

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

Кваліфікована наукова праця
на правах рукопису

РУБАН ЯНА АНАТОЛІВНА

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

ДИСЕРТАЦІЯ


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

14.01.01 – акушерство та гінекологія

22 – охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук.

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

 Я. А. Рубан

Науковий консультант – Вдовиченко Юрій Петрович, чл.-кор. НАМН
України, доктор медичних наук, професор

Київ - 2021

АНОТАЦІЯ

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

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

Дисертаційна робота присвячена зниженню частоти перинатальної патології у жінок після допоміжних репродуктивних технологій на підставі встановлення нових аспектів патогенезу плацентарної дисфункції, а також удосконалення та впровадження алгоритму прогностичних та лікувально-профілактичних заходів. Для реалізації мети дослідження були поставлені наступні завдання: вивчити роль стану ендометрія у жінок з допоміжними репродуктивними технологіями у подальшому розвитку плацентарної дисфункції та перинатальної патології; встановити провідні факторами ризику розвитку плацентарної дисфункції у жінок після допоміжних репродуктивних технологій; показати клініко-ехографічні та морфологічні особливості плацентарної дисфункції у жінок після допоміжних репродуктивних технологій; з'ясувати патогенетичну єдність клінічного перебігу вагітності, змін параметрів гормонального профілю, гемостазу і ультразвукового дослідження при плацентарній дисфункції після допоміжних репродуктивних технологій; представити наявність взаємозв'язку між клінічним перебігом вагітності при плацентарній дисфункції після допоміжних репродуктивних технологій з морфофункціональними особливостями; вивчити перинатальні наслідки розродження жінок із плацентарною дисфункцією після допоміжних репродуктивних технологій; встановити найбільш

інформативні клініко-лабораторні та ехографічні показники для прогнозування плацентарної дисфункції після допоміжних репродуктивних технологій; показати клінічну ефективність удосконаленого нами алгоритму прогностичних та лікувально-профілактичних заходів; представити вплив удосконаленого нами алгоритму на функціональний стан фетоплацентарного комплексу. Об'єкт дослідження: перинатальна патологія. Предмет дослідження: акушерські та перинатальні результати розродження у жінок після допоміжних репродуктивних технологій. Методи дослідження: клінічні, інструментальні, ендокринологічні, гемостазіологічні, функціональні, мікробіологічні, морфологічні та статистичні. Встановлено патогенетичні ланки плацентарної дисфункції у жінок після допоміжних репродуктивних технологій, які полягають у патогенетичній єдності клінічного перебігу вагітності, зміни параметрів гормонального профілю, гемостазу і ультразвукового дослідження. Основними параметрами, між якими виявлені сильні кореляційні взаємозв'язки були об'єм хоріону, систоло-діастолічне відношення та індекс резистентності в правій матковій артерії, локальний гіпертонус і відшарування хоріону, виявлені при ультразвуковому дослідженні, рівень естрадіолу, кількість тромбоцитів і клінічні прояви загрози викидня: больовий синдром і кров'янисті виділення. Показано, що особливостями плацентарної дисфункції у жінок після допоміжних репродуктивних технологій є ранній початок (21-22 тижні вагітності); висока частота поєднання плацентарної дисфункції та затримки розвитку плода (>50%); у II триместрі підвищений рівень (>30%) передчасного дозрівання плаценти на фоні порушень матково-плацентарного кровотоку; у III триместрі додатково має місце маловоддя та порушення плацентарного-плодового кровотоку; інтраплацентарне шунтування крові

(варикоз судинної мережі хоріальної пластинки плацентарного диска); «поєднані» аномалії розвитку посліду (>50%) супроводжувалися обмеженням його морфофункціональної лабільності і відсутністю адекватних компенсаторно-присосовних реакцій, що клінічно виражалося в декомпенсації. Представлено взаємозв'язок між об'ємом хоріону і показниками маткового кровотоку; виявлені сильні кореляції значень естрадіолу з ультразвуковими характеристиками, локальним гіпертонусом, відшаруванням хоріону, рівнем тромбоцитів і клінічними проявами загрози викидня (больовий синдром, відшарування хоріону). Показано наявність кореляції між рівнем тромбоцитів з показниками маткового кровотоку, ультразвуковими ознаками загрози викидня, рівнем естрадіолу, а також больовим синдромом і кров'янистими виділеннями. Отримані результати дозволили науково обґрунтувати необхідність удосконалення алгоритму лікувально-профілактичних та прогностичних заходів у жінок із плацентарною дисфункцією після допоміжних репродуктивних технологій. Показано особливості оцінки профілю активності ендометрія по силі експресії прогестеронових та естрогенових рецепторів у подальшому розвитку плацентарної дисфункції та перинатальної патології у жінок після допоміжних репродуктивних технологій. Встановлено порівняльні аспекти клініко-анамнестичних даних, структури, термінів розвитку та причин виникнення плацентарної дисфункції у жінок після допоміжних репродуктивних технологій. Показано, перинатальні наслідки розродження жінок після допоміжних репродуктивних технологій характеризуються високим рівнем недоношеності (25,6%); дистресом плода (22,0%); асфіксією легкого (17,9%) та середньо-важкого ступеня (10,3%); морфофункціональною незрілістю 23,1% та постгіпосичною енцефалопатією (28,2%). Показано, що найбільш інформативними показниками для ранньої діагностики та прогнозування перинаталь-

них ускладнень у жінок після допоміжних репродуктивних технологій є параметри маткового кровотоку, рівень естрадіолу та тромбоцитів, ехографічні показники: локальний гіпертонус, відшарування хоріону та його об'єм, клінічні прояви загрози викидня (больовий синдром, геморагії). Удосконалений і впроваджений алгоритм діагностичних, лікувально-профілактичних та прогностичних заходів, направлених на поліпшення перинатальних результатів розродження у жінок після допоміжних репродуктивних технологій на основі прегравідарної підготовки та ведення вагітності і пологів. Отримані дані є результатом самостійної роботи дисертанта. Автором самостійно проаналізовано наукову літературу та патентну інформацію з проблеми плацентарної дисфункції після допоміжних репродуктивних технологій. Розроблено спеціальні програми спостережень, до яких відноситься карта з детальним визначенням основних клінічних особливостей перебігу вагітності, пологів і стану новонароджених. Дослідження носили поетапний характер. На I етапі проведено комплексне клінічно-лабораторне і функціональне обстеження 190 жінок після допоміжних репродуктивних технологій, у 60 з яких розвилась плацентарна дисфункція. На II етапі – 150 жінок після допоміжних репродуктивних технологій, які отримували різні алгоритми лікувально-профілактичних заходів. На III етапі – 60 жінок після невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій із різними методиками прегравідарної підготовки. Дослідження включали інструментальні, функціональні, лабораторні, мікробіологічні, морфологічні і статистичні методи. Особисто дисертантом проведено статистичний аналіз результатів дослідження, написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки та практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження в медичну практику та відображено в опублікованих роботах. Дисертаційну роботу апробовано на спіль-

ному засіданні кафедр Українського державного інституту репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (12.02.2021). Результати дослідження використовуються в практичній роботі пологового відділення клініки «Ісіда-IVF» м. Київ; клінічного пологового будинку м. Києва № 6; в навчальному процесі на кафедрах акушерства та гінекології Українського державного інституту репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика та Національного медичного університету імені академіка О.О. Богомольця МОЗ України. За темою дисертації опубліковано 35 робіт, з яких – 23 статті у наукових провідних фахових журналах та збірниках, 12 тез на науково-практичних конференціях, симпозіумах та семінарах.

Результати проведених досліджень свідчать, що у жінок, які використовують допоміжні репродуктивні технології встановлено три профілі активності ендометрія по силі експресії прогестеронових та естрогенових рецепторів і локального імунітету – високоекспресивний, середньоекспресивний і низькоекспресивний, від яких залежить частота настання вагітності. Провідними факторами ризику розвитку плацентарної дисфункції у жінок після допоміжних репродуктивних технологій є: значна частота фонової генітальної патології запального та дизгормонального генезу (комбінована патологія ендометрія); високий рівень супутньої соматичної захворюваності, особливо ендокринного генезу – тиреоїдна дисфункція; невдалі спроби (>3) допоміжних репродуктивних технологій; застосування інтрацитоплазматичної ін'єкції сперматозоїда; нераціональне використання полігормональної терапії у I триместрі вагітності (гіперестрогенія і гіперпрогестеронемія); наявність субкомпенсованої гіперкоагуляції у I триместрі вагітності (підвищення згортаючого

потенціалу на фоні укорочення показників, що характеризують внутрішню та зовнішню коагуляційні ланки гемостазу); наявність синдрому гіперстимуляції яєчників; ретрохоріальні гематоми у I триместрі вагітності. Встановлено, що особливостями плацентарної дисфункції у жінок після допоміжних репродуктивних технологій є ранній початок (21-22 тижні вагітності); висока частота поєднання плацентарної дисфункції та затримки розвитку плода (>50%); у II триместрі підвищений рівень (>30%) передчасного дозрівання плаценти на фоні порушень маточно-плацентарного кровотоку; у III триместрі додатково має місце маловоддя та порушення плацентарного-плодового кровотоку; інтраплацентарне шунтування крові (варикоз судинної мережі хоріальної пластинки плацентарного диска); «поєднані» аномалії розвитку посліду (>50%) супроводжувалися обмеженням його морфофункціональної лабільності і відсутністю адекватних компенсаторно-присосовних реакцій, що клінічно виражалося в декомпенсації. При плацентарній дисфункції після допоміжних репродуктивних технологій має місце патогенетична єдність клінічного перебігу вагітності, зміни параметрів гормонального профілю, гемостазу і ультразвукового дослідження. Основними параметрами, між якими виявлені сильні кореляційні взаємозв'язки ($r=0,8-1,0$) були об'єм хоріону, систоло-діастолічне відношення і індекс резистентності в правій матковій артерії, локальний гіпертонус і відшарування хоріону, виявлені при ультразвуковому дослідженні, рівень естрадіолу, кількість тромбоцитів і клінічні прояви загрози викидня: больовий синдром і кров'яні виділення. Клінічний перебіг вагітності при плацентарній дисфункції після допоміжних репродуктивних технологій корелював з морфофункціональними особливостями. Відсутність анатомічних змін посліду збігалася з тривалістю вагітності до терміну доношеною, при цьому плацентарна дисфункція

залишалася на рівні компенсованої. «Ізольовані» аномалії пуповини супроводжувались «напругою» і, в подальшому, виснаженням компенсаторно-присосовних механізмів, що клінічно виявлялося субкомпенсованою плацентарною дисфункцією. «Поєднані» аномалії розвитку посліду супроводжувалися обмеженням його морфофункціональної лабільності і відсутністю адекватних компенсаторно-присосовних реакцій, що клінічно виражалося в декомпенсації плацентарної дисфункції, що швидко розвивається і є малокерованою. Перинатальні наслідки розродження жінок із плацентарною дисфункцією після допоміжних репродуктивних технологій характеризуються високим рівнем недоношеності (25,6%); дистресом плода (22,0%); асфіксією легкого (17,9%) та середньо-важкого ступеня (10,3%); морфофункціональною незрілістю 23,1% та постгіпоксичною енцефалопатією (28,2%). Перинатальні втрати мали місце у 25,6%. Для прогнозування плацентарної дисфункції після допоміжних репродуктивних технологій має значення наявність сильного кореляційного зв'язку між об'ємом хоріону і показниками маткового кровотоку ($r=0,9928$, $r=0,9870$); виявлені сильні кореляції значень естрадіолу з ультразвуковими характеристиками (S/D dex – $r=0,9981$, Ri dex – $r=0,9973$, локальним гіпертонусом – $r=0,9971$, відшаруванням хоріону – $r=0,9971$), рівнем тромбоцитів ($r=-1,0000$) і клінічними проявами загрози викидня (больовий синдром, відшарування хоріону, $r=0,9971$); показано наявність кореляції між рівнем тромбоцитів з показниками маткового кровотоку ($r=-1,0000$, $r=-0,9995$), ультразвуковими ознаками загрози викидня ($r=-0,9994$), рівнем естрадіолу ($r=-1,0000$), а також больовим синдромом і кров'янистими виділеннями ($r=-0,9994$). Використання удосконаленого нами алгоритму прогностичних та лікувально-профілактичних заходів дозволили знизити частоту репродуктивних втрат у I триместрі – на 10,0%; у II – на 4,0%; передчасних

пологів – на 21,3%; прееклампсії – на 16,0%; кесарева розтину – на 20,0%; дистресу плода – 10,0%; асфіксії новонароджених – на 23,8%; морфофункціональної незрілості – на 7,9%; а також попередити перинатальні втрати. Сумарна частота поєднання плацентарної дисфункції та затримки розвитку плода при використанні удосконаленого нами алгоритму прогностичних та лікувально-профілактичних заходів знизилась на 10,0%; порушень об'єму навколоплідних вод (мало- та багатоводдя) – на 20,0%; зменшення плацентарного плодового коефіцієнту – на 26,0% та морфологічних проявів декомпенсованої плацентарної дисфункції – на 12,0%.

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

SUMMARY

Ruban Ya.A. Placenta disfunction after auxiliary genesial technologies: prognostication, tactic of conduct of pregnancy and delivery. – Qualified scientific work on the rights of the manuscript.

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

Dissertation work is devoted to the decline of frequency of perinatal pathology for women after auxiliary genesial technologies on the basis of establishment of new aspects of pathogeny of placenta disfunction, and also improvement and introduction of algorithm of prognostic and treatment-and-prophylactic measures. For realization of purpose researches were put the followings tasks: to learn the role of the state of endometrium for women with auxiliary genesial technologies in subsequent development of placenta disfunction and perinatal pathology; to set lead the factors of risk of development of placenta disfunction for women after auxiliary

genesial technologies; to rotin clinical and echographic and morphological features of placenta disfunction for women after auxiliary genesial technologies; to find out nosotropic unity of clinical motion of pregnancy, changes of parameters of hormonal type, hemostasis and ultrasonic research at placenta disfunction after auxiliary genesial technologies; to present the presence of intercommunication between clinical motion of pregnancy at placenta disfunction after auxiliary genesial technologies from morpho-functional by features; to learn the perinatal consequences of delivery of women with placenta disfunction after auxiliary genesial technologies; to set most informing clinical-laboratory and echographic indexes for prognostication of placenta disfunction after auxiliary genesial technologies; to rotin clinical efficiency of the algorithm of prognostic and treatment-and-prophylactic measures improved by us; to present influence of the algorithm improved by us on the functional state of fetoplacental complex. Research object: perinatal pathology. Article of research: women have obstetric and perinatal results of delivery after auxiliary genesial technologies. Research methods: clinical, instrumental, endocrinology, hemostasiological, functional, microbiological, morphological and statistical. The nosotropic links of placenta disfunction are set for women after auxiliary genesial technologies, which consist in nosotropic unity of clinical motion of pregnancy, change of parameters of hormonal type, hemostasis and ultrasonic research. By basic parameters, between which found out strong cross-correlation intercommunications were volume of chorion, systolic-diastolic relation and index of resistance in a right uterine artery, local hypertone and removing layer by layer of chorion, discovered at ultrasonic research, level of estradiol, amount of thrombocytes clinical displays of threat of abortion: pain syndrome and bloody excretions. It is rotined that women after auxiliary genesial technologies have the early beginning the features of placenta disfunction (21-22 weeks pregnancies);

high-frequency of combination of placenta dysfunction and delay of development of fetus (>50%); in a II trimester an enhanceable level (>30%) of the premature ripening of placenta is on a background violations of uteroplacental blood stream; in a III trimester the shortage of water and violation of placenta-fetus blood stream takes place additionally; interplacental by-passing of blood (varices of vasoganglion of chorionic plate of placenta disk); the «united» anomalies of development of dung (>50%) were accompanied by limitation of him morpho-functional lability and by absence of adequate compensatory-adaptive reactions, that was clinically expressed in decompensation. Intercommunication is presented between the volume of chorion and indexes of uterine blood stream; found out strong correlations of values of estradiol with ultrasonic descriptions, local hypertone, removing layer by layer of chorion, by the level of thrombocytes by the clinical displays of threat of abortion (pain syndrome, removing layer by layer of chorion). The presence of correlation is rotined between the level of thrombocytes with the indexes of uterine blood stream, ultrasonic signs of threat of abortion, level of estradiol, and also pain syndrome and bloody excretions. The got results allowed scientifically to ground the necessity of improvement of algorithm of treatment-and-prophylactic and prognostic measures for women with placenta dysfunction after auxiliary genesial technologies. The features of estimation of type of activity of endometrium are rotined on force of expression of progesterone and estrogenic receptors in subsequent development of placenta dysfunction and perinatal pathology for women after auxiliary genesial technologies. Comparative aspects are set clinical-anamnestic information, structure, terms of development and reasons of origin of placenta dysfunction for women after auxiliary genesial technologies. It is rotined, the perinatal consequences of delivery of women after auxiliary genesial technologies are characterized by the high

level of prematurity (25,6%); fetal distress (22,0%); by an asphyxia easy (17,9%) and middling heavy degree (10,3%); morpho-functional by immaturity 23,1% and posthypoxic encephalopathy (28,2%). It is noted that by the most informing indexes for early diagnostics and prognostication of perinatal complications women after auxiliary gynecological technologies have parameters of uterine blood stream, level of estradiol and thrombocytes, echographic indexes: local hypertone, removing layer by layer of chorion and his volume, clinical displays of threat of abortion (pain syndrome, гемопарии). Improved and inculcated algorithm of diagnostic, treatment-and-prophylactic and prognostic measures, perinatal results of delivery directed on an improvement for women after auxiliary gynecological technologies on the basis of pregravid preparation and conduct of pregnancy and births. Findings are an independent job of candidate for a degree performance. An author is independently analyse scientific literature and patent information on issue of placenta dysfunction after auxiliary gynecological technologies. The special programs of supervisions, to which a map behaves with the detailed determination of basic clinical features of motion of pregnancy, births and state of new-born, are developed. Researches carried stage-by-stage character. On I the stage the complex is conducted clinically laboratory and functional inspection 190 women after auxiliary gynecological technologies in 60 which placenta dysfunction developed from. On the II stage – 150 women after auxiliary gynecological technologies, which got the different algorithms of treatment-and-prophylactic measures. On the III stage – 60 women after the unsuccessful attempts of auxiliary gynecological technologies with the different methods of pregravid preparation. Research was included by instrumental, functional, laboratory, microbiological, morphological and statistical methods. Personally a candidate for a degree is conduct the statistical analysis of research results, all sections of dissertation are written, conclusions and

practical recommendations are formulated, well-to-do their introduction in medical practice and it is represented in the published works. Dissertation work approved on the joint meeting of departments of Institute of genesial medicine of the Shupyk National Medical Academy of Postgraduate education of MH of Ukraine (2021.02.12). Research results drawn on in practical work of maternity separation of clinic of «Isida-IVF» c. Kyiv; clinical maternity hospital of c. Kyiv N 6; in an educational process on the departments of obstetrics and gynaecology of the Shupyk National Medical Academy of Postgraduate education of MH of Ukraine and National medical university of the name of academician O.O. Bogomolets of MH of Ukraine. After the theme of dissertation 36 works from which – 24 articles are published in scientific leading professional magazines and collections, 12 theses on scietifis and practical conferences, symposiums and seminars.

The results of the conducted researches testify that for women which use auxiliary genesial technologies 3 types of activity of endometrium are set on force of expression of progesterone and estrogenic receptors and local immunity – high-expressive, medium- expressive and low-expressive, which frequency of offensive of pregnancy depends on. The leading factors of risk of development of placenta dysfunction for women after auxiliary genesial technologies is: considerable frequency of base-line genital pathology inflammatory and dyshormonal genesis (combined pathology of endometrium); a high level of concomitant somatic morbidity, especially endocrine genesis is thyroid dysfunction; unsuccessful attempts (>3) of auxiliary genesial technologies; application of intracytoplasmatic injection of spermatozoon; inefficient use of poly-hormonal therapy in I trimester of pregnancy (hyperestrogenism and hyperprogesteronemia); presence of the subcompensated hypercoagulability in I trimester of pregnancy (an increase of coagulant potential is on a background shortening of indexes which characterize

internal and external coagulative links to hemostasis); presence of syndrome of overstimulation of ovaries; retrochorial haematomas in I trimester of pregnancy. It is set that women after auxiliary genesial technologies have the early beginning the features of placenta disfunction (21-22 weeks pregnancies); high-frequency of combination of placenta disfunction and delay of development of fetus (>50%); in a II trimester an enhanceable level (>30%) of the premature ripening of placenta is on a background violations pestle-placenta to the blood stream; in a III trimester the shortage of water and violation of placenta-fetus blood stream takes place additionally; interplacental by-passing of blood (varices of vasoganglion of chorionic plate of placenta disk); the «united» anomalies of development of dung (>50%) were accompanied by limitation of him morpho-functional lability and by absence of adequate compensatory-adaptive reactions, that was clinically expressed in decompensation. At placenta disfunction nosotropic unity of clinical motion of pregnancy, change of parameters of hormonal type takes place after auxiliary genesial technologies, hemostasis and ultrasonic research. By basic parameters, between which found out strong cross-correlation intercommunications ($r=0,8-1,0$) were volume of chorion, systolic-diastolic relation and index of resistance in a right uterine artery, local hypertone and removing layer by layer of chorion, discovered at ultrasonic research, level of estradiol, amount of thrombocytes clinical displays of threat of abortion: pain syndrome and bloody excretions. Clinical motion of pregnancy at placenta disfunction after auxiliary genesial technologies correlated from morpho-functional by features. Absence of anatomic changes of dung coincided with duration of pregnancy to the term worn, here placenta disfunction remained at the level of compensated. The «isolated» anomalies of umbilical cord were accompanied by «tension» and, in future, exhaustion compensatory-adaptive mechanisms, that

clinically appeared the subcompensated placenta disfunction. The «united» anomalies of development of dung were accompanied by limitation of him morpho-functional lability and by absence of adequate compensatory-adaptive reactions, that was clinically expressed in decompensation of placenta disfunction which quickly develops and is little-guided. The perinatal consequences of delivery of women with placenta disfunction after auxiliary genesial technologies are characterized by the high level of prematurity (25,6%); fetal distress (22,0%); by an asphyxia easy (17,9%) and middling heavy degree (10,3%); morpho-functional by immaturity 23,1% and posthypoxic encephalopathy (28,2%). Perinatal losses took place in 25,6%. For prognostication of placenta disfunction after auxiliary genesial technologies the presence of closely-coupled cross-correlation interface matters between the volume of chorion and indexes of uterine blood stream ($r=0,9928$, $r=0,9870$); found out strong correlations of values of estradiol with ultrasonic descriptions (S/D of dex – $r=0,9981$, Ri of dex – $r=0,9973$, by local hypertone – $r=0,9971$, removing layer by layer of chorion – $r=0,9971$), by the level of thrombocytes ($r=-1,0000$) by the clinical displays of threat of abortion (pain syndrome, removing layer by layer of chorion, $r=0,9971$); the presence of correlation is rotined between the level of thrombocytes with the indexes of uterine blood stream ($r=-1,0000$, $r=-0,9995$), ultrasonic signs of threat of abortion ($r=-0,9994$), level of estradiol ($r=-1,0000$), and also pain syndrome and bloody excretions ($r=-0,9994$). The uses of the algorithm of prognostic and treatment-and-prophylactic measures improved by us allowed to reduce frequency of genesial losses in I trimester – on 10,0%; in II – on 4,0%; premature births – on 21,3%; preeclampsia – on 16,0%; cesarion section – on 20,0%; fetal distress – 10,0%; asphyxias of new-born – on 23,8%; morpho-functional to immaturity – on 7,9%; and also to warn perinatal losses. Total frequency of combination of placenta disfunction and delay

of development of fetus at the use of the algorithm of prognostic and treatment-and-prophylactic measures improved by us reduced on 10,0%; violations of volume of amniotic waters (lack- and high water-level) – on 20,0%; diminishing placenta fetus to the coefficient – on 26,0% and morphological displays of decompensated placenta disfunction – on 12,0%.

Keywords: placenta disfunction, auxiliary genesial technologies, perinatal losses, prognostications, prophylaxis.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

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

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

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

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

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

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

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

8. Рубан ЯА. Можливості прогнозування плацентарної дисфункції після допоміжних репродуктивних технологій. Сімейна медицина. 2014;5:112-3.

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

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

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

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

13. Рубан ЯА. Перинатальные исходы одно- и многоплодной беременности после вспомогательных репродуктивных технологий. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика.

Київ, 2015;24(кн. 6, ч. 3):95-9.

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

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

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

17. Рубан ЯА. Роль ехографії в пренатальній діагностиці вроджених вад розвитку у жінок після допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2017;28(ч. 1):33-40.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

27. Рубан ЯА. Тактика лікування безпліддя та розвиток передчасних пологів. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матер. наук.-практ. семінару з міжнар. участю «Здоров'я матері, плода та новонародженого в Україні» (12 листопада

2014 року, м. Київ). Київ, 2014;23(кн. 6, ч. 2):313.

