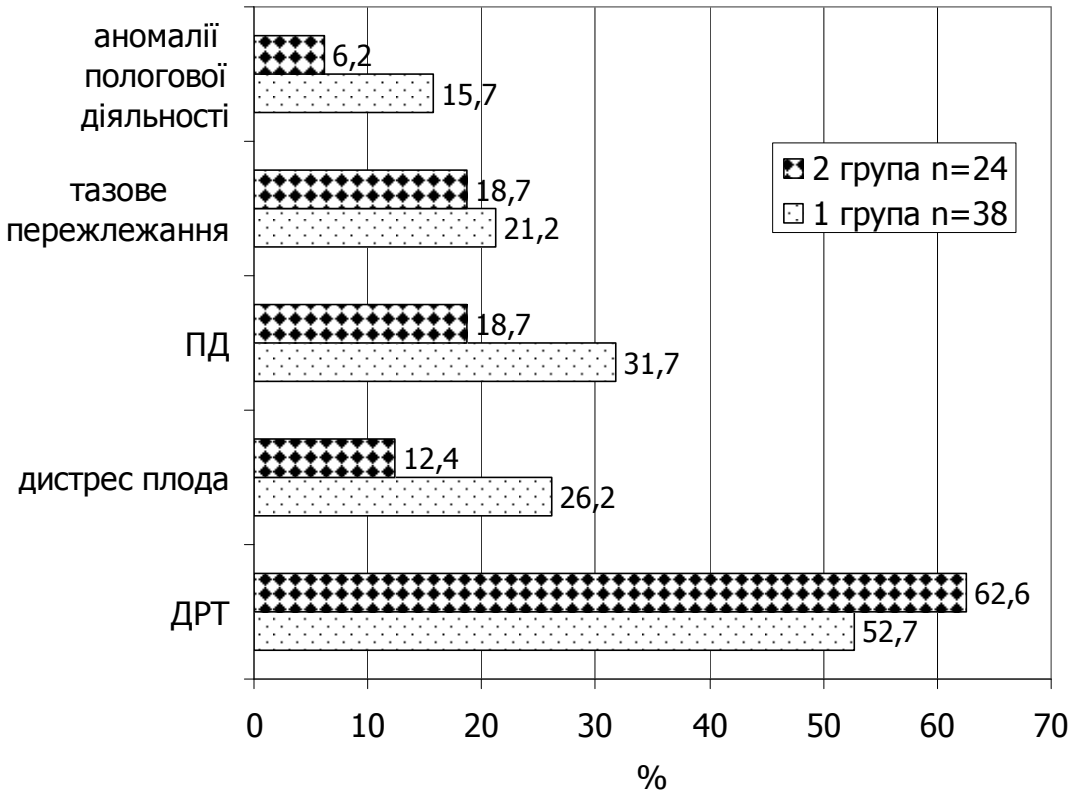


Рис. 5.24. Показання до кесарева розтину (%).

Перинатальні наслідки розродження відображають клінічний перебіг вагітності та пологів [122, 217].

При оцінці основних особливостей стану дітей (рис. 5.25) слід вказати на переважання при використанні удосконаленого нами алгоритму задовільномого стану (група 1 – 47,2% і 2 – 83,4%) на фоні підвищего рівня асфіксії середньої (група 1 – 26,7% і 2 – 8,2%) і важкої форм (1 група – 14,9% і 2 – 5,8%).

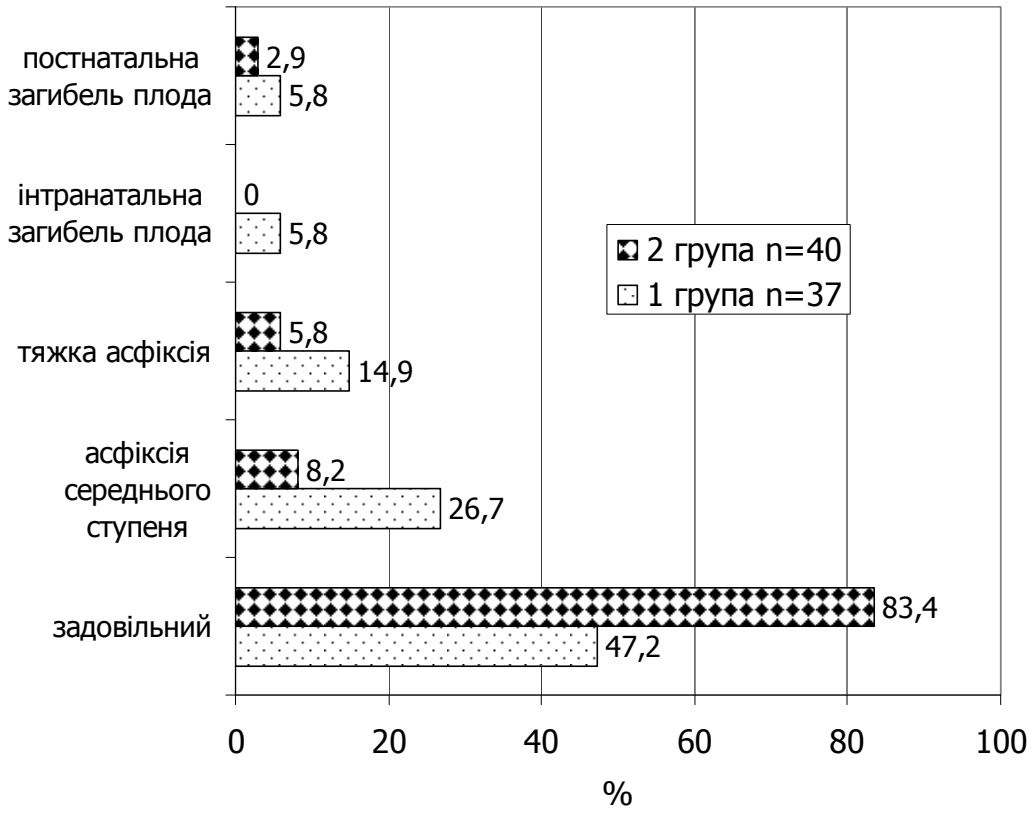


Рис. 5.25. Стан новонароджених (%).

Плодова летальність складала при викостанні традиційного алгоритму 4 випадки з 44 передчасних та термінових пологів (90,6‰), а в 2 – 2 з 46 (43,5‰) – зменшення у 2,1 рази.

При оцінці постанатальної патології (рис. 5.26) слід вказати на значну частоту при використанні традиційного алгоритму постгіпоксичної енцефалопатії (група 1 – 28,2% і 2 – 11,3%); інфекційних ускладнень (група 1 – 15,7% і 2 – 5,8%) і патології легень (група 1 – 12,4% і 2 – 5,8%).

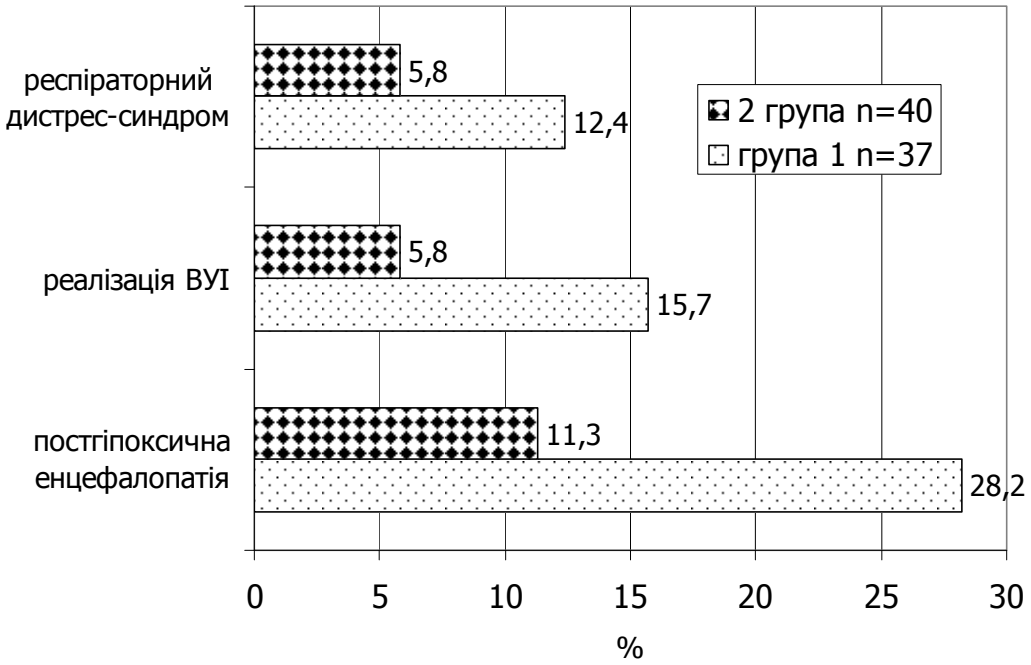


Рис. 5.26. Постнатальна захворюваність .

Такі відмінності є наслідком значної частоти асфіксії новонароджених, плацентарної дисфункції і передчасних пологів у групі 1.

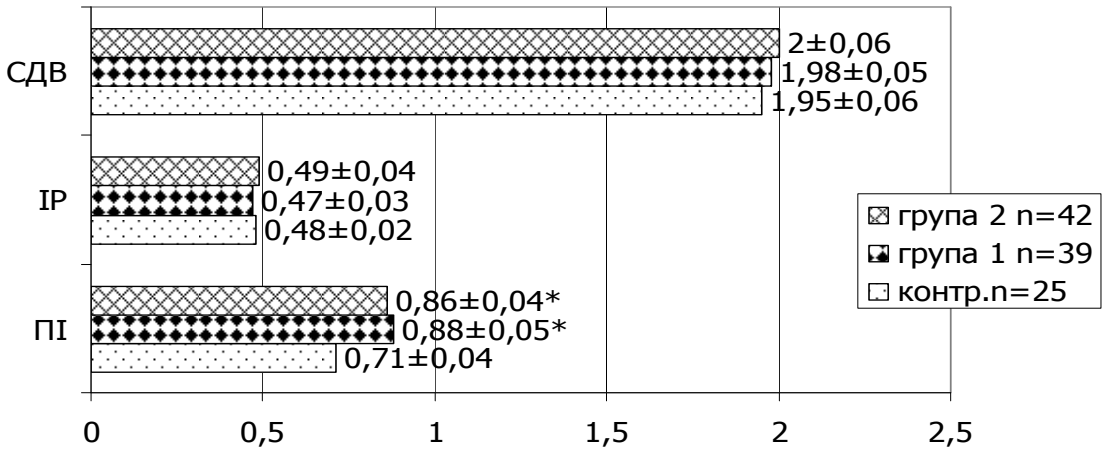
5.4 Результати додаткових методів дослідження у II та III триместрах вагітності

За даними сучасної літератури [84, 223], необхідно проводити оцінку стану системи мати-плацента-плід.

У сучасній літературі [14, 102] рекомендовані найбільш інформативні параметри.

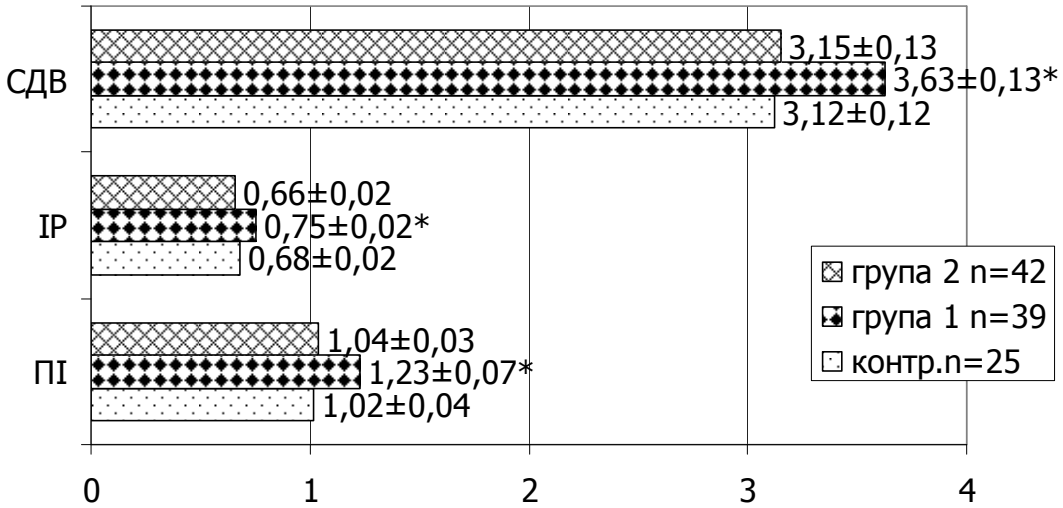
При оцінці особливостей кровотоку в МА (рис. 5.27) слід вказати на підвищений рівень ПІ незалежно від алгоритму лікувально-профілактичних заходів ($p<0,05$).

При оцінці кровотоку у АП (рис. 5.28) слід відмітити підвищення ІР при використанні традиційного алгоритму ($p<0,05$).



Примітка. Показник р *<0,05; **<0,01

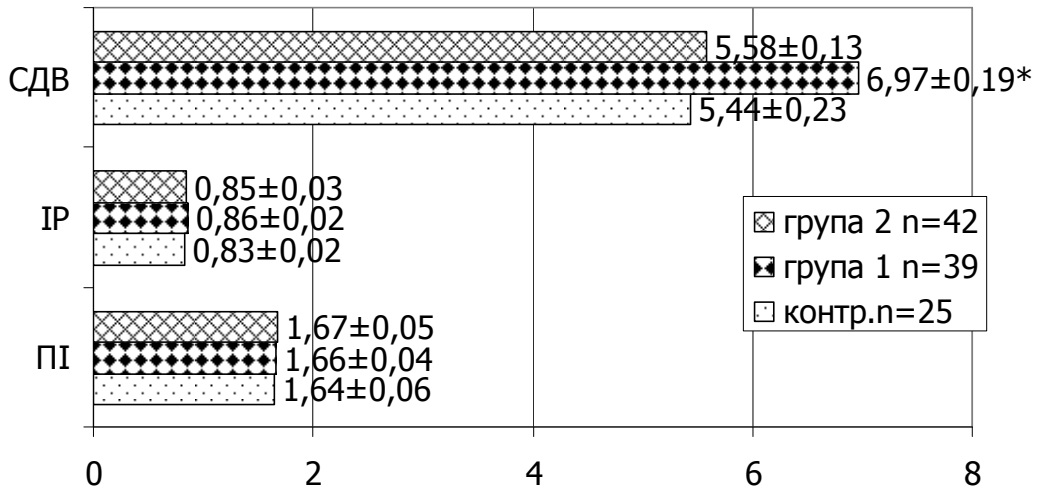
Рис. 5.27. Динаміка показників судинної резистентності в маткових артеріях в ІІ триместрі вагітності



Примітка. Показник р *<0,05; **<0,01

Рис. 5.28. Динаміка показників судинної резистентності в артерії пуповини в ІІ триместрі вагітності

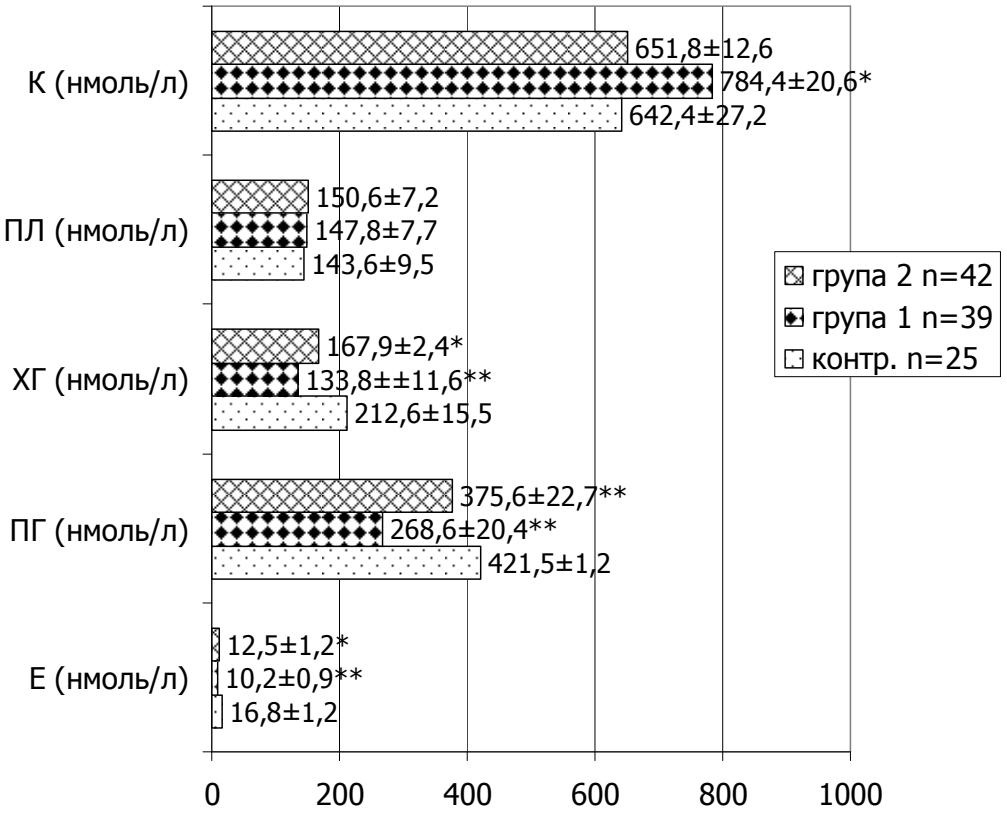
У СМА (рис. 5.29) в ІІ триместрі також в групі 1 спостерігалося достовірне підвищення СДВ (р<0,05).