28. Рубан ЯА. Особливості тактики допоміжних репродуктивних технологій у жінок різного віку з генітальною патологією. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матер. наук.-практ. семінару з міжнар. участю «Здоров'я матері, плода та новонародженого в Україні» (14 травня 2015 року, м. Київ). Київ, 2015;24(кн. 6, ч. 1):243-4.

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

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

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

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

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

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

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

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

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	24
ВСТУП	26
РОЗДІЛ 1	
АНАЛІЗ СУЧАСНОГО СТАНУ ПРОБЛЕМИ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПІСЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ	32
1.1 Перебіг вагітності після застосування допоміжних репродуктивних технологій	32
1.2 Особливості функціонального стану фетоплацентарного комплексу після застосування допоміжних репродуктивних технологій	44
1.3 Акушерські та перинатальні результати індукованих вагітностей	56
1.4 Клініко-лабораторні та ехографічні показники для прогнозування плацентарної дисфункції після застосування допоміжних репродуктивних технологій	69
РОЗДІЛ 2	
МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	78
2.1 Матеріал дослідження	78
2.2 Методи дослідження	82
РОЗДІЛ 3	
ПРОГНОЗУВАННЯ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ І ЗАТРИМКИ РОСТУ ПЛОДА ПІСЛЯ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ	89
3.1 Клінічна характеристика пацієнток	89
3.2 Особливості перебігу вагітності	103
3.3 Перинатальні наслідки розродження	110

3.4 Особливості гормонального гомеостазу	115
3.5 Особливості стану системи гемостазу	121
3.6 Результати ультразвукового дослідження	130
3.7 Особливості морфологічних досліджень	137
3.8 Методика прогнозування ПД і ЗРП	153
РОЗДІЛ 4	
ПРОФІЛАКТИКА ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ЖІНОК ПІСЛЯ ДРТ	
	160
4.1 Клінічна характеристика пацієнток	160
4.2 Особливості перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду	170
4.3 Перинатальні та постнатальні наслідки розродження	185
РОЗДІЛ 5	
ОБҐРУНТУВАННЯ УДОСКОНАЛЕННЯ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО АЛГОРИТМУ	
	195
5.1. Особливості патогенезу плацентарної дисфункції	195
5.2. Оцінка ефективності удосконаленого алгоритму	199
РОЗДІЛ 6	
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	
	205
ВИСНОВКИ	
	240
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	
	244
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	
	247
ДОДАТКИ	
	299

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АПТЧ – активований парціальний тромбопластиновий час

АМГ – антимюлерів гормон

АФП – альфа-фетопротеїн

ВВР – вроджені вади розвитку

ВПГ – вірус простого герпесу

ГЗСГ – глобулін, що зв'язує статеві стероїди

Д – дідрогестерон

ДРТ – допоміжні репродуктивні технології

ЗРП – затримка розвитку плода

ІЦН – істміко-цервікальна недостатність

ІФА – імуноферментний аналіз

ІР – індекс резистентності

Е2 – естрадіол

Е3 – некон'югований (вільний) естріол

ЖНВ – жінки, що народжують вперше

ЖНП – жінки, що народжують повторно

КПР – компенсаторно-приспосувальні реакції

КПІ – каріопікнотичний індекс

КРВО – коефіцієнт розподілу врахованих ознак

КТР – куприко-тім'яний розмір

КТГ – кардіотокографія

МНВ – міжнародні нормалізовані відносини

МПК – матково-плацентарний кровотік

МП – мікронізований прогестерон

МТ – монотерапія

МХА – маркери хромосомних аномалій

ОР – оваріальний резерв

ПГ – прогестерон

ПД – плацентарна дисфункція

ППК – плодово-плацентарний кровотік

ППК – плацентарно-плодовий коефіцієнт

ПЦР – полімеразна цепна реакція

СГЯ – синдром гіперстимуляції яєчників

NT – товщина комірною простору

RI – індекс резистентності

S/D – систоло-діастолічне відношення

СДВ – систоло-діастолічне відношення

TGF- α – трансформуючий чинник зростання

ХГЛ – хоріонічний гонадотропін людини

ЦМВ – цитомегаловірус

PLGF (Placental Growth Factor) – плацентарний фактор росту

PI – пульсаційний індекс

ISUOG – The International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (Міжнародне Товариство Ультразвуку в Акушерстві і гінекології)

ВСТУП

Актуальність проблеми

Частота безплідного браку за даними вітчизняних і зарубіжних дослідників складає від 10 до 20% [25, 81]. Не дивлячись на значне число методів консервативного і оперативного лікування безпліддя, методи допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) є найбільш ефективними [8, 93]. В той же час, не дивлячись на всі досягнення ДРТ, частота розвитку вагітності все ще залишається порівняно низькою і складає 25-30% на цикл лікування, причому за останніх 10 років цей показник значно не змінився [36, 105].

Вагітності, що настали в результаті ДРТ, мають вищий ризик невиношування, багатоводдя, ризики формування вад розвитку плода, підвищений інфекційний індекс [22, 114] і, що украй важливе, формування плацентарної дисфункції (ПД), що впливає на перинатальне благополуччя, а переходячи в дистрес плода – підвищує ризик перинатальної патології [30, 121]. Це пов'язано не лише з вихідним високим рівнем екстрагенітальної патології в цій групі пацієнток, але і з порушеннями генеративної функції, велику частку якої займає вихідна генітальна патологія [25, 131].

На сьогоднішній день проблема ПД є однією з основних в акушерстві і перинатології, оскільки в більшості випадків може призводити до затримки розвитку плода (ЗРП), дистресу плода, його антенатальної загибелі тощо [7, 143]. Не дивлячись на значне число наукових досліджень в даному напрямі не можна вважати всі проблеми повністю вирішеними, особливо в плані прогнозування ПД, а також тактики ведення вагітності і розродження цих пацієнток.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Виконана науково-дослідна робота є фрагментом наукових робіт Українського державного інституту репродуктології Національної

медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика «Відновлення репродуктивної функції безплідних пар шляхом розробки та впровадження сучасних алгоритмів в діагностиці та лікуванні жіночого та чоловічого безпліддя», № державної реєстрації 0114U002226, термін виконання 2014-2016 рр. та «Актуальні аспекти охорони репродуктивного здоров'я жінок, прегравідарної підготовки та пренатальної діагностики в сучасних умовах», № державної реєстрації 0117U006095, термін виконання 2017-2020 рр.

Мета і завдання дослідження

Метою наукової роботи було зниження частоти перинатальної патології у жінок після ДРТ на підставі встановлення нових аспектів патогенезу плацентарної дисфункції, а також удосконалення та впровадження алгоритму прогностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Для реалізації мети дослідження були поставлені наступні **завдання**.

1. Вивчити роль стану ендометрія у жінок із ДРТ у подальшому розвитку плацентарної дисфункції та перинатальної патології.
2. Встановити провідні фактори ризику розвитку плацентарної дисфункції у жінок після ДРТ.
3. З'ясувати клініко-ехографічні та морфологічні особливості плацентарної дисфункції у жінок після ДРТ.
4. Визначити наявність зв'язку між клінічним перебігом вагітності при плацентарній дисфункції після ДРТ з морфофункціональними особливостями плаценти.
5. Дослідити патогенетичну єдність клінічного перебігу вагітності, змін параметрів гормонального профілю, гемостазу і ехографічних даних при плацентарній дисфункції після ДРТ.
6. Вивчити перинатальні наслідки у жінок з плацентарною дисфункцією після ДРТ.

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

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

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

Об'єкт дослідження: перинатальна патологія.

Предмет дослідження: акушерські та перинатальні результати розродження у жінок після ДРТ.

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

Наукова новизна одержаних результатів

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

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

Визначено прогностичні критерії плацентарної дисфункції у жінок після ДРТ за результатами клініко-лабораторних та ехографічних параметрів, між якими виявлено сильні кореляційні зв'язки (об'єм хоріону, показники судинного опору в маткових артеріях, наявність субхоріальної гематоми і локального гіпертонусу міомет-

рію, рівень естрадіолу, кількість тромбоцитів і клінічні прояви загрози викидня з больовим і геморагічним синдромом).

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

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

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

Практичне значення одержаних результатів

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

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

Впровадження результатів дослідження

Результати дослідження використовуються в практичній роботі пологового відділення клініки «Ісіда-IVF» м. Київ; клінічного

пологового будинку м. Києва № 6, у навчальному процесі на кафедрах акушерства та гінекології Українського державного інституту репродуктології Національного університету охорони здоров'я України та Національного медичного університету імені академіка О.О. Богомольця МОЗ України.

Особистий внесок здобувача

Отримані дані є результатом самостійної роботи дисертанта. Автор самостійно проаналізовано наукову літературу та патентну інформацію з проблеми ПД після ДРТ. Розроблено спеціальні програми спостережень, до яких відноситься карта з детальним визначенням основних клінічних особливостей перебігу вагітності, пологів і стану новонароджених. Дослідження носили поетапний характер. На I етапі проведено комплексне клінічно-лабораторне і функціональне обстеження 190 жінок після ДРТ, у 60 з яких розвилась ПД. На II етапі – 150 жінок після ДРТ, які отримували різні алгоритми лікувально-профілактичних заходів. На III етапі – 60 жінок після невдалих спроб ДРТ із різними методиками прегравідарної підготовки. Дослідження включали інструментальні, функціональні, лабораторні, мікробіологічні, морфологічні і статистичні методи. Особисто дисертантом проведено статистичний аналіз результатів дослідження, написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки та практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження в медичну практику та відображено в опублікованих роботах.

Апробація результатів дисертації

Основні положення роботи доповідалися та обговорювалися на науково-практичному симпозіумі з міжнародною участю «Актуальные вопросы здоровья матери, плода и новорожденного»(16-17.05.2013, г. Винница), науково-практичних семінарах з міжнародною участю «Здоров'я матері, плода та новонародженого в Україні» (20.03.2014,

Львів; 12.11.2014, Київ; 14.05.2015, Київ; 21.10.2015, Київ) та «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (20.04.2016, Київ; 20.10.2016, Київ; 25.05.2017, Київ; 14.09.2017, Київ; 20.10.2017, Київ; 20.03.2018, Київ-Тернопіль-Хмельницький; 07.06.2018, Київ-Дніпро-Запоріжжя-Кривий Ріг).

Публікації

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

Обсяг та структура дисертації

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

РОЗДІЛ 1

АНАЛІЗ СУЧАСНОГО СТАНУ ПРОБЛЕМИ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПІСЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

1.1 Перебіг вагітності після застосування допоміжних репродуктивних технологій

Ритм сучасного життя, стан здоров'я як жінок, так і чоловіків, зміщення пріоритетів материнства на кар'єрне зростання, інші соціальні проблеми і стреси, призводять до пізнього звернення до лікаря-репродуктолога, а проблема безпліддя, невдач його подолання не втрачає актуальності та залишається однією з найбільш обговорюваних у медичній спільноті [103, 159, 274, 330]. Вважається, що у XXI ст. безпліддя може стати третім за поширеністю захворюванням після онкологічної патології і хвороб серцево-судинної системи [299, 329, 334].

Розробка заходів по охороні репродуктивного здоров'я і реалізації репродуктивних прав людини сьогодні є ключовою проблемою соціальної політики у більшості країн світу, оскільки частота безпліддя в шлюбі досягає 20%, що створює соціально-демографічні проблеми державного значення [113, 145, 192, 221, 368]. Скорочення репродуктивного потенціалу населення – одна з основних характеристик сучасної медико-демографічної ситуації в Україні, що не має тенденції до поліпшення [1, 18, 21]. В Україні частота безплідного шлюбу складає 10-15%, досягаючи в окремих регіонах критичного рівня (20%). З понад 12,3 млн. жінок репродуктивного віку, близько 1 млн. – безплідні [9, 36]. При цьому, більшість авторів вважає, що майже половина випадків безпліддя обумовлене пору-

шенням репродуктивної функції як жінок, так і чоловіків, особливо у разі, коли пізнє материнство поєднується з пізнім репродуктивним віком батьків [8, 180, 225, 250, 385].

Якщо подібні тенденції збережуться, багато пар опиняться у важкому становищі бездітних і неминуче звернуться до допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), намагаючись захистити та зберегти свою репродуктивну автономію. Однак наслідки репродуктивного старіння змінити вдається не завжди [83, 119, 288, 289, 353]. Використанням ДРТ для подолання безпліддя в останні десятиріччя збільшується. Незважаючи, що ДРТ не дозволяють вирішити критичну ситуацію з безпліддям в повному обсязі, широке їх втілення в практику охорони здоров'я допомагає подолати безпліддя багатьом подружнім парам [81, 170, 211, 283]. За оцінками М. J. Faddy та співавт. (2018), при застосуванні ДРТ на нинішньому рівні близько 400 000 немовлят щороку, приблизно 157 мільйонів людей наприкінці століття будуть завдячувати своїм життям допоміжній репродукції (1,4% світового населення) [168].

Число дітей, народжених після застосування ДРТ, стрімко зростає, становлячи в країнах Європи 2-6% від загального числа новонароджених [105, 230, 239, 258]. В таких країнах, як Ісландія, Франція, Данія, за даними С. Calhaz-Jorge та співавт. (2016), 3-4% дітей з'явилися на світ внаслідок ДРТ [123]. З моменту народження першої дитини після запліднення *in vitro* у 1978 р. Народилося >5 мільйонів дітей, половина з яких – за останнє десятиріччя [255, 324, 383].

ДРТ та їх доступність у наш час активно розвиваються: від лапароскопічного одержання ооцитів до трансвагінального доступу, від природних циклів з незначним відсотком настання вагітності до розроблених протоколів стимуляції, високих відсотків запліднення і

розвитку ембріонів і, відповідно, високої стабільної результативності лікування [74, 129, 206, 401]. З'явилися можливості використання донорських репродуктивних клітин, сурогатного материнства. З успіхом використовують екстракорпоральне запліднення (IVF, ЕКЗ) з переносом у порожнину матки ембріонів після кріоконсервування [143, 160, 171, 185, 240]. Також, окрім класичного методу ЕКЗ до ДРТ відносять перенесення жіночих і чоловічих гамет в маткові труби під ультразвуковим і лапароскопічним контролем; перенесення зигот в маткові труби (ZIFT), а також ЕКЗ із застосуванням таких маніпуляцій, як тестикулярна екстракція сперматозоїдів (TESE) та інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїдів (ICSI) [5, 163, 165, 167, 292]. Донорство гамет або сурогатне материнство може знадобитися, якщо немає реальних шансів на успіх при подальших спробах ЕКЗ [99, 144, 150]. Одним з перспективних напрямів вважається застосування *in vitro* maturation (IVM) – метода дозрівання яйцеклітин поза організмом жінки, коли від жінки отримують незрілі гамету і культивують їх *in vitro*, а потім здійснюють процедуру запліднення, як при звичайному варіанті ЕКЗ. Особливостями методики IVM є відсутність необхідності використання медикаментозної стимуляції росту фолікулів, що може допомогти запобігти розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників [241, 341, 377].

Незважаючи на значні досягнення, відсоток ускладнень під час вагітностей, що настали внаслідок ДРТ, залишається досить високим [293, 357, 359]. У результаті активного втручання в репродукцію виникають нові реалії акушерства: значно збільшується кількість дітей зі зниженою та екстремально низькою масою тіла в результаті передчасних пологів, росте частота кесарева розтину, нефізіологічного перебігу вагітностей і пологів [130, 182, 345, 349]. Так, 2/3 таких вагітностей протікає із загрозою переривання, а кожна друга

закінчується спонтанним абортom в першій половині [137, 154, 304]. Ускладнення на ранніх термінах вагітності після ДРТ також включають позаматкову вагітність, аномальний розвиток плода та хромосомні аберації [5, 117]. За даними різних авторів, при вагітності після ЕКЗ число спостережень преекслампсії досягає 40%, фетоплацентарної недостатності (ФПН) – 70%, затримки внутрішньоутробного розвитку плода (ЗВРП) – 30% [111, 224, 346].

Встановлено, що запліднення *in vitro* на 60% збільшує ризики гестозу, особливо в I триместрі, що пов'язана з набагато вищим ризиком короткострокової та довгострокової материнської та перинатальної захворюваності та смертності [136, 138, 300, 379] та малої для гестаційного віку ваги плода [268, 298, 307]. Крім того, встановлено, що вагітність при ЕКЗ має 5-кратний ризик відшарування плаценти [305, 400]. Висока частота невиношування вагітності після застосування ДРТ істотно знижує загальну ефективність лікування безпліддя [256, 351].

Ефективність методів ДРТ при лікуванні різних форм безпліддя коливається у межах 35-42%. При цьому, біля третини усіх вагітностей перериваються на ранніх термінах, а безпліддя або субфертильність вважається незалежним чинником ризику акушерських ускладнень та несприятливих перинатальних наслідків [27, 290].

S. A. Gerkowicz та співавт. (2018) повідомляють про національні тенденції у використанні донорських та недонорських ооцитів [179]. Серед усіх циклів, проведених протягом 2010-2014 рр., рівень народжуваності був нижчим для донорських (27,9%), ніж недонорських ооцитів (32,5%). Після поправки на вік матері використання донорських ооцитів асоціювалось з більшою ймовірністю живонародження. При одноплідній вагітності не було суттєвої різниці відносно передчасних пологів (11,5 проти 11,8%); однак низькі показники ваги

дитини при народженні були дещо меншими в циклах донорських ооцитів (8,8 проти 9,4%). За висновками авторів, використання донорських ооцитів збільшилось у США, становлячи приблизно 6% всіх ДРТ. Результати вагітностей є клінічно подібними у донорських та аутологічних циклах [179].

Хоча негативний вплив віку жінки на результати ДРТ добре встановлений [142, 166, 360, 393], вплив віку батька потребує уточнення [149, 207]. М. Bertoncelli та співавт. (2019) підкреслюють, що існує зв'язок між віком батьків >40 років та погіршенням якості запліднення. Вплив віку батьків на здоров'я дітей після ДРТ також залишається остаточно не встановленим, хоча дані природним шляхом зачатих дітей чітко вказують, що старший вік батьків збільшує частоту генетичних, нервово-психічних та психічних захворювань у нащадків [106]. У цілому, за оцінками S. S. Malchau та співавт. (2017), протягом 5 років серед жінок віком <35 років (n=3553), 35-39 років (n=1156) та ≥40 років (n=451), 64%, 49% та 16%, відповідно, народили живих дітей завдяки лікуванню безпліддя [260]. З віком спостерігається зниження якості ооцитів, що відображається є збільшенні хромосомних аберацій в ооцитах та ембріонах. Автори стверджують, що слід відмовитись від донорства ооцитів або ембріонів жінкам старшого віку [95, 223, 236, 251, 364].

За даними досліджень, вік більшості жінок до настання вагітності за допомогою ДРТ перевищує 30 років з терміном безплідного періоду шість і більше років на тлі хронічних гінекологічних (аднексит, сальпінгофорит, ендометріоз тощо) і соматичних (артеріальна гіпертензія, пієлонефрит, ендокринні порушення, ожиріння та ін.) захворювань, інфекцій, що передаються статевим шляхом, несприятливого психоемоційного статусу, обтяженого акушерського анамнезу (попередні аборти, мимовільні викидні, позаматкова

вагітність, невиношування) [28, 320, 342, 398]. Так, вагітні після ЕКЗ на тлі ожиріння мають обтяжений акушерський анамнез, гормональні зміни (переважно прогестеронову недостатність) та хронічну запальну патологію [98, 303, 315]. Лікування безплідності на тлі ожиріння шляхом ЕКЗ супроводжується загрозою переривання вагітності (48,8%), передчасних пологів (56,0%), плацентарною дисфункцією (41,5%), передчасним розривом навколоплідних оболонок (41,5%), при цьому кожна друга жінка (58,5%) має поєднання кількох ускладнень і неодноразово перебувала на стаціонарному лікуванні (53,7%). Питома вага оперативного розродження становила 90%, з них у 16,2% випадків пологи ускладнились кровотечею. Кількість передчасних пологів становила 17,1%, при цьому перинатальні втрати становили 11,3 %. Серед доношених новонароджених гіпотрофію I ст. мали 21,3% дітей, гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС було у 17%. Тобто, вагітність, пологи та післяпологовий період у жінок з ожирінням перебігають зі значною частотою ускладнень, переважно поєднаних [22].

Крім того, існуючі методики ДРТ передбачають стимуляцію активності яєчників для отримання більшої кількості яйцеклітин, у зв'язку з чим жінки поза і під час вагітності отримують довготривалу гормональну терапію. Відповідно, в період внутрішньо-утробного розвитку плід перебуває під значним фармакологічним впливом [7]. При цьому, за даними А. Carosso та співавт. (2020), стимуляція яєчників і введення прогестерону в лютеїновій фаза циклу модифікує мікробіоту вагіни та ендометрія жінок (n=15), які перебувають на заплідненні *in vitro* з перенесенням свіжого ембріона. Лактобактерії були найпоширенішими мікроорганізмами у вагінальних зразках, хоча їх частка \square роце дещо зменшеною ($27,4 \pm 34,5$ проти $25,0 \pm 29,9\%$, відповідно). Спостерігалось збільшення патогенних

видів: *Prevotella* ($3,4 \pm 9,5$ проти $4,7 \pm 7,4\%$, відповідно) та *Escherichia coli-Shigella spp.* ($0,7 \pm 1,5$ проти $5,8 \pm 12,0$, відповідно). Подібні зміни спостерігались й в піхві пацієток, в ендометрії після ЕКЗ нестабільність мікробіоти була більш вираженою. Отримані авторами дані свідчать, що заплідненні *in vitro* суттєво змінює склад мікробіоти піхви та ендометрія, що може вплинути як на сприйнятливість ендометрія, так і на плацентацію, що є ще однією причиною для підтримки стратегії запліднення *in vitro* замороженими ембріонами (FET) [125]. Подібні результати отримано R. Koedooder та співавт. (2018, 2019) [231, 232], іншими авторами [115, 173, 339], які вважають вагінальний мікробіом предиктором результату IVF та ICSI запліднення.

Кількість доказів, що результати вагітності кращі для запліднення *in vitro* FET, ніж для перенесення свіжих ембріонів, зростає [84, 257, 326, 394]. Цей висновок підтверджує політику елективного перенесення одного ембріона (eSET) для жінок з хорошим прогнозом, враховуючи такі показники як вік пацієтки, попереднє лікування та якість ембріона [148, 196, 229, 278, 290]. За даними D. J. McLernon та співавт. (2010), шанси народити дитину в термін після 37 тижнів після eSET є в 5 разів вищими порівняно з перенесенням кількох ембріонів (DET). Хоча стратегія eSET дає нижчий показник настання вагітності, ніж DET, у свіжому циклі ЕКЗ, ця різниця майже повністю подолана замороженим циклом eSET. Рівень багатоплідної вагітності після eSET порівняний з показником спонтанної вагітності [269].

Водночас, у жінок віком від 38 років використання eSET може призвести до значного зниження рівня народжуваності порівняно з перенесенням кількох (DET) [89, 397]. Застосування eSET у пацієток з хорошим прогнозом також є ефективним для зменшення загальної частоти багатоплідних вагітностей після ЕКЗ. Жінкам, які мають

медичні або акушерські протипоказання до вагітності двійнятами, рекомендовано проводити eSET [280, 286, 354, 362]. Для того, щоб досягти успішного використання eSET, важливо забезпечити обізнаність пацієнток та лікарів щодо підвищеного ризику материнської та перинатальної захворюваності при вагітності близнюками та про подібність сукупного коефіцієнта народжуваності відповідно до стратегії eSET та DET [220, 275, 285, 386].

Поява методів лікування безпліддя призвело до збільшення частоти багатоплідних народжень [333, 363]. Так, А. D. Kulkarni та співавт. (2013) підраховано, що з 1998 до 2011 рр. У США загалом 36% народжених двієнь та 77% – трійнят і більше дітей були результатом зачаття за допомогою ДРТ. Захворюваність народжених близнюків збільшилася в 1,9 рази з 1971 по 2009 рр. [238]. З більшою частотою після ДРТ спостерігаються вагітності монозиготними двійнятами, що пов'язано з вищим ризиком перинатальних ускладнень [299, 300]. Частота виникнення плаценти *graevia* та *vasa graevia* збільшується при вагітності близнюками [254].

Р. С. Klatsky та співавт. (2010) проаналізували 158 вагітностей, включаючи 77 вагітностей внаслідок переносу донорських яйцеклітин, та 81 вагітність – аутологічних ооцитів. Частота гестаційної АГ та преєклампсії спостерігається значно вищою у реципієнтів донорських яйцеклітин (24,7 проти з 7,4%, відповідно, та 16,9 порівняно з 4,9%, відповідно). Реципієнти донорської яйцеклітини частіше, ніж жінки, які перенесли аутологічне ЕКЗ, народжували передчасно (34,0 порівняно з 19,0%). За висновками авторів, вагітності від донорських ооцитів мають збільшений ризик розвитку гіпертонічних розладів вагітності [227].

Систематичний огляд та мета-аналіз, проведений J. K. Bosdou та співавт. (2020), включав пошук літератури в базах даних MEDLINE,

Scopus та Cochrane за 1978-2019 рр. Показаний вищий ризик розвитку гестаційного цукрового діабету (ЦД, GDM) у жінок з одноплідною вагітністю за допомогою ДРТ, у порівнянні з спонтанними вагітностями. Що стосується методу запліднення, то більш високий ризик GDM спостерігався після ЕКЗ, але не після ICSI. Більш високий ризик GDM відмічено після переносу свіжого, але не FET [114].

В. Valenzuela-Alcaraz та співавт. (2016) вивчали перинатальні результати при вагітності, досягнуті за допомогою індукції овуляції (OI) та IVF/ICSI запліднення. Ретроспективне дослідження включає 200 фертильних та 748 безплідних жінок, стратифікованих згідно методу лікування безпліддя. Результатами аналізу були показники передчасних пологів, малої для гестаційного віку ваги, GDM, передлежання плаценти або гестоз. Загальний показник ускладнень вагітності був суттєво збільшеним у всіх випадках ДРТ, незалежно від методу лікування. У той час як передчасні пологи переважно асоціювалися з IVF/ICSI, мала для гестаційного віку вага була суттєво асоційована як з OI, так і з IVF/ICSI. Ці асоціації залишалися статистично значущими після коригування за віком матері та вагітністю близнюків. Дослідження підтверджує вищу поширеність ускладнень вагітності у безплідних жінок незалежно від способу запліднення [365].

Як вказують L. Ни та співавт. (2018), серед 685 випадків втрати вагітності після IVF/ICSI, 460 закінчилися на початку вагітності, 191 – пізніх термінах. Частота викиднів на ранніх термінах становила 8,4% (460/5485), тоді як частота викидня після 12 тижнів – 3,8% (191/5025). При цьому, рання втрата вагітності частіше спостерігалась серед жінок у віці 36-40 років та старше на відміну від пацієнток молодше 30 років. Жінки, старші 40 років, мали приблизно 37,7% втрати вагітності. Крім того, протокол контрольованої гіперстимуляції

яєчників, тип циклу та рівень β -хоріонічного гонадотропіну людини (β -ХГЛ) у сироватці крові через 14 днів після перенесення ембріону) мали незалежний вплив на викидень, головним чином до 12 тижнів гестаційного віку [205].

Результативність ЕКЗ залежить як від фолікулярного резерву яєчника, його здатності відповідати на гормональну стимуляцію, так і від зрілості та готовності ендометрія, від якості ембріонів [71, 122, 172, 228, 328]. Водночас, перебіг вагітності після ЕКЗ, особливо на ранніх термінах, відбувається на тлі нефізіологічних концентрацій стероїдних гормонів, що виробляються гіперстимульованими жовтими тілами, що несприятливо впливає на показники мікроциркуляції і матково-плацентарний кровоток, призводячи до формування плацентарної дисфункції (ПД) [2, 284, 306].

Імунні ефєкторні механізми, знаходячись під регуляторним впливом гіпофізарних гонадотропінів та статевих гормонів на локальному рівні, стають критичними для успішної імплантації [13]. У таких пацієток ще на прекоцепційному етапі та при IVF заплідненні запускаються патологічні механізми порушення інвазії трофобласта, формується так зване порочне коло, коли активований на ранніх етапах розвитку вагітності імунопатологічний процес призводить до реалізації механізму викидня [29, 214]. При цьому, місцевий імунітет ендометрія позиціонується новим і важливим параметром, здатним впливати на прогноз вагітності після IVF. N. Lédée та співавт. (2020) висунули гіпотезу, що деякі порушення репродуктивної функції можуть бути спричинені порушенням імунної регуляції: у 16,5% пацієток не виявлено порушення імунної регуляції ендометрія, у 28% – місцева недостатня імунна активація, у 45% надмірна імунна активація, а у 10,5% – змішаний імунний профіль ендометрія [245]. Зміна балансу прозапальних цитокінів здатна

індукувати структурні та функціональні зміни в ендотеліальних клітинах [29]. Крім того, посилена продукція прозапальних цитокінів на тлі недостатньої експресії імуносупресивних протизапальних IL-4 та TGF- α може призводити до неадекватної запальної відповіді з боку материнського організму і, як наслідок, до порушення інвазивної здатності трофобласта. У пацієток з лікованою безплідністю та ретрохоріальними гематомами у I триместрі вагітності спостерігається підвищення рівня прозапальних цитокінів – IL-1 β , TNF- α із одночасним зниженням рівня протизапального IL-4 та TGF- β , що свідчить виникаючий дисбаланс не тільки у метаболічному та гормональному гомеостазі, але й в імунорегуляторній ланці імплантаційних механізмів і демонструють значущі порушення локальних імунних реакцій, зумовлених дисбалансом продукції цитокінів, що у майбутньому може ініціювати реалізацію механізмів невиношування [29].

Важливе значення для нормального перебігу вагітності після ЕКЗ, має наявність чи відсутність аутоімунних процесів в організмі матері. Лікувальний цикл ЕКЗ – тригерний механізм для активації аутоімунної патології, включаючи інфаркти плаценти, інфільтрацію запальних клітин, що викликають гостре та хронічне запалення, і тромбофілічних станів, які порушують нормальний розвиток плода і призводять до переривання вагітності вже в ранні терміни гестації [135, 157, 358, 370]. При аутоімунних процесах плідне яйце вражається через тромбоз судин трофобласта, обмеження інвазії трофобласта, а також через прямий пошкоджуючий вплив аутоантитіл на фосфоліпиди плаценти, що формується [75, 155]. M. Simoroulou та співавт. (2019) стверджують, що більшість аутоантитіл статистично значуще впливають на частоту викиднів після IVF, тоді як вплив на клінічну вагітність та рівень народжуваності різниться залежно від

типу автоантитіл [338]. Класичним прикладом такого процесу є наявність антифосфоліпідних антитіл (aPL), що залучені у патогенез невиношування вагітності після IVF [178, 204]. За даними M. Fredi та співавт. (2018), рівень живонародженості після IVF у aPL-позитивних жінок (n=283) становив 87,9%, а несприятливий результат вагітності спостерігався у 50 (17,7%) випадках. Незалежною змінною, пов'язаною з несприятливими результатами, був супутній діагноз автоімунного захворювання. На підставі результатів дослідження клінічного анамнезу, несприятливі результати вагітності були частішими у жінок з тромботичними станами (24%), при цьому в 2,4% пацієнток тромботична подія сталася під час вагітності або у післяпологовому періоді. За висновками авторів, у деяких aPL-позитивних жінок спостерігаються ускладнення вагітності, незважаючи на їх ефективне ведення відповідно до сучасних рекомендацій. Вищий ризик ускладнень спостерігався у пацієнток з попереднім тромбозом та/або більш складним автоімунним фенотипом [174].

Фахівці єдині у думці стосовно необхідності принципово відмінної лікувальної тактики при використанні ДРТ з урахуванням методик імунологічного обстеження та імунокорекції [21].

Однією з провідних причин, що зумовлюють несприятливий перебіг вагітності, що настала в результаті ДРТ, є інфекційна патологія, особливо вірусні інфекції, що є причиною великого спектру антенатальної патології: інфекційних захворювань плода, вад розвитку плода, мертвонародженості, передчасних пологів, розвитку ФН, ЗВРП [189, 190, 201, 234].

Отже, проблема діагностики і лікування безпліддя за допомогою ДРТ є однією з найактуальніших в сучасній медицині, зумовленою високою частотою безпліддя, що не має тенденції до зниження не лише в Україні, але й за кордоном. Перебіг гестації у жінок після ДРТ

характеризується високим ризиком, з превалюванням загрози переривання вагітності і передчасних пологів, хронічної ПН, високої частоти виникнення преекслампсії, затримки росту плода. Ускладнений перебіг вагітності після ЕКЗ зумовлений нефізіологічним гормональним навантаженням у зв'язку із стимуляцією суперовуляції, багатопліддям, активацією вірусно-бактеріальної інфекції, ПН унаслідок недостатньої інвазії трофобласта і міграції клітин цитотрофобласта. Успіх ДРТ залежить від багатьох факторів: генетичних, імунологічних, гормональних, вікових, стану якості сперматозоїдів, кількості та якості ооцитів та ембріонів та імплантаційної здатності ендометрія. При цьому, за умов ретельного дослідження чинників ризику несприятливих результатів індукованих вагітностей і індивідуального спостереження можливе досягнення високої частоти ефективних результатів.

1.2 Особливості функціонального стану фетоплацентарного комплексу після застосування допоміжних репродуктивних технологій

Плацентарна дисфункція (ПД) розглядається сьогодні як патофізіологічний неспецифічний феномен, що складається з комплексу трофічних, ендокринних і метаболічних порушень функції плаценти, і призводять до нездатності плаценти підтримувати адекватний й достатній обмін між організмом матері і плода [19, 102, 308, 263, 335]. Як влучно підкреслено М. S. Longtine та співавт. (2011), хоча плацента людини є органом, який зберігається лише 9 місяців, вплив цього органу на дитину залишається на все життя. Автори розглядають кілька клінічних фенотипів ПД, які здатні програмувати несприятливі наслідки вагітності. Це аномальний розвиток хоріо-

аллантаїсної плаценти (розміри, форма або гістопатологія). Інші наслідки виникають, коли екзогенні стресори в материнського організму поєднуються з дезадаптаційною реакцією плаценти (малі за розміром плаценти з обмеженим резервом, що характерно для внутрішньоутробного обмеження внутрішньоутробного розвитку та прееклампсії). Треті відображають епігенетичні зміни (змінена експресія генів, змінена ферментативна активність, або змінена ефективність транспорту поживних речовин) [252].

Вивчення плацент при вагітності, що настала після ДРТ, проводиться переважно зарубіжними авторами, які при цьому виявляють ультраструктурні зміни, патологічні зміни у функціях плацентарних генів, у процесі імплантації і ранньому ембріональному, а також – у перинатальному періодах [141, 261, 310, 402], водночас отримані результати залишаються неоднозначними.

Частота плацентарної недостатності (ПН) при вагітності, що настала в результаті застосування ДРТ, за даними різних авторів, переважає в першому, досягає 20% в другому і 10% – в третьому триместрах вагітності [10, 161, 371]. За даними гістологічного дослідження частота хронічної ПН в після ДРТ є вищою при вторинному безплідді (33,3%), що ймовірно, пов'язане з більш високою частотою запальних захворювань органів малого тазу і внутрішньоматкових маніпуляцій (аборти, мимовільні викидні, ектопічні вагітності тощо) в анамнезі жінки, і є причиною порушення морфофункціонального стану ендометрія. При первинному безплідді і природної вагітності, хронічна ПН зустрічалася в рівній кількості випадків (23,3 і 23,7%, відповідно) [77].

L. W. Sundheimer та співавт. (2017) стверджують, що власне безпліддя та методи його лікування асоційовані з аномальною плацентациєю, що призводить до несприятливих наслідків вагітності,

включаючи передчасні пологи, низьку вагу при народженні, приращення та передлежання плаценти [352]. Частота невиношування і переривання вагітності в результаті гострої або хронічної ПН у вагітних з використанням ДРТ досягає 70% [216, 350].

Водночас, S. J. Churchill та співавт. (2017) вивчали, чи пов'язані методи лікування безпліддя, включаючи IVF та non-IVF, з ПН на ранніх термінах гестації. Об'єм плаценти (EPV) у 1 триместрі за допомогою ультразвуку та оцінки маси ворсин хоріона під час відбору проб (CVS) проводили для виявлення відмінностей між вагітністю, зачатою спонтанно (n=1 777), у порівнянні ЕКЗ (n=344, 133 вагітності non-IVF та 201– IVF). EPV та CVS корелювали з віком матері, гестаційним віком, палінням та АГ матері. Не встановлено різниці EPV у при зачатті за допомогою IVF, в порівнянні із спонтанними вагітностями. Показник CVS був значно нижчим при IVF, однак після коригування це не було суттєвим. Автори вважають, що спосіб зачаття не впливає на розмір плаценти у 1 триместрі. Оскільки існують відмінності між групами у віці матерів, АГ, стані куріння, що корелюють з розміром плаценти, це може бути підґрунтями, що призводить до аномальної плацентації та ПН, а не застосовані методи лікування фертильності [139]. А. Yanaihara та співавт. (2018) порівняли розмірів плаценти та пуповини у жінок з природною вагітністю та після заплідненні *in vitro*. У дослідження включено 1610 неускладнених одноплідних вагітностей з вагінальними пологами на ≥ 37 тижнях гестації: група природних вагітностей (n=1453) та IVF вагітності, не включаючи ICSI (n=157). Не виявлено різниці у розмірі плаценти та пуповини у жінок обох груп, але частота веламентального введення пуповини була суттєво збільшеною у жінок після IVF. Як стверджують автори, незважаючи, що немає відмінностей у вазі плаценти та розмірі пуповини, веламентальне її введення потребує

ретельного спостереження під час пологів [390]. Навіть, якщо плацента з нецентрально прикріпленою пуповиною має нормальну форму, її судинна мережа є менш ефективною в метаболічному відношенні, тобто змінена структура плаценти може впливати на навколишнє середовище плода, на вагу при народженні та потенційно сприяти подальшим ризикам для здоров'я [390].

Ішемічна хвороба плаценти (ІХП), що визначається як прееклампсія, відшарування плаценти та/або ЗВРП, спостерігається в 16-23% вагітностей [91, 92, 215]. Дані ускладнення можуть виникати окремо; однак переважно виникають одночасно і мають спільні фактори ризику, що включають аномальну плацентажію на ранніх термінах вагітності та подальшу ПН. Незважаючи на десятиліття досліджень, етіологія цих станів залишається невідомою, а профілактичних та терапевтичних стратегій бракує [121, 296, 314]. Зокрема, вважається, що аномальна плацентажію або нездатність трофобластів належним чином потрапити в плацентарне русло є патогенезом ІХП [188]. ІХП сприяє розвитку більш, ніж половини всіх медичних ускладнень до 35 тижнів вагітності [296] та половині всіх передчасних пологів [237].

А. М. Modest та співавт. (2019) досліджено 69084 вагітності, з них 262 (0,4%) були у групі донорського ЕКЗ, 3501 (5,1%) – у групі аутологічного ЕКЗ, а 65321 (94,6%) – у групі жінок, яким ЕКЗ не проводили [276]. Загалом, 14,2% обстеженої когорти мали ІХП. Більше третини жінок (36,3%) групи донорського ЕКЗ та чверть (27,5%) – групи аутологічного ЕКЗ мали ІХП порівняно з 13,4% у групі жінок не-ЕКЗ. Спостерігали вищу частоту передчасних пологів у групах донорського ЕКЗ (33,2%) та аутологічних ЕКЗ (32,6%) порівняно з групою не-ЕКЗ (10,8%). За узагальненими даними, порівняно з групою не-ЕКЗ, жінки, які завагітніли за допомогою ЕКЗ,

мали майже втричі більше шансів захворіти на ІХП, а жінки, які зачали з використанням аутологічного ЕКЗ, мали подвійний ризик ІХП. Ці висновки збереглися, коли окремо оцінювали компоненти ІХП (пreeклампсія, відшарування плаценти та низька для гестаційного віку вага). Жінки, які перенесли донорське ЕКЗ, також мали більш високий ризик розвитку ІХП порівняно з групою аутологічних ЕКЗ-вагітностей. Автори вважають, що отримані результати підтверджують гіпотезу про існування безлічі механізмів, що сприяють підвищенню ризику ІХП, оскільки виявили як підвищений ризик для вагітності з донорським ЕКЗ, ризик посилення імунної відповіді, так і для аутологічних ЕКЗ-вагітностей, де імунна відповідь є подібною до природної вагітності [276].

До чинників ризику неповноцінного формування плаценти після ДРТ традиційно відносять пізній репродуктивний вік подружжя, тривале безпліддя, що передувало вагітності, порушення ендокринного статусу, перенесені запальні захворювання статевих органів і носійство вірусної і бактеріальної інфекції, виражену екстрагенітальну патологію, оперативні втручання в анамнезі, ускладнений перебіг і несприятливі результати попередніх вагітностей [34, 176]. До перерахованих чинників при ЕКЗ і перенесенні ембріона (ЕТ), що можуть впливати на процеси росту, розвитку та функціонування плаценти, приєднуються значне гормональне навантаження, що отримується в циклі стимуляції суперовуляції, операційна травма в процесі пункції фолікулів і вилучення яйцеклітин, необхідність додаткової підготовки ендометрію і підтримки функції жовтого тіла штучно відтвореного циклу, психоемоційний стрес, пов'язаний із страхом втрати вагітності [311, 356]. Жінки з психотравмуючим репродуктивним досвідом на різних етапах гестації перебувають в стані постійного переживання, що призводить до постійного викиду

адреналіну, що, у свою чергу, впливає на судини плаценти та матки як м'язового органу, спричинюючи загрозу втрати вагітності та розвитку дистресу плода. Жінка перебуває в «замкненому колі»: тривога – спазм – загроза – тривога. При цьому, комунікативні аспекти ДРТ вважаються вирішальними для прийняття клінічних рішень [3, 248].

Масивна гормональна стимуляція функції яєчників при ЕКЗ і ЕТ призводить до розвитку гіперестрогенії та дефіциту прогестерону, що порушує секреторну трансформацію ендометрія, створюючи несприятливі умови для процесів інвазії трофобласта. Ці чинники призводять до невиношування вагітності, ПН, преекслампсії і ЗВРП – ключових ускладнень індукованої вагітності [184, 194].

Одна з гіпотез формування ІХП стосується імунологічної відповіді матері на вагітність, що також вважається залученою до плацентації та вищої поширеності преекслампсії при ЕКЗ [266]. Імунна толерантність матері необхідна при будь-якій вагітності. Жінки, які перенесли ЕКЗ із донорськими ооцитами спостерігається більш високий рівень антигенної несхожості між матір'ю та плодом у порівнянні з вагітностями, зачатими природним шляхом. Припускають, що для підтримання неускладненої вагітності з донорськими ооцитами необхідний вищий ступінь та/або інший тип імунорегуляції [249, 366]. М. Р. Van der Hoorn та співавт. (2014) виявили вищий ступінь імунорегуляції при вагітності з донорськими ооцитами та ЕКЗ у порівнянні з природною вагітністю. Більша кількість невідповідностей HLA при успішній вагітності з донорськими ооцитами призводить до збільшення відсотка активованих Т-клітин у периферичній крові, але не до вищої алореактивності до плода. Результати дослідження свідчать, що імунорегуляція при вагітності з донорськими ооцитами відрізняється від імунорегуляції при вагітностях іншими методами зачаття [367]. Зниження імунної толерантності

матері до плода може призвести до більш високого ризику аномальної плацентації та до акушерських та неонатальних ускладнень, тобто, імунологічна дезадаптація спричиняє опосередковані плацентою порушення при вагітності донорських яйцеклітин [319].

Також відомо, що у процесі гестації існує фізіологічна гіперкоагуляція, що характеризується посиленням коагуляційного потенціалу крові, зниженням фібринолітичної активності тощо [147, 222, 277, 333]. Реалізація цих адаптаційних процесів забезпечується структурно-функціональними компонентами, що взаємодіють між собою: стінками кровоносних судин, клітинами крові і плазмовими ферментними системами. Встановлено, що їх дизрегуляція і порушення в процесі розвитку вагітності є однією з головних причин розвитку ПН [97, 164, 273]. Перераховані чинники набувають особливої значущості у вагітних після ЕКЗ, оскільки гормональна стимуляція суперовуляції є додатковим потужним активуючим чинником запуску процесів тромбоутворення на фоні вже існуючих гіперкоагуляційних зрушень. Показано, що у вагітних з ПН після ЕКЗ гіперкоагуляція має виражений характер і протікає на тлі активації внутрішньосудинного згортання за типом хронічної форми ДВС-синдрому. При цьому, підтверджено, що згортання крові більше посилюється при багатоплідних, ніж при одноплідних вагітностях [11, 309, 372].

Встановлено, що у вагітних з ПН після ЕКЗ існують зміни макро- і мікрореологічних параметрів крові, зокрема порушення процесів агрегації, дезагрегації, деформованості еритроцитів. Виявлено, що гіперагрегаційний синдром і порушення реології крові при ПН після ЕКЗ пов'язаний переважно зі збільшенням швидкості утворення лінійних агрегатів еритроцитів, їх підвищеною ригідністю і зниженим ступенем деформованості [12, 100].

Порушення плацентарного кровотоку розвивається, якщо процес інвазії нерівномірно охоплює спіральні артерії, при цьому їх діаметр складає лише 30-40% діаметру, необхідного для фізіологічного перебігу вагітності [17]. Визначення матково-плацентарної гемодинаміки у жінок після ДРТ, вважають Л. М. Вигівська та співат. (2020), є необхідним при динамічному моніторингу протягом I триместру вагітності [16]. Встановлено, що найбільша інтенсивність гемодинаміки в басейні маткових артерій на 11-12 тижнях гестації реєструється у пацієток з природною вагітністю. Так, показники систоло-діастолічного співвідношення в правій і лівій маткових артеріях у цих пацієток становили 1,9 і 2,1 відповідно. На відміну, у вагітних після ДРТ ці показники були в 1,6-1,9 рази вищими. Систоло-діастолічне співвідношення в правій матковій артерії у жінок, безпліддя яких зумовлено чоловічим фактором (3 група, n=68), становило 3,0, у групі жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя (1 група, n=94) – 3,3. Аналогічні дані було отримано при аналізі кривих швидкостей кровотоку в лівій матковій артерії – 2,9 і 3,0, відповідно [16]. Найбільш високий периферичний опір, як у правій (3,6), так і в лівій (3,5) маткових артеріях, закономірно реєструвався у вагітних з ендокринним фактором безпліддя (2 група, n=87). В переважній більшості (36 (72%)) пацієток з неускладненим перебігом гестації в 11-12 тижнів вагітності в інтервельозному просторі кровоток не реєструвався. У 14 пацієток (28%) кольорове доплерівське картування виявило безперервний венозноподібний кровоток. Пульсуючий артеріоподібний тип кровотоку не виявлено в жодній вагітній цієї групи. На відміну від цього, у 50 (73,5%) вагітних I групи реєструвалися два типи кровотоку у міжворсинчастому просторі: пульсуючий артеріоподібний і безперервний венозноподібний. Лише у 18 (26,5%) пацієток цієї групи кровоток в інтервельозному просторі

не визначався. Результати досліджень дозволяють віднести доплерометрію до високоінформативних методів дослідження, що надає можливість ефективно прогнозувати ускладнення вагітності в результаті ДРТ.

Вагітні з відсутністю гемодинамічних порушень у матково-плацентарному басейні в комбінації з нормальними даними ультразвукового дослідження (УЗД), що включають оцінку стану плода, становлять групу з істинно низьким ризиком несприятливих результатів [16]. Виділено групи високого ризику виникненню хронічної ПН в ранні терміни вагітності після ЕКЗ. Це жінки, які перенесли лапороскопічні та лапоротомічні операції; страждають на спайкову хворобу малого тазу; мають соматичну патологію, особливо ЦД; мають тромбофлебічні прояви в судинах малого тазу і нижніх кінцівок; у віці старше 30 років. У 80% випадків у жінок, що страждають на ЦД, тромбофлебіт вен малого тазу і нижніх кінцівок, захворювання нирок, була діагностована ПН на етапі доклінічних проявів [73, 373].

При індукованій багатоплідності ПД виявлена у 70,0% випадків, яка клінічно проявлялася ЗВРП (16,0%), дисоційованим розвитком плодів (16,0%), а у 18,0% випадків дисоційований розвиток плодів супроводжується ЗВРП. У 42,0% ПД мала компенсований характер, і діагноз був підтверджений лише морфологічним дослідженням плаценти [33]. Найбільш точним і об'єктивним методом оцінки функції плаценти і стану плода є визначення концентрації фето-плацентарних гормонів у крові вагітної: естріолу, прогестерону, плацентарного лактогену, кортизолу та α -фетопротейну. Зміни цих показників відображають адаптаційний процес під час вагітності, а також захисні реакції при впливі пошкоджувальних чинників на функцію фетоплацентарного комплексу (ФПК) [33].

Проаналізувавши випадки розвитку ПН після ДРТ, Н. В. Башмакова та співавт. (2008) підкреслюють, що вона є неоднорідною за складом [6]. Виділені окремі підгрупи залежно від особливостей перебігу і результатів вагітності. Зокрема, загальні риси мають випадки вагітності після ЕКЗ на тлі тяжкої соматичної патології. Для них характерний ранній початок і прогресуючий перебіг ПН, що в першу чергу супроводжується порушенням маткового кровотоку і розвитком гестозу, а надалі – декомпенсацією кровотоку в артерії пуповини, що зумовлює необхідність негайного оперативного розродження. Іншу підгрупу складають випадки первинного ураження плода і плаценти, що відносяться до категорії бластопатій з відстроченим клінічним ефектом (оболонкове прикріплення пуповини), в генезі яких висока ймовірність генетичних порушень. Перебіг вагітності в цих випадках відрізняється ймовірністю кровотечі в ранні терміни гестації з утворенням ретрохоріальних і міжоболонкових гематом, що погано піддаються медикаментозній терапії, а надалі – раннім формуванням ЗВРП, так само резистентної до спроб корекції [6]. У плацентах жінок з патологією печінки, яким застосовували ДРТ, В. В. Камінський та співавт. (2016) спостерігали збільшення маси плаценти. У 50% плацент відмічено вогнища відносної незрілості за типом дисоційованого розвитку катиледонів, порушення кровообігу на фоні компенсаторних реакцій середнього ступеня виразності [25]. Морфометрично відзначено домінування ворсин з поодинокими капілярами, які розташовані центрально, що призводить до зменшення кількості синцитіокапілярних мембран і сприяє зменшенню кількості термінальних ворсин, порушенню проникності плацентарного бар'єра. Суттєво збільшеною були кількість міжворсинчатого та плодового фібриноїду, склеєних фібриноїдом ворсин, синцитіальних вузликів, інфарктів, зменшені міжворсинчастий простір та судинне русло, потоншений

епітелій ворсин, посилений компенсаторний ангіоматоз судин, що свідчить про порушення кровообігу та проникності плаценти, погіршують її функціональні можливості та є патологічним фоном, на якому розвиваються акушерські та перинатальні порушення [25].