Примітка. Показник р *<0,05; **<0,01

Рис. 5.29. Динаміка показників судинної резистентності в середній мозковій артерії плода в ІІ триместрі

На рис. 5.30 представлені зміни гормонального статуса: достовірне

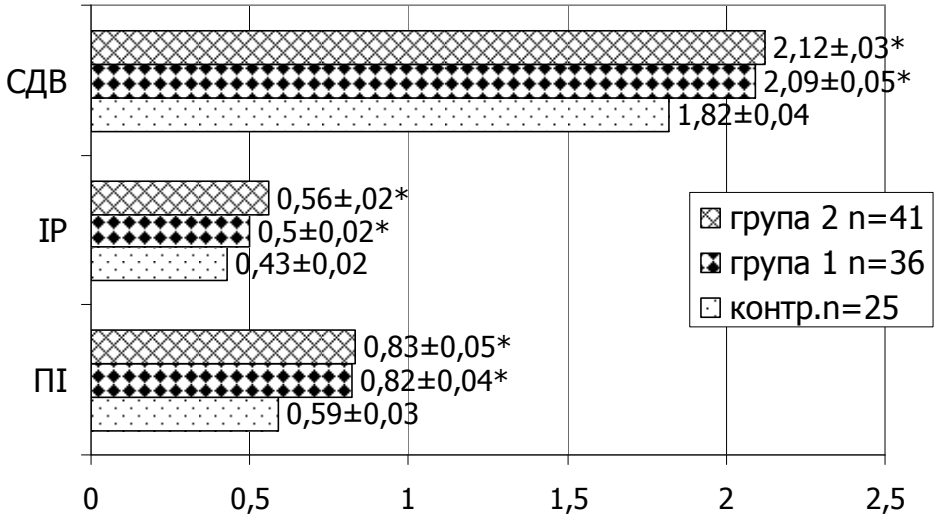


Примітка. Показник р *<0,05; **<0,01

Рис. 5.30. Гормональні зміни в ІІ триместрі вагітності.

зниження вмісту Е (p<0,01 і p<0,05); ПГ (p<0,01 і p<0,05) і ХГ (p<0,01 і p<0,05) при одночасному збільшенні концентрації К (1 група – p<0,05 і 2 – p>0,05). Безумовно, використання удосконаленого алгоритму не дозволяє повністю нормалізувати гормональні показники.

На рис. 5.31 показано відсутність змін з боку показників гемодинамікі.



Примітка. Показник р *<0,05; **<0,01

Рис. 5.31. Динаміка показників судинної резистентності в маткових артеріях в ІІІ триместрі вагітності.

Порівняно з цим, в АП ми констатували інши зміни (рис. 5.32).

На рис. 5.33 предсталені зміни у ІІІ триместрі вагітності.

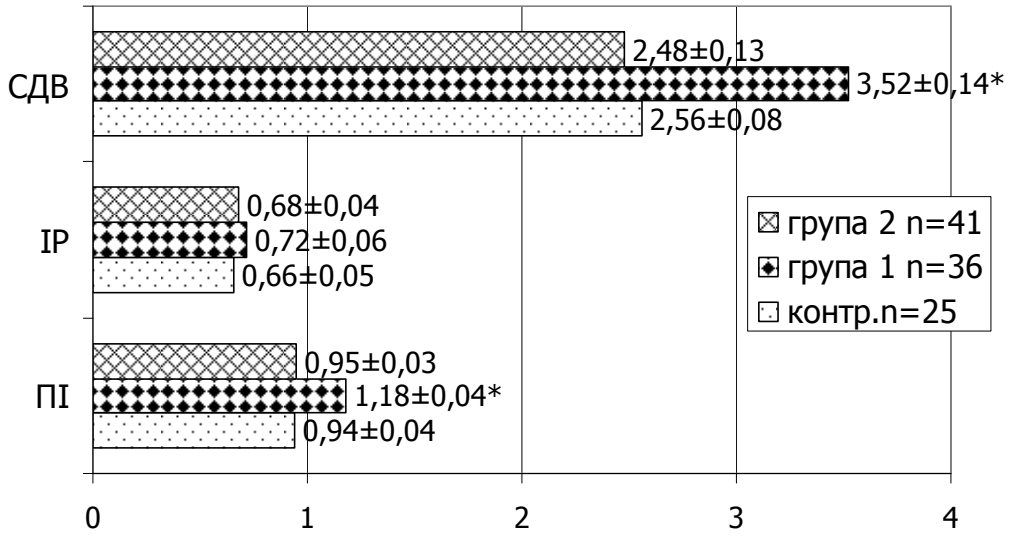
У АП (рис. 5.34) при використанні традиційного підвищувалось СДВ (p<0,05).

При оцінці гормонального статуса ми констатували додатково зменшення ПЛ (p<0,01 і p<0,05) (рис. 5.35).

Тобто, підтверджена ефективність нашої методики.

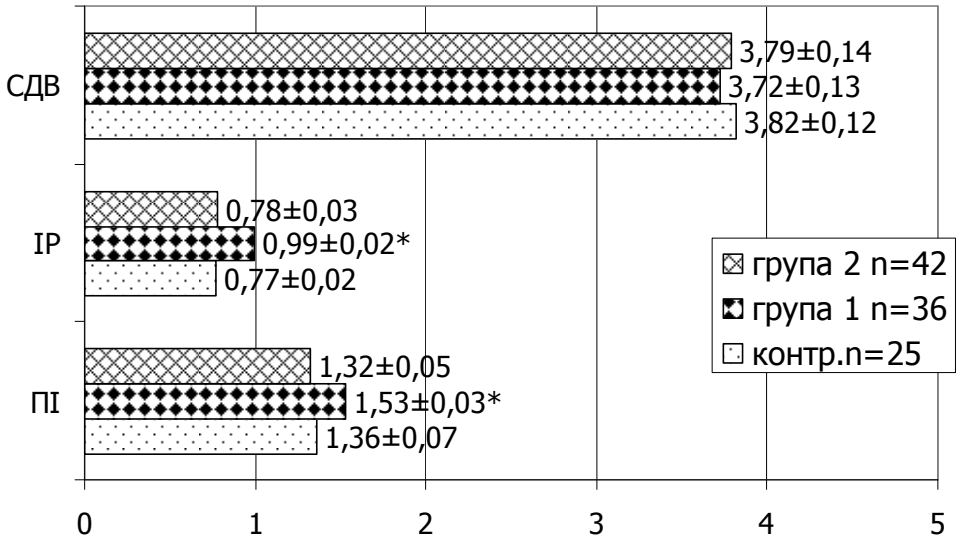
В подальшому (ІІ та ІІІ триместрі), ми проаналізували біхімічні та мікробіологічні зміни.

На рис. 5.36 показані біохімічні зміни, а на 5.37 – імунологічні.



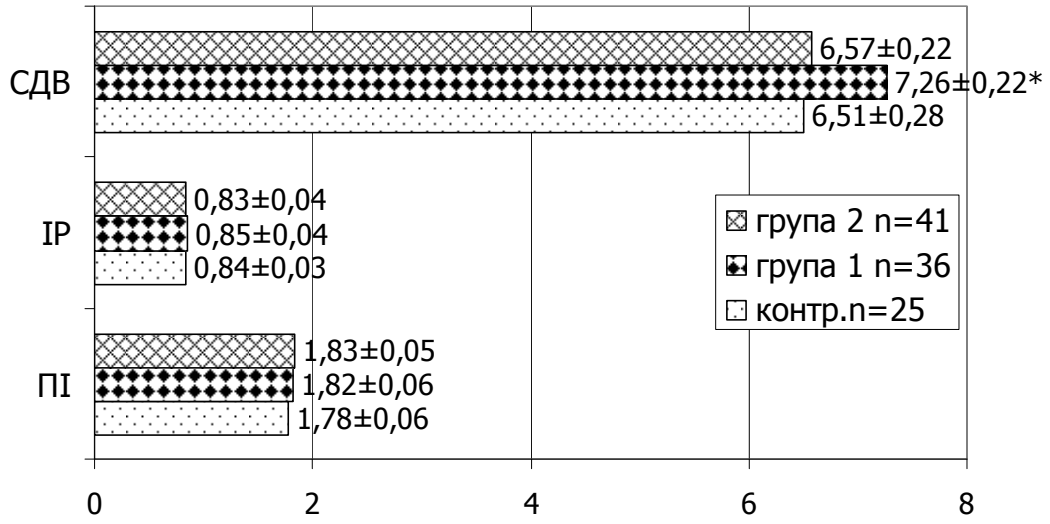
Примітка. Показник р *<0,05; **<0,01

Рис. 5.32. Динаміка показників судинної резистентності в артерії пуповини в ІІІ триместрі вагітності



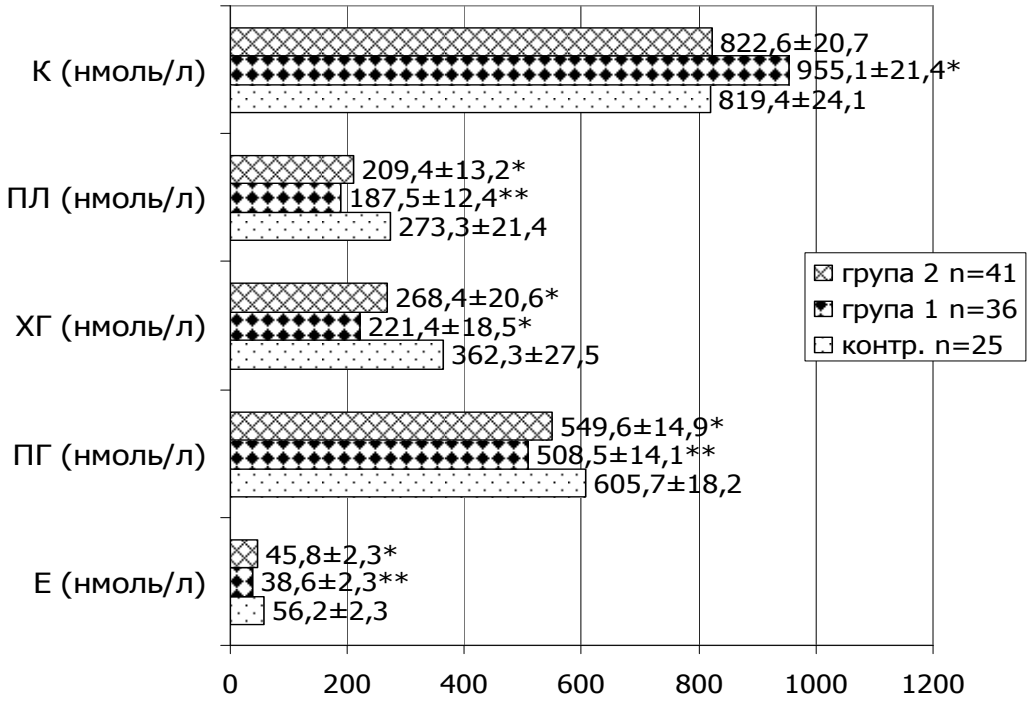
Примітка. Показник р *<0,05; **<0,01

Рис. 5.33. Динаміка показників судинної резистентності в середній мозковій артерії в ІІІ триместрі вагітності



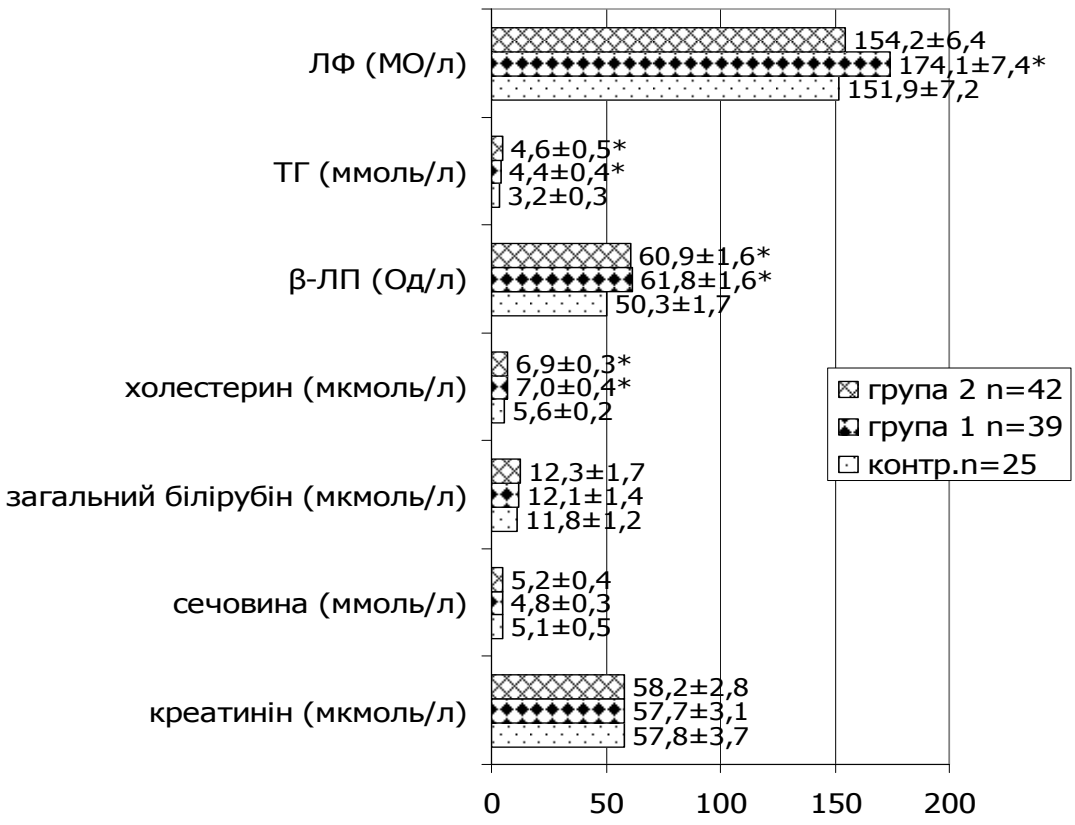
Примітка. Показник р *<0,05; **<0,01

Рис. 5.34. Динаміка показників судинної резистентності в аорті плода в ІІІ триместрі вагітності