При аналізі перебігу одноплідної вагітності та пологів у 80 жінок після ДРТ, ознаки ПН виявлені у виді маловоддя у 12,99% пацієнток, передчасного дозрівання плаценти – у 7,79% випадків [6]. На особливу увагу, на думку авторів, заслуговують випадки розвитку субкомпенсованої і декомпенсованої форм ПН (8,75%), з них у 7,79% з встановленим і підтвердженим після пологів діагнозом ЗВРП, з яких в двох випадках на момент розродження ПН мала декомпенсований характер з формуванням порушення матково-плацентарного кровотоку 3 ст. В одному випадку в I триместрі сформувалася ретрохоріальна гематома великих розмірів, і в терміні 15-16 тижнів стався викидень; за даними патогістологічного дослідження плоду і плаценти був сформульований висновок про наявність первинної ПН. За висновками авторів, пацієнтки, що виношують вагітність після ДРТ, мають високий ризик розвитку ПН як плодового, так і материнського походження, і потребують диференційного підходу до її профілактики з ранніх термінів вагітності [6].

Деякі дослідження свідчать, що ЕКЗ призвело до морфологічних, молекулярних або функціональних змін у плаценті [375, 301]. Є. А. Дубовою та співавт. (2013) проведено порівняльне морфологічне вивчення плацент при спонтанній та індукованій вагітності, що ускладнилася ПН. ПН проявлялася зменшенням розмірів термінальних ворсин, зниженням числа і площі січення їх капілярів, а також підвищенням рівня експресії фактору росту ендотелію судин в синцитіотрофобласті і ендотеліальних клітинах ворсин [20]. У плацентах після ДРТ виявлено достовірне зниження площі експресії ендотелі-

альної NO-синтази, при цьому мінімальні показники спостерігалися при вторинному безплідді. Виявлені зміни свідчать про ендотеліальну дисфункцію і дисбаланс між вазодилатаційними і вазоконстрикторними механізмами, з наростанням судинозвужувальних ефектів [77]. Крім того, відбувається порушення тканинних антиоксидантних механізмів. Оксидативний стрес визнано важливою причиною субоптимального результату допоміжної репродукції. Процедури підготовки сперми та маніпуляції, необхідні у середовищі *in vitro*, можуть призвести до надмірного виробництва активних форм кисню, тим самим піддаючи гамети та зростаючі ембріони значним окислювальним пошкодженням. [85, 86, 291].

Ж. Жоу та співавт. (2012) підкреслюють, що плацента при ДРТ-вагітності має значно збільшену товщину, що асоціюється з підвищеним перинатальним ризиком [216].

ПД не тільки збільшує частоту ускладнень під час вагітності, але також збільшує ризик для здоров'я матері та дитини протягом усього життя [120]. Збільшення маси плаценти, збільшення співвідношення ваги плаценти/ваги при народженні, аномальне прикріплення пуповини та аномальну форму плаценти спостерігали С. Наavaldsen та співавт. (2012) при одноплідних вагітностях після ЕКЗ. Середня вага плаценти становила 678,9 г при ДРТ-вагітностях та 673,0 г – у вагітних після природного зачаття. Різниця не залежала від тривалості гестації при пологах та методу ДРТ (IVF або ICSI) [63]. ЕКЗ (n=8), викликало потовщення плацентарного бар'єру, зменшення верхівкових мікрворсинок та збільшення кількості вакуолей, що може свідчити про зменшення регуляції мати-фетального трафіку після ДРТ [395]. Результати кількох експериментальних досліджень [112, 140] продемонстрували, що ЕКЗ збільшує плацентарну масу в мишей. Автори дійшли до висновку, що ЕКЗ змінює ріст плода і плаценти, і,

що важливо, знижує ефективність транспортування поживних речовин і кисню плацентою у мишей, зачатих за допомогою ЕКЗ [112], а також про більш високий метаболізм і кліренс стероїдів плацентою, що може серйозно вплинути на надходження основних гормонів до плода [140]. Якщо подібне явище існує у людей, це може пояснити акушерські та неонатальні ускладнення, пов'язані з ДРТ, включаючи більшу частоту народження немовлят з низькою вагою [112, 140].

Отже, у зв'язку з широким застосуванням методів ДРТ закономірно виникло питання про повноцінність ФПК при індукованих вагітностях. Встановлено, що розлади формування та розвитку плаценти, ПН в жінок після ДРТ є основою виникнення численних ускладнень (невиношування, прееклампсія, дистреси плода, затримка розвитку плода та ін.). Нормальний розвиток плаценти безпосередньо залежить від нормальної інвазії трофобласта та процесів васкулогенезу і ангиогенезу. В останні роки ключова роль у порушеннях розвитку плаценти відводиться судинним факторам, дисбаланс яких призводить до ПН.

Дисфункція плаценти не тільки збільшує частоту ускладнень протягом вагітності, але і під час пологів і в перинатальному періоді. Водночас, дані літератури з цього приводу досить суперечливі.

1.3 Акушерські та перинатальні результати індукованих вагітностей

При використанні ДРТ найголовнішим критерієм оцінки їх ефективності та безпеки є якість здоров'я новонароджених, оскільки зачаття і розвиток плода відбувається в умовах, що різко відрізняються від фізіологічної норми [186, 348, 381]. Жінки, яким було застосовано ДРТ, відносяться до групи високого ризику розвитку ускладненого перебігу вагітності та під час та після пологів, що

несприятливо впливає на внутрішньоутробний розвиток плода та стан новонародженої дитини [127, 146, 285, 347, 369]. Більшість жінок, що потребують ДРТ, мають обтяжений соматичний анамнез, порушення репродуктивної функції, а також в середньому на 3-5 років старший вік, ніж в загальній популяції. Також при застосуванні ДРТ існує висока ймовірність виникнення багатоплідної вагітності. В сукупності у цієї групи пацієнток наявні більш високі ризики розвитку акушерських і перинатальних ускладнень, що вимагає особливого підходу до їх ведення [213, 235, 270, 344]. Результати численних досліджень свідчать, що ДРТ збільшують частоту несприятливих наслідків вагітності, включаючи преєклампсію, гестаційну АГ, передлежання плаценти, GDM, передчасні пологи, низьку вагу при народженні та вроджені вади [101, 195, 203, 226, 332, 392]. Водночас, наявні у літературі дані відносно акушерських ускладнень та стану здоров'я дітей, народжених за допомогою ДРТ, мають суперечливий характер [218, 294, 382].

Хоча існує багато досліджень, що порівнюють результати вагітність після ДРТ із спонтанно зачатою вагітністю [151, 162, 262, 264], доступно менше даних, які оцінюють відмінності акушерських і перинатальних результатів між IVF та вагітностями, зачатими за допомогою ICSI або інших методів ДРТ [118, 177, 396].

А. Farhi та співавт. (2013) оцінювали ризик материнських та неонатальних ускладнень серед дітей, зачатих за допомогою ДРТ, порівняно із спонтанним зачаттям, а також оцінювали вплив IVF та ICSI. Потенційна когорта включала 1161 жінку з одноплідною вагітністю: 561 – після ДРТ (223 жінок після ЕКЗ та 338 – після ICSI) та 600 жінок, які завагітніли спонтанно. Жодних відмінностей в ускладненнях вагітності (включаючи спонтанні аборти, АГ, спричинену вагітністю, GDM та кесарів розтин) зафіксовано не було, за

винятком суттєво підвищеного ризику кровотеч при вагітності з допоміжним відтворенням (21,4 проти 12,9%). У дітей, народжених після ДРТ спостерігався підвищений ризик недоношеності (10,6 проти 5,3%), IVF, але не ICSI, асоціювалося зі значно підвищеним ризиком недоношеності та низькою вагою при народженні [169].

Як підкреслюють D. L. Nealy та співавт. (2010), акушерські кровотечі часто спостерігаються після ДРТ. У групі IVF/ICSI (n=6730) було більше кровотеч перед пологами: 6,7 проти 3,6%, випадків передлежання плаценти: 2,6 проти 1,1%, відшарування плаценти: 0,9 проти 0,4% та післяпологових кровотеч: 11,1 проти 7,9%, ніж у загальній сукупності АРТ-вагітностей [200]. Також, у групі IVF/ICSI перенесення свіжих у порівнянні з FET асоціювалося з частішими кровотечами перед пологами та відшаруванням плаценти, ризик підвищувався із збільшенням кількості зібраних ооцитів. У пацієток з ендометріозом було більше передлежань плаценти та післяпологових кровотеч, ніж у пацієнтів без ендометріозу. Досліджувані ускладнення, на думку авторів, асоціюється із перенесенням свіжих ембріонів у стимульованих циклах, ендометріозом та гормональним лікуванням, а неоптимальний стан ендометрія є критичним механізмом їх розвитку [200]. Y. Melcer та співавт. (2018) відмічають, що близько 85% випадків *vasa previa* мають один або більше ідентифікованих факторів ризику, включаючи запліднення *in vitro* [271]. Також, ДРТ вважається фактором ризику розвитку *placenta accreta*, частота формування якої, за оцінкою D. A. Carusi (2018), становить близько 1/1000 пологів [126]. Запліднення *in vitro* B. Salmanian та співавт. (2020) вважають незалежним фактором ризику для *placenta accreta*, підкреслюючи необхідність подальшого дослідження патофізіології, що є основою цього взаємозв'язку [316].

У дослідженні B. Källén та співавт. (2005) порівняно ризик

передлежання плаценти у 7568 вагітностях після ДРТ і при природних вагітностях (1982-2001 рр.). Встановлено майже у 6 разів більш високу ймовірність передлежання плаценти при одноплідній вагітності після ДРТ. Також жінки після IVF мали підвищений ризик кровотечі на ранніх термінах вагітності та перекрут яєчників під час вагітності, частіше мали прееклампсію, відшаруванням плаценти, передлежання плацентою, кровотечі при вагінальних пологах та передчасний розрив плодових оболонок. Втручання, включаючи кесарів розтин та індукцію пологів, також були частішими. Тип методу ДРТ істотно не впливав на ці результати, але спостерігалася тенденція, що жінки після ICSI, мали дещо менше ускладнень, ніж жінки після стандартного IVF [219]. Аналогічні результати отримано М. В. Макаренко та співавт. (2016), які проаналізували 20 919 історій пологів у чотирьох пологових будинках м. Києва за 2015 р., з них у 391 випадках вагітність настала за допомогою ДРТ. Виявлено 86 (0,38%) передлежань плаценти. Серед 391 вагітностей після ДРТ, зафіксовано 8 (2,04%), випадків передлежання плаценти, що у 5 разів більше, ніж за природних вагітностей. У жінок, яким застосовано ДРТ, внутрішньоматкову патологію виявляли у 63% випадків, що у 2,5 рази більше, ніж у популяції. Автори стверджують, що ДРТ значно збільшують кількість випадків передлежання плаценти, проте, остаточний механізм виникнення ускладнення, ґрунтуючись на отриманих даних, визначити не вдалося. У той же час, проведення прегравідарної підготовки з оперативним лікуванням за наявності внутрішньоматкової патології зменшує кількість вагітностей, ускладнених передлежанням плаценти [30].

С. Nagata та співавт. (2019) мали на меті оцінити та порівняти ризик материнських/перинатальних ускладнень та несприятливих наслідків вагітності та пологів після ДРТ. У дослідження включено

жінок, які зачали природним шляхом (n=90 506), шляхом ОІ (n=3939), за допомогою звичайного IVF (n=1476) та за допомогою ICSI (n=1671). Порівняно з жінками, які завагітніли природним шляхом, у вагітних після IVF спостерігався підвищений ризик передлежання плаценти, ПН та вагітністю індукованої АГ, тоді як після ICSI відмічений більший ризик відшарування плаценти, а також передлежання плаценти і ПН. Жінки після всіх методів ДРТ мали вищий ризик передчасних пологів, частіше потребували переливання крові та тривалішої госпіталізації. Автори підкреслюють, що оскільки жінки, які зачали шляхом ДРТ, мають більш високий ризик розвитку материнських і перинатальних ускладнень, це вимагає розширеної акушерської допомоги [281]. Р. Cavoretto та співавт. (2019) проведений мета-аналіз 15 досліджень з баз даних PubMed/MEDLINE, Scopus та Web of Science [127]. Об'єм вибірки становив 61677 вагітностей, у тому числі 8044 одноплідних, зачатих після IVF/ICSI, і 53633 – зачатих спонтанно. Показано значне збільшення частоти передчасних пологів <37 тижнів при одноплідних IVF/ICSI вагітностях порівняно із спонтанно зачатими: 810/8044 (10,1%) проти 2932/53633 (5,5%); Коригування за віком та паритетом матері підтвердило ці висновки. Також спостерігали значне збільшення частоти передчасних пологів <34 тижнів у жінок після IVF/ICSI: 37/1012 (3,6%) проти 24/1107 (2,2%). Не виявлено жодної суттєвої різниці для будь-якого іншого аналізованого результату. Авторами зроблений висновок, що ризик передчасних пологів при одноплідній вагітності внаслідок IVF/ICSI значно більший, ніж при спонтанно зачатих вагітностях. Однак, ці висновки слід інтерпретувати з обережністю, враховуючи низьку якість наявних доказів [127]. В іншому дослідженні (2020) автори підкреслюють, що вдвічі більший ризик передчасних пологів (<37 тижнів) при одноплідній вагітності, досяг-

нутої після IVF/ICSI, ніж при спонтанній вагітності, ймовірно, зумовлений багатофакторною етіологією, до якої належить патологія плаценти. Водночас, повне етіологічне розуміння цієї асоціації потребує подальшого уточнення [128].

К. Nougi та співавт. (2013) було порівняли акушерські та перинатальні результати вагітностей, зачатих після запліднення IVF та ICSI (n=334) [287]. Жінки народили 530 дітей: 80 дітей, зачатих за допомогою ICSI, і 450 – за допомогою IVF. Оцінено материнські та фетальні параметри в обох групах: передчасні пологи, необхідність інтенсивної терапії новонароджених та вроджені вади розвитку, перебіг вагітності та виникнення ускладнень, які призвели до госпіталізації матері під час вагітності. Середній термін вагітності був значно нижчим у групі ICSI. Після ICSI вага плода при народженні та середні значення шкали APGAR через 1 хвилину та через 10 хвилин були нижчими, ніж у групі IVF. Більше того, дітей після ICSI доводилося частіше госпіталізувати до відділення інтенсивної терапії новонароджених. Не було різниці в рН пупкової артерії або в основних вроджених вадах розвитку. Передчасний розрив плодових оболонок, недостатність шийки матки, передчасне скорочення матки та необхідність госпіталізації матері під час вагітності частіше спостерігались після IVF. Авторами зроблений висновок, що перебіг вагітності є складнішим після IVF, тоді як первинний результат для плода в цій групі здавався кращим, ніж після лікування IVF [287].

У ретроспективне дослідження L. L. Lei та співавт. (2019) включено жінок, що були поділені на дві групи: зачаття за допомогою ДРТ (n=2256) або спонтанне зачаття (n=6768) [246]. За режимами запліднення групу ДРТ поділяли на підгрупи запліднення *in vitro* (ЕКЗ, n=1873) та ICSI (n=383), за методами передачі ембріонів: перенесення свіжих ембріонів (ЕТ, n=1583) та заморожених ембріонів

(FET, n=673). Встановлено, що вагітності, зачаті за ДРТ, були пов'язані зі значно більшою частотою GDM, гестаційної АГ та внутрішньопечінкового холестазу вагітності у порівнянні зі спонтанним зачаттям. Виявлено, що вагітність, зачата за ДРТ, була пов'язана з перинатальними ускладненнями, включаючи відшарування плаценти, передчасний розрив оболонок, післяпологові крововиливи, багатоводдя та низьку масу тіла дитини при народженні. Перинатальні ускладнення та наслідки новонародженості узгоджувались між підгрупами ЕКЗ та ICSI. Підгрупи FET та ET показали подібне збільшення ускладнень, крім випадків відшарування плаценти. Це ретроспективне дослідження продемонструвало, що пацієнтки, які перенесли ДРТ, мають підвищений ризик кількох ускладнень вагітності порівняно з жінками, які зачали спонтанно. Ці ускладнення можуть бути частково пов'язані з досить високим рівнем багатоплідної вагітності після ДРТ [246]. М. Yang та співавт. (2020) для порівняння результатів вагітності, материнських та перинатальних ускладнень провели мета-аналіз 54 рандомізованих контрольованих досліджень щодо застосування ET та FET бластоцист в контексті запліднення ЕКЗ та ICSI [391]. Використання ET бластоцист асоціювалося з нижчим рівнем імплантації, нижчою частотою вагітності, що триває, та клінічною частотою вагітності та вищим рівнем позаматкової вагітності, ніж FET бластоцисти. Ризики синдрому гіперстимуляції яєчників помірного або важкого ступеня, відшарування плаценти, передлежання плаценти та передчасних пологів були вищими для ET бластоцисти, ніж для FET. Ризик АГ, спричиненої вагітністю, та прееклампсії був нижчим для ET бластоцисти, однак між цими групами не виявлено суттєвих відмінностей у ризиках GDM та передчасного розриву плодових оболонок. Порівняно з FET бластоцистами, ET бластоцисти асоціюється з малою для гестаційного

віку та низькою вагою при народженні. Автори впевнені, що в даний час необхідна індивідуалізація застосування ET та FET бластоцист, і сучасні знання не дозволяють отримати остаточну відповідь щодо їх переваг [391].

Вважається ймовірним, що за дітьми, народженими внаслідок запліднення *in vitro*, стежать ретельніше і частіше звертаються за медичною допомогою, що призводить до більшого виявлення проблем зі здоров'ям [93, 104, 210, 327]. За даними одних авторів, стан здоров'я і розвиток таких дітей не відрізняються або відрізняються мінімально від популяційного [198, 202, 222, 361], інші автори доводять протилежне [105, 132, 253, 298]. Так, R. Gupta та співавт. (2020) встановили, що діти народжені в результаті ЕКЗ, мали підвищену захворюваність в перинатальному періоді, більш високі показники смертності і більш високий ризик госпіталізації. Це стосувалось як дітей з багатоплідної, так і одноплідної вагітностей. При цьому, середній термін вагітності під час пологів був нижчим при багатоплідній ($34,9 \pm 3,1$ тижні) у порівнянні з одноплідною вагітністю ($36,8 \pm 3,2$ тижні). Загальна частота ускладнень у матері була вищою при вагітності близнюками (29,3 проти 21,3%). Середня вага дітей при народженні була значно нижчою ($2,02 \pm 0,58$ проти $2,71 \pm 0,68$ кг), а частота мертвонароджених та неонатальної смертності була вищою (7,5 проти 4,6%, відповідно) [187].

Основними показаннями до проведення кесарева розтину, встановлено О. В. Мельник (2017), лідируюче місце посідало неправильне передлежання першого плода (тазове) – у 40,0% випадках, на другому місці – поєднана прееклампсія – у 34,0%, далі – первинна або вторинна безплідність – у 16,0%, дисоційований розвиток плодів, ЗВРП – у 10,0% випадків. Середня крововтрата при оперативному розродженні становила $730,4 \pm 46,7$ мл. Основними показаннями до

екстреного розродження при передчасних пологах були допологове вилиття навколоплідних вод, прееклампсія, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти [33].

P. De Sutter та співавт. (2005) порівнювали результати вагітності після ЕКЗ та внутрішньоматкової інсемінації. Оцінювали відмінності за віком матері, кількістю плодів, тривалістю вагітності, масою тіла дитини при народженні, показниками кесаревого розтину, передчасних пологів, надходженням новонароджених у відділення інтенсивної терапії, за шкалою Апгар, рівнем крововтрати та АГ матері. Жоден з аналізованих параметрів статистично не відрізнявся між групами. Автори вважають, що гірший результат вагітності після ЕКЗ в порівнянні зі спонтанним зачаттям пояснюється специфічними особливостями пацієток, а не використанням саме ЕКЗ [152].

M. Vuniqi-Krasniqi та співавт. (2017) 207 вагітних, які проходили ЕКЗ, були розділені на дві групи: групу, яка не мала гіпертонічних розладів під час вагітності (група ЕКЗ) та групу, в якій жінки перенесла АГ під час вагітності (ЕКЗ+АГ). Деякі материнські характеристики були значно гіршими при ЕКЗ+АГ порівняно з групою ЕКЗ, такі як: старший вік, первісність, ожиріння та куріння. Суттєвих відмінностей між групами щодо акушерських результатів, крім передчасного розриву плодових оболонок, що було значно частішим ускладненням у групі ЕКЗ+АГ, не було. Авторами настійно рекомендується розробити конкретні заходи профілактики АГ при вагітності внаслідок ЕКЗ [376].

Г. М. Савельєвою та співавт. (2014) вивчені результати 1678 пологів після ВРТ. Народилися 2182 дитини, загинули 8 (4,68%). Багатопліддя зустрічалось після ВРТ у 15 разів частіше у порівнянні з спонтанними вагітностями, а передчасні пологи – більш, ніж в 3 рази. Підтверджені дані літератури, що до головних причини збільшення

перинатальної захворюваності і смертності відносяться частота багатопліддя і передчасні пологи. Шляхи поліпшення перинатальних результатів полягають у використанні eSET, застосуванні ЕКЗ в природному циклі, в проведенні передгравідарної підготовки [72].

Е. Жауіаух та співавт. (2013) вивчені перинатальні наслідки у жінок з багатопліддям, що настало в результаті застосування різних методів досягнення вагітності (n=94) [212]. Жінок розділили на три групи: 1 група – 34 (36,2%) жінки із спонтанною вагітністю, 2 група – 50 жінок (53,2%) з вагітністю, досягнутою за допомогою ДРТ, 3 група – 10 (10,6%) жінок з вагітністю після ОІ. Провідними акушерськими ускладненнями були: загроза переривання вагітності, істміко-цервікальна недостатність, ранній токсикоз, преекслампсія. Абдомінальне розродження в групі 1 проведено у 76,5% випадків, в 2 групі – у 98,0%, в 3 – у 80,0%. Відсоток передчасних пологів у групах становив 55,9, 64,0 і 70%, відповідно. Народилися 184 (96,3%) живих і 9 (4,7%) мертвих дітей. У легкій асфіксії народилися 49,2% дітей, в середній асфіксії – 9,3%, у важкій – 7,8%. Мертвонародженість склала 26,3%, рання неонатальна смертність – 5,4%, перинатальна смертність – 31,7%. За висновками авторів, новонароджені у здорових жінок віком до 45 років не асоціюються з помітним збільшенням частоти ускладнень перед пологами, а отже, не потребують додаткової допологової допомоги. Високі показники перинатальної смертності пов'язані з передчасними пологами і недоношеністю [212].

При застосуванні ДРТ спостерігається високий ризик розвитку ЗВРП, народження дітей з ознаками морфофункціональної незрілості, що потребують більш інтенсивної терапії, ніж новонароджені в подібний термін гестації, зачаті природним шляхом, перенесеної анте-та інтранатальної гіпоксії. Перебіг неонатальної адаптації у 87,5% випадків ускладнюється перинатальним ураженням ЦНС, що є інди-

катором розвитку численних патологій у майбутньому [193, 197, 217, 242, 321, 384].

Як стверджують Є. С. Кешишян та співавт. (2014), негативні перинатальні наслідки (невиношування, маловагість та їх ускладнення) обумовлені не лише методами ДРТ, але й, переважно, чинниками з боку батьків – безпліддям, віком і супутнім комплексом метаболічних, генетичних і епігенетичних змін, що впливає на якість гамет і перебіг вагітності, а також зумовлює підвищений (в 1,3-2 рази) ризик вроджених аномалій розвитку і потребу в їх хірургічній корекції у дітей після ЕКЗ порівняно з дітьми, що народилися в результаті спонтанних вагітностей. Єдиний доведений чинник субоптимальних перинатальних результатів, що асоціюється з методом ЕКЗ, – багатопліддя. Дані про підвищену частоту соматичної та іншої патології у дітей після ЕКЗ суперечливі [26].

L. Chen та співавт. (2018) провели систематичний огляд та мета-аналіз 34 когортних досліджень для оцінки поширеності вроджених вад розвитку, пов'язаних з одноплідною вагітністю після ЕКЗ/ICSI, що включали 159021 дитину після ЕКЗ/ICSI та 6704405 – внаслідок спонтанного зачаття [131]. Серед народжених після ЕКЗ/ICSI показники загальної кількості вроджених вад та конкретних вроджених вад (на 10000) становили 484,3 та 475,8, відповідно; Серед основних вроджених вад, 13,04 – розщеплення губи та/або піднебіння, 17,01 – вади розвитку очей, вух, обличчя та шиї, 16,51 – вади нервової системи, 36,21 – хромосомні аномалії, 8,31 – вади дихальної системи, 38,01 – вади травної системи, 110,25 – вади опорно-рухового апарату, 108,92 – вади сечостатевої системи та 77,20 – вади системи кровообігу. За висновками авторів, ЕКЗ/ICSI одноплідні вагітності порівняно з вагітностями, зачатими природним шляхом, мають вищий рівень поширеності вад розвитку при народженні, що представляє

значне глобальне навантаження на здоров'я [131]. S. Watanabe та співавт. (2018) дослідили рівень вад розвитку в немовлят, які були зачаті за допомогою ДРТ, що потребують хірургічних втручань в неонатальному періоді. Серед 1737 новонароджених (2007-2016 рр.) автори проаналізували частоту вроджених вад розвитку. Новонароджені, зачаті за допомогою ДРТ, мали підвищену частоту вроджених аномалій нирок та сечовивідних шляхів, що потребували хірургічного лікування [380]. N. Okun та співавт. (2014) стверджують, що відносний ризик імпринтного фенотипу, такого як синдроми Silver-Russell, Beckwith-Wiedemann або синдром Angelman, збільшений у жінок, що завагітніли після ДРТ, але фактичний ризик виникнення одного з цих синдромів після процедур допоміжної репродукції оцінюється як низький – менше 1 на 5000. Етіологія цього підвищеного ризику імпринтингу, швидше за все є неоднорідна і потребує додаткових досліджень [290].

Результати мета-аналізу 20 (природне зачаття) і 15 (вагітність після IVF/ICSI) досліджень для порівняння ризику вроджених вад розвитку, проведеного J. Zhao та співавт. (2020), показали, що як IVF, так і ICSI збільшують ризик вроджених вад розвитку, хоча різниці в ризику вроджених вад розвитку у близнюків після АРТ та близнюків після природного зачаття виявлено не було [397].

Метою мета-аналізу 41 дослідження V. Giorgione та співавт. (2018) було оцінити частоту вроджених вад серця (ВВС) при вагітностях, зачатих після IVF/ICSI (n=25856), порівняно із зачатими спонтанно (n=287995). Загальна частота ВВС становила 337/25856 (1,30%) та 1952/287995 (0,68%) у групах IVF/ICSI та спонтанного зачаття, відповідно. Отже, плоди, зачаті методами IVF/ICSI, за висновками авторів, мають підвищений ризик ВВС порівняно із зачатими спонтанно [181].

У сучасних практичних рекомендаціях немає єдиної думки щодо того, чи є зачаття методами ДРТ показанням для проведення ехокардіографії плода. При цьому для опису серцево-судинного ризику було введено термін «програмування серцево-судинних захворювань плода» [312, 323]. W. J. Ві та співавт. (2019) стверджують, що плоди після ДРТ мають ознаки серцево-шлуночкової дисфункції і вважають доцільним проведення у період з 28 по 32 тижні вагітності ехографії плода з оцінкою його ваги, фетоплацентарного доплер-дослідження, фетальної ехокардіографії та УЗД черевної артерії плода. Протягом 60 днів після народження – першу післяпологову ехокардіографію та УЗД черевної артерії [107].

V. S. Talaulikar та S. Arulkumaran (2013) відмічають, що близько 60% дітей, народжених за допомогою ЕКЗ, з перших хвилин життя потребують інтенсивної терапії і реанімації. Автори підкреслюють, що перенесені в період новонародженості патологічні стани та реанімаційні заходи (тривала штучна вентиляція легень, санація дихальних шляхів, тактильна стимуляція та ін.) є небезпечними для подальшого постнатального розвитку [355]. Так, дитячий церебральний параліч, ризик якого після ДРТ збільшений вдвічі, розлади аутистичного спектру, затримка розумового розвитку є прямими наслідками асфіксії [183, 208, 209]; будь-яка жовтяниця в неонатальному періоді може призвести до пошкодження ЦНС і сприяти розвитку хронічного гепатиту та цирозу печінки [32].

Таким чином, причинами частих і нерідко грубих відхилень в стані здоров'я дітей, що народилися за допомогою ДРТ, може бути низка різноманітних факторів. Саме тому для забезпечення якості здоров'я новонароджених, які народилися в результаті ДРТ, необхідне дослідження фону, на тлі якого відбувається внутрішньоутробний розвиток дітей. Неналежна підготовка до пологів, хронічна ФПН,

психоемоційний стрес, обтяжений акушерсько-гінекологічним анамнезом та наявністю екстрагенітальної патології у вагітних після ДРТ зумовлюють високу частоту невиношування вагітності, застосування оперативних методів розродження та перинатальних втрат. Публікації останніх років свідчать, що ПН є ключовою причиною високого рівня несприятливих акушерських та перинатальних результатів і репродуктивних втрат у вагітних після ДРТ, що визначає важливість її своєчасної оцінки і прогнозування.

1.4 Клініко-лабораторні та ехографічні показники для прогнозування плацентарної дисфункції після застосування допоміжних репродуктивних технологій

Провідним чинником ризику перинатальної захворюваності та смертності є ПН [247, 297, 336]. Встановлення особливостей впливу різних чинників на розвиток ПД дозволяє науково прогнозувати її розвиток і формувати групи вагітних з ризиком розвитку ПН на ранніх термінах гестації. Раннє виявлення маркерів і створення моделей прогнозування, що асоціюються з функціональною недостатністю ФПК і ускладненнями індукованої вагітності, дозволяють їх вчасно діагностувати і провести своєчасну коригуючу терапію. Ультразвукові, доплерометричні та біохімічні показники у поєднанні з даними акушерсько-гінекологічного анамнезу, аналізом соматичного статусу і перебігу вагітності дозволяють прогнозувати ризик розвитку ПН на ранніх термінах гестації [78, 337, 340].

У наш час одним з нових патогенетичних шляхів, пов'язаних з несприятливими наслідками вагітності після ЕКЗ, вважають порушення регулювання ліпідного обміну в плаценті [243]. Дисрегульований метаболізм фосфоліпідів плаценти вважають одним з ключових патогенетичних шляхів, пов'язаних з несприятливими наслідками

вагітності [116]. Метою S. Chen та співавт. (2019) було експериментальне виявлення впливу ЕКЗ на ліпідний обмін у плаценті миші. Встановлено значне підвищення рівнів фосфоліпідів, що є головним компонентом плазматичної мембрани та мембран субклітинних органел клітин, та мітохондріального кардіоліпіну. Плазматична мембрана плацентарних клітин утворює бар'єр між материнською та фетальною кров'ю, який регулює материнсько-фетальний обмін. Крім того, рівень білків та ферментів, що регулюють біосинтез фосфоліпідів, також був змінений в плацентах після ЕКЗ. Вага плода в групах ЕКЗ (1517 ± 30 мг, $n=39$) була значно нижчою, ніж у контрольній групі (1664 ± 90 мг, $n=48$), а вага плаценти після ЕКЗ (158 ± 27 мг) була значно більшою, ніж вага контрольних плацент (117 ± 20 мг). Ліпідомічні зміни, на думку авторів, можуть пояснити деякі ПД, що спостерігаються після ЕКЗ, ілюструючи, що фосфоліпіди є ранніми біомаркерами ризику ПН при ЕКЗ [134]. Результати іншої роботи авторів (2015) на мишачій моделі доводять, що ДРТ, порушуючи розвиток і функцію плаценти, впливають на зменшення ваги і росту плода [133]. Експериментально продемонстровано, що збільшення маси плаценти та зменшення співвідношення маси плода до плаценти спостерігається у всіх групах ДРТ, доводячи їх здатність впливати на розвиток плаценти [153].

Основним компонентом плацентарного дерева є термінальні ворсини, яким належить ключова роль в обміні між кров'ю матері і плода. У свою чергу, важливими чинниками, що регулюють розвиток і функціонування судинної мережі плаценти, є ангіогенні чинники, зокрема, судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF). При порушенні постачання кров'ю компенсаторно збільшується площа капілярної мережі плодової частини плаценти. Для стимуляції ангіогенезу виділяється VEGF, що пригнічує вироблення фактору росту плаценти, уповільнюючи її розвиток [124].

При вагітності, індукованою ДРТ, у жінок відзначається підвищення рівня ендотеліну-1 на тлі зниження концентрації ендогенного загального нітриту (NO_2) і антиангіогенних факторів (ендогліну і розчинного рецептора до sVEGF – R1) [31, 313]. Проведено клініко-лабораторне обстеження 17 жінок, вагітність яких ускладнилася субкомпенсованою ПН, 22 жінок без ПН, 34 жінки з одноплідною вагітністю, що настала спонтанно [80]. Відмічено, що впродовж індукованої вагітності, що ускладнилася субкомпенсованою ПН, відзначалося зниження рівня sVEGF – R1 (0,14 проти 0,65 і 1,06 пг/мл, відповідно), вмісту ендогліну (4,75 проти 5,56 і 8,56 нг/мл, відповідно) і реніну (981,59 проти 2233,1 і 1139,2 пг/мл, відповідно), а також підвищення концентрації ангіотензину II (31,43 проти 28,13 і 28,46 пг/мл, відповідно), альдостерону (598,0 проти 507,0 і 474,0 пг/мл, відповідно), ендотеліну-1 (2,36 проти 1,48 і 0,04 фмоль/мл, відповідно) і VEGF (0,16 проти 0,11 і 0,07 пг/мл, відповідно) в порівнянні між групами. Визначення в сироватці крові жінок в I триместрі індукованої ДРТ вагітності, за висновками авторів, вмісту реніну, концентрації ендогліну і рівня sVEGF – R1 дозволяє підвищити ефективність прогнозування розвитку ПН до 88%, а рівень sVEGF – R1 вважають найбільш інформативним показником в діагностиці ВЗРП [80].

Порушення надходження кисню в міжворсинчастий простір призводить до пошкодження ендотелію ворсинчастого трофобласта, де відбуваються процеси вільнорадикального окислення. При цьому окислювальний і нітрозативний стреси через вплив на плаценту навіть розглядаються як основні молекулярні детермінанти захворювання матері. Підтверджено негативний вплив окиснювального стресу на успіх запліднення *in vitro* [88, 94, 96, 158]. Як стверджують М. Н. Schoots та співавт. (2018), наявність гіпоксії призводить до окисного

стресу через дисбаланс між активними формами кисню та антиоксидантами, тим самим завдаючи шкоди білкам, ліпідам та ДНК. У плаценті можна виявити ознаки морфологічної адаптації у відповідь на гіпоксію. Така патологія плаценти, як порушення функції судин у матері і/або плода або хронічний villitis, призводять до зменшення обміну киснем між матір'ю та плодом. Клінічно виявлено кілька біомаркерів, що свідчать про окислювальний стрес, наприклад, збільшений рівень малонового діальдегіду та знижений рівень вільних тіолів [325]. Підвищення експресії регуляторної кисень-чутливої альфа-субодиниці гіпоксія-індуцибельного фактору (HIF-1 α) у вилезному дереві плацент після ДРТ свідчить про гіпоксію, що може призвести до зниженню антиоксидантного захисту, судинної дисфункції, погіршенню плацентарній перфузії [77, 90].

Недостатнє кровопостачання трофобласта є основним чинником, що призводить до порушенню регуляції кровотоку в плаценті та ІХП [108, 399], а невідповідність регуляції VEGF у материнській плазмі V. L. Bills та співавт. (2009) вважають прогностичним маркером преєклампсії в першому триместрі вагітності [109]. Отже, розвиток ПН при ЕКЗ-вагітності закономірно супроводжується розвитком вираженої гіпоксії ворсинчастого дерева, що проявляється зменшенням розмірів термінальних ворсин, зниженням числа і площі січення їх капілярів, а також підвищенням рівня експресії VEGF в синцитіотрофобласті та ендотеліальних клітинах, що дозволяє відносити таких вагітних до групи особливого ризику розвитку ПН [15, 20]. Висловлюється думка про високу прогностичну значущість оцінки системи гемостазу і ангіогенних факторів росту в розвитку ПН і преєклампсії з ранніх термінів гестації внаслідок ДРТ [37].

Серед проангіогенних чинників, що регулюють морфофункціональне становлення матково-плацентарної судинної мережі – фактор

росту плаценти (PIGF) та розчинна FMS-подібна тирозинкіназа-1 (sFlt-1), що визначає прогностичне значення визначення їх концентрації, яке може потенційно посилитися за умов застосування у поєднанні з іншими біомаркерами або біофізичними показниками стану плода [87, 110, 244, 331, 374]. Вивчення показників PIGF в I триместрі вагітності в терміні 6-10 тижнів в сироватці крові у 124 вагітних з преєкслампсією і багатопліддям показало, що дуже низькі показники PIGF в сироватці крові матері ($111,5 \pm 8,2$ мкмоль/л) сприяють розвитку декомпенсованих форм ПН і передчасному перериванню вагітності [4]. У жінок з несприятливими перинатальними результатами спостерігали зниження концентрації PIGF в сироватці крові упродовж усієї гестації. Встановлено діагностичний поріг концентрації маркера для прогнозування несприятливого результату вагітності для плоду: в 12-13 тижнів показник склав $\leq 66,4$ пкг/мл, в 20-24 тижні – $\leq 196,7$ пкг/мл, в 28-32 тижні – ≤ 350 пкг/мл. Включення цього маркера в програму обстеження вагітних забезпечує своєчасну діагностику порушень фето-плацентарного гомеостазу [24].

Н. Stepan та співавт. (2020) стверджують, що змінений рівень факторів, пов'язаних з ангіогенезом, включаючи sFlt-1 та PIGF, виявляється за кілька тижнів до розвитку ускладнень вагітності. Поєднаний аналіз ангіогенних факторів з доплерографією матки або без неї суттєво покращує чутливість та специфічність прогнозування ускладнень вагітності та пологів. За висновками авторів, змінені ангіогенні біомаркери вказують на ПД, і їх впровадження у клінічну практику допоможе зменшити тягар захворюваності та смертності, пов'язаних з несприятливими наслідками ангіогенно-плацентарного синдрому [343]. Аналогічної думки дотримуються F. Gaccioli та співавт. (2018), які на підставі уявлень, що аномальна плацентація є основною причиною ВЗРП, одним з підходів прогнозування усклад-

нення вважають поєднання біометрії плода з показником ПД. Тобто, перспективним підходом є поєднання аналізу УЗ-підозри на малий для гестаційного віку плід з аналізом крові, що вказує на ПН. Серед цих маркерів: А-дезінтегрін та металопротеаза 12; α -фетопротеїн; ХГЛ; плацентарний лактоген людини; інгібін; PlGF; плацентарний білок 13; sFlt-1 [175]. А. Рóвоа та співавт. (2018) порівняно рівні β -ХГЛ та естрадіолу в I триместрі одноплідних (n=50) та близнюкових (n=47) вагітностей, що настали після ДРТ і закінчились живонародженням. Вимірювали β -ХГЧ у сироватці крові через 13 днів після ЕТ, а також β -ХГЛ та естрадіол через 8-9 тижнів. Рівні β -ХГЛ та естрадіолу були достовірно вищими при вагітності близнюків. Отримані дані підтверджують потенційну роль цих плацентарних гормонів у підтримці вагітності близнюками [302].

Комплексний підхід до оцінки фетоплацентарних порушень з урахуванням деяких чинників, що включають ЗВРП, оцінку кардіотокограм, МПК і плодово-плацентарного кровообігу, ознак «старіння» плаценти, рівня плацентарних гормонів, кількості навколоплідних вод вказує на наявність ознак ПН в усіх пацієток після ЕКЗ, незалежно від форми безпліддя [23]. Авторами проведена УЗД і лабораторна оцінка показників функції плацентарної системи у 120 жінок з одноплідною вагітністю. 1 групу склали 72 вагітні після ЕКЗ і ЕТ, 2 (контрольну групу) – 48 пацієток з природною вагітністю. ПН, за даними УЗД і оцінки гормональної функції плаценти, була ключовим ускладненням в усіх вагітних після ЕКЗ і ЕТ. ПН проявилася ЗВРП в 50,1% спостережень, гіпоксією плода легкого ступеню, за даними кардіотокографії, – в 76,39% спостережень, важкого – в 9,72%, порушень матково-плацентарного, плодово-плацентарного кровотоку – в 72,2%, передчасного старіння плаценти – в 25, 1% спостережень. Рівні естріолу і прогестерону, PlGF, плацентарного лактогену були

достовірно понижені в порівнянні з контрольній групі. У вагітних після ЕКЗ і перенесення ембріонів компенсована форма ПН переважала і виявлена в 79,1% спостережень. Найбільш висока частота несприятливих проявів ПН відзначалася у пацієток з трубно-перитонеальною і ендокринною формами безпліддя [23].

При оцінці перебігу вагітності після ЕКЗ в ранні терміни гестації визначення гормонів ФПК, за виключенням ХГЛ, не є інформативним на тлі гормональної підтримки вагітності після ЕКЗ. Тому особливе діагностичне значення набуває УЗД із застосуванням доплерометрії. Переваги цього методу безперечні: доступність, безпечність і висока інформативність [82, 272, 318]. Оскільки якість трансформації ендометрія під час «вікна імплантації» є основою успішної фертильності, Е. А. Devyatova та співавт. (2016) оцінено 101 цикл IVF за допомогою трансвагінальної УЗ-доплерографії (TVDUS) для прогнозування успішності імплантації. До групи 1 увійшли 38 вагітних з наявністю кровотоку в ендометрії (EBF). До 2 групи – 63 вагітні з відсутністю EBF. TVDUS проводили перед перенесенням ембріонів. Значні відмінності EBF були пов'язані з віком та тривалістю безпліддя. У жінок віком до 31 років EBF був виявлений у 47,4 проти 26,3% жінок старшого віку. EBF не виявлено у 74,6% випадках при тривалості безпліддя 5 років і більше. Частота вагітності була значно вищою в групі 1 (63,1 проти 39,7%) і коли товщина ендометрія становила 8-11 мм (52,1 проти 30,0%). Автори пропонують рутинну оцінку товщини ендометрія та EBF за допомогою TVDUS як дуже перспективний підхід для прогнозування імплантації в циклах IVF [156]. L. Wang та співавт. (2010) 182 вагітних (після IVF) поділили на три групи: А (n=10) – з невизначуваним кровотоком в ендометрії за TVDUS; В (n=82) – з субендометріальним кровотоком; С (n=90) – як з ендометріальним, так і з субендометріальним кровотоком. Відповідно

до результатів IVF, усіх пацієнтів було перерозподілено на три групи: 1 – вагітність не настала (n=92); 2 – вагітність живим плодом (n=70); 3 – інші (n=20), включаючи позаматкову вагітність та викидень. Вагітність живим плодом у групі С (62,2%) була частішою, ніж у групах А та В (0 та 17,1%). Частота імплантації (33,2%) була набагато вищою, ніж у групах А та В (0 та 19,90%). Індекс пульсаційності, індекс резистентності та співвідношення S/D спіральних артерій ендометрія становили $0,1 \pm 0,2$, $0,6 \pm 0,1$ та $2,5 \pm 0,4$ у групі 2. У групах 1 та 3 ці показники були набагато нижчими. Автори стверджують, що у пацієнок з виявленим кровотоком в ендометрії спостерігались вищі клінічні показники вагітності та імплантації [378].

Хоча УЗД є перевіреним інструментом для оцінки структурних аномалій та стану здоров'я плода, його здатність оцінювати функцію плаценти залишається предметом постійного обговорення. Метод візуалізації плацентарного кровотоку *in vivo* на основі 3D-енергетичної доплерометрії (3DPD) вважається перспективним неінвазивним, простим та широкодоступним методом для виявлення патологічної васкуляризації плаценти в I-II триместрах і прогнозування плацентарних порушень в III триместрі вагітності, підґрунтям для своєчасної корекції цих станів. 3DPD має здатність виявляти васкулогенез та кровоток з більшою деталізацією, ніж звичайне УЗД [199, 279, 388].

Гіповаскуляризація плаценти в 7-15 тижнів гестації є діагностичним критерієм ПД у I-II триместрі і прогностичним маркером плацентарних порушень, ВЗРП в III триместрі вагітності, визначаючи несприятливі перинатальні результати. (чутливість 3DPD – 84,4%, специфічність – 84,5% [79].

О. Ф. Серова та співавт. (2007) використовували комплексну УЗД (3D-ехографію і 3DPD) для визначення об'єму хоріону і оцінки

формування його судинної мережі в I триместрі [76]. Визначали індекс васкуляризації (V1), що відображає відсотковий вміст судинних елементів в одиниці об'єму тканини, та індекс кровотоку (F1), що показує інтенсивність кровотоку. При одноплідній вагітності після ЕКЗ до 7-8 тижнів гестації, тобто до піку першої хвилі інвазії цитотрофобласта, об'єм хоріону прогресивно збільшувався, суттєво не відрізняючись від норми. Проте згодом динаміка його збільшення значно сповільнюється, і до 12 тижнів об'єм хоріону ($\sim 105 \text{ см}^3$) не досягав нормального значення ($158 \pm 3,9 \text{ см}^3$). V1 при одноплідній вагітності значно відставав від нормативних показників, як вважають – внаслідок малого об'єму хоріона. Зменшення об'єму хоріона та V1 завжди супроводжувалося формуванням первинної ФПН, загрозою переривання вагітності. Отже, рання діагностика ФПН і прогнозування гестаційних ускладнень з використанням УЗ-критеріїв сприятиме зменшенню їх частоти і поліпшенню результатів вагітності після ЕКЗ [76].

Результати аналізу літератури дозволяють стверджувати, що сучасною тенденцією є не стільки вміння своєчасно виявити порушення перебігу вагітності після ДРТ, скільки можливість передбачити їх виникнення, розробити і впровадити високоефективні превентивні технології, спираючись на розумінні патогенетичних механізмів формування ймовірних несприятливих наслідків для плода. Раннє виявлення біохімічних маркерів, що асоціюються з ПН, ультразвукові, доплерометричні та і показники у поєднанні з даними акушерсько-гінекологічного анамнезу, аналізом соматичного статусу і перебігу вагітності дозволяють прогнозувати ризик розвитку ПН на ранніх термінах гестації, провести своєчасну коригуючу терапію.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Матеріал дослідження.

Відповідно до поставленої мети і завдань дослідження були проведені в два етапи: I етап – прогнозування плацентарної дисфункції і II етап – профілактика перинатальної патології у жінок після різних видів допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

Так, на I етапі було проведено суцільне когортне контрольоване дослідження, в результаті якого сформовано дві групи: 1 і контрольна.

Групу 1 склали 190 пацієнток з одноплідною вагітністю, що настала в результаті застосування методів ДРТ. Ці жінки спостерігалися і були розроджені в клініці «Ісіда-IVF» м. Київ в період 2014-2016 рр. При цьому усі жінки крім стандартного обстеження, що передбачене протоколом спостереження категорії вагітних групи високого ризику, пройшли поглиблене обстеження з 6-8 по 16-17 тижнів з інтервалом три-чотири тижні (залежно від терміну первинного звернення).

Під час обстеження жінкам виконували розширене ультразвукове дослідження з розрахунком об'єму хоріону і визначенням показників резистентності кровотоку в маткових артеріях, проводили дослідження гормонального статусу, що включає есенціальні гормони вагітності (хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ), естрадіол, прогестерон) і аналіз коагулограми.

В 11-12 тижнів проводився «квадротест» (визначення β -ХГЛ, АФП, PlGF, PAPP-A) з метою розрахунку індивідуального ризику хромосомної патології плода [151] і визначення групи ризику розвитку ЗРП, ПД і прееклампсії [161].

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

Критерієм включення в групу 1 була наявність одноплідної вагітності, що настала в результаті застосування різних методів ДРТ. Критерієм включення в контрольну групу була наявність одноплідної вагітності, що спонтанно настала і відсутність у пацієнтки значимих репродуктивних і соматичних захворювань.

Критерієм виключення з обох груп було багатопліддя.

У середині групи 1 ретроспективно виділена підгрупа пацієток, перебіг вагітності яких ускладнився ПД, яка була підтверджена при проведенні оцінки стану дитини після пологів; дані пацієнтки об'єднані в підгрупу 1.1 – 60 жінок (31,6%). Решта пацієток групи 1 об'єднана в підгрупу 1.2 «без ПД» – 130 жінок (68,4%).

На основі виявлених для конкретного терміну найбільш інформативних, чутливих і специфічних параметрів, що свідчать про можливе формування ПД в майбутньому, розроблений комплекс правил прогнозування ПД для кожного тижня одноплідної вагітності після ДРТ.

Дизайн дослідження на I етапі представлений на рисунку 2.1.

II етап досліджень (профілактика перинатальної патології) проводився в період з 2017 по 2018 рр. У клініці «Ісіда-IVF» проведено комплексне обстеження 150 вагітних та їх новонароджених. Обстежені контингенти і об'єм вибірки представлені в таблиці 2.1. Для вирішення поставлених завдань дослідження на II етапі проводили в двох напрямках. В рамках першого напрямку проводили проспективне когортне дослідження, що включає 150 вагітних: з них

100 жінок вагітність яких настала в результаті ДРТ і 50 здорових жінок, з вагітністю, що настала самостійно (контрольна-2 група).