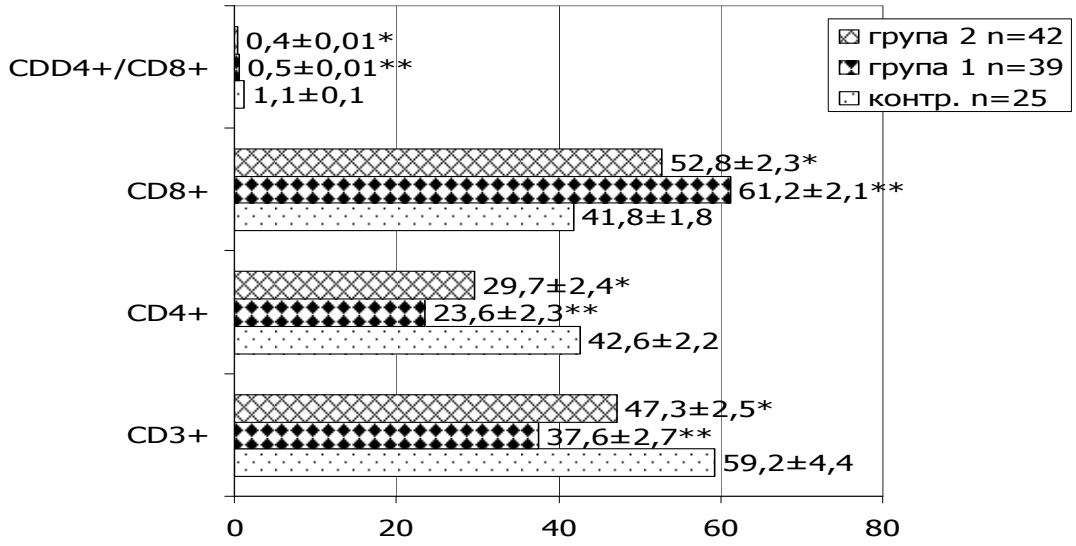
Примітка. Показник р *<0,05; **<0,01

Рис. 5.35. Гормональні зміни в ІІІ триместрі вагітності



Примітка. Показник р *<0,05; **<0,01

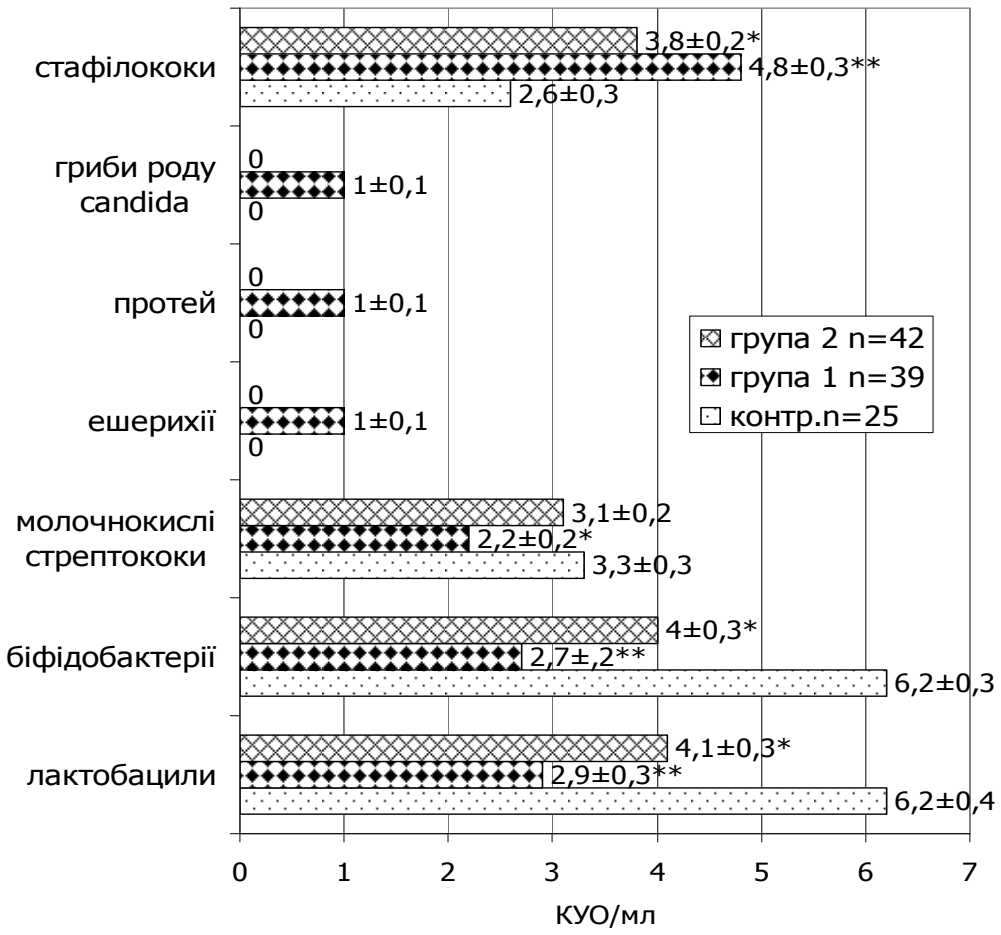
Рис. 5.36. Біохімічні зміни в II триместрі вагітності.



Примітка. Достовірність р відносно контрольної групи *<0,05; **<0,01

Рис. 5.37. Імунологічні зміни в II триместрі вагітності.

Зміни біоценоза піхви ми представили на рис. 5.38.

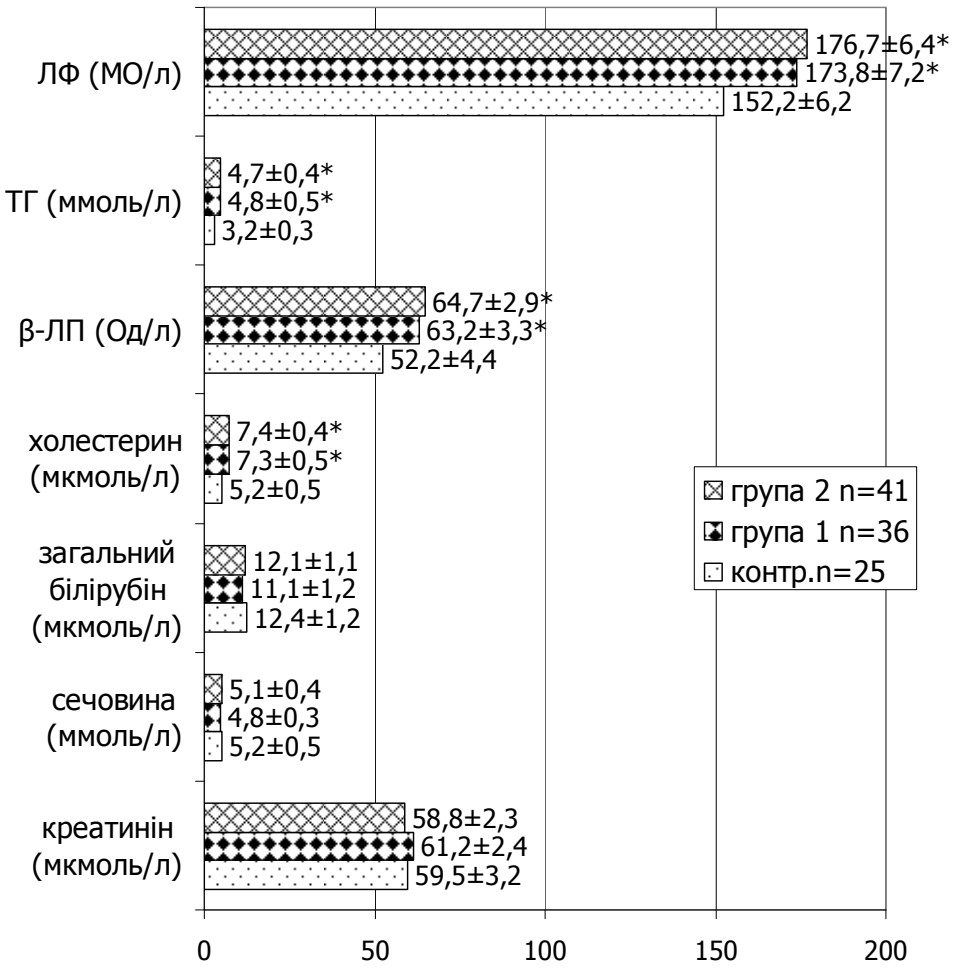


Примітка. Показник р *<0,05; **<0,01

Рис. 5.38. Зміни мікробіоценозу статевих шляхів в II триместрі (КУО/мл).

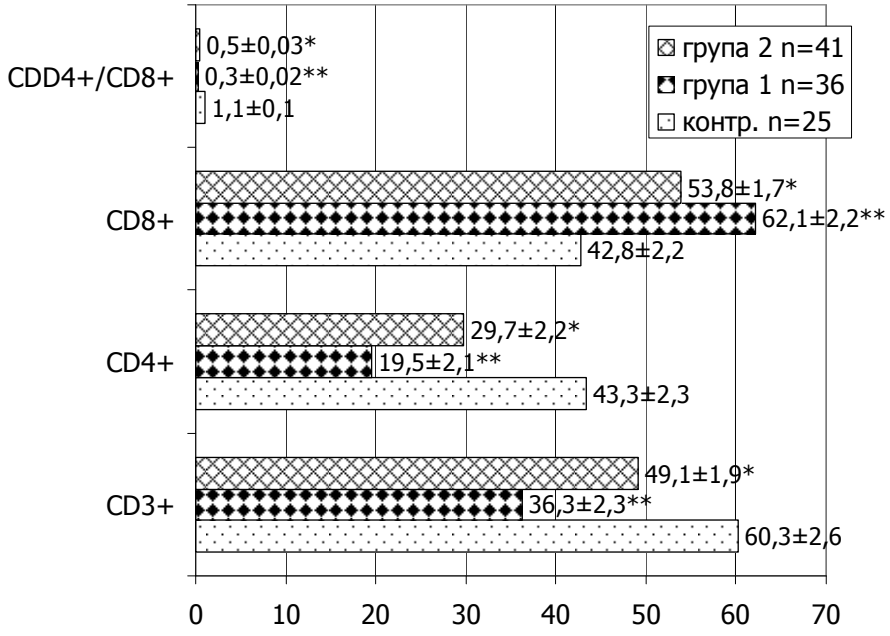
Біохімічні зміни в III триместрі вагітності повністю відповідали вищеописаним в II триместрі (рис. 5.39).

Імунологічні (рис. 5.40) і мікробіологічні параметри (рис. 5.41) мали аналогічні зміни.



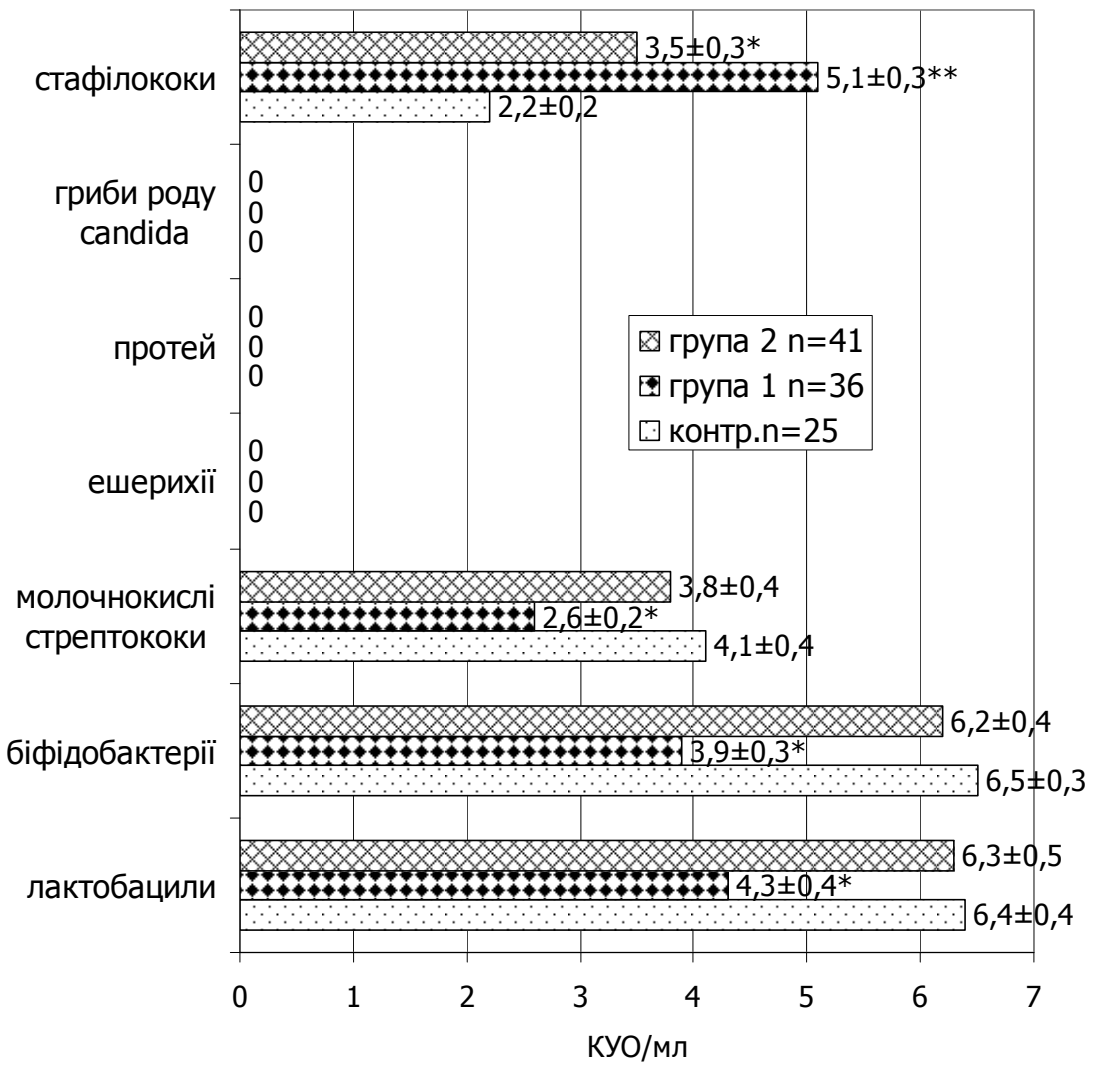
Примітка. Показник р *<0,05; **<0,01

Рис. 5.39. Біохімічні зміни в III триместрі вагітності.



Примітка. Показник р *<0,05; **<0,01

Рис. 5.40. Імунологічні зміни в III триместрі вагітності



Показник р у порівнянні із контрольною групою *<0,05; **<0,01

Рис. 5.41. Зміни мікробіоценозу статевих шляхів в ІІІ триместрі (КУО/мл).

Тобто, використання удосконаленого алгоритму лікувально-профілактичних заходів методики у жінок після невдалих спроб ДРТ дозволяє покращити результати розродження жінок групи високого ризику.

Отримані результати цього розділу були викладені у наступних публікаціях:

1. Лещова ОД. Вплив імунологічних порушень на ефективность допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць

співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика : тези матеріалів науково-практичного семінару з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (29 листопада 2017 року, м. Київ). 2017:28(ч. 3):194.

2. Лещова ОД. Клініко-патогенетичні аспекти невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (20 березня 2018 року, Київ-Тернопіль-Хмельницький). 2018:31(ч. 1):204.

РОЗДІЛ 6
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Середній вік жінок після ДРТ скаладав 37,5±2,6 років (p>0,05 по групам та підгрупам).

Результати оцінки репродуктивного анамнезу свідчать про відсутність гестацій у 78,0% жінок в 1 і 76,0% – в групі 2. У жінок із реалізованою репродуктивною функцією частіше були медікаментозні аборти (група 1 – 10,0% і 2 – 12,0%) і невиношування (група 1 – 8,0% і 2 – 10,0% відповідно). Серед причин безпліддя частіше були саме жіночі (група 1 – 40,0% і 2 – 42,0%) проти чоловічого (група 1 – 32,0% і 2 – 28,0%) і комбінованого (група 1 – 28,0% і 2 – 30,0% відповідно), що співпадає з даними сучасної літератури [20, 234].

Серед провідних причин невдалих спроб ДРТ виділяли порушений оваріальний резерв (54,0%) та неготовність ендометрія (46,0%). Однак, ці дані носили суб'єктивний характер, так як причин могло бути набагато більше, однак, не всі вони були враховані [135, 240].

Нами показано, що загально генікологічна захворюваність була у 70,0% жінок першої і 72,0% – другої групи. При оцінці різних форм переважали хронічні сальпінгофоорит та ендометрит (1 – 42,0% і 2 – 40,0%). Рідше виявлено порушення дисменореї (1 – 26,0% і 2 – 28,0%) і захворювання шийки матки (1 – 20,0% і 2 – 22,0%). Треба відмітити і значну частоту новоутворень яєчників і матки (1 – 32,0% і 2 – 30,0%), що було приводом для хірургічного лікування – консервативна міомектомія та консервативно-пластичні операції на яєчниках при ендометріомах. Отримані дані свідчать про суттєву роль генітальної патології в генезі жіночого безпліддя, що також відмічають і у сучасній літературі [24, 247].

Нами встановлено, що частота соматичної захворюваності складала 82,0% і 86,0% із наступною структурою: ендокринна патологія (1 – 48,0% і 2 – 50,0%), тироїдная патологія (1 – 22,0% і 2 – 26,0%) і порушення метаболізму (1 – 16,0% і 2 – 18,0% відповідно), які призводять до порушень репродуктивної функції [57, 160]. Встановлено значну частоту захворювань серца та судин (група 1 – 28,0% і 2 – 30,0%) і змін печінки (1 – 16,0% і 2 – 18,0%).

Сумарно задовільне самополуття мали більшість жінок (1 – 60,0% і 2 – 56,0%), добре – кожна третя жінка (1 – 28,0% і 2 – 30,0%) і незадовільне – тільки 12,0% в 1 і 14,0% – в групі 2.

Тобто, клінічні особливості жінок відповідали меті та завданням дослідження.

Наступна частина проведених досліджень присвячена результатам залежності від кількості невдалих спроб ДРТ (підгрупи 1.1 та 1.2) у різні терміни гестації, що відповідає сучасним методичним рекомендаціям до виконання дисертаційних робіт [98].

Як свідчать дані сучасної літератури [31, 261], серед клінічної симптоматики найчастіше зустрічаються наступні: больові відчуття (постійного або періодичного характеру); метрорагії; дизгормональні прояви і вегетативні зміни.

Отримані нами результати вказують на переважання альгічних проявів (1.1 – 40,0% і 1.2 – 64,0%), метрорагій (1.1 – 20,0% і 1.2 – 40,0%), дизгормональних сиптомів (1.1 – 24,0% і 1.2 – 60,0%) і вегетативних змін (підгрупа 1.1 – 52,0% і 1.2 – 80,0% відповідно). Нами встановлено переважання усіх патологічних змін у жінок із трьома та більше невдалими спробами ДРТ. З нашої точки зору, це наслідок значного рівня гінекологічної захворюваності і безпліддя різного генезу у жінок підгрупи 1.2.

В подальшому такі зміни спостерігались у 12-13 тиж. – психоемоційні симптоми (1.1 – 56,0% і 1.2 – 80,0%), біль при фізичному (1.1 – 32,0% і 1.2 – 52,0%) і вегетативному навантаженні (1.1 – 20,0% і 1.2 – 40,0%).

Ми проаналізували сумарну частоту патології до 12-13 тижнів гестації, перебіг якого характеризується значною частотою ускладнень у жінок після ДРТ [135, 142]. При цьому невиношування мало місце в 6 випадках (12,0%): в 2 (8,0%) в підгрупі 1.1 і в 4 (16,0%) – в підгрупі 1.2. Отримані дані дозволяють погодитись із значною частотою самовільного переривання гестаціі у жінок із невдалими спробами ДРТ в анамнезі [63, 270]. Відносно строків гестації були такі результати: 8 тиж. – 4 випадки з 6 (66,7% від загального числа), 10 тиж. – 1 випадок (16,7%) і 12 тиж. – 1 випадок (16,7%).

При оцінці інших ускладнень до 12-13 тижнів гестації ми звернули увагу на відповідну частоту змін дісбіоза піхви (1.1 – 20,0% і 1.2 – 36,0%), а інши мали носила загально-популяційний рівень [63, 181].

За даними сучасної літератури [13, 38], виделяють провідні УЗ-маркери для жінок груп високого ризику.

Як свідчать отримані дані, рівень провідних порушень в 1.1 був 12,0%, а в 1.2 – зростав до 40,0%. Такі УЗ-зміни, на нашу думку, є маркером невиношування вагітності та потребує змін направленого характеру.

Отримані результати свідчать про зростання УЗ-змін до 28,0% і 60,0% (9-10 тиж.) і до 36,0% і 60,0% (12-13 тиж.).

Ми співставили отримані результати і встановили значну частоту невиношування у жінок із невдалими спробами ДРТ в анамнезі (14,0%), що також відмічають у сучасній літературі [14, 142].

Згідно сучасних рекомендацій [102, 139] ми оцінили провідні гормональні показники у ці терміни вагітності. Найбільш суттєві роз-

біжності встановлені при оцінці рівня Е, ПГ і ХГ, причому в залежності від кількості невдалих спроб ДРТ в анамнезі. Отримані результати свідчать про зменшення рівня Е (1.1 – $p<0,05$ і 1.2 – $p<0,01$), ПГ (1.1 – $p<0,05$ і 1.2 – $p<0,01$), а вміст ХГ зменьшувався після 3 та більше невдалих спроб ДРТ в анамнезі (1.2 – $p<0,05$).

У 9-10 тиж. вагітності встановлені зміни мали таку саму закономірність, а в 12-13 тиж. – достовірне збільшенням концентрації К тільки у жінок після 3 та більше невдалих спроб ДРТ в анамнезі (1.2 – $p<0,05$).

Тобто, при аналізі одержаних ендокринологічних результатів у жінок після невдалих спроб ДРТ мають місце дизгормональні порушення – зменшення Е і ПГ. Ці зміни залежать від кількості невдалих спроб ДРТ – зменшення ХГ, що співпадає з результатами клініки та УЗД.

Виходячи з аналізу сучасної літератури [84, 270], для оцінки причин невиношування до 12-13 тижнів у жінок після невдалих спроб ДРТ в анамнезі слід враховувати результати інших досліджень.

Отримані нами результати свідчать про зниженням числа СД3+ (1.1 – $p<0,05$ і 1.2 – $p<0,01$) і СД4+ (підгрупа 1.1 – $p<0,05$ і підгрупа 1.2 – $p<0,01$) на фоні підвищення числа СД8+ (підгрупа 1.1 – $p<0,05$ і підгрупа 1.2 – $p<0,01$). У 9-10 і 12-13 тиж. вагітності такі порушення доповнюються більш достовірним зниженням ($p<0,01$) числа СД8+ у жінок після невдалих спроб ДРТ в анамнезі.

За нашими даними, порушення біоценозу піхви у жінок після невдалих спроб ДРТ мали місце в 5-6 тиж. і в 9-10 тиж. вагітності і без залежності від кількості спроб ДРТ в анамнезі. При цьому, порушення мають місце за рахунок достовірного зниження числа лактобацил (підгрупа 1.1 – $p<0,05$ і підгрупа 1.2 – $p<0,05$) і біфідобактерій (підгрупа 1.1 – $p<0,05$ і підгрупа 1.2 – $p<0,05$) при зростанні числа різних штамів стафілококів (підгрупа 1.1 – $p<0,05$ і підгрупа 1.2 – $p<0,05$). Надалі, в 12-13 тиж. (рис. 3.26) крім того, зменьшувалось кількість молочнокислих стрептококів (підгрупа 1.1 і підгрупа 1.2 – $p<0,05$).

Тобто, висока частота невиношування (12,0%) у жінок після невдалих спроб ДРТ має місце на фоні гіпоплазії амніону; дострокової облітерації екзацеломи; прискореного зростання або раннього гідроамніона і гіпоплазії хоріона; ендокрінологічних змін (зменшення рівня Е і ПГ); дизімунологічних порушень (зменшення СД3+ і СД4+ та зростання СД8+) і змін дізбіоза піхви (зменшення кількості лактобацил і біфідобактерій при одночасному підвищенні кількості штамів стафілококів. Від кількості спроб ДРТ в анамнезі мали місце більш виражені УЗ і гормональні зміни у жінок після 3 та більше невдалих спроб ДРТ в анамнезі.

Резюмуючи клінічний перебіг 13-24 тижнів гестації можно вказати, що в кожній підгрупі обох мали місце 2 випадки недоношування (1.1 – в 23 і 25 тиж. і 1.2 – в 23 та 24 тиж.), а маса дітей була 910 і 920 г і 890 і 790 г. Вони народилися живими а потім на 5-6 добу померли від прогресуючей патології легень. Тобто, після 24 тижнів гестації до початку в підгрупі 1.1 залишилося 21 пацієнтка і в 1.2 – 19 жінок відповідно.

В подальшому, після 24 тижнів гестації описані закономірності також мали місце, однако рівень ПД (1.1 – 52,8% і 1.2 – 78,7%) і анемії вагітних (1.1 – 58,7% і 1.2 – 64,4%) були більше відності періода до 24 тижнів гестації.

Також підвищился рівень змін біоценоза піхви (1.1 – 41,3% і 1.2 – 42,8%) і пізніх гестозів (підгрупа 1.1 – 35,4% і 1.2 – 35,8%). Частота передчасних пологів у III триместрі вагітності складала 3 випадки у підгрупі 1.2 (15,7%) і 1 випадок у підгрупі 1.1 (4,8%). Терміни переривання вагітності були у 33-35 тижні вагітності.

Тобто, клінічний перебіг гестації ускладяється значним рівнем невиношування – 12,0% і недоношування у II триместрі – 9,1%; передчасні пологи у III триместрі 10,0% – сумарно 31,1%, що свідчить про необхідність удосконалення алгоритму лікувально-профілактичних заходів, що також відмічають у сучасній літературі [20, 160].

Отримані дані вказують, що в подальшому (1.1 20 жінок і 1.2 – 16) провідна патологія була у вигляді передчасного розриву амніотичних оболонок (1.1 – 27,2% і 1.2 – 30,0%); порушень скорочувальної активності матки (1.1 – 20,0%) і гіпоксія плода (1.1 – 30,0% і 1.2 – 36,5%). Як наслідок, рівень абдомінального розродження складав у пацієнток з 1-2 невдалими спробами ДРТ в анамнезі 14 із 20 (70,0%) і після 3 та більше невдалих спроб ДРТ – 93,8% відповідно.

Серед показань до кесарева розтину при 1-2 спробах ДРТ була плацентарна дисфункція (66,7%) і гостра гіпоксія плода (56,7%), а при більше 3 спроб – крім ДРТ (100,0%) і порушення функціонального стану фетоплацентарного комплексу (80,0%). Отримані дані свідчать, що основним методом розродження жінок із невдалими спробами ДРТ в анамнезі є кесарів розтин, що широко дискутується у літературі останніх років [42, 181].

При оцінці перинатальних наслідків розродження показано, що тільки кожний другий новонароджений (1.1 – 44,3% і 1.2 – 51,5%) був в задовільному стані, а в інших спостереження була асфіксія середнього (1.1 – 27,9% і 1.2 – 24,7%) і важкого ступеня (підгрупа 1.1 – 16,9% і 1.2 – 12,8%), а також інтра- (1.1 – 5,7% і 1.2 – 6,4%) і постнатальна летальність (1.1 – 5,7% і 1.2 – 6,4% відповідно). Плодові втрати – 2 випадки на 23 пологи у жінок із 1-2 невдалими спробами ДРТ в анамнезі (86,9‰) і 2 випадки на 21 пологи у жінок після 3 та більше невдалих спроб ДРТ в анамнезі (95,2‰) відповідно. Постнатальні втрати мали місце на фоні патології легень, інтранатальні – гостра асфіксія за рахунок передчасного відшаруванням плаценти (1.1 – в 28 тиж.; 1.2 – в 30 тиж.).

У постнатальному періоді слід вказати на значну частоту енцефалопатії гіпоксичного генезу (1.1 – 31,4% і 1.2 – 28,6%) і проявів внутрішньоутробного інфікування (підгрупа 1.1 – 18,9% і 1.2 – 14,2% відповідно).

Отже, розродження жінок після невдалих спроб ДРТ характеризується високою частотою репродуктивних втрат і перинатальної патології. Це диктує необхідність удосконалення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

За нашими данними, при оцінці ефективності удосконаленого нами алгоритму, в 5-6 тиж. гестації розбіжностей між групами не було крім зменшення на 26,0% проявів напруги психоемоційного стану і на 12,0% симпоматики нейроендокринного характеру (1 – 42,0% і 2 – 30,0%). Тако, має місце зниження на 10,0% періодично виділень, що мажуться, зі статевих шляхів. Тобто, проведена прегравідарна підготовка є клінічно ефективною у пацієнток групи 2.

У 9-10 тижнів гестації між групами відмінності мали суттєвий характер – зниження у 20,0% обстежених больових відчуттів при навантаженні психоемоційного стану і у 12,0% болів постійного характеру в нижніх відділах живота. Така ж сама закономірність між першо. і другою групами збереглася і в подальшому (12-13 тижнів).

Як підсумок відмінностей клінічної симптоматики в І триместрі вагітності стали різні ускладнення. Згідно з отриманими даними зменшився рівень невиношування гестації до 12-13 тижнів в 2 рази (група 1 – 16,0% і 2 – 8,0%), що корелявало із зниженням частоти дисбіоза піхви (1 група – 22,0% і 2 – 14,0%).

Рівень іншой патології відповідав даним сучасної літератури [31, 181].

За результатами досліджень ряду авторів [14, 38] слід зазначити інформативність динамічних УЗ даних пацієнток. Отримані дані вказують на наявність у 8,0% у 1 групі в 5-6 тижнів вагітності УЗ особливостей: гіпоплазія амніону та хоріону та ранній гідроамніон.

У подальшому (9-10 тижнів) рівень УЗ-параметрів збільшився до 12,0% у групі 1, а в 2 був в межах 2,0-4,0%. До 12-13 тижнів гестації

рівень невиношування у 1 групі складав 12,0%, а у 2 – 4,0% відповідно, що корелює із частотою УЗ-змін.

Надалі, нами проведена оцінка гормональних показників, які є найбільш інформативними [102].

Відповідно до одержаних результатів, початок достовірних змін був у 5-6 тижнів гестації – Е (1 група – $p<0,05$); ПГ (1 група – $p<0,05$) і ХГ (1 група – $p<0,05$), що дозволяє констатувати доцільність удосконаленого нами алгоритму у групі 2.

Надалі, у 9-10 тижнів вагітності можна констувати достовірне зниженні рівня К при використанні удосконаленої методики у жінок після невдалих спроб ДРТ.

Крім того, ми оцінили найбільш інформативні показники імунітету та біоценозу піхви [110, 182].

Нами показано, що достовірні відмінності між 1 та 2 групами (5-6 тижнів) жінок полягали у зменшенні в групі 1 СД3+ ($p<0,05$) і СД4+ ($p<0,05$), а СД8+ залишалася без достовірних відмінностей ($p>0,05$).

У подальшому (9-10 тижнів) мало місце збільшення числа СД8+ ($p<0,05$), а також співвідношення СД4+/СД8+ ($p<0,05$), що зберіглося і у наступному періоді – 12-13 тижнів.

За даними мікробіологічних досліджень, порушення біоценозу мали місце тільки у жінок групи 1 – зменшення лактобацил ($p<0,05$) і біфідобактерій ($p<0,05$), також підвищення рівня стафілококів ($p<0,05$). У наступні терміни (9-10 і в 11-12 тижнів) мала місце аналогічна закономірність. Тобто, використання удосконаленого нами алгоритму дозволяє провести відповідну корекцію змін гомеостазу, що сприяє зменшенню в 2 рази знизити рівня невиношування до 12-13 тижнів гестації.

Результати оцінки періоду з 13 до 24 тижні гестаціі вказують на зменшення у 2 групі плацентарної дисфункції (на 22,5%) і прееклампсії (на 9,8%), а також порушень біоценозу піхви (на 15,7%).

У подальшому, після 24 тижнів гестації, зменьшувався у 4,5 рази рівень недоношування –група 1 – 22,2% (8 із 36 випадків) і в 2 – 4,9% (2 із 41 випадку), а також плацентарної дисфункції (на 25,6%) і прееклампсії (на 9,3%).

Рівень подальшої патології залежав від алгоритму лікувально-профілактичних заходів. Найбільш вираженою була різниця передчасного розриву амніотичних оболонок (зниження на 17,6%); аномалії пологової діяльності (на 8,2%) і дистрес плода (на 22,5%), що сприяло зменшенню рівня абдомінального розродження (1 – 74,0% і 2 – 48,0% відповідно). У структурі показань частіше були ДРТ (група 1 – 52,7% і 2 – 62,6%), а в групі 1 превалювали плацентарна дисфункція (1 група – 31,7% і 2 – 18,7%); гостра гіпоксія плода (група 1 – 26,2% і 2 – 12,4%) і порушення скоротливої діяльності матки (група 1 – 15,7% і 2 – 6,2% відповідно).

Перинатальні наслідки розродження відображають клінічний перебіг вагітності та пологів [55, 193]. При оцінці основних особливостей слід вказати на переважання у 2 групі задовільного стану дітей (1 – 47,2% і 2 – 83,4%) на фоні високого рівня середнього (1 – 26,7% і 2 – 8,2%) і важкого ступеня асфіксії новонародженя (1 – 14,9% і 2 – 5,8%). Загалом, плодова летальність в групі 1 становила 4 випадки з 44 передчасних та термінових пологів (90,6‰), а в 2 – 2 з 46 (43,5‰) – зменшення у 2,1 рази.

При оцінці захворюваності піля народження слід вказати на значну частоту у групі 2 енцефалопатії (1 – 28,2% і 2 – 11,3%); інфекційних ускладнень (1 – 15,7% і 2 – 5,8%) і патології легень (1 – 12,4% і 2 – 5,8%).

За даними сучасної літератури [54, 203], оцінка функціонального стану фетоплацентарного комплексу дозволить пояснити причини високого рівень ПД і перинатальної патології.

Згідно даних літератури [14, 38] ми використовували найбільш інформативні додаткові параметри.

При оцінці особливостей кровотоку в МА треба звернути увагу на підвищення ПІ в обох групах відносно контрольної ($p<0,05$), а інши показники були без змін ($p>0,05$). Порявняно із цім, у АП та СМА мало місце підвищення ІР у 1 групі ($p<0,05$), що корелює із значним рівнем перинатальної патології

Оцінка гормонального статусу свідчить про достовірне зниження вмісту Е (1 – $p<0,01$ і 2 – $p<0,05$); ПГ (1 – $p<0,01$ і 2 – $p<0,05$) і ХГ (1 – $p<0,01$ і 2 – $p<0,05$) при одночасному збільшенні концентрації К (1 – $p<0,05$ і 2 – $p>0,05$). Безумовно, використання удосконаленого алгоритму не дозволяє повністю нормалізувати гормональний статус у жінок після невдалих спроб ДРТ, у порівнянні в 2 групі ендокринологічні зміни мають менш виражений характер у ІІ триместрі вагітності.