Рис. 2.1. Дизайн дослідження на I етапі.

В рамках II етапу проводили проспективну рандомізацію, в результаті якої 100 пацієток (2 група), яких розділили на дві рівних підгрупи за принципом ведення вагітності і пологів:

- підгрупа 2.1 – 50 вагітних після ДРТ, в яких використовували вдосконалений нами алгоритм;

- підгрупа 2.2 – 50 вагітних після ДРТ, яких було проведено по загальноприйнятому алгоритму.

Таблиця 2.1

Напрями дослідження та їх об'єм

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

Для обґрунтування патогенезу ПД ми провели III етап дослідження, до якого увійшли 30 жінок з невдалими спробами ДРТ (група 3). Критерієм виключення для них з'явився чоловічий чинник безпліддя. На етапі прегравідарної підготовки у них визначався вихідний рівень оваріального резерву (ОР), маркер ПД TGF- α , паралельно був досліджений ендометрій і оцінена сила рецептивності і локальний імунітет [24, 35]. У групу 4 увійшли також 30 жінок із невдалими спробами ДРТ, у яких був використаний загальноприйнятий алгоритм лікувально-профілактичних заходів.

Критерієм включення в дослідження з'явилася вагітність, що настала після ДРТ. Критерієм виключення з дослідження з'явилося використання донорського матеріалу в програмі ДРТ. Жінки були порівняні за віком, національністю, кількістю вагітностей, пологів, абортів, викиднів, антропометричним даним.

Контрольну групу використовували з I етапу наших досліджень.

Удосконалений нами алгоритм ведення пацієток підгрупи 2.1 включав наступні моменти:

- використання даних 1 етапу для прогнозування плацентарної дисфункції;
- гормональна терапія (естрогени, гестагени залежно від виду ДРТ), призначення аспірину, яке розпочато до 16 тиж, терапія антикоагулянтами;
- комплексна оцінка стану плода в II-III триместрах вагітності за допомогою ультразвукового дослідження з доплерометрією (кожні 7-14) днів, on-line калькулятора і автоматичним аналізом даних КТГ, з оцінкою інтервалу STV;
- створення критеріїв вибору оптимального методу і терміну розродження, залежно від стану плода;
- використання родинно-орієнтованих технологій.

2.2 Методи дослідження

Загальноклінічні методи дослідження було проведено згідно загальноприйнятих рекомендацій з урахуванням останніх вимог МОН України до проведення наукових досліджень для виконання дисертаційних робіт [34].

При підборі методів дослідження на кожну вагітну була заповнена спеціально розроблена статистична карта спостереження з урахуванням віку, професії, даних про дружину, наявності шкідливих виробничих чинників, відображена екстрагенітальна патологія, оцінена менструальна і дітородна функція, тривалість безпліддя, варіанти його корекції, перенесені гінекологічні захворювання, особливості перебігу даної вагітності, її результат і стан ново-

народженого. Всі відомості вносили до електронної бази даних, підлягали математичному аналізу. Аналіз перебігу вагітності, пологів, стан новонароджених проводили шляхом проведення особистого обстеження пацієнок, здобуттям даних з індивідуальних і змінних карт вагітних, історій пологів і розвитку новонароджених.

Проводилось обстеження чоловіків, з консультуванням андролога або уролога. В обстеження входила розширена спермограма з визначенням антиспермальних антитіл і бактеріологічний посів сперми [8].

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

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

Проводили оцінку анатомії і визначення уз-маркерів хромосомної патології у плода (збільшення товщини комірцевого простору, відсутність носових кісток, реверсний кровоплин у венозній протоці, регургітація на тристулковому клапані) в I триместрі вагітності. А також визначення анатомічної будови, фетометрію і розрахунок ваги плода за формулою Hadlok et al. [2] в II і III триместрах вагітності. Визначали ступінь зрілості плаценти за Grannum, товщину плаценти і амніотичний індекс оцінювали за допомогою таблиць [2].

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

$$V = 7C/6 \times ABC(\text{см}^3)$$

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

Допплерометричне дослідження проводилось за практичними настановами ISUOG, з метою визначення стану матково-плацентарного кровоплину, шляхом визначення пульсаційного індексу (ПІ) в маткових артеріях в I, II, III триместрах вагітності, а також плодово-плацентарного кровоплину, шляхом визначення показників судинного опору, в першу чергу ПІ в артерії пуповини і середньо-мозковій артерії, церебро-плацентарного співвідношення. Ступінь гемодинамічних порушень і вірогідність ацидозу у плода оцінювали за показниками кровоплину у венозній протоці (нульовий або реверсний), перешийку аорти (підвищення резистентності), вені пуповини (наявність пульсації).

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

Кардіотокографію (КТГ) проводили за допомогою кардіотокографічного багатофункціонального монітора Fetal Monitor L8 TFT (HEACO, UK), згідно загальноприйнятим рекомендаціям за Фішером та SONICAID FM800 (Huntleigh Healthcare Ltd Encore, UK) з автоматичним аналізом параметрів КТГ і визначенням показника короткочасної варіабельності серцевого ритму плода (STV), з дотриманням критеріїв Доуз-Редмана [22].

Мікробіологічні методи дослідження

Бактеріально-вірусна інфекція верифікована на підставі кількісних і якісних досліджень. Культуральний метод використовували з метою кількісної оцінки умовно-патогенної і патогенної флори з визначенням чутливості до антибактеріальних препаратів. Молекулярно-генетичний (полімеразно-ланцюгову реакцію) викорис-

товували, як якісний метод, для визначення патогенних інфекційних агентів захворювань, які передаються статевим шляхом.

Для визначення в крові антитіл TORCH – комплексу класів IgM, IgA та IgG та їх авідності використовували серологічний метод діагностики [35].

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

Для оцінки гормонального профілю в сироватці крові проводили визначення рівня гормонів вагітності: естрадіолу (E2), прогестерону (П), ХГЛ. Дослідження гормонального статусу проводили 3-4-разово у однієї пацієнтки (залежно від терміну її первинного звернення) в терміни 6-9; 10-13; 14-17 тижнів. Дослідження проводили методом твердофазного імуноферментного аналізу по загальноприйнятих методиках [35].

Крім вищеописаних гормональних досліджень, в рамках третього етапа досліджень виконували визначення рівня оваріального резерву (ОР), маркер ПД TGF- α , паралельно був досліджений ендометрій і оцінена сила рецептивності і локальний імунітет [24].

Для оцінки ОР ми використовували два показники: інгібін-В і антимюлерів гормон (АМГ), які дали нам інформацію про якісний стан фолікулярного апарату в яєчниках. Концентрація інгібіну-В вимірювалася на 3-й день циклу.

Окрім визначення яєчникового резерву нами була проведена оцінка рівня трансформуючого чинника зростання – TGF- α в сироватці крові досліджуваних жінок. Включення в нашу роботу даного показника було необхідне для доказу ролі TGF- α , як маркера ПД і діагностичного критерію акушерських проблем при ДРТ [22].

Визначення трансформуючого чинника зростання – TGF- α при завищених значеннях є непрямим індикатором репродуктивних втрат першого триместру, звичного невиношування, ЗРП і ПД. Високі значення TGF- α у вагітних після ДРТ, дозволяють судити про розвиток ЗРП і ПД на фоні стимуляції яєчників.

Окрім експресії стероїдних рецепторів ми оцінювали локальний імунітет ендометрія, найбільш доступними для дослідження були кластери диференціації антигенів CD 16+; CD20+; CD56+; що відповідають за фагоцитоз, продукцію цитокінів, клітинну цитотоксичність; антигени тканинної сумісності (human leucocyte antigens – HLA) найбільш важливого II класу (сублокус DR) і маркер швидкої проліферації Ki-67. При підвищенні даних показників ми можемо судити про активність запального процесу в ендометрії. Значні відхилення від референсних показників ми виявили в середньо-експресивному профілі, був відмічений високий рівень CD16+ і 56+; HLA-DR [35].

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

- підрахунок кількості тромбоцитів в крові проводили з використанням стандартного мікроскопа;
- каоліновий час згортання крові реєстрували по загальноприйнятому методу [35];

- визначення фібриногену проводили автоматизованим хронометричним методом по загальноприйнятих рекомендаціях [35];
- визначення тромбінового часу і концентрації вільного гепарину в крові і плазмі проводили по загальноприйнятому методу [35];
- визначення активованого парціального тромбoplastинового часу (АПТЧ) і протромбінового часу проводили автоматизованим способом за допомогою коагулометра;
- наявність активації фібринолізу визначали експрес-методом в умовах штучної блокади епсілон-амінокапронової кислоти [35].

Морфологічні дослідження послідового матеріалу здійснювали згідно загальноприйнятим рекомендаціям, розробленим в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» [24] і включали наступні моменти.

1. Для об'єктивізації уніфікованого макроморфологічного дослідження послідів проводили підрахунок і аналіз т.з. плацентарно-плодового коефіцієнта (ППК), який є інтегральним показником функціональних взаємин в системі «мати-плацента-плід». При аналізі розрахованих величин ППК відмовилися від порівняння останніх з усередненими показниками даного коефіцієнта, скориставшись загальноприйнятими табличними даними. Запропоновані в даній таблиці значення є універсальними, що дозволяють використовувати їх за наявності ПД. Кожен табличний показник ППК характерний для певного гестаційного терміну. Зі збільшенням терміну вагітності величина ППК зменшується, оскільки у міру розвитку і диференціювання органів дефінітивів і тканин та включення їх в гомеостаз власне плода, відбувається інгібіція зв'язаної функції в плаценті.

2. Для об'єктивізації уніфікованого мікроморфологічного дослідження послідів проводили спеціальний морфометричний метод «топографічного зондування морфологічних ознак» з підрахунком коефіцієнта розподілу врахованих ознак (КРВО).

Обчислення і статистичну обробку результатів виконано за допомогою стандартного програмного пакету [34]. Результати дослідження запропоновано у вигляді даних підсумкової статистики: $M \pm m$, де M – середнє арифметичне, m – стандартна помилка середнього значення. Достовірність відмінностей між порівнюваними групами визначали по парному t -критерію Стьюдента, критерію χ -квадрат для бінарних ознак, відмінності вважалися достовірними при рівні значущості $p < 0,05$.

Якщо ознаки мали не кількісні, а абсолютні значення, то застосовували аналоги t -критерія: непараметричний U -критерій Манна-Уїтні і критерій Краскелла-Уоллеса. Зв'язок між показниками, що вивчаються, оцінювали за допомогою кореляційного, дискримінанта, регресійного аналізу з обчисленням коефіцієнта Спірмена (R).

Дискримінантний аналіз (розпізнавання образів) використовували для ухвалення рішення про те, по яких змінних (ознаках, показниках) можна розрізнити (дискримінувати) дві або більш виникаючі сукупності (групи). Також застосовували дисперсійний аналіз (ANOVA) – параметричний метод порівняння трьох і більше груп.

Кореляційний аналіз використовували для визначення наявності взаємозв'язку між двома ознаками в групі, а також для визначення сили зв'язків між ознаками в підгрупах, тобто здійснювали міжгруповий кореляційний аналіз.

Всі статистичні методи дослідження проводили згідно загальноприйнятих рекомендацій професора О.П. Мінцера [34], якому автор виражає глибоку вдячність.

РОЗДІЛ 3
ПРОГНОЗУВАННЯ ЗАТРИМКИ РОЗВИТКУ ПЛОДА
І ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПІСЛЯ ДОПОМІЖНИХ
РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

3.1 Клінічна характеристика пацієнток

Середній вік і паритет пацієнток досліджуваних груп наведено в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Середній вік і паритет пацієнток досліджуваних груп

Показник	Групи та підгрупи пацієнток			
	група 1, n=190	підгрупа 1.1, n=60	підгрупа 1.2, n=130	контр. група, n=30
Середній вік (роки)	33,2±1,1	33,1±1,3	32,9±1,5	32,3±3,2
Першовагітні (%)	43,1±0,4	36,8±1,4	43,9±2,5	32,3±3,5
Повторновагітні ЖНВ (%)	37,5±3,4	47,4±4,8	36,2±2,5	32,5±3,5
ЖНП (%)	19,4±1,4*	15,8±1,6*	19,9±1,5*	35,5±3,7

Примітка. * – різниця відмінностей достовірна при $p < 0,05$ відносно контрольної-1 групи.

Як видно з таблиці 3.1, групи порівняні за віком і паритетом між собою.

Середній вік пацієнток підгрупи 1.1 достовірно не відрізнявся від середнього віку пацієнток 1 і контрольною груп ($p > 0,05$).

Первинне безпліддя зустрічалось в 43,1% випадків, вторинне, – в 56,9% пацієнок 1 групи.

Відносна кількість жінок, які повторно народжують була достовірно нижче ($p < 0,05$) в жінок групи 1 в порівнянні з контрольною-1 групою.

Особливості акушерського анамнезу повторно вагітних пацієнок наведено в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Динаміка вмісту прогестерону у вагітних основної групи, що отримували різні комбінації препаратів як гормональну терапію

Показник	Групи та підгрупи пацієнок			
	група 1, n=115	підгрупа 1.1, n=43	підгрупа 1.2, n=72	контр. група, n=20
Середній вік (роки)	33,2±1,1	33,1±1,3	32,9±1,5	32,3±3,2
Першовагітні (%)	43,1±0,4	36,8±1,4	43,9±2,5	32,3±3,5
Повторновагітні ЖНВ (%)	37,5±3,4	47,4±4,8	36,2±2,5	32,5±3,5
ЖНП (%)	19,4±1,4*	15,8±1,6*	19,9±1,5*	35,5±3,7

Примітка. * – різниця відмінностей достовірна при $p < 0,05$ відносно контрольної-1 групи.

Структура обтяжуючих чинників акушерського анамнезу повторновагітних пацієнок декілька ширше представлена в 1 групі, чим в контрольній-1. При цьому частота тієї, що зустрічається пологів і медичного абортів достовірно відрізняється в групі 1 та підгрупі 1.1 по порівнянню контрольною-1 ($p < 0,05$). Підгрупи групи 1 порівнянні між собою по структурі акушерського анамнезу.

Ми приділяли особливу увагу характеристиці тривалості чинників безпліддя, видів і кратності застосування ДРТ, особливостей гормональної підтримки пацієнток досліджуваних груп.

Середня тривалість і розподіл по чинниках, що передували вагітності безпліддя представлена в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Тривалість і фактори безпліддя пацієнток групи 1

Показники безпліддя	Групи та підгрупи пацієнток		
	група 1, n=190	підгрупа 1.1, n=60	підгрупа 1.2, n=130
Тривалість (роки)	8,3±0,5	8,1±0,1	8,0±0,2
Ендокринне	8,1±0,3	5,9±0,5	9,2±0,4
Трубно-перитонеальне	40,0±4,4	42,1±4,4	39,7±3,5
Поєднане	12,5±1,4	14,1±1,1	11,4±1,4
Чоловіче	23,1±2,4	26,3±2,4	22,7±2,5
Неуточнене	16,3±1,4	10,5±1,3	17,0±1,4

Примітка. тривалість безпліддя достовірно не відрізнялась у пацієнток підгруп групи 1.

Провідним чинником безпліддя був трубно-перитонеальний, частота зустрічання його достовірно не відрізнялась в підгрупах групи 1 ($p>0,05$), ендокринне безпліддя зустрічалось дещо рідше і не було в підгрупі 1.1, при цьому в підгрупі 1.1 дещо частіше реєструвалось чоловіче безпліддя і дещо рідше – неуточнене ($p>0,05$).

В цілому, розподіл пацієнток по чинниках безпліддя відповідав середньо-популяційному [25, 170].

При детальному розгляді окремих випадків у 2 пацієнток підгрупи 1.1 можна виділити «матковий» чинник безпліддя. У одному

випадку була вада розвитку статевих органів (дворога матка) у поєднанні з поодинокими міоматозними і ендометріюїдними вузлами, в другому випадку – аденоміоз у поєднанні з міомою. Офіційно в другому випадку переважаючим чинником безпліддя був визнаний трубний чинник, в першому випадку будь-яких певних причин безпліддя виявлено не було.

В одному випадку ПД і ЗРП сформувалась в другому триместрі, в другому випадку – в третьому триместрі. У обох випадках розродження способом операції кесарева розтину виконано в терміні 35-36 тижнів, народилися діти масою 2390 г в першому випадку і 2045 г – в другому випадку. Свідченням до операції в першому випадку послужила слабкість пологової діяльності, в другому випадку – дистрес плода.

Наявність декількох міоматозних вузлів виявлено ще в однієї вагітної підгрупи 1.1, але дійти однозначного висновку щодо їх значущості в патогенезі ПД у даної пацієнтки на підставі наявних даних не представляється можливим.

Щодо кількості спроб ДРТ в анамнезі пацієнтки обох підгруп групи 1 порівняні між собою (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Кількість спроб ДРТ в анамнезі

Кількість спроб	Група 1, n=190	
	підгрупа 1.1, n=60	підгрупа 1.2, n=130
1	42,1±4,4	56,0±5,0
2	21,1±2,1	20,7±2,5
3	21,1±2,1	9,2±0,4
4	10,5±1,3	4,3±0,4
5 і більше	5,3±0,5	9,9±0,9

В результаті першої спроби вагітність настала у 42,1% жінок підгрупи 1.1 і 56,0% жінок підгрупи 1.2 ($p>0,05$). У останніх випадках в анамнезі були одна і більш за спроби ДРТ (максимально – 16).

У переважній більшості випадків була застосована технологія ЕКЗ (в 100% пацієнок підгрупи 1.1 і 96,4% підгруп 1.2, при цьому за свідченнями, пов'язаними з кількістю і характеристиками отриманих сперматозоїдів і ооцитів, вона була доповнена технологією ІКСІ в 20,0% випадків у пацієнок підгрупи 1.1 і в 13,5% підгруп 1.2 ($p>0,05$). У 3,6% випадків у пацієнок підгрупи 1.2 була виконана штучна інсемінація.

Підгрупи порівняні між собою по частоті застосування даних технологій ($p>0,05$)

Розподіл пацієнок групи 1 за видом технології наведено в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

Розподіл пацієнок групи 1 за видом технології (%)

Вид технології	Група 1, n=190	
	підгрупа 1.1, n=60	підгрупа 1.2, n=130
Штучна інсемінація		3,6±0,3
ЕКЗ, в т.ч. ЕКЗ+ІКСІ	100,0 20,0±2,0	96,4±0,3 13,5±0,4

У всіх випадках підгрупи 1.1 застосована технологія ЕКЗ, в т.ч. в 20,0±2,0% – у поєднанні з ІКСІ. Характер перебігу вагітності в цих 12 пацієнок представляється багато в чому схожим: відносно благополучне до терміну 29-30 тижнів з подальшою маніфестацією преєклампсії важкого ступеня і появою ехографічних ознак ПД і ЗРП з порушенням матково-плацентарного кровотоку (у трьох випадках) або частковим відшаруванням плаценти (у трьох випадках) і одночасно з нею діагностованою ПД і ЗРП. У перших трьох випадках кесарів роз-

тин виконано в терміні 29-30 тижнів (народилися діти масою 1050-1100 г), в останніх трьох випадках – в терміні 33-34 тижні (діти масою 1700-1900 г).

У 6 інших пацієнок вагітність досягла терміну 33-34 тижні, в даному терміні виконано кесарів розтин у зв'язку з ознаками прогресу ПД і ЗРП і народженням дітей масою 1600-1800 г. У трьох з описаних випадків безпліддя було поєднаного генезу, в одному випадку був виявлений лише чоловічий чинник. У одному випадку вагітність в результаті ЕКЗ+ІКСІ у пацієнтки підгрупи 1.1 удалося пролонгувати до терміну 37-38 тижнів.

За даними доступної медичної документації представлялося можливим уточнити характер стимуляції і якість ембріонів у пацієнок, що звернулися в ранні терміни вагітності, у зв'язку з чим аналіз даної інформації проведений лише в 102 із 190 випадків.

З 57 пацієнок, що піддалися стимуляції суперовуляції в процесі процедури ЕКЗ, в 46 випадках (80,7%) був застосований короткий протокол, в 11 випадках (19,3%) – довгий протокол із застосуванням препаратів рекомбінантного ФСГ. У 39 випадках використання короткого протоколу (84,8%) використовувались препарати групи агоністів гонадотропін-релізінг-гормону, в 7 випадках (15,2%) – препарати групи антагоністів гонадотропін-релізінг-гормону. У всіх випадках застосування довгого протоколу призначали препарати групи агоністів гонадотропін-релізінг-гормону.

У процесі обстеження задовільні параметри сперми були виявлені в 51 випадку (89,5%) з 57 подружніх пар, що піддалися процедурі ЕКЗ, у 6 випадках (10,5%) виявлено явища олігоастеноспермії, в 5 випадках проведена процедура ІКСІ.

Ефективність запліднення склала, у середньому, $59,3 \pm 4,9\%$. Ембріони відмінної якості отримані в 45 випадках (78,9%), хорошої

якості в 9 випадках (15,8%), задовільної якості – у 3 випадках (5,3%). У 54 випадках (94,7%) ембріони перенесені в порожнину матки у стадії бластоцисти (на 5 діб), у 3 випадках (5,3%) – на стадії морули (на третю добу).

Відповідно до регламентованого підходу до ведення вагітних після ДРТ гормональну підтримку препаратами ряду гестагенів проводили всім пацієнткам. Тривалість прийому гормонів приведена в таблиці 3.6 і варіювала від 12 тижнів (4,3% пацієнток підгрупи 1.2) до 20 тижнів (68,4% вагітних підгрупи 1.1 і 58,2% підгруп 1.2, $p>0,05$).

Таблиця 3.6

Тривалість гормональної підтримки пацієнток групи 1 (%)

Показник	Група 1, n=190	
	підгрупа 1.1, n=60	підгрупа 1.2, n=130
до 12 тижнів		4,3±0,3
до 16 тижнів	31,6±2,9	33,3±0,5
до 20 тижнів	68,4±5,9	58,2±0,5

Характер гормональної підтримки наведено в таблиці 3.7 і представлявся нещомаріабельним. Розрахунок розподілу вагітних за тривалістю прийому препаратів проводили відносно пацієнток, вагітність яких пролонгували більше 20 тижнів. Найчастіше здійснювалась поєднана гормональна підтримка препаратами мікронізованого прогестерону в дозі 400-600 міліграм і дідрогестерону в дозі 20-40 міліграм (40,0% пацієнток підгрупи 1.1 і 37,6% пацієнток підгрупи, $p>0,05$), дещорідше використовували вищезгадані препарати з додатковим прийомом естрогену в дозі 2-4 міліграми (20,0% пацієнток підгрупи 1.1 і 14,9% пацієнток підгрупи 1.2, $p>0,05$), а також моно-

терапію мікронізованим прогестероном в дозі 600-800 міліграм (10,0% пацієток підгрупи 1.1 і 12,1% пацієток 1.2, $p>0,05$) і дідрогестероном в дозі 30-60 міліграм (20,0% пацієток підгрупи 1.1 і 15,6% пацієток підгрупи 1.2, $p>0,05$), у окремих випадках як додаткові застосовували препарати хоріонічного гонадотропіну (4,9% пацієток підгрупи 1.2).

Таблиця 3.7

Розподіл пацієток групи 1 за характером гормональної підтримки (%)

Показник	Група 1, n=190	
	підгрупа 1.1, n=60	підгрупа 1.2, n=130
Естрогени+дідрогестерон+мікронізований прогестерон	20,6±1,6	14,9±1,4
Дідрогестерон+мікронізований прогестерон	40,0±4,6	37,6±3,5
Дідрогестерон	20,0±1,6	15,6±1,4
Мікронізований прогестерон	10,0±1,5	12,1±1,1
З використанням хоріонічного гонадотропіну		4,9±0,3

Структура соматичної патології досліджуваних груп детально приведена в таблиці 3.8.

В цілому, спектр екстрагенітальної патології декілька ширше представлений в групі 1 в порівнянні з контрольною.

Захворювання серцево-судинної системи були представлені артеріальною гіпертензією, НЦД по гіпертонічному, гіпотонічному і змішаному типах і міокардіодістрофією.

Таблиця 3.8

**Структура екстрагенітальної патології у обстежених пацієнток
(%)**

Показник	Групи та підгрупи			
	група 1, n=190	підгрупа 1.1, n=60	підгрупа 1.2, n=130	контр.-1 група, n=30
Захворювання серцево-судинної системи:				
- артеріальна гіпертонія	8,8±0,3	20,0±2,0*	7,1±0,4	
- НЦД за гіпертонічним типом	8,1±0,8		9,2±0,4	
- НЦД за змішаним типом	3,8±0,3	5,0±0,5	3,6±0,3	6,7±0,7
- НЦД за гіпотонічним типом	10,6±0,4	15,0±1,5*	9,9±0,4	3,3±0,3
- міокардіодістофія	3,8±0,3	-	4,3±0,3	3,3±0,3
Захворювання ЛОР-органів:				
- вазомоторний риніт	3,8±0,3	-	4,3±0,3	-
-хронічний тонзиліт	3,1±0,3	-	3,6±0,3	6,7±0,7
- хронічний фарингіт	1,3±0,2	-	1,4±0,2	-
Бронхіальна астма	1,3±0,2	-	1,4±0,2	3,3±0,3
Захворювання ШКТ:				
- гепатит в анамнезі	8,8±0,3	-	9,9±0,4	
- хронічний гепатит і віросоносійство	6,9±0,3	5,0±0,5**	7,8±0,4	
- жовчокам'яна хвороба	1,3±0,2	5,0±0,5	0,7±0,07	
- дискінезія жовчовивідних шляхів:	5,0±0,5	10,0±1,0	4,9±0,3	3,3±0,3
- хронічний холецистит	13,1±0,4		13,5±0,4	
- хронічний гастрит	5,6±0,3	5,0±0,5	6,4±0,4	10,0±1,0
- виразкова хвороба шлунку	1,9±0,2		2,1±0,3	
- хронічний панкреатит	3,8±0,3		3,6±0,3	

Продовження табл. 3.8

Показник	Групи та підгрупи			
	група 1, n=190	підгрупа 1.1, n=60	підгрупа 1.2, n=130	контр.-1 група, n=30
Захворювання сечовивідних шляхів:				
- хронічний цистит	1,9±0,2	5,0±0,5**	1,4±0,2	
- хронічний пієлонефрит	18,8±0,4	30,0±3,0**	17,0±1,4	10,0±1,0
- хронічний гломерунфрит	0,6±0,1		0,7±0,1	
- нефроптоз	5,0±0,3		5,7±0,3	3,3±0,3
-сечокам'яна хвороба	3,3±0,3	5,0±0,5	3,6±0,3	
Захворювання ендокринної системи:				
- гіпотиреоз	9,4±0,3		7,1±0,4	6,7±0,7
- вузловий зоб	2,5±0,3	25,0±2,5**	2,8±0,3	
- еутиреоз	2,5±0,3		2,8±0,3	
- аутоімунний тиреоїдит	1,9±0,2		2,1±0,3	
- надлишкова маса тіла	6,3±0,3	15,0±1,5**	2,1±0,3	
Міопія	18,8±0,4	20,0±2,0	18,4±0,4	6,7±0,7
Варикозна хвороба	12,5±0,4	15,0±1,5	12,1±0,4	3,3±0,3

Примітки:

- * – різниця відмінностей достовірна при $p < 0,01$ для підгруп групи 1;
- ** – різниця відмінностей достовірна при $p < 0,05$ для підгруп групи 1.

Достовірні відмінності між групами отримані по частоті тієї, що зустрічається артеріальної гіпертензії – $8,8 \pm 0,8\%$ випадків в групі 1 за відсутності в контрольній ($p < 0,05$), при цьому, до підгрупи 1.1 відносились $21,1 \pm 1,6\%$, що достовірно частіше, ніж в підгрупі 1.2 ($p < 0,05$) і

контрольній групі ($p < 0,01$) – і НЦД за гіпертонічним типом – зустрічалася в $8,1 \pm 0,8\%$ випадках в групі 1а відсутності в контрольній ($p < 0,05$), при цьому всі випадки відносилися до підгрупи 1.2 ($p < 0,05$). У цілому, спектр екстрагенітальної патології декілька ширше представлений в групі 1в порівнянні з контрольною. Захворювання серцево-судинної системи були представлені артеріальною гіпертензією, НЦД по гіпертонічному, гіпотонічному і змішаному типам і міокардіодистрофією.

Перебіг вагітності на фоні артеріальної гіпертензії представлявся особливо характерним. У підгрупі 1.1 груп 1 шість пацієнток (43-47 роки) належали до категорії старшого репродуктивного віку. Соматично пацієнтки страждали артеріальною гіпертензією I-II ступеня, з приводу якої протягом всієї вагітності проводилась гіпотензивна терапія, до третього триместру сформувалась ЗРП I і II ступеня. У трьох випадках кесарів розтин виконано в терміні 32-33 тижні у зв'язку з прогресуючим перебігом преєклампсії (народились діти масою 1300-1400 г), в трьох випадках – в 38-39 тижнів у зв'язку з декомпенсацією ПД (відсутністю компонента діастоли в артерії пуповини), народились діти масою 2400-2500 г.

У групі 1 спостерігались також шість пацієнток оптимального репродуктивного віку з артеріальною гіпертензією, в трьох випадках розродження виконано в терміні 29-30 тижнів у зв'язку з прогресуючим перебігом преєклампсії (з народженням дітей масою 1000-1100 г), в трьох випадках вагітність удалось пролонгувати до терміну 39-40 тижнів (маса дітей склала 2500-2600 г). У п'яти з описаних випадків безпліддя було трубного генезу, в одному – неуточненого.

У всіх випадках перебіг вагітності був однотипним, з ранніх термінів (з другого триместру) ускладнювався преєклампсією, відрізнявся схильністю до прогресу, що з'явилося одним зі свідчень до

розродження.

Захворювання органів дихання були представлені вазомоторним ринітом, хронічними тонзилітом, фарингітом, бронхітом і бронхіальною астмою.

Групи та підгрупи були порівняні між собою по частоті зустрічання даних захворювань, достовірних відмінностей отримано не було ($p > 0,05$).

Захворювання шлунково-кишкового тракту достовірно частіше зустрічались в групі 1 в порівнянні з контрольною ($p < 0,01$), при цьому більшість нозологій в підгрупі 1.2 – частіше, ніж в підгрупі 1.1 ($p < 0,05$), що певною мірою можна зв'язати, з меншим числом жінок підгрупи 1.1.

Достовірно частіше в групі 1 зустрічався хронічний холецистит ($p < 0,05$), а також хронічний гепатит і носійство вірусного гепатиту ($p < 0,05$). По частоті зустрічання інших захворювань (жовчо-кам'яна хвороба, дискінезія жовчовивідних шляхів, хронічний гастрит, панкреатит, виразкова хвороба) достовірних відмінностей виявлено не було ($p > 0,05$). У трьох пацієнток 1 групи, що страждали виразковою хворобою дванадцятипалої кишки, не виявлено загострення при вагітності.

Захворювання нирок і сечовивідних шляхів зустрічались достовірно частіше в групі 1 і обох її підгрупах, чим в контрольній групі ($p < 0,05$, $p < 0,01$) і були представлені хронічними циститом, пієлонефритом, гломерулонефритом, нефроптозом, сечокам'яною хворобою.

Хронічний пієлонефрит достовірно частіше зустрічався в підгрупі 1.1 – в $30,0 \pm 3,0\%$ випадків, ніж в контрольній групі – $10,0 \pm 1,0\%$ ($p < 0,05$).

У однієї пацієнтки групи 1 був виставлений діагноз хронічного гломерулонефриту з ізольованим сечовим синдромом, що не було

протипоказанням до виношування вагітності. У всіх випадках сечокам'яної хвороби були мікроліти однієї або обох нирок, виявлені при ультразвуковому дослідженні, без клінічних проявів при вагітності.

Частота ендокринної патології в групі 1 – $24,4 \pm 2,4\%$ була достовірно вище, ніж в контрольній групі – $6,7 \pm 0,7\%$, і в обох підгрупах групи 1 – вище, ніж в контрольній групі ($p < 0,05$, $p < 0,01$).

Найбільші відмінності були отримані по частоті зустрічання гіпотиреозу – він був виявлений в $9,4 \pm 0,4\%$ випадків групи 1 ($p < 0,05$), при цьому в $25,0 \pm 2,5\%$ – в підгрупі 1.1.

У всіх випадках виявлення гіпотиреозу при вагітності проводили корекцію гормонами щитовидної залози. По частоті зустрічання інших ендокринних захворювань: дифузного збільшення щитовидної залози, вузлового зобу, аутоімунного тиреоїдиту, мікроаденоми гіпофіза – достовірних відмінностей між групами та підгрупами виявлено не було ($p > 0,05$).

Надлишкова маса тіла достовірно частіше виявлялась в підгрупі 1.1 ($15,0 \pm 1,5\%$), чим в підгрупі 1.2 ($4,9 \pm 0,4\%$) і контрольній групі ($p < 0,05$).

Міопія і варикозне розширення вен нижніх кінцівок зустрічались з однаковою частотою у пацієток обох підгруп групи 1 і дещо рідше спостерігались у пацієток контрольної групи, по частоті зустрічання міопії отримані достовірні відмінності ($p < 0,05$).

Отже, соматична патологія дещо ширше представлена в групі 1 в порівнянні з контрольною, що можна пояснити, її вкладом у формування як статусу безпліддя, так і подальших ускладнень вагітності.

Збільшення частоти зустрічання перш за все артеріальної гіпертензії і ендокринних порушень в підгрупі 1.1, а також деяких рідких станів, свідчать про високий ступінь соматичного обважнення, укладається в концепцію сучасних уявлень про їх патогенетичну роль у формуванні ПД [22, 181].

При обстеженні в першому триместрі вагітності методом ПЛР і ІФА у ряді випадків було виявлено носійство хронічної внутрішньоматкової інфекції (ХВМІ), частота її зустрічання приведена в таблиці 3.9.

Таблиця 3.9

Результати обстеження на носійство інфекції (%)

Носійство	Група 1, n=190	Контр. група, n=30
Хламідії	2,5±0,2	
Уреаплазма	12,5±1,3*	20,0±2,0
Мікоплазма	1,9±0,2**	10,0±1,0
ВПГ (ПЛР)	1,9±0,2	
ЦМВ (ПЛР)		
ВПГ (ІФА)	30,0±3,0	
ЦМВ (ІФА)	53,1±5,4*	10 (32,26±8,53%)

Примітка. Достовірна відмінність відносно контрольної групи * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

При обстеженні на носійство хронічної внутрішньоматочної інфекції у пацієнток групи 1 відмічена дещо менша частота виявлення носійства бактеріальної інфекції ($p > 0,05$) для хламідіозу і уреаплазмозу, $p < 0,05$ для мікоплазмозу) в порівнянні з контрольною групою, що можна пояснити обстеженням і санацією даного контингенту жінок до настання вагітності і достовірно велика частота виявлення носійства вірусної інфекції ($p < 0,01$ для ВПГ, $p < 0,05$ для ЦМВ).

У всіх випадках виявлення бактеріальної інфекції в другому триместрі був проведений курс протимікробної терапії з подальшим контролем вилікованості.

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

3.2 Особливості перебігу вагітності

Проведений аналіз перебігу вагітності пацієток 1 і контрольної груп.

Частота зустрічання загрози викидня і її клінічних форм в першому триместрі пацієток досліджуваних груп наведена в таблиці 3.10.

Таблиця 3.10

Частота загрози переривання в I триместрі вагітності (%)

Показник	Група 1, n=90	Підгрупа 1.1, n=60	Підгрупа 1.2, n=130	Контр. група, n=30
Загроза переривання	65,0±6,4	100**	60,3±6,5	20,0±2,0
Кров'янисті виділення	45,0±4,4	50,0±5,0	44,7±4,5	
Больовий синдром	20,0±2,0	55,0±5,5**	15,6±1,4	20,0±2,0

Примітка. Достовірна відмінність відносно контрольної групи * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

Перебіг ранніх термінів вагітності ускладнювався загрозою викидня в групі 1 достовірно частіше, ніж в контрольній ($p < 0,01$), при цьому в більшості випадків мали місце кров'яні виділення (45,0%), в той час, як вони були відсутні в контрольній групі ($p < 0,01$).

Перебіг першого триместру вагітності ускладнився загрозою переривання у всіх пацієток (100%) підгрупи 1.1, що достовірно частіше в порівнянні з підгрупою 1.2 – 60,3%, ($p < 0,01$) і контрольною групою – 20,0%, ($p < 0,01$).

Частота загрози переривання, що виявляється лише больовим синдромом, у пацієток підгрупи 1.1 була достовірно вище, ніж у пацієток підгрупи 1.2 і контрольної групи ($p < 0,01$).

Структура ускладнень другого триместру вагітності пацієнток досліджуваних груп та підгруп представлена в таблиці 3.11.

Таблиця 3.11

Структура ускладнень II триместру вагітності (%)

Показник	Група 1, n=90	Підгрупа 1.1, n=60	Підгрупа 1.2, n=130	Контр. група, n=30
Загроза переривання	56,3±5,4	80,0±8,0*	52,9±5,2	12,0±1,2
ІЩЦН	14,8±1,4	5,0±0,5	16,2±1,5	
Прееклампсія легкого ступеня	34,8±3,4	30,0±3,0	35,3±3,5	16,7±1,7
Передчасне дозрівання плацентти	21,3±2,1	45,0±4,5**	17,7±1,7	12,0±1,2
Маловоддя	1,9±0,2	5,0±0,5	1,5±0,2	
ЗРП	1,9±0,2	15,0±1,5		
Порушення МПК I ст.	3,2±0,3	15,0±1,5**	1,5±0,2	

Примітки:

- * – різниця відмінностей достовірна при $p < 0,01$ для підгруп групи 1;
- ** – різниця відмінностей достовірна при $p < 0,05$ для підгруп групи 1.

Як видно з таблиці, частота загрози переривання вагітності в групі 1 залишалася високою в другому триместрі, при цьому достовірні відмінності були отримані в 1 і контрольній групах ($p < 0,01$), в підгрупі 1.1 в порівнянні з підгрупою 1.2 ($p < 0,05$) і контрольною групою і в підгрупі 1.2 в порівнянні з контрольною групою ($p < 0,01$).

Істміко-цервікальна недостатність в групі 1 зустрічалась достовірно частіше, ніж в контрольній ($p < 0,05$), при цьому у пацієнток з

подальшим розвитком ПД і ЗРП була відмічена лише в трьох випадках (5,0%); у останніх 16,2% випадків дане ускладнення зустрічалось в підгрупі 1.2, що достовірно відрізнялось від контрольної групи ($p < 0,01$).

Хірургічна корекція проведена у всіх випадках своєчасно виявленою ІЦН; у двох випадках діагностики, що запізнилася, накладення циркулярного шва на шийку матки не було виконане, обидві вагітності закінчились мимовільними викиднями в термінах 22-23 і 19-20 тижнів.

Прееклампсія легкого ступеня в другому триместрі частіше виявлялась в 1 групі, чим в контрольній ($p < 0,05$), при цьому в підгрупах групи 1 достовірних відмінностей виявлено не було ($p > 0,05$). Прееклампсії середнього і важкого ступеня в 1 і контрольній групах зареєстровано не було.

Передчасне дозрівання плаценти в другому триместрі дещо частіше виявлялось в 1 групі, чим в контрольній ($p > 0,05$), і достовірно частіше зустрічалось в підгрупі 1.1 в порівнянні з підгрупою 1.2 і контрольною групою ($p < 0,01$).

Маловоддя відмічене в 2,2% випадків 1 групи, при цьому в трьох випадках – в підгрупі 1.1, в двох випадках – в підгрупі 1.2, достовірних відмінностей виявлено не було ($p > 0,05$).

ПД і ЗРП в другому триместрі були виявлені в 15,0% випадків, в контрольній групі даного ускладнення вагітності не було виявлено ($p < 0,05$):

Порушення матково-плацентарного кровотоку легкого ступеня було відмічено в 3,2% випадків 1 групи, при цьому в 15,0% – в підгрупі 1.1, що істотно вище, ніж в підгрупі 1.2 ($p < 0,01$) і контрольній групі ($p < 0,05$). У всіх випадках виявлялося порушення кровотоку в маткових артеріях.

Враховуючи високий ступінь акушерського і перинатального ризику вагітності, що настала в результаті застосування ДРТ, більшість пацієнток пройшли медико-генетичне обстеження, що включає біохімічний скринінг і розширене ультразвукове дослідження. По його результатах з діагностичною метою виконаний кордоцентез 6,5% пацієнток 1 групи, причому в трьох випадках пацієнткам проведена біопсія хоріону – аномалій хромосомного набору знайдено не було.

За даними виконаних скринінгових ультразвукових досліджень плодів, вроджених вад розвитку (ВВР) виявлено не було.

За даними скринінгового ультразвукового дослідження, розрахована частота зустрічання і структура маркерів хромосомних аномалій (МХА) всіх груп (табл. 3.12).

Таблиця 3.12

Частота зустрічання МХА (%)

Показник	Група 1, n=190	Контр. група, n=30
«Гольфний м'яч»	1,9±0,2	3,3±0,3
Піелоектазія	2,6±0,3	3,3±0,3
Єдина артерія пуповини	0,7±0,1	
Кісти ХС	1,3±0,2	
Амніотичний тяж	1,3±0,2	3,3±0,3
Реверс і «0» в ВП	3,9±0,3	
Укорочення стегна	0,7±0,1	
Збільшення ТВП	0,7±0,1	

Структура МХА декілька ширше представлена в 1 групі, при цьому по частоті їх зустрічання достовірних відмінностей між групами виявлено не було.

У трьох випадках у пацієнток підгрупи 1.1 при ультразвуковому дослідженні був виявлений МХА – єдина артерія пуповини. У випадках, що описуються, наявність даної вродженої вади розвитку пуповини, мабуть, послужила значимим чинником формування ПД і ЗРП. Народилися діти масою 2300-2400 г в терміні 38-39 тижнів.

Частота зустрічання і структура ускладнень перебігу третього триместру вагітності пацієнток досліджуваних груп та підгруп приведена в таблиці 3.13 відносно кількості пацієнток, вагітність яких досягла третього триместру.

Таблиця 3.13

Структура ускладнень третього триместру вагітності (%)

Показник	Група 1, n=190	Підгрупа 1.1, n=60	Підгрупа 1.2, n=130	Контр. група, n=30
Прееклампсія легкого ступеня	76,8±7,4	40,0±4,0**	81,88±8,2	26,7±2,7
Прееклампсія середнього ступеня	2,0±0,2	5,0±0,5	1,5±0,2	
Прееклампсія тяжкого ступеня	3,3±0,3	20,0±2,0**	0,8±0,1	
Передчасне дозрі- вання плаценти	41,7±4,41	65,0±6,5*	38,6±3,5	20,0±2,0
Маловоддя	13,3±1,3	45,0±4,5**	8,3±0,8	
Порушення матково-плацен- тарного кровотоку I ст.	2,0±0,2	15,0±1,5*		
Порушення матково-плацен- тарного кровотоку II ст.	1,3±0,1	100,0±1,0*		

Продовження табл. 3.13

Показник	Група 1, n=190	Підгрупа 1.1, n=60	Підгрупа 1.2, n=130	Контр. група, n=30
Порушення матково-плацентарного кровотоку III ст.	1,3±0,1	10,0±1,0*		

Примітки:

1. * – різниця відмінностей достовірна при $p < 0,01$ для підгруп групи 1;
2. ** – різниця відмінностей достовірна при $p < 0,05$ для підгруп групи 1.

За даними таблиці 3.13, преєклампсія легкого ступеня достовірно частіше зустрічалась в групі 1 в порівнянні з контрольною ($p < 0,01$). Преєклампсія середнього ступеня виявлена в п'яти випадках, в трьох з яких – в підгрупі 1.1 ($p > 0,05$). Преєклампсія важкого ступеня виявлена в п'яти випадках, в чотирьох з яких – в підгрупі 1.1. У всіх випадках преєклампсія важкого ступеня слугувала одним із показань до розродження в терміні передчасних пологів.

Передчасне дозрівання плаценти достовірно частіше виявлено в групі 1 в порівнянні з контрольною групою ($p < 0,01$), в підгрупі 1.2 в порівнянні з підгрупою 1.1 ($p < 0,05$) і контрольною групою ($p < 0,01$), а в підгрупі 1.2 – достовірно частіше, ніж в контрольній групі ($p < 0,05$).

Маловоддя виявлялося суттєво частіше в групі 1, ніж в контрольній ($p < 0,05$), при цьому майже в половині випадків його виявлення мала місце ЗРП (у підгрупі 1.1 отримані достовірні відмінності в порівнянні з підгрупою 1.2 ($p < 0,01$) і контрольною групою ($p < 0,05$)).

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

Терміновими пологами закінчилися 84,2% вагітностей, передчасними пологами – 10,0% в 1 групі, що достовірно відрізнялось від контрольної групи ($p < 0,01$). Мимовільними викиднями закінчилися 3,2% вагітностей в групі 1: одна – в ранньому терміні, решта – протягом другого триместру (табл. 3.14).

Таблиця 3.14

Структура наслідків вагітності

Показник	Група 1, n=190	Контр. група, n=30
Термінові пологи	84,2±8,4**	100,0
Передчасні пологи	10,0±1,0	
Мимовільний викидень	3,2±0,3	
Вагітність, що регресує	2,6±0,3	

Примітка. ** – різниця відмінностей достовірна при $p < 0,01$ 1 і контрольної груп.

В одному з випадків мало місце тривале кровомазання з формуванням ретрохоріальних і міжболоноккових гематом з результатом мимовільного викидня в терміні 15-16 тижнів.

У двох випадках вагітність ускладнилась передчасним вилиттям навколоплідних вод в терміні 19-20 і 22-23 тижні на тлі невчасно діагностованої ІЦН.

В одного з народжених плодів діагностована вроджена вада обличчя – міжгир'я верхньої губи.

В одному випадку вагітність мимоволі урвалась в терміні 26 тижнів за типом спонтанного розвитку пологової діяльності з народженням плода масою 850 г з вродженою вадою серця.

Регресуюча вагітність зареєстрована в 2,6% випадків у пацієнток групи 1 в термінах 6-11 тижнів, діагностована під час ультразвукового дослідження, у всіх випадках виконано вискоблювання порожнини матки без ускладнень.

У контрольній групі всі вагітності закінчилися терміновими пологами.

3.3 Перинатальні наслідки розродження

Результати пологів пацієнток досліджуваних груп наведено в таблиці 3.15.

Таблиця 3.15

Наслідки пологів пацієнток досліджуваних груп

Показник	Група 1, n=190	контр. група n=30
Кесарів розтин (%)	79,5±7,4**	16,7±1,7
Самостійні пологи (%)	20,5±2,0**	83,3±8,3
Середня маса новонародженого (г)	3298,3±30,2*	3683,3±38,4
Середня довжина новонародженого (см)	50,5±5,0	52,0±5,2

Примітки:

- * – різниця відмінностей достовірна при $p < 0,01$;
- ** – різниця відмінностей достовірна при $p < 0,01$.

Як видно з таблиці, маса і довжина народжених дітей в групі 1 достовірно менше, ніж в контрольній групі ($p < 0,05$), що може бути з'ясоване наявністю передчасних пологів і ЗРП в 1 групі.

Так, частота операції кесарева розтину в групі 1 значно перевищувала аналогічну в контрольній групі ($p < 0,01$).

Результати передчасних пологів пацієток групи 1 наведено в таблиці 3.16.

Таблиця 3.16

Наслідки передчасних пологів пацієток

Показник	Підгрупа 1.1, n=11	Підгрупа 1.2, n=8
Середній вік розродження (тиж.)	32,9±0,2	34,6±0,2
Кесарів розтин (%)	100,0	87,5±8,3*
Самостійні пологи (%)		12,5±1,4
Середня маса новонародженого (г)	1626,0±2,3	2565,7±3,2*
Середня довжина новонародженого (см)	41,4±1,2	46,6±1,3*

Примітка. * – достовірність відносно підгрупи 1.1 $p < 0,05$.

Всього в основній групі в термінах 28-36 тижнів родорозрешені 19 пацієток (10,0%).

Середній термін розродження в підгрупі 1.1 був дещо менше, ніж в підгрупі 1.2, проте достовірних відмінностей не було виявлено ($p > 0,05$).

Всі передчасні пологи у пацієток підгрупи 1.1 пройшли способом операції кесарева розтину.

У підгрупі 1.2 пологи пройшли оперативним шляхом у 85,7% випадках. Свідчення до операції були поєднаними: вік первородящих,

обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез, ускладнений перебіг вагітності – преєклампсія і ПД.

Одні самостійні пологи мали місце у повторнородящої пацієнтки в терміні 35-36 тижнів з відносно благополучним перебігом вагітності і спонтанним розвитком пологової діяльності.

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

Результати термінових пологів наведено в таблиці 3.17.

Таблиця 3.17

Наслідки термінових пологів пацієнток досліджуваних груп

Показник	Група 1, n=160		Контр. група, n=30
	підгрупа 1.1 n=20	підгрупа 1.2 n=140	
Середній термін розродження, тиж.	38,2±0,1	38,5±0,1	39,3±0,5
Кесарів розтин (%)	100,0**	75,2±0,5**	16,7±1,7
Самостійні пологи (%)		24,8±0,5***	83,3±6,7
Середня маса новонародженого (г)	2618,0±1,6**	3514,5±1,5	3683,3±6,4
Середня довжина новонародженого (г)	47,3±1,3**	51,6±1,0	52,0±0,6

Примітки:

1. * різниця відмінностей достовірна при $p < 0,05$ відносно контрольної групи;
2. ** – різниця відмінностей достовірна при $p < 0,01$ відносно контрольної групи.

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

Частота операції кесарева розтину була достовірно вище в підгрупі 1.1, ніж в підгрупі 1.2 ($p < 0,05$) і контрольній групі ($p < 0,01$); у підгрупі 1.2 – достовірно вище, ніж в контрольній групі ($p < 0,01$).