Зміни гормонального статусу після 24 тижнів гестації відповідають рівню змін на попередньому етапі за винятком зменшення ПЛ (1 – $p<0,01$ і 2 – $p<0,05$).

Тобто, отримані результати пояснюють ефективність удосконаленого нами алгоритму лікувально-профілактичних заходів.

В подальшому, ми проаналізували основні зміни біоценозу піхви в динаміці ІІ і ІІІ триместрів вагітності, які підтвердили ефективність удосоконаленого нами алгоритму.

Таким чином, отримані нами дані свідчать про ефективність удосконаленого алгоритму лікувально-профілактичних заходів методики у жінок після невдалих спроб ДРТ дозволяє зменьшити рівень невиношування, недоношування та патології плода. Це дозволяє нам рекомендувати удосконалений алгоритм для впровадження широкого у практичну охорону здоров’я.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування та практичне вирішення наукового завдання щодо підвищення ефективності профілактики невиношування вагітності та перинатальних ускладнень у жінок із невдалими спробами ДРТ в анамнезі на підставі проведення клінічних, інструментальних, лабораторних та мікробіологічних досліджень, а також розробки удосконаленого алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів

1. Результати аналізу сучасної літератури свідчать, що рівень невиношування вагітності та патології плода у жінок із невдалими спробами ДРТ в анамнезі залишається високим, а ефективність існуючих діагностичних та лікувально-профілактичних заходів – недостатньою.

2. Частота мимовільного переривання вагітності залежить від кількості невдалих спроб ДРТ в анамнезі: 8,0% у жінок із 1-2 та 16,0% – при трьох та більше. При цьому частіше це має місце у 8 тижнів вагітності (66,7%) у порівнянні із 10-12 (33,3% відповідно).

3. При оцінці ендокринологічних показників встановлено наявність вже з першого триместру зниженого вмісту естрадіолу та прогестерону незалежно від кількості спроб ДРТ, рівень хоріонічного гонадотропіну зменшується тільки у жінок із трьома та більше спробами ДРТ в анамнезі.

4. Невиношування вагітності у I триместрі у жінок із невдалими спробами ДРТ відбувається на фоні виражених ехографічних змін (гіпоплазія амніону, дострокова облітерація екзацелома, прискорене зростання або ранній гідроамніон і гіпоплазія хоріона), частота яких залежить від кількості спроб ДРТ: на 10-20% вище у жінок із трьома та більше невдалими спробами в анамнезі.

5. Сумарна частота репродуктивних втрат у жінок із невдалими спробами ДРТ складає 31,1% (мимовільне переривання у I триместрі – 12,0%; недоношування у II триместрі – 9,1%; передчасні пологи у III триместрі – 10,0%). У жінок із 3 та більше невдалими спробами рівень репродуктивних втрат вище на 24,8% (43,5 та 18,7% відповідно).

6. Перинатальні втрати становили 86,9‰ у жінок із 1-2 невдалими спробами ДРТ та 95,2‰ – при трьохта більше. Провідними причинами є респіраторний дистрес-синдром на фоні інтраамніального інфікування та передчасне відшарування нормально-розташованої плаценти.

7. Провідними формами постнатальної захворюваності новонароджених від жінок із невдалими спробами ДРТ є постгіпоксична енцефалопатія (31,4% – при трьох та більше невдалих спроб та 28,6% – при одній-двох) і реалізація внутрішньоутробного інфікування (18,9 та 14,2% відповідно).

8. Використання удосконаленого нами алгоритму дозволило зменшити у жінок із невдалими спробами ДРТ частоту мимовільного переривання вагітності в I триместрі у 2 рази (з 16,0 до 8,0%); передчасних пологів в 4,5 разу (з 22,2 до 4,9%) та сумарних перинатальних втрат в 2,1 разу (з 90,6 до 43,5‰ відповідно).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для зменшення рівня невиношування вагітності та перинатальної патології у жінок із невдалими спробами ДРТ слід застосовувати впродовж 3-6 місяців до настання вагітності, а також у період гестації наступні заходи:

- направлена психологічна корекція із залученням репродуктивного та перинатального психолога;
- пробіотик (лактобацили та біфідобактерії) та комплексний препарат (аскорбінова кислота, вітамін Е, інулін та гіалуронова кіслота);
- до вагітності – екстракт прутняка звичайного, під час вагітності – вагінальні форми прогестерону в індівідуально підібраному дозуванні;
- препарат аргінін у загальноприйнятому дозуванні.

2. З метою своєчасної діагностики загрози переривання гестації з 5-6 тижнів необхідно додатково використовувати УЗ-маркер (гіпоплазія хоріона) та гормональні параметри (рівень естрадіолу, прогестерону та хоріонічного гонадотропіну).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абрамова СВ, Коробков ДМ. Современный взгляд на проблему вспомогательных репродуктивных технологий. Бюл. науки и практики. 2017;8:120–7.

2. Агеева МИ. Допплерометрические исследования в акушерской практике. М.: Изд. дом Видар-М, 2000. 112 с.

3. Айзятулова ЕМ. Види та частота ускладнень, що виникли внаслідок лікування безпліддя методами допоміжних репродуктивних технологій. Зб. наук. пр. Асоц. акушер-гінекологів України. 2016;1(37):5–8.

4. Айзятулова ЕМ. Завершення вагітності залежно від терміну гестації при штучній редукції та кількості редукованих ембріонів у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій [Електронний ресурс]. Медико-соціальні проблеми сім'ї. 2013;18(4):30–5.

5. Айрапетов ДЮ. Этиопатогенетические причины привычного выкидыша. Врач. 2012;1:30–3.

6. Александрова НВ, Баев ОР. Ранние этапы становления системы мать-плаценты-плод. Акушерство и гинекология. 2011;8:4–10.

7. Амирова АА, Назаренко ТА, Мишиева НГ. Факторы, влияющие на исходы ЭКО (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2016;1:34–7.

8. Амирова АФ. Особенности повторной попытки экстракорпорального оплодотворения у пациенток с предыдущей неудачей). Проблемы репродукции. 2016;5:56–7.

9. Антонян МІ, Щербіна ІМ, Грищенко МГ. Профілактика та корекція ускладнень вагітності після використання допоміжних репродуктивних технологій. Вісник наукових досліджень. 2012;4: 103–4.

10. Аржанова ОН, Пайкачева ЮМ, Капустин РВ, Рулева АВ, Ничипорук НГ. Причины акушерских осложнений у пациенток после вспомогательных репродуктивных технологий. Журнал акушерства и женских болезней. 2017;66(3):25–33. DOI: 10.17816/JOWD66325-33.

11. Арутюнян АВ. Современные подходы к диагностике, медикаментозной терапии и профилактике акушерских осложнений у женщин с тромбофилией. Журн. акушерских и женских болезней. 2010;LIX(4):90–8.

12. Асымбекова ГУ, Сарымсакова ТА, Меликова ФР. Особенности течения гестационного процесса и перинатальные исходы у женщин после применения вспомогательных репродуктивных технологий. Вестн. Кыргызского славянского ун-та. 2014;14(4):22–4.

13. Бабкина ТМ, Волик НК. Функциональная система "мать-плацента-плод": регрессионный анализ реципрокности на основе допплерографических показателей. Променева діагностика, променева терапія. 2015;3/4:84–8.

14. Бабкіна ТМ, Волік НК. Ехографічні методи дослідження в акушерстві та гінекологіі. Клінічна медицина. 2016; 2: 76-82.

15. Багирова ХФ, Гасымова ГХ, Тагиева ИА. Прегравидарная подготовка женщин с привычным невынашиванием на ранних сроках беременности. Укр. журн. клін. лаб. мед. 2012;7(3):105–6.

16. Базина МИ. Предгравидарная подготовка женщин при репродуктивных неудачах [автореферат]. Москва: Рос. ун-т дружбы народов. 2016. 52 с.

17. Баранов В.Н. Хронические воспалительные заболевания матки и придатков и их отдаленные последствия: особенности патогенеза, клинико-морфологическая характеристика, лечение и медицинская реабилитация [автореферат]. Челябинск: Южно-Уральский гос. мед. университет, 2002. 39 с.

18. Бебнева ТН, Дикке ГБ. Рецидивирующие нарушения биоценоза влагалища, ассоциированные с бактериальным вагинозом, у беременных женщин с ВПЧ-инфекцией. Акушерство и гинекология. 2018;9:55–60. DOI: 10.18565/aig.2018.9.55-60.

19. Белокриницкая ТЕ, Фролова НИ. Эпигенетические факторы и молекулярные маркеры риска ранних потерь беременности. Гинекология. 2019;03:9–16. DOI:10.26442/20795696.2019.4.190523.

20. Бенюк ВА, Щерба ЕА. Мікроекосистема піхви у жінок репродуктивного віку і методи її корекції. Здоровье женщины. 2017;8:44–50.

21. Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации. Под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. 3-е изд. М.: Медиабюро Статус Презенс, 2018. 179 с.

22. Бессмертная ВС. Морфологические и иммуногистохимические особенности эндометрия у женщин с первичным и вторичным бесплодием. Архив патологии. 2008;70(4):31–4.

23. Богуславская ДВ, Lebovic DI. Эндометриоз и бесплодие (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2011;2:69–74.

24. Бойчук АВ, Макарчук ОМ, Островська ОМ, Юнгер ВІ, Жукович СР. Особливості перебігу багатоплідної вагітності у жінок з непліддям, лікованим із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2012;1:165–7.

25. Бойчук ОГ. Вагітність після допоміжних репродуктивних технологій при захворюваннях гепатобіліарної системи: прогнозування, профілактика та лікування ускладнень [автореферат]. Київ: Нац. мед. акад. післядиплом. освіти імені П.Л. Шупика. 2016. 34 с.

26. Бычкова СВ, Данькова ИВ, Чистякова ГН, Якорнова ГВ, Боцьковская МА. Особенности иммунологической адаптации и перинатальные исходы у доношенных детей, родившихся после применения

вспомогательных репродуктивных технологий. Лечение и профилактика. 2018;8(1):62–8.

27. Вдовиченко СЮ, Інсарова КС. Особливості функціонального стану фетоплацентарного комплексу у жінок з безпліддям в анамнезі при використанні родинно-орієнтованих технологій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. 2017;28(2):130–4.

28. Вдовиченко ЮП, Бабкина ТМ, Волик НК, Марченко АН. Значение оценки импульсной допплерометрии сосудов маточно-фетоплацентарного комплекса при плацентарной дисфункции. Здоровье женщины. 2013;9:87–90.

29. Вдовиченко ЮП, Бабкина ТМ, Волик НК. Динамика допплерометрических показателей кровотока в маточных артериях при беременности в 11-14 и 19-22 нед в зависимости от ее исхода. Здоровье женщины. 2015;8:112–5.

30. Вдовиченко ЮП, Гопчук ЕН. Бактериальный вагиноз и неспецифические вагиниты – рациональная терапия. Здоровье женщины. 2013;1(77):149–53.

31. Венцківський БМ, Поладич ІВ. Патогенетичні механізми невиношування у жінок з багатоплідною вагітністю, зумовленою застосуванням допоміжних репродуктивних технологій. Здоровье женщины. 2016;6:173–6.

32. Веропотвелян ПН, Веропотвелян НП, Тарасова ЛА, Кроча ВН. Иммунологические и инфекционные аспекты невынашивания беременности. Жіночий лікар. 2009;4:16–9.

33. Веселовский ВВ, Задорожная ТД, Берестовой ОА. Случай успешного ремоделирования эндометрия трансдермальной формой натурального эстрадиола – Дивигелем. Здоровье женщины. 2014;17(1):78.

34. Вигівська ЛМ, Никонюк ТР, Бенюк СВ. Шляхи оптимізації тактики ведення вагітності та пологів у жінок після застосування

допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2017;2:45–50.

35. Вигівська ЛМ, Бенюк ВО. Профілактика перинатальних ускладнень після допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2015;2(36):30–3.

36. Вигівська ЛМ, Усевич ІА, Майданник ІВ, Олешко ВФ. Особливості психоемоційного стану та біопродукування стрес-асоційованих гормонів у вагітних після застосування допоміжних репродуктивних технологій. Здоровье женщины. 2018;6:118–21.

37. Вовк ІБ, Кондратюк ВК, Трохимович ОВ, Коваленко АІ. Загроза переривання вагітності в ранні терміни: сучасні погляди на етіологію, патогенез, діагностику та лікування. Здоровье женщины. 2012;5:50–6.

38. Волик НК, Бабкина ТМ. Методологические аспекты допплерометрической оценки маточно-плацентарной гемодинамики. Здоровье женщины. 2012;3:164.

39. Гилязутдинов ИА. Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве. Руководство для врачей. Москва: МЕДпресс-информ, 2006. 416 с.

40. Гладкова КА. Роль сенсибилизации к прогестерону в клинике привычного невынашивания беременности [автореферат]. М.: МБФ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, 2008. 41 с.

41. Гойда НГ, Вдовиченко ЮП, Моісеєнко РО. Світові, європейські та вітчизняні стратегії збереження репродуктивного здоров’я. Медичні перспективи. 2018;3:31–5.

42. Голяновський ОВ, Мехедко ВВ, Будченко МА. Сучасні підходи до ліування бактеріального вагінозу та змішаних неспецифічних вагінітів. Здоровье женщины. 2017;8:89–95.

43. Грищенко МГ, Лазуренко ВВ, Мерцалова ОВ, Весіч ТЛ, Антонян МІ. Профілактика ускладнень вагітності після застосування

допоміжних репродуктивних технологій. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2011;1:48–51.

44. Гуменецький ІЄ. Стан порожнини матки та ендометрія у жінок з невдалими спробами застосування допоміжних репродуктивних технологій. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2016;1:57–9.

45. Дубініна ВГ, Головатюк КП, Захаренко ІЛ, Пацкова АІ, Візір КМ. Фактори ризику невиношування вагітності при лікуванні безпліддя методами допоміжних репродуктивних технологій. Здоровье женщины. 2014;10:188–91.

46. Дубоссарская АМ. Маточные кровотечении в репродуктивном возрасте. Здоровье Украины. 2011;2:44–6.

47. Дубровина СО, Маклюк АМ, Линде ВА, Макарьян ИВ. Патогенетические аспекты невынашивания ранних сроков беременности. Медицинский вестн. 2017;2:63–8.

48. Дудіна ОО, Гойда НГ, Сазонова ІД, Дудник СВ. Характеристика репродуктивного здоров’я і репродуктивного потенціалу населення України. Щорічна доповідь про стан здоров’я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров’я України / МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України». 2018:82–106.

49. Дудіна ОО, Моісеєнко РО, Дудник СВ, Габорець ЮЮ. Ситуаційний аналіз стану здоров’я дітей. Щорічна доповідь про стан здоров’я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров’я України / МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України». 2018:39–63.

50. Думанська ВП. Внесок новітніх репродуктивних технологій у народжуваність в Україні. Демографія та соц. економіка. 2018;2:82–93.

51. Елгина СИ, Ушакова ГА, Рудаева ЕВ, Никулина ЕН. Основные показатели состояния здоровья доношенных новорож-

денных, рожденных с применением вспомогательных репродуктивных технологий. Фундаментальная и клиническая медицина. 2017;2(3):13–20.

52. Елгина СИ, Ушакова ГА, Рудаева ЕВ, Никулина ЕН. Основные показатели состояния здоровья доношенных новорожденных, рожденных с применением вспомогательных репродуктивных технологий. Фундаментальная и клиническая медицина. 2017;2(3):13–20.

53. Ещенко ОИ. Морфологические и иммуногистохимические особенности в плацентарном барьере. Патологія. 2012;1:24–8.

54. Жабченко ІА, Сюдмак ОР, Коваленко ТМ. Ожиріння у жінки як причина репродуктивних проблем. Здоровье женщины. 2017;10:34–8.

55. Жабченко ІА, Сюдмак ОР. Особливості перебігу вагітності та пологів у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій на тлі ожиріння. Здоровье женщины. 2018;6:122–6.

56. Живецька-Денисова АА, Воробйова ІІ, Ткаченко ВБ, Рудакова НВ. Невиношування вагітності: сучасні підходи до діагностики, профілактики та лікування. Перинатология и педиатрия. 2017;2(70):1–8.

57. Жук СИ, Атаманчук ИН. Коррекция проявлений гиперкоагуляции у женщин с привычным ранним невынашиванием беременности. Охрана материнства и детства. 2017;1(29):58–60.

58. Жук СІ, Воробей-Вихівська ВМ, Атаманчук ІМ. Корекція проявів гіперкоагуляції у жінок з повторними невдачами використання допоміжних репродуктивних технологій. Здоровье женщины. 2015;6:172–4.

59. Жук СІ, Воробей-Вихівська ВМ. Динаміка показників системи гемостазу як прогностичний критерій наслідків програм допоміжних репродуктивних технологій. Здоровье женщины. 2016;5:165–70.

60. Задорожная ТД, Подольский ВВ, Ещенко ОИ, Арчакова ТН, Килихевич СМ, Парницкая ОИ. Морфологические и иммунногистохимические особенности онкомаркеров в плацентарном барьере. Патологія. 2012;1:38–41.

61. Зароченцева НВ, Серова ОФ, Торшина ЗВ, Меньшикова НС, Кешьян ЛВ, Малиновская ВВ. Особенности местного иммунитета у беременных с папилломавирусной инфекцией. Рос. вестник акушера-гинеколога 2012;4:8–12.

62. Зотова НВ, Казьмина НВ, Маркова ЕВ, Полстяная ГН, Махалова НА, Новосельцева АВ. Диагностика генетических факторов невынашивания беременности. Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина 2017;3:12–5.

63. Камінський ВВ, Борис ОМ, Суменко ВВ, Гак ІО. Лікування неспецифічного вагініту в жінок у II-III триместрі вагітності. Здоровье женщины. 2014;7(93):87–94.

64. Камінський ВВ, Шипко ІМ. Профілактика акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних на тлі генітального герпесу та цитомегаловірусної інфекції після використання допоміжних репродуктивних технологій. Здоровье женщины. 2013;1:72–5.

65. Карахалис ЛЮ, Могилина МВ. Оптимизация прегравидарной подготовки пациенток с ожирением после несостоявшейся беременности. Кубанский научн. мед. вестн. 2014;4(146):55–9.

66. Киселева МА. Здоровье детей, рожденных доношенными в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий. Курский научно-практ. вестн. «Человек и его здоровье». 2016;1:32–6.

67. Колесникова ИК. Состояние иммунитета на системном уровне и в эндометрии у женщин с невынашиванием беременности ранних сроков инфекционного и гормонального генеза [диссертация]. Иваново: Ивановская гос. мед. академия, 2004. С 151 с.

68. Коритко ОО. Вплив надмірної маси тіла та ожиріння на фертильність і виношування вагітності. Міжнар ендокринол журн. 2016;7:22–6.

69. Кох ЛИ, Сатышева ИВ. Истмико-цервикальная недостаточность при различных факторах риска. Сибирское медицинское обозрение. 2008;50(2):45–8.

70. Коцабин НВ, Макарчук ОМ. Особливості гормональних взаємовідносин у жінок різних вікових груп з невдалими спробами допоміжних репродуктивних технологій в анамнезі. Здоровье женщины. 2015;5:150–3.

71. Кривопустов ОС. Звичний аборт: дискусійні питання етіології та патогенезу. Запорожский медицинский журнал. 2016;1(94):85–90. DOI: 10.14739/2310-1210.2016.1.64167

72. Криштафор АА. Статистический анализ динамически изменяющихся биомедицинских показателей. Вісник проблем біології і медицини. 2015;1(3):267–71.

73. Кулаков ВИ. Спорные и нерешенные вопросы всопомогательной репродукции у гинекологических больных. Акушерство и гинекология. 2006;Приложение:4–8.

74. Курносенко ИВ, Долгушина ВФ, Сандакова ЕА. Инфекционная патология репродуктивного тракта у беременных женщин. Human Sport Medicine. 2017;7(1):46–56.

75. Левкович МА. Современные представления о роли цитокинов в генезе физиологического и патологического течения беременности. Вестник акушера-гинеколога. 2018;3:37–40.

76. Левкович МА, Линде ВА, Андреева ВО. Иммуно-гормональные взаимодействия в генезе невынашивания беременности ранних сроков. Акушерство и гинекология. 2012;8 (1):10–5.

77. Лещова ОД. Імунологічні аспекти неефективності допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. Київ, 2017;28(ч. 3):142–8.

78. Лещова ОД. Роль порушень гомеостазу в генезі невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. Київ, 2018;31(ч. 1):187–94.

79. Лещова ОД. Роль клініко-лабораторних та морфологічних змін у генезі невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. Київ, 2018;31(ч. 3):136–43.

80. Лещова ОД. Порівняльний кореляційний аналіз невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. Київ, 2019;35:147–54.

81. Лещова ОД. Клініко-патогенетичні аспекти невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів наук.-практ. семінару. 2018:31(ч. 1):204.

82. Литвин НВ, Геник НІ. Оцінка причин ранніх втрат вагітності у жінок із безпліддям, включених у програму допоміжних репродуктивних технологій. Акт. питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2017;1:84–9.

83. Макаров ИО, Шешукова НА, Овсянникова ТВ. Особенности прегравидарной подготовки у женщин с инфекционным генезом невынашивания беременности. Акушерство, гинекология и репродукция. 2017. 5(1):5–8.

84. Макарчук ОМ, Яцишин НГ. Оптимізація гормональної підтримки в разі невиношування вагітності в ранні терміни гестації. Здоровье женщины. 2009;3:90–2.

85. Макацария АД, Панфилова ОЮ. К вопросу о ДВС-синдроме в акушерстве: новое о старом. Практ медицина. 2016;43:25–37.

86. Мальгина ГБ, Фассахова АФ, Третьякова ТБ, Брусницына ВЮ, Рукосуев НЕ. Сверхранние преждевременные роды и истмико-цервикальная недостаточность при беременности, наступившей в результате вспомогательных репродуктивных технологий. Акушерство и гинекология. 2018;5:44–9.

87. Мандрикова АС. Морфологічні особливості стану фетоплацентарного комплексу у жінок з ранніми передчасними пологами після застосування допоміжних репродуктивних технологій. Здоровье женщины. 2016;8:79–81.

88. Мандрикова АС. Оптимізація тактики ведення вагітності та ранніх передчасних пологів у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій. Здоровье женщины. 2018;5:104–7.

89. Мандрикова АС. Фактори ризику ранніх передчасних пологів у жінок з одноплідною вагітністю після застосування допоміжних репродуктивних технологій. Здоровье женщины. 2018;3:128–31.

90. Манухин ИБ, Семенцова НА, Митрофанова ЮЮ, Лившиц ЛЮ. Хронический эндометрит и невынашивание беременности. Медицинский совет. 2018;7:46–9.

91. Маринкин ИО, Илизарова НА, Кулешов ВМ, Непомнящих ГИ. Клинико-патоморфологические аспекты привычного невынашивания беременности. Сибирское медицинское обозрение. 2010;4:57–61.

92. Марышев ВП. Влияние потребления алкоголя и табакокурения беременными женщинами на преи постнатальное развитие ребенка. Детская медицина Северо-Запада. 2012;3(1):22–5.

93. Масло ДМ. Оптимізація тактики ведення вагітності та пологів у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій. Здоровье женщины. 2016;5:160–4.

94. Медведев БИ, Воропаева ЕЕ, Казачков ЕЛ, Казачкова ЭА. Экстрагенитальные заболевания и социальный статус женщин при

самопроизвольном аборте. Акушерство и гинекология. 2012;4/2:97–102.

95. Мельник ЛА, Иова АС, Щугарева ЛМ. Состояние здоровья детей, рожденных при помощи вспомогательных репродуктивных технологий. Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского. 2017;96(1):110–6.

96. Менжинская ИВ, Гладкова КА, Сидельникова ВМ, Сухих ГТ. Антипрогестероновые анатитела в клинике привычного невынашивания беременности. Иммунология. 2008;1:34–7.

97. Милованов АП, Серова ОФ. Причины и дифференцированное лечение раннего невынашивания беременности: Руководство для врачей. М.: МДВ, 2011. 214 с.

98. Минцер ОП. Статистические методы исследования при выполнении диссертационных работ. Практическая медицина. 2016; 3: 78–85.

99. Михеева ЕМ, Пенкина НИ. Течение неонатального периода у детей, родившихся с использованием вспомогательных репродуктивных технологий. Практическая медицина. 2019;17(5):180–4.

100. Могеладзе НО, Щуров ВА. Влияние изменения качества жизни населения на показатели невынашивания беременности и развития плода. Современные наукоемкие технологии. 2019;9:110–2.

101. Нагорна ВФ, Грищенко НФ, Москаленко ТЯ. Особливості діагностики та лікування бактеріального вагінозу у вагітних. Актуальні питання ПАГ. 2016;2:84–6.

102. Назаренко ГИ, Кишкун АА. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. М.: Медицина, 2016. 540 с.

103. Ночвіна ОА. Роль мікробіоценозу піхви в генезі невиношування вагітності. Репродуктивна ендокринологія. 2019;1(45):22–7.

104. Овсянникова ТВ. Эндокринное бесплодие у женщин при гиперпролактинемии. Репродуктивное здоровье женщины. 2007;1(30):45–8.

105. Онищук ОД. Підготовка жінок з безпліддям до запліднення in vitro після невдалих попередніх спроб [автореферат]. Нац. мед. акад. післядипломн. освіти ім. П.Л. Шупика. 2016. 26 с.

106. Парагульгова ФМ, Соснова ЕА. Генетические полиморфизмы факторов, влияющих на фертильность, и их роль в привычной потере беременности. Проблемы женского здоровья. 2011;6(30:60–4.

107. Пестрикова ТЮ, Юрасова ЕА, Котельникова АВ, Князева ТП. Современные подходы к верификации диагноза бактериального вагиноза и тактике ведения. Доктор.Ру. 2018;6(150):30–3. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-150-6-30-33.

108. Петри А, Сэбин К. Наглядная медицинская статистика: [учеб. пособие для вузов] : пер. с англ. 2-е изд, перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 165 с.

109. Петров ЮА. Гистероскопическая характеристика эндометрия женщин с ранними репродуктивными потерями. Вестник РУДН, серия Медицина. 2011;5:243–7.

110. Пирогова ВІ, Вереснюк НС, Щурук НВ. Інноваційні підходи до комплексного лікування бактеріального вагінозу з використанням пробіотичних тампонів. Здоровье женщины. 2012;8(74):51–4.

111. Пирогова ВІ. Перинатальні інфекції як причина плацентарної дисфункції. Жіночий лікар. 2009;3(23):36–9.

112. Пицхелаури ЕГ, Стрижаков АН, Тимохина ЕВ, Белоусова ВС, Богомазова ИМ, Гарина АО. Здоровье детей после вспомогательных репродуктивных технологий: вероятные риски и возможные осложнения. Акушерство, гинекология и репродукция. 2018;12(3):56–63.

113. Плужникова ТА, Самарская ИВ. Особенности предгравитационной подготовки и ведения беременности у женщин с невынашиванием в анамнезе и выявленным хроническим эндометритом. Бюл. Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии имени В. А. Алмазова. 2010;6:56.

114. Подгорная АВ, Шахмутходжаев АШ. Бактериальное и антимикробное звенья неспецифического иммунитета влагалища при рецидивирующем бактериальном вагинозе у беременных женщин. Акушерство и гинекология. 2016;12:66–8.

115. Потапов ВА, Давыдова ЮВ. Контролируемые риски и стратегия профилактики преждевременной потери беременности. Здоровье женщины. 2014;7:20–3.

116. Потапов ВА. Локальная терапия – современный тренд в лечении вагинальных инфекций. Репродуктивна ендокринологія. 2016;5(31):68–72.

117. Прилепская ВН, Летуновская АБ, Донников АЕ. Микробиоценоз влагалища и полиморфизм генов цитокинов как маркер здоровья женщины (обзор литературы). Гинекология. 2015;2:4–13.

118. Пустотина ОА. Бактериальный вагиноз: патогенез, диагностика, лечение и профилактика. Акушерство и гинекология. 2018;3:150–6.

119. Радзинский ВЕ, Запертова ЕЮ. Прогестеронобусловленные изменения провоспалительных цитокинов при привычном невынашивании беременности. Журнал акушерства и женских болезней. 2014;4:59–61.

120. Радзинский ВЕ, Кипяткова НГ, Мухтарова АВ. Биоценозы гениталий при угрожающем невынашивании и преждевременных родах. Вестник РУДН. Медицина. 2009;6:364–74.

121. Радзинский ВЕ, Пустотина ОА. Планирование семьи в XXI веке. СПб, 2015. 311 с.

122. Романенко ТГ, Ігнатюк ТМ. Особливості імунного гомеостазу у вагітних групи високого інфекційного ризику. Здоровье женщины. 2013;1(77):135–8.

123. Сеидова ЛА, Яворовская КА. Паракринные регуляторы имплантации (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2010;3:21–5.

124. Семеняк АВ, Андрієць ОА, Приймак СГ. Стан мікрофлори піхви та цервікального каналу в жінок із невиношуванням вагітності. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2012;1:56–8.

125. Серебренникова КГ, Бессмертная ВС, Самойлов МВ, Шульчина ИВ, Хмелевская ВФ. Современные подходы в оценке состояния эндометрия при подготовке к экстракорпоральному оплодотворению и переносу эмбрионов (ЭКО и ПЭ). Материалы 2-го научного форума «Мать и дитя». Сочи, 2008:209.

126. Серов ВН, Прилепская ВН, Овсянникова ТВ. Гинекологическая эндокринология. М,: МЕДпресс-информ, 2017. 504 с.

127. Сидельникова ВМ. Инфекция как фактор риска невынашивания беременности. Гинекология. 200810(5):28–30.

128. Сіліна НК, Коваль ГМ, Сіліна ТМ, Бережной ВВ, Нестерова ЮМ. Мікробіологічні аспекти дисбіозу при безплідності і невиношуванні вагітності та їхня корекція. Здоровье женщины. 2017;10(126):50–2.

129. Скворцова МЮ, Подзолкова НМ. Профилактика репродуктивных потерь и осложнений гестации у пациенток с невынашиванием беременности. Гинекология. 2010;1:46–9.

130. Сметник АА. Эстрогеновые рецепторы и их функции (обзор литературы)). Проблемы репродукции. 2011;3:11–5.

131. Соболева МК, Киншт ДА, Айзикович ИВ. Антенатальный и ранний неонатальный периоды у детей, зачатых в рамках вспомогательных репродуктивных технологий. Вестн. Новосибирского гос. ун-та. Биология, клин. медицина. 2014;12(3):93–9.

132. Соловьева АВ, Гаче В. Нарушения биоценоза влагалища у женщин репродуктивного возраста. Акушерство и гинекология. 2017;4:126–31.

133. Стасова ЮВ, Терещенко ВА. Показатели здоровья недоношенных детей, рожденных с помощью вспомогательных репродук-

тивных технологий. Бюл. мед. интернет-конференций. 2015;5(5):367–70.

134. Стоєва ТВ, Синенко ВВ, Бондаренко ТО. Стан здоров'я та розвиток дітей, народжених внаслідок допоміжних репродуктивних технологій. Лікар. справа. 2015;1/2:174–5.

135. Стрелко ГВ. Особливості перебігу вагітності та перинатальні результати у жінок зі зниженою відповіддю на стимуляцію у програмах допоміжних репродуктивних технологій. Здоровье женщины. 2018;10:96–100.

136. Стрижаков АН, Игнатко ИВ, Тимохина ЕВ, Карданова МА. Критическое состояние плода: диагностические критерии, акушерская тактика, перинатальные исходы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 166 с.

137. Студеникин МЯ. Перинатальная патология. М: Медицина. 2014. 327 с.

138. Татарова НА, Пустынная ЕА, Миличенко ИВ. Оптимизация ведения пациенток с инфекционно-воспалительными и диспластическими заболеваниями шейки матки перед протоколами вспомогательных репродуктивных технологий. Эффективная фармакотерапия. 2015;25:14–23.

139. Татарчук ТФ, Косей НВ, Тутченко ТН. Лечение стресс-индуцированной недостаточности лютеиновой фазы. Здоровье женщины. 2016;3(109):18–23.

140. Товстановская ВА, Алаторских АЕ, Фаранак Парсай. Преимущества применения персонализированной терапии в лечении бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста Здоровье женщины. 2016;2(108):131–6.

141. Тютюнник ВЛ, Кан НЕ, Карапетян ТЭ. Роль оппортунистических вагинальных инфекций и факторов врожденного иммунитета у беременных в реализации внутриутробной инфекции. Проблемы репродукции. 2013;4:95–8.

142. Феськов ВО, Тучкіна ІО, Лазуренко ВВ. Перебіг та закінчення вагітності у жінок із ендометріозом яєчників після застосування допоміжних репродуктивних технологій. Міжнародний медичний журнал. 2018;24(1):47–51.

143. Фоминых ЕА, Хасанов АА. Оценка значимости кампилобактерной инфекции и способы ее диагностики у женщин с привычным невынашиванием беременности. Общественное здоровье и здравоохранение. 2017;3:33–36.

144. Хміль СВ, Хміль МС. Досягнення та перспективи розвитку сучасних методів допоміжних репродуктивних технологій в лікуванні безпліддя. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2015;4:3–7.

145. Хрянин АА, Решетников ОВ. Бактериальный вагиноз. Новая парадигма. Акушерство и гинекология. 2016;4:133–9.

146. Цатурова К.А. Аллогенность супружеских пар по антигенам гистосовместимости в патогенезе длительного бесплодия [автореферат]. Рос. ун-т дружбы народов. 2010. 19 с.

147. Чайка ВК, Демина ТН, Алипова НФ. Роль аутоиммунного тиреоидита в генезе невынашивания беременности. Неонатология, хирургия и перинатальная медицина 2011;2:91–4.

148. Чепелевська ЛА, Рудницький ОП. Аналіз демографічної ситуації в Україні. Щорічна доповідь про стан здоров’я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров’я України / МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України». 2018:10–31.

149. Чистякова ДС. Гормональная недостаточность яичников и привычное невынашивание беременности. Журнал акушерства и женских болезней 2018;2:100–4.

150. Шалина РИ, Михалева МВ, Кирюшенков АП. Шаманова МБ, Гаврилина ЕН. Дифференциальный подход к прегравидарной

подготовке у пациенток привычным невынашиванием беременности в анамнезе. Рос. вестник акушера-гинеколога. 2015;5:36–40.

151. Шевченко АО, Любомирська КС, Кирилюк ОД. Невиношування вагітності: акцент на чинники ризику, патогенез та прогнозування. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2016 вересень/грудень;10(2–3):58–63.

152. Щурук НВ, Пирогова ВІ. Обґрунтування лікувальної тактики на преконцепційному етапі у пацієнток з патологічними вагінальними виділеннями та обтяженим невиношуванням анамнезом. Здоровье женщины. 2016;6:52–6.

153. Щурук НВ, Пирогова ВІ. Обґрунтування лікувальної тактики на преконцепційному етапі у пацієнток з патологічними вагінальними виділеннями та обтяженим невиношуванням анамнезом. Здоровье женщины. 2016;6(112):52–6.

154. Щурук НВ. Маркери інфікування та корекція порушень біоценозу піхви при лікуванні загрози невиношування вагітності [дисертація]. Львів: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 2020. 164 с.

155. Який підхід до лікування безпліддя, що не має пояснень, є найкращим? (огляд літератури). Слово о здоровье. 2017;2:25–6.

156. Alecsandru D, García-Velasco JA. Immunology and human reproduction. Curr Opin Obstet Gynecol 2015; 27 (3): 231–4.

157. Allen VM, Wilson RD, Cheung A; Genetics Committee; Reproductive Endocrinology and Infertility Committee. Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology. J Obstet Gynaecol Can. 2006 Mar;28(3):220–33. DOI: 10.1016/S1701-2163(16)32112-0.

158. Beaman KD, Ntrivalas E, Mallers TM, Jaiswal MK, Kwak-Kim J, Gilman-Sachs A. Immune etiology of recurrent pregnancy loss and its diagnosis. Am J Reprod Immunol. 2012;67(4):319–25.

159. Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, Milan SJ. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jan 31;1: CD000262. DOI: 10.1002/14651858.CD000262.pub4.

160. Broussin B. The clinical value of ultrasound for endometrial receptivity assessment in Assisted Reproductive Techniques (ART). Gynecol Obstet Fertil. 2007;35(6):570–5.

161. Budani MC, Fensore S, Di Marzio M, Tiboni GM. Cigarette smoking impairs clinical outcomes of assisted reproductive technologies: A meta-analysis of the literature. Reprod Toxicol. 2018 Sep;80:49–59. DOI: 10.1016/j.reprotox.2018.06.001.

162. Cameron NJ, Bhattacharya S, Bhattacharya S, McLernon DJ. Cumulative live birth rates following miscarriage in an initial complete cycle of IVF: a retrospective cohort study of 112 549 women. Hum Reprod. 2017 Nov 1;32(11):2287–97. DOI: 10.1093/humrep/dex293.

163. Catallozzi M. Attitudes towards Microbicide Use for Bacterial Vaginosis in Pregnancy. Sex Health. 2014;11(4):305–12.

164. Cheung CWC, Saravelos SH, Chan TYA, Sahota DS, Wang CC, Chung PW, Li TC. A prospective observational study on the stress levels at the time of embryo transfer and pregnancy testing following in vitro fertilisation treatment: a comparison between women with different treatment outcomes. BJOG. 2019 Jan;126(2):271–9. DOI: 10.1111/1471-0528.15434.

165. Chin TH, Hsu YC, Soong YK, Lee CL, Wang HS, Huang HY, Wu HM, et al. Obstetric and perinatal outcomes of pregnancy in patients with repeated implantation failure. Taiwan J Obstet Gynecol. 2019 Jul;58(4):487–91. DOI: 10.1016/j.tjog.2019.05.010.

166. Choux C, Carmignac V, Bruno C, Sagot P, Vaiman D, Fauque P. The placenta: phenotypic and epigenetic modifications induced by Assisted Reproductive Technologies throughout pregnancy. Clin Epigenetics. 2015 Aug 21;7:87. DOI: 10.1186/s13148-015-0120-2.

167. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Pinto V, Marinaccio M, Indraccolo U et al. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. Reprod Sci. 2014 May; 21(5): 640–47.

168. Cocksedge KA, Li TC, Saravelos SH, Metwally M. A reappraisal of the role of polycystic ovary syndrome in recurrent miscarriage. Reprod Biomed Online. 2018;17(1):151–60.

169. Coulam CB, Krysa LW, Sten J. Intravenous immunoglobulin for treatment of recurrent pregnancy loss. Am J Reprod Immunol. 2015;34:333–7.

170. Cox MA, Kahan SM, Zajac AJ. Anti-viral CD8 T-cells and the cytokines that they love. Virology. 2013;435(1):157–69.

171. Crawford S, Boulet SL, Kawwass JF, Jamieson DJ, Kissin DM. Cryopreserved oocyte versus fresh oocyte assisted reproductive technology cycles, United States, 2013. Fertil Steril. 2017 Jan;107(1):110–8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.002.

172. Cruz M, Alecsandru D, Garcia-Velasco JA, Requena A. Use of granulocyte colony-stimulating factor in ART treatment does not increase the risk of adverse perinatal outcomes [Electronic resource]. Reprod Biomed Online. 2019 Dec;39(6):976–80. DOI: 10.1016/j.rbmo.2019.09.008.

173. Desjardins MK, Stephenson MD. «Information-rich» reproductive outcomes in carriers of a structural chromosome rearrangement ascertained on the basis of recur- rent pregnancy loss. Fertil Steril. 2012;97(4):894–903.

174. Dondorp Wde Wert G. Innovative reproductive technologies: risks and responsibilities.Hum. Reprod. 2011;26(7):1604-160.

175. Du B, Takahashi K, Ishida GM, et al. Usefulness of intraovarian artery pulsatility and resistance indices measurement on the day of follicle

aspiration for the assessment of oocyte quality. Fertil Steril. 2006.;85(2):366–70.

176. Ebert S, Podlech J, Gillert-Marien D, Gergely KM, Büttner JK, Fink A, Freitag K, Thomas D, Reddehase MJ, Holtappels R. Parameters determining the efficacy of adoptive CD8 T-cell therapy of cytomegalovirus infection. Med Microbiol Immunol. 2012;201(4):527–39.

177. Elter K, Oral E. Surgical treatment before assisted reproductive technologies. Semin Reprod Med. 2014 Jul;32(4):253–61. DOI: 10.1055/s-0034-1375177.

178. Ernest JM, Marshburn PB, Kutteh WH. Obstetric anti-phospholipid syndrome: an update on pathophysiology and management. Semin Reprod Med. 2011;29(6):522–39.

179. Fang R, Yang WM, Zhao X, Xiong F, Guo CQ, Xiao JP, Chen L, et al. Chromosome screening using culture medium of embryos fertilised in vitro: a pilot clinical study. J Transl Med. 2019 Mar 8;17(1):73. DOI: 10.1186/s12967-019-1827-1.

180. Farland LV, Davidson S, Sasamoto N, Horne AW, Missmer SA. Adverse pregnancy outcomes in endometriosis – myths and realities. Curr Obstet Gynecol Rep [Electronic resource]. 2020 Jan. DOI: 10.1007/s13669-020-00281-1.

181. Farr SL, Schieve LA, Jamieson DJ. Pregnancy loss among pregnancies conceived through assisted reproductive technology, United States, 1999–2002. Am J Epidemiol. 2017 Jun 15;165(12):1380–8. DOI: 10.1093/aje/kwm035.

182. Ford HB, Schust DJ. Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis ang therapy. Rev Obstet Gynecol. 2019;2(2):76–83.

183. Fornara C, Lilleri D, Revello MG, Furione M, Zavattoni M, Lenta E, Gerna G. Kinetics of effector functions and phenotype of virus-specific and γδ T-lymphocytes in primary human cytomegalovirus infection during pregnancy. J Clin Immunol. 2017;31(6):1054–64.

184. Garcia-Grau I, Perez-Villaroya D, Bau D, Gonzalez-Monfort M, Vilella F, Moreno I, Simon C. Taxonomical and functional assessment of the endometrial microbiota in a context of recurrent reproductive failure: a case report. Pathogens. 2019 Oct;8(4):E205. DOI: 10.3390/pathogens8040205.

185. Gazvani M.R, Bates M, Vince G, et al. Follicular fluid concentrations of IL-12 and IL-8 in IVF cycles. Fertil Steril. 2000:74:953–8.

186. Giakoumelou S, Wheelhouse N, Cuschieri K, Entrican G, Howie SEM, Horne AW. The role of infection in miscarriage. Human Reproduction Update. 2016; 22(1):116–33. DOI:10.1093/humupd/dmv041.

187. Goldman RH, Farland LV, Thomas AM, Zera CA, Ginsburg ES. The combined impact of maternal age and body mass index on cumulative live birth following in vitro fertilization. Am J Obstet Gynecol. 2019 Dec;221(6):617.e1-13. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.05.043.

188. Guerra-Shinohara EM, Bertinato JF, Tosin Bueno C, Cordeiro da Silva K, Burlacchini de Carvalho MH, Pulcineli Vieira Francisco R, Zugaib M, Cerda A, Morelli VM. Polymorphisms in antithrombin and in tissue factor pathway inhibitor genes are associated with recurrent pregnancy loss. Thromb Haemost. 2012;108(4):693–700.

189. Gülmezoglu M, Souza JP, Khanna J. The WHO Reproductive Health Library: a Cochrane window on sexual and reproductive health [Electronic resource]. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013;10. Art. No ED000070.

190. Gutaj P, Zawiejska A, Wender-Ożegowska E, Brązert J. Maternal factors predictive of first-trimester pregnancy loss in women with pregestational diabetes. Pol Arch Med Wewn. 2013;123(1–2):21–8.

191. Hansen M, Bower C. The impact of assisted reproductive technologies on intra-uterine growth and birth defects in singletons. Semin Fetal Neonatal Med. 2014 Aug;19(4):228–33. DOI: 10.1016/j.siny.2014.03.002.

192. Hediger ML, Bell EM, Druschel CM, Buck Louis GM. Assisted reproductive technologies and children's neurodevelopmental outcomes. Fertil Steril. 2013 Feb;99(2):311–7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.12.013.

193. Hill MJ. Assisted Reproductive Technologies and the Developmental Origins of Human Health and Disease. Semin Reprod Med. 2018 May;36(3–4):175–6. DOI: 10.1055/s-0039-1683393.

194. Hipp H, Crawford S, Kawwass JF, Chang J, Kissin DM, Jamieson DJ. First trimester pregnancy loss after fresh and frozen in vitro fertilization cycles. Fertil Steril. 2016 Mar;105(3):722–8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.11.012.

195. Horiuchi I, Wakimoto Y, Kuwata T, Sawai H, Shibahara H, Takagi K. Cytogenetic Analysis of Spontaneous Miscarriages Using Long-Term Culturing of Chorionic Villi. J Fetal Med. 2019 Mar;6(1):1–6. DOI: 10.1007/s40556-018-0190-2.

196. Hu LM, Du JB, Lv H, Zhao J, Chen MX, Wang YF, Wu F, et al. Influencing factors of pregnancy loss and survival probability of clinical pregnancies conceived through assisted reproductive technology. Reprod Biol Endocrinol. 2018 Aug 7;16(1):74. DOI: 10.1186/s12958-018-0390-6.

197. Hussain M, El-Hakim S, Cahill D.J. Progesterone supplementation in women with otherwise unexplained recurrent miscarriages. J Hum Reprod Sci. 2012;5(3):248–51.

198. Jones RL, Hannan NJ, Kaituu TJ, Zhang J, Salamonsen LA. Identification of chemokines important for leukocyte recruitment to the human endometrium at the times of embryo implantation and menstruation. J Clin Endocrin Metab. 2004;89:6155–67.

199. Kaur R, Gupta K. Endocrine dysfunction and recurrent spontaneous abortion: An overview. Int J Appl Basic Med Res. 2016;6(2):79–83. DOI: 10.4103/2229-516X.179024.

200. Kawwass JF, Crawford S, Kissin DM, Session DR, Boulet S, Jamieson DJ. Tubal factor infertility and perinatal risk after assisted

reproductive technology. Obstet Gynecol. 2013 Jun;121(6):1263–71. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31829006d9.

201. Kawwass JF, Kulkarni AD, Hipp HS, Crawford S, Kissin DM, Jamieson DJ. Extremities of body mass index and their association with pregnancy outcomes in women undergoing in vitro fertilization in the United States. Fertil Steril. 2016 Dec;106(7):1742–50. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.08.028.

202. Kim KH, Choi BK, Kim JD, Kim YH, Lee SK, Suh JH, Lee SC, Kang SW, Kwon BS. 4-1BB signaling breaks the tolerance of maternal CD8+ T-cells that are reactive with alloantigens. PLoS One. 2012;7(9): e45481.

203. Kitaya K, Matsubayashi H, Yamaguchi K, Nishiyama R, Takaya Y, Ishikawa T, Yasuo T, Yamada H. Chronic endometritis: potential cause of infertility and obstetric and neonatal complications. Am J Reprod Immunol. 2016;75(1):13–22. DOI: 10.1111/aji.12438.

204. Kovachev S, Dobrevski-Vacheva R. Probiotic monotherapy of bacterial vaginosis: open randomized trial. Akush Ginekol (Sofiia). 2013;52(Suppl. 1):36–42.

205. Kupka MS, Dorn C, Montag M, Felberbaum RE, van der Ven H, Kulczycki A, Friese K. Previous miscarriages influence IVF and intracytoplasmatic sperm injection pregnancy outcome. Reprod Biomed Online. 2004 Mar;8(3):349–57. DOI: 10.1016/s1472-6483(10)60916-9.

206. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. IARC. 2014;6(6):122–67.

207. Kwak JY, Beer AE, Kim SH, Mantouvalos H.. Immunopathology of the implantation site utilizing monoclonal antibodies to natural killer cells in women with recurrent pregnancy losses. Am J Reprod Immunol. 2009;41(1):91–8.

208. Lash G. Reproductive immunology: Time to look forward. J Reprod Immunol. 2017;119:61–5.

209. Leonardi M, Papaleo E, Reschini M, Pagliardini L, Benaglia L, Candotti G, Viganó P, et al. Risk of miscarriage in women with endometriosis: insights from in vitro fertilization cycles. Fertil Steril. 2016 Aug;106(2):386–92. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.03.047.

210. Lepoutre T, Debiève F, Gruson D, Daumerie C. Reduction of miscarriages through universal screening and treatment of thyroid autoimmune diseases. Gynecol Obstet Invest. 2012;74(4):265–73.

211. Lessey BA. Endometrial receptivity and the window of implantation. Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2000;14(5):775–788.

212. Leyland N, Casper R, Labrge P, et al. Endometriosis: diagnosis and management endometriosis. J Obstet Gynaec (Canada). 2016;244:1–32.

213. Li G, Jin HX, Niu WB, Xu JW, Guo YH, Su YC, Sun YP. Effect of assisted reproductive technology on the molecular karyotype of missed abortion tissues. Biosci Rep. 2018 Oct;38(5):BSR20180605. DOI: 10.1042/BSR20180605.

214. Li Y, Wang LL, Xu JW, Niu WB, Shi H, Hu LL, Zhang YL, et al. Higher chromosomal aberration rate in miscarried conceptus from polycystic ovary syndrome women undergoing assisted reproductive treatment. Fertil Steril. 2019 May;111(5):936–43.e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.01.026.

215. Liu F, Guo J, Tian T, Wang H, Dong F, Huang H, Dong M. Placental trophoblasts shifted Th1/Th2 balance toward Th2 and inhibited Th17 immunity at fetomaternal interface. APMIS. 2017; 19(9):597–604.

216. MacNamara KC, Oduro K, Martin O, Jones DD, McLaughlin M, Choi K, Borjesson DL, Winslow GM. Infection-induced myelopoiesis during intracellular bacterial infection is critically dependent upon IFN-γ signaling. J Immunol. 2014;186(2):1032–43.

217. Magnus MC, Wilcox AJ, Morken NH, Weinberg CR, Håberg SE. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study. BMJ. 2019 Mar 20;364:1869. DOI: 10.1136/bmj.1869.

218. Mai J, Wang H, Yang X-F. T Helper 17 Cells Interplay with CD4+CD25highFoxp3+ Tregs in Regulation of Inflammations and Autoimmune Diseases. Front Biosci. 2010;15:986–1006.

219. Makelarski JA, Romitti PA, Sun L, Burns TL, Druschel CM, Suarez L, Olshan AF, Siega-Riz AM, Olney RS. National Birth Defects Prevention Study. Periconceptional maternal alcohol consumption and neural tube defects. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2013;97(3):152–60.

220. McCormack CD, Leemaqz SY, Furness DL, Dekker GA, Roberts CT. Anti-Mullerian hormone levels in recurrent embryonic miscarriage patients are frequently abnormal, and may affect pregnancy outcomes. J Obstet Gynaecol. 2019 Jul;39(5):623–7. DOI: 10.1080/01443615.2018.1552669.

221. Meng J, Zhu M, Shen W, Huang X, Sun H, Zhou J. Influence of surgical evacuation on pregnancy outcomes of subsequent embryo transfer cycle following miscarriage in an initial IVF cycle: a retrospective cohort study. BMC Pregnancy Childbirth. 2019 Nov 8;19(1):409. DOI: 10.1186/s12884-019-2543-9.

222. Meng JA, Zhu MC, Shen WJ, Huang XM, Sun HX, Zhou JJ. Influence of surgical evacuation on pregnancy outcomes of subsequent embryo transfer cycle following miscarriage in an initial IVF cycle: a retrospective cohort study. BMC Pregnancy Childbirth. 2019 Nov 8;19(1):409. DOI: 10.1186/s12884-019-2543-9.

223. Metwally M, Ong KJ, Ledger WL, Li TC. Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted

conception? A meta-analysis of the evidence. Fertil Steril. 2018 Sep;90(3):714–26. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.07.1290.

224. Montserrat C, Jaume O, Febregues F, Casamitjana R, Carmonal F, Cardesas A, Vanrelli JA, Balasch J. The effect of different hormone therapies on integrin expression and pinopode formation in the human endometrium: a controlled study. Hum Reprod. 2003;18(4):683–93.

225. Nakashima A, Shima T, Inada K, Ito M, Saito S. The balance of the immune system between T cells and NK cells in miscarriage. Am J Reprod Immunol. 2012;67(4):304–10.

226. Oku K, Amengual O, Atsumi T. Pathophysiology of thrombosis and pregnancy morbidity in the antiphospholipid syndrome. Eur J Clin Invest. 2012;42(10):1126–35.

227. Okun N, Sierra S. Pregnancy outcomes after assisted human reproduction. J Obstet Gynaecol Can. 2014 Jan;36(1):64–83. DOI: 10.1016/S1701-2163(15)30685-X.

228. Oliveira FG, Abdelmassih VG, Diamond MP, et al. Uterine cavity findings and hysteroscopic interventions in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer who repeatedly cannot conceive. Fertil Steril. 2013;80(6):1371–5.

229. Ozlü T, Güngör AC, Dönmez ME, Duran B. Use of progestogens in pregnant and infertile patients. Arch Gynecol Obstet. 2012;286(2):495–503.

230. Pierson R.A. Imaging the endometrium: are there predictors of uterine receptivity? J Obstet Gynaecol Can. 2013;25:360–8.

231. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Fertil Steril. 2012;98(5):1103-11.

232. Pyrohova V, Schuruk N. On the question of violation of the vagina biotop in habitual abortion. Abstract book of 16 th World Congress of Gynecologycal Endocrinology. Firenze, Italy 5-8 March. 2014:148.

233. Pyrohova V, Schuruk N. Vagine biotope in women with habitual abortion. Abstract book of 15th Wold Congress on Human Reproduction. Venezia, Italy, 13-16 March 2013:156.

234. Raghupathy R, Mutawa E, Makheseed M. Modulation of cytokine production by dydrogesterone in lymphocytes from women with recurrent miscarriage. BJOG. 2015;112:1096–101.

235. Riordt MV, et al. Reproductive prognosis in endometriosis. A national cohort study. Acta Obstet Gynecol Scand. 2014;93(5);483–9.

236. Riishede I, Wulff CB, Ekelund CK, Pinborg A, Tabor A. Risk of miscarriage in women conceiving after medically assisted reproduction with an ultrasound-verified viable pregnancy at 6–8 weeks' gestation. Reprod Biomed Online. 2019 Nov;39(5):819–26. DOI: 10.1016/j.rbmo.2019.06.010.

237. Rittenberg V, Sobaleva S, Ahmad A, Oteng-Ntim E, Bolton V, Khalaf Y, Braude P, et al. Influence of BMI on risk of miscarriage after single blastocyst transfer. Hum Reprod. 2011 Oct;26(10):2642–50. DOI: 10.1093/humrep/der254.

238. Romero R, Espinoza J, Mazor M. Can endometrial infection/inflammation explain implantation failure, spontaneous abortion, and preterm birth after in vitro fertilization? Fertility and Sterility. 2014;82(4):799–804.

239. Romundstad LB, Romundstad PR, Sunde A, von Düring V, Skjaerven R, Vatten LJ. Increased risk of placenta previa in pregnancies following IVF/ICSI: a comparison of ART and non-ART pregnancies in the same mother. Hum Reprod. 2016,21(9):2353–8. DOI: 10.1093/humrep/del153.

240. Ross JD. What is endometritis and does it require treatment? Sex Trans Infect. 2014;80:252–3.

241. Salmanov A, Gorbunova O, Leshchova O, Govseev D. Urinary tract infection in pregnant women and antivicrobial resistence of responsible pathogens in Ukraine: results of a multicenter study (2016-2018). GinPolMedProject. 2020;3(57):14–9.

242. Saravelos SH, K. Cocksedge A, Li TC. The pattern of pregnancy loss in women with congenital uter- ine anomalies and recurrent miscarriage. Reprod Biomed Online. 2010;20(3):416–22.

243. Sharkey AM, Smith SK. The endometrium as a cause of implantation failure. Best Practice & Research Clinical Obstetrics Gynecology. 2013;17(2):289–307.

244. Siristatidis C, Christoforaki V, Zafeirio Z, Mastorakos G, Vrantza T, Daskalakis G. First trimester neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and pregnancy outcomes in medically assisted reproduction (MAR): a case control study. Gynecol Endocrinol. 2019 May;35(5):434–8. DOI: 10.1080/09513590.2018.1534949.

245. Skrzypczak J. Incidence of hereditary thrombophilia in women with pregnancy loss in multi-center studies in Poland. Ginekol Pol. 2012;83(5):330–6.

246. Smith ML, Schust DJ. Endocrinology and recurrent early pregnancy loss. Semin Reprod Med. 2017;29(6);482–90.

247. Sugiura-Ogasawara M. Uterine an omaly and recurrent pregnancy loss. Semin Reprod Med. 2019;29(6):514–21.

248. Sundermann AC, Hartmann KE, Jones SH, Torstenson ES, Velez Edwards DR. Interpregnancy interval after pregnancy loss and risk of repeat miscarriage. Obstet Gynecol. 2017 Dec;130(6):1312–8. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002318.

249. Sunkara SK, Khalaf Y, Maheshwari A, Seed P, Coomarasamy A. Association between response to ovarian stimulation and miscarriage following IVF: an analysis of 124 351 IVF pregnancies. Hum Reprod. 2014 Jun;29(6):1218–24. DOI: 10.1093/humrep/deu053.

250. Sunkara SK, LaMarca A, Polyzos NP, Seed PT, Khalaf Y. Live birth and perinatal outcomes following stimulated and unstimulated IVF: analysis of over two decades of a nationwide data. Hum Reprod. 2016 Oct;31(10):2261–7. DOI: 10.1093/humrep/dew184.

251. Surrey ES. Endometriosis and assisted reproductive technologies: maximizing outcomes. Semin Reprod Med. 2018 Mar;31(2):154–63. DOI: 10.1055/s-0032-1333481.

252. Taylor E, Gomel V. The uterus and fertility. Fertil Steril. 2018;89(1):1–16.

253. Thum MY, El-Sheikhah A, Faris R, Parikh J, Wren M, Ogunyemi T, Gafar A, et al. The influence of body mass index to in-vitro fertilisation treatment outcome, risk of miscarriage and pregnancy outcome. J Obstet Gynaecol. 2007 Oct;27(7):699–702. DOI: 10.1080/01443610701612334.

254. Tilburgs T, Schonkeren D, Eikmans M, Nagtzaam NM, Datema G, Swings GM, Prins F, van Lith JM, van der Mast BJ, Roelen DL, Scherjon SA, Claas FH. Human decidual tissue contains differentiated CD8+ effector-memory T cells with unique properties. J Immunol. 2016;185(7):4470–7.

255. Tilburgs T, Strominger JL. CD8+ effector T cells at the fetal-maternal interface, balancing fetal tolerance and antiviral immunity. Am J Reprod Immunol. 2013;69(4):395–407.

256. Toda A, Piccirillo CA. Development and function of naturally occurring CD4+CD25+regulatory T cells. J Leukoc Biol. 2016;80:458–70.

257. Valenzuela-Alcaraz B, Serafini A, Sepulveda-Martínez A, Casals G, Rodríguez-López M, Garcia-Otero L, et al. Postnatal persistence of fetal cardiovascular remodelling associated with assisted reproductive technologies: a cohort study. BJOG. 2019 Jan;126(2):291–8. DOI: 10.1111/1471-0528.15246.

258. Valenzuela-Alcaraz B, Serafini A, Sepulveda-Martínez A, Casals G, Rodríguez-López M, Garcia-Otero L, et al. Postnatal persistence of fetal cardiovascular remodelling associated with assisted reproductive technologies: a cohort study. BJOG. 2019 Jan;126(2):291–8. DOI: 10.1111/1471-0528.15246.

259. Van der Ven K. The HLA-G genotype is potentially associated with idiopathic recurrent spontaneous abortion. Mol Hum Reprod. 2011;7(4):373–8.

260. Veleva Z, Tiitinen A, Vilska S, Hydén-Granskog C, Tomás C, Martikainen H, Tapanainen JS. High and low BMI increase the risk of miscarriage after IVF/ICSI and FET. Hum Reprod. 2008 Apr;23(4):878–84. DOI: 10.1093/humrep/den017.

261. Velez MP, Hamel C, Hutton B, Gaudet L, Walker M, Thuku M, et al. Care plans for women pregnant using assisted reproductive technologies: a systematic review. Reprod Health. 2019 Jan 29;16(1):9. DOI: 10.1186/s12978-019-0667-z.

262. Villani M, Baldini D, Totaro P, Larciprete G, Kovac M, Carone D, Passamonti SM, et al. Rationale and design of two prospective, multicenter, observational studies on reproductive outcome in women with recurrent failures after spontaneous or assisted conception: OTTILIA and FIRST registries. BMC Pregnancy Childbirth. 2019 Aug;19(1):292. DOI: 10.1186/s12884-019-2444-y.

263. Wan YT, Jie HY, Zhu SH, Song JL, Shen XT, Fang G, Xu YW, et al. Decreased follicular progesterone level on follicle aspiration day results in better embryo formation in women with polycystic ovary syndrome. Intern J Clin Exp Med. 2019;12(4):4347–53.

264. Wang JX, Norman RJ, Wilcox AJ. Incidence of spontaneous abortion among pregnancies produced by assisted reproductive technology. Hum Reprod. 2014 Feb;19(2):272–7. DOI: 10.1093/humrep/deh078.

265. Wang X, Hao J, Zhang F, Li J, Kong H, Guo Y. Effects of female and male body mass indices on the treatment outcomes and neonatal birth weights associated with in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment in China. Fertil Steril. 2016 Aug;106(2):460–6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.04.021.

266. Wang XH, Wang HJ, Deng XH, Wang YL, Sun HL, Zhang XH, Li XX. Predictive value of ultrasound-related scoring system on embryo development in early pregnancy after IVF/ICSI: An observation of embryonic quality. Taiwan J Obstet Gynecol. 2019 Jul;58(4):501–4. DOI: 10.1016/j.tjog.2019.05.013.

267. Warning JC, McCracken SA, Morris JM. A balancing act: mechanisms by which the fetus avoids rejection by the maternal immune system. Reproduction. 2011;141:715–24.

268. Wennberg AL, Opdahl S, Bergh C, Aaris Henningsen AK, Gissler M, Romundstad LB, Pinborg A, et al. Effect of maternal age on maternal and neonatal outcomes after assisted reproductive technology. Fertil Steril. 2016 Oct;106(5):1142–9. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.06.021.

269. Yang P, Wang Y, Wu Z, Pan N, Yan L, Ma C. Risk of miscarriage in women with endometriosis undergoing IVF fresh cycles: a retrospective cohort study. Reprod Biol Endocrinol. 2019 Feb 12;17(1):21. DOI: 10.1186/s12958-019-0463-1.

270. Yang R, Yang S, Li R, Chen X, Wang H, Ma C, Liu P, et al. Biochemical pregnancy and spontaneous abortion in first IVF cycles are negative predictors for subsequent cycles: an over 10,000 cases cohort study. Arch Gynecol Obstet. 2015 Aug;292(2):453–8. DOI: 10.1007/s00404-015-3639-8.

271. Yoo JH, Kwak-Kim J, Han AR, Ahn H, Cha SH, Koong MK, Kang IS, Yang KM. Peripheral blood NK cell cytotoxicities are negatively correlated with CD8(+) T cells in fertile women but not in women with a history of recurrent pregnancy loss. Am J Reprod Immunol. 2012;68(1):38-46.

272. Zacchini F, Sampino S, Stankiewicz AM, Haaf T, Ptak GE. Assessing the epigenetic risks of assisted reproductive technologies: a way

forward. Int J Dev Biol. 2019;63(3–5):217–22. DOI: 10.1387/ijdb.180402gp.

273. Zhang J, Liu HF, Mao XY, Chen QJ, Fan Y, Xiao YT, Wang Y, et al. Effect of body mass index on pregnancy outcomes in a freeze-all policy: an analysis of 22,043 first autologous frozen-thawed embryo transfer cycles in China. BMC Med. 2019 Jun;17(1):114. DOI: 10.1186/s12916-019-1354-1.

274. Zhao P, Qiao J, Huang S, Zhang Y, Liu S, Yan LY, Hsueh AJ, Duan EK. Gonadotrophin-induced paracrine regulation of human oocyte maturation by BDNF and GDNF secreted by granulosa cells. Hum Reprod. 2011;26(3):695–702.

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Лещова ОВ. Імунологічні аспекти неефективності допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2017:28(ч. 3):142–8.

2. Лещова ОД. Роль порушень гомеостазу в генезі невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018:31(ч. 1):187–94.

3. Лещова ОД. Роль клініко-лабораторних та морфологічних змін у генезі невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018:31(ч. 3):136–43.

4. Лещова ОД. Порівняльний кореляційний аналіз невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2019:35:147–54.

5. Лещова ОД. Причини невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики. Київ: НУОЗ України імені П. Л. Шупика. 2021:1(2):42–6.

6. Salmanov A, Gorbunova O, Leshchova O, Govseev D. Urinary tract infection in pregnant women and antivicrobial resistence of responsible pathogens in Ukraine: results of a multicenter study (2016-2018). GinPolMedProject. 2020;3(57):14–9. *(Здобувачем проведено аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка статті до друку)*

7. Лещова ОД. Вплив імунологічних порушень на ефективность допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць

співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика : тези матеріалів науково-практичного семінару з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (29 листопада 2017 року, м. Київ). 2017:28(ч. 3):194.

8. Лещова ОД. Клініко-патогенетичні аспекти невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (20 березня 2018 року, Київ-Тернопіль-Хмельницький). 2018:31(ч. 1):204.

Додаток Б

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на:

- науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (29 листопада 2017 року, м. Київ), тема «Вплив імунологічних порушень на ефективность допоміжних репродуктивних технологій» (доповідь, тези);
- науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (20 березня 2018 року, Київ-Тернопіль-Хмельницький), тема «Клініко-патогенетичні аспекти невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій» (доповідь, тези).