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

Свідченням до операції кесарева розтину в більшості випадків були вік первородящих у поєднанні з обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом, ускладнений перебіг вагітності з результатом в ПД і ЗРП або формування крупних розмірів плода за відсутності готовності пологових шляхів. Самостійні пологи найчастіше мали місце у повторнородящих пацієнток з середніми розмірами плода і «зрілою» шийкою матки.

У одному випадку вагітність ускладнилась передлежанням плаценти, з приводу чого при кровотечі, що почалася, було виконано кесарів розтин, під час якого було діагностовано часткове обертання плаценти. Народилось дитина масою 2630 г в терміні 38-39 тижнів. Даний випадок є ще одним підтвердженням думки наявності підвищеного ризику бластопатій, у тому числі, аномалій імплантації, у вагітних після ДРТ [25, 192].

Отже, проведений аналіз перебігу і результатів вагітності пацієнток досліджуваних груп та підгруп показує, що група вагітних після ДРТ і, особливо, з подальшим розвитком ПД і ЗРП початково є групою високого ризику формування ПД, враховуючи перш за все характер і поширеність соматичної патології, що є як компонентом статусу безпліддя, а в деяких випадках, так і обтяжуючим «зовнішнім контуром», що обмежує можливості повноцінного розвитку вагітності, в порівнянні з пацієнтками контрольної групи порівняної вікової категорії.

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

Терміни появи, тривалість і ступінь вираженості кров'янистих виділень не представляється можливим аналізувати в прогностичному плані, а частота зустрічання значимо не відрізнялася в досліджуваних підгрупах.

У ряді випадків прояви компенсованою і субкомпенсованою ПД і ЗРП у вагітних після ДРТ є вже в другому триместрі, при цьому передчасне дозрівання плаценти і порушення маточно- плацентарного кровотоку достовірно частіше зустрічаються в підгрупі пацієток з подальшим розвитком ПД і ЗРП ($p < 0,01$, $p < 0,05$), тоді як маловоддя часто є скороминущим ультразвуковим симптомом прояву власне ПД і ЗРП в другому триместрі були у 15,8% пацієток з тих, у кого ЗРП була підтверджена при народженні.

ПД в третьому триместрі у вагітних після ДРТ виявлялася повною ультразвуковим симптомокомплексом, що включає маловоддя, передчасне дозрівання плаценти і порушення маточно- плацентарного кровотоку, достовірно частіше за пацієток, що зустрічалися в підгрупі, з відставанням розвитку плода від гестаційного терміну ($p < 0,01$, $p < 0,05$), що склали 11,9% від всієї групи вагітних після ДРТ в нашому дослідженні.

ПД і ЗРП з'явилися одними зі свідчень до операції кесарева перетини у вагітних після ДРТ, при цьому всі пацієтки (100%) з даним ускладненням вагітності пологорозрішені оперативним шляхом.

Всього частота операції кесарева перетини після ДРТ складала 79,5% і достовірно відрізнялася від контрольної групи ($p < 0,01$).

3.4 Особливості гормонального гомеостазу

З метою аналізу гормонального профілю досліджена динаміка ХГЛ, Е2, П впродовж перших 16 тижнів вагітності у 115 пацієнток групи 1 і 30 пацієнток контрольної групи. Динаміка рівня ХГЧ у пацієнток досліджуваних груп представлена в таблиці 3.18.

Таблиця 3.18

Рівень ХГЛ (МО/л) у пацієнток досліджуваних груп та підгруп

Термін вагітності, тиж.	Вміст ХГЛ (МО/л)			
	група 1, n=115	підгрупа 1.1, n=28	підгрупа 1.2, n=87	контр. група, n=30
6	14515,6±5010,8*	18566,6±665,9*	13471,8±6326,9*	25536,8±6030,2
7	111924,7±9337,6*	150024,2±3859,8*	109974,3±9625,6*	59440,6±7740,9
8	103294,8±25504,8	142159,6±32080,1*	112878,4±24077,3	99598,6±10598,3
9	143638,1±17191,3	133172,2±4947,3	144283,8±18675,7	120696,6±15438,7
10	131421,4±11953,7*	119590,4±4101,6	131401,3±13668,4*	96297,7±8297,5
11	133486,6±13434,8*	95809,5±12874,0*	138856,7±14070,49*	63140,2±10017,3
12	134288,1±20010,3*	143564,8±4327,5*	131477,5±224664,6*	92338,2±9285,4
13	103132,1±9024,4	111903,5±9372,9*	102386,3±7334,1	88638,6±11289,99
14	117123,60±19763,8*	123345,42±8790,1*	117123,55±19763,8*	68132,7±13768,2
15	61616,2±12114,2	49054,6±7801,3*	51078,5±7456,2	73250,9±12543,3
16	46554,5±7633,3*	46062,8±8538,3*	45442,2±8800,8*	88747,5±7686,2
17	34322,6±9818,7*	39876,4±5709,3*	35649,5±12559,6*	23559,8±3675,9

Примітка. * – різниця відмінностей достовірна при $p < 0,05$ відносно контрольної групи.

При дослідженні рівня ХГЛ виявлена характерна динаміка вмісту даного гормону, властива раннім термінам вагітності. Спостерігалось поступове зростання концентрації гормону до 9-10 тижнів, після чого починалось зниження його вмісту.

При декілька нижчій кількості ХГЧ в крові вагітних після ДРТ в ранніх термінах (6 тижнів) відмічений стрибкоподібний підйом його вмісту в подальші декілька тижнів і тенденцію до вищих його значень у вагітних групи 1 в порівнянні з контрольною (у термінах 11-12, 14, 16-17 тижнів отримані достовірні відмінності ($p < 0,05$). Відмічена значна варіабельність величин концентрації гормону в обох підгрупах.

При дослідженні рівня ХГЧ у вагітних групи 1 зі сформованої в подальшому ПД і ЗРП виявлений більш ранній і виражений підйом концентрації гормону в порівнянні з останніми вагітними групи 1 і контрольною групою (у терміні 7 тижнів отримана достовірна відмінність, що збігається з терміном маніфестації клініки загрози викидня у більшості пацієнток).

Пік гормону у вагітних з ПД і ЗРП реєструвався в більш ранні терміни (7-9 тижнів), і надалі (у 10 тижнів) відбувався більш ранній і виражений спад концентрації.

При регресуючій вагітності у всіх випадках наголошувалося зниження рівня ХГЧ крові (у різних пацієнток він складав: 5892,1 МО в терміні 6 тижнів, 49422,9 МО в терміні 8 тижнів, 5754,8 МО в терміні 9 тижнів, 17162,6 МО в терміні 10 тижнів – що значно відрізняється від нормальних величин у відповідні терміни).

Динаміка концентрації Е2 у пацієнток досліджуваних груп представлена в таблиці 3.19. При порівнянні рівня гормону в 1 і контрольною групах достовірних відмінностей не виявлено, хоча відмічена тенденція до декілька вищим значенням естрадіолу в ранніх термінах в групі 1, що пов'язано, видно, з більш вираженим в даних термінах впливом гіперстимуляції яєчників.

Таблиця 3.19

Рівень Е2 (пг/мл) у пацієнток досліджуваних груп та підгруп

Термін вагітності, тиж.	Вміст Е2 (пг/мл)			
	група 1, n=115	підгрупа 1.1, n=28	підгрупа 1.2, n=87	контр. група, n=30
6	2638,8±542,9*	1676,8±60,1	2876,5±268,2*	1730,2±2,
7	1857,9±246,5	2388,6±61,5*	1832,2±157,7	1890,8±1988
8	2951,2±77,4*	2858,2±78,3*	3034,7±47,7*	2336,7±238,5
9	1932,5±190,1	1934,5±71,9	1929,1±132,8	2365,6±240,4
10	1821,3±109,9*	1114,0±105,4*	1902,4±347,9*	1090,1±100,4
11	2880,5±220,5*	4089,6±396,5	2462,7±271,7*	3724,2±380,2
12	4696,2±460,4*	3338,8±100,6*	4827,5±478,7	5670,3±488,2
13	3292,3±375,4*	3591,2±343,5*	2542,90±260,2**	4563,3±420,4
14	2852,3±294,5	3675,5±288,9*	2852,3±294,5	3328,6±312,7
15	3477,5±319,8	3393,5±383,6	3032,7±268,9	2903,2±213,8
16	5336,1±528,2*	7871,7±366,7**	4792,8±416,1*	4173,3±278,3
17	2515,1±235,8*	2693,6±242,7*	2893,8±259,3*	3645,8±378,4

Примітки:

1. * – різниця відмінностей достовірна при $p < 0,05$ відносно контрольної групи;
2. ** – різниця відмінностей достовірна при $p < 0,01$ відносно контрольної групи.

Звертає на себе увагу значна варіабельність вмісту Е2 в обох групах та підгрупах. При аналізі динаміки рівня естрадіолу у пацієнток з тією, що сформувалася надалі ПД і ЗРП виявлене деяке зниження концентрації гормону в терміні 10 тижнів в порівнянні з останньою частиною вагітних 1 групи, співпадаюче за часом з

початком зниження ХГЛ в даній категорії пацієток (у термінах 10 і 12 тижнів отримані достовірні відмінності).

Характерний також значиме зниження концентрації естрадіолу в ряду пацієток з вагітністю, що регресує згодом (як приклад можна привести значення 420 пг/мл в терміні 6 тижнів при середньому значенні 2638,80 пг/мл у однієї пацієтки, 512 пг/мл в терміні 8 тижнів в порівнянні з середнім значенням 2951,22 пг/мл в групі 1 в даному терміні у іншої пацієтки).

Дані спостереження не піддавалися статистичному підтвердженню у зв'язку з їх нечисленністю, але збігалися з наявними висновками про значущість динамічного дослідження естрадіолу в прогнозі результату вагітності [22, 203].

Динаміка вмісту П у пацієток досліджуваних груп наведена в таблиці 3.20.

Таблиця 3.20

Рівень П (нмоль\л) у пацієток досліджуваних груп

Термін вагітності, тиж.	Вміст П (пг/мл)			
	група 1, n=115	підгрупа 1.1, n=28	підгрупа 1.2, n=87	контр. група, n=30
6	177,5±15,9**	105,8±3,8*	195,3±199,5**	58,7±5,5
7	234,9±25,1**	269,2±6,99**8	233,3±26,3**	96,5±9,
8	159,3±17,2*	158,5±7,7*	154,5±13,2*	88,9±8,
9	199,5±18,1*	167,6±6,2*	201,9±21,4**	131,9±13,5
10	172,7±18,3*	142,2±5,8*	174,9±20,7*	106,1±8,5
11	183,1±15,9*	133,3±3,	192,6±14,8*	127,6±9,6
12	211,6±20,3*	203,3±6,1*	210,3±22,0*	143,7±15,2
13	201,8±16,3**	135,0±13,1	202,9±23,9*	156,8±17,3
14	178,0±22,2*	169,9±12,9*	178,0±222*	137,7±14,6

Продовження табл. 3.20

Термін вагітності, тиж.	Вміст П (пг/мл)			
	група 1, n=115	підгрупа 1.1, n=28	підгрупа 1.2, n=87	контр. група, n=30
15	212,7±20,5*	113,7±3,0	168,2±14,3*	95,7±9,5
16	203,7±23,2**	203,9±20,2*	198,5±16,4*	127,9±14,7
17	190,4±14,1	195,5±23,3	181,2±11,8	202,9±20,4

Примітки:

- * – різниця відмінностей достовірна при $p < 0,05$ відносно контрольної групи;
- ** – різниця відмінностей достовірна при $p < 0,01$ відносно контрольної групи.

При оцінці динаміки вмісту П виявлено значне підвищення його концентрації у пацієток групи 1 в порівнянні з контрольною. Дана особливість, описана в літературі [8, 213] і патогенетично обумовлена наявністю гіперстимуляції яєчників і прийомом гормонів ряду гестагенів пацієнтками після ДРТ.

При цьому відмінності в термінах 6-7 тижнів можуть бути пов'язані з впливом гіперстимуляції, як і відмінності вмісту Е2, в той час як в термінах 10 і 15 тижнів, пояснення знаходження відмінностей даною причиною сумнівно, так як дія гіперстимуляції в цей період зводиться до мінімальної і продукція П здійснюється переважно плацентою [24, 220].

Неодноразово проведеними дослідженнями показано, що, рівень П в разі гормональної підтримки, що проводиться, складається з власного гормону, що виробляється спочатку яєчниками, а пізніше – плацентою і що вводиться екзогенно, при цьому, не представляється можливим оцінити ізольовано вклад кожного з вказаних джерел, а

концентрація П в крові не завжди корелює з кількістю гормонів, що приймаються, клінічним перебігом вагітності і її результатом [33, 233]. Крім того, діапазон нормального вмісту П у вагітних досить великий і схильний до значних добових коливань.

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

Зміні рівня П в залежності від варіанта гормональної підтримки представлена в таблиці 3.21.

Таблиця 3.21

Динаміка вмісту П у вагітних основної групи, що отримували різні комбінації препаратів як гормональну терапію

Термін вагітності, тиж.	Вміст прогестерону (нмоль/л)			
	Е+Д+МП	Д+МП	Д	МП
6	228,1±20,1	236,3±29,8	218,2±21,2	227,2±22,4
7	206,2±18,2	266,7±27,6	186,7±17,9	225,4±28,9
8	131,6±14,5*	258,2±25,03	147,4±15,5*	273,2±19,0
9	130,3±11,9*	244,4±19,8	146,6±13,1*	265,1±29,6
10	172,1±17,9	189,2±1,6	105,2±10,6*	218,2±21,77
11	143,2±13,2*	202,6±20,5	157,1±13,1**	226,8±26,5
12	226,8±20,8	224,7±24,0	200,3±18,5	184,1±15,4
13	206,3±±23,4	208,9±20,4	222,9±23,4	226,8±26,5

Продовження табл. 3.21

Термін вагітності, тиж.	Вміст прогестерону (нмоль/л)			
	Е+Д+МП	Д+МП	Д	МП
14	210,7±16,2	145,3±9,4*	191,2±22,6	212,1±19,4
15	219,4±19,7*	196,2±18,8*	185,5±16,9*	277,5±28,4
16	169,1±19,8*	172,7±21,5*	134,9±7,7**	246,2±25,6
17	175,3±16,9	163,0±12,8	128,5±12,1*	188,3±19,9

Примітки:

1. * – різниця відмінностей достовірна при $p < 0,05$ відносно контрольної групи;
2. ** – різниця відмінностей достовірна при $p < 0,01$ відносно контрольної групи.

Згідно отриманих результатів, рівень П виявився достовірно вище ($p < 0,05$), а також в терміні 16 тижнів між пацієнтками, що отримували дідрогестерон (Д) і мікронізований прогестерон (МП) і пацієнтками, що отримували монотерапію МП: в перших рівень П виявився достовірно нижче ($p < 0,05$). Отримані нами результати свідчать про необхідність індивідуального підходу до призначення гормональної терапії в жінок після ДРТ, що є важливим моментом для виношування вагітності.

3.5 Особливості стану системи гемостазу

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

збільшуються у міру наближення пологів [36, 233]. При цьому в організмі вагітної жінки створюються певні умови для розвитку синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання, що виражається в підвищенні загального коагулянтного потенціалу, підвищенні функціональної активності тромбоцитів при деякому зниженні їх кількості, зниженні фібринолітичної активності при збільшенні продуктів деградації фібрину, зниженні активності антитромбіну III при деякому зменшенні його вмісту [35].

Дані особливості носять компенсаторно-присосовний характер і необхідні як для нормального формування фетоплацентарного комплексу, так і для зниження крововтрати в пологах [2].

Було проведено моніторинг основних показників системи гемостазу (кількість тромбоцитів, рівень фібриногену, тромбіновий час, АПТВ, МНО, ФА) 3-4-кратно у кожної пацієнтки 1 і контрольною груп впродовж періоду плацентації (6-17 тижнів включно).

Проведено порівняння динаміки стану гемостазу протягом періоду плацентації між 1 і контрольною групами, підгрупами групи 1 між собою і з контрольною групою.

Динаміка кількості тромбоцитів пацієток досліджуваних груп приведена в таблиці 3.22. Кількість тромбоцитів пацієток 1 і контрольної груп знаходилося в межах нормальних значень. При цьому, в групі 1 в більшості термінів наголошувалося дещо більший вміст тромбоцитів, ніж в контрольній групі, достовірні відмінності отримані в термінах 10, 16 ($p < 0,01$) 13 і 17 тижнів ($p < 0,05$).

У підгрупі 1.1 виявлений значно вищий вміст тромбоцитів порівняно з підгрупою 1.2, при цьому, дані відмінності досягли достовірних в термінах 7, 9 ($p < 0,01$), 8, 11 ($p < 0,05$) тижнів порівняно з підгрупою 1.2. ($p < 0,01$ та $p < 0,05$) порівняно з контрольною групою.

Таблиця 3.22

Кількість тромбоцитів у пацієток досліджуваних груп

Термін вагітності, тиж.	Тромбоцити ($\times 10^9/\text{л}$)			
	група 1, n=115	підгрупа 1.1, n=28	підгрупа 1.2, n=87	контр. група, n=30
6	288,5 \pm 22,2	309,9 \pm 11,1*	288,5 \pm 22,2	252,4 \pm 10,5
7	274,7 \pm 11,1	327,6 \pm 12,7**	268,6 \pm 10,8	281,5 \pm 18,9
8	288,0 \pm 11,9	337,1 \pm 12,9*	288,0 \pm 20,4	255,9 \pm 11,9
9	288,7 \pm 13,6	360,6 \pm 13,4**	281,5 \pm 12,7	245,8 \pm 28,0
10	273,3 \pm 13,2*	291,9 \pm 7,5**	270,1 \pm 13,7*	226,7 \pm 9,4
11	267,8 \pm 15,3	223,1 \pm 14,4*	276,1 \pm 16,3	251,0 \pm 21,6
12	275,0 \pm 17,1	274,1 \pm 8,3	268,9 \pm 20,9	242,9 \pm 12,8
13	285,2 \pm 17,7*	256,6 \pm 9,5	289,9 \pm 23,8*	245,8 \pm 14,3
14	282,1 \pm 31,1	261,7 \pm 6,7*	282,1 \pm 31,1	244,2 \pm 11,2
15	287,0 \pm 15,8	249,7 \pm 6,9	289,7 \pm 19,00	259,4 \pm 18,5
16	282,5 \pm 9,2*	283,0 \pm 4,2*	282,4 \pm 10,9*	239,8 \pm 18,5
17	288,3 \pm 20,8*	296,9 \pm 7,1*	284,0 \pm 27,7*	236,1 \pm 13,9

Примітка. * – різниця відмінностей достовірна при $p < 0,05$ відносно контрольної групи.

Динаміка вмісту тромбоцитів в підгрупі 1.2 пацієток більше наближалася до динаміки даного показника в контрольній групі, проте виявлені достовірні відмінності від контрольної групи в термінах 8, 10, 17 ($p < 0,05$) і 16 ($p < 0,01$) тижнів.

Динаміка вмісту фібриногену пацієток 1 і контрольної груп представлена в таблиці 3.23.

Таблиця 3.23

Зміни концентрації фібриногену у пацієток обстежених груп

Термін вагітності, тиж.	Фібриноген (г/л)			
	група 1, n=115	підгрупа 1.1, n=28	підгрупа 1.2, n=87	контр. група, n=30
6	4,5±0,4*	5,0±0,2*	4,5±0,4*	3,5±0,2
7	4,1±0,2	4,9±0,1*	3,9±0,2	3,4±0,2
8	3,6±0,2	4,4±0,2*	3,7±0,2	3,9±0,4
9	3,7±0,2	4,4±0,2*	3,5±0,2	3,6±0,2
10	3,9±0,2	3,9±0,1	3,8±0,2	3,5±0,2
11	4,4±0,4	4,6±0,1	4,2±0,4	4,1±0,2
12	4,4±0,3	4,4±0,4	4,3±0,4	4,1±0,2
13	4,3±0,2	3,8±0,2	4,4±0,3	4,1±0,2
14	4,7±0,3	4,3±0,1	4,7±0,3	4,2±0,3
15	4,8±0,3	4,2±0,2	4,7±0,4	4,4±0,2
16	4,4±0,3	5,9±0,20***	4,1±0,2	4,1±0,1
17	4,2±0,6	4,3±0,1	3,8±0,6	4,3±0,2

Примітки:

1. * – різниця відмінностей достовірна при $p < 0,05$ відносно контрольної групи;
2. ** – різниця відмінностей достовірна при $p < 0,01$ відносно контрольної групи.

Відмічено дещо вищий вміст фібриногену у пацієток групи 1 в порівнянні з контрольною (достовірна відмінність отримана в терміні 6 тижнів, $p < 0,01$), найбільш виражене в підгрупі 1.1. У даній підгрупі вміст фібриногену достовірно відрізнявся від підгрупи 1.2 в термінах

7, 8, 9 і 16 тижнів ($p < 0,01$), і від контрольної групи в термінах 6,7,9,16 тижнів ($p < 0,01$) і в термінах 8,10,11 тижнів ($p < 0,05$).

Характер зміни активованого парціального тромбoplastинового часу (АПТЧ) приведений в таблиці 3.24.

Таблиця 3.24

Рівень АПТЧ пацієнток досліджуваних груп

Термін вагітності, тиж.	АПТЧ (г/л)			
	група 1, n=115	підгрупа 1.1, n=28	підгрупа 1.2, n=87	контр. група, n=30
6	37,5±0,30	37,8±1,4	37,5±0,3	34,6±0,
	33,7±0,5	37,1±1,1	33,3±0,5	35,1±0,8
8	34,1±1,1	31,8±1,2	33,5±1,1	33,5±0,7
9	32,1±0,9	27,8±1,**	32,5±1,	32,5±1,6
10	32,0±1,4	33,2±,9	31,8±1,5	34,5±11
11	34,3±1,1	33,6±1,7	33,9±1,0	32,0±00,9
12	31,9±1,0	28,7±0,9	32,1±1,3	33,9±1,3
13	33,6±±0,8	31,9±0,9	33,8±0,8	35,1±1,5
14	33,7±1,2	28,2±0,7**	33,7±1,2	34,7±1,3
15	31,7±0,8	28,2±±0,8*	31,9±0,	33, ±0,7
16	33,1±0,9	31,7±0,6	33,2±1,	34,2±0,8
17	33,3±1,3	31,6±0,8	33,9±1,6	35,0±0,9

Примітки:

1. * – різниця відмінностей достовірна при $p < 0,05$ відносно контрольної групи;
2. ** – різниця відмінностей достовірна при $p < 0,01$ відносно контрольної групи.

При порівнянні динаміки АПТЧ значимих відмінностей в 1 і контрольній групах, а також в підгрупі 1.2 і контрольній групі в

більшості випадків виявлено не було. При цьому, в підгрупі 1.1 зміна даного показника представлялася більш нерівномірною: у ранні терміни (6-7 тижнів) наголошувалося відносно збільшення АПТЧ в порівнянні з підгрупою 1.2 і контрольною групою ($p < 0,05$, $p < 0,01$). Надалі наголошувалися періоди укорочення АПТЧ в термінах 9 тижнів ($p < 0,01$) і 12-17 тижнів ($p < 0,01$, $p < 0,05$) в порівнянні з підгрупою 1.2 і контрольною групою.

Динаміка тромбінового часу (ТЧ) приведена в таблиці 3.25.

Таблиця 3.25

Динаміка тромбінового часу

Термін вагітності, тиж.	Тромбіновий час (сек)			
	група 1, n=115	підгрупа 1.1, n=28	підгрупа 1.2, n=87	контр. група, n=30
6	11,7±1,4*	12,9±0,5	11,7±1,4*	14,9±0,2
	14,0±0,3	14,3±0,4	14,0±0,4	14,3±0,4
8	13,5±0,7	16,2±0,6***	13,7±0,	13,9±0,2
9	15,1±1,1	18,2±0,7**	14,8±1,2	14,8±0,3
10	15,6±0,7	15,3±0,4	15,5±0,7	14,4±0,2
11	13,4±0,5*	15,2±0,5**	13,7±0,6	14,6±0,4
12	13,6±05	13,3±0,5	13,4±0,6	14,2±0,3
13	14,9±09	14,0±00,5	14,7±1,4	14,9±0,5
14	14,5±0,4	14,7±0,4	14,5±0,4	14,2±0,2
15	14,8±0,7	14,7±0,3	14,8±0,7	14,5±0,3
16	14,2±0,6	15,0±0,2	14,0±0,7	14,6±0,2
17	13,9±0,9	14,4±0,4	13,9±0,9	14,2±0,2

Примітки:

- * – різниця відмінностей достовірна при $p < 0,05$ відносно контрольної групи;
- ** – різниця відмінностей достовірна при $p < 0,01$ відносно контрольної групи.

У групі 1 спостерігалася тенденція до деякого укорочення даного показника в ранніх термінах – 6 тижнів ($p < 0,01$) для групи 1 в порівнянні з контрольною, ($p < 0,05$) для підгруп 1.1 і 1.2 в порівнянні з контрольною групою.

Характеристика міжнародних нормалізованих відносин (МНВ) пацієнток основної і контрольної груп приведена в таблиці 3.26.

Таблиця 3.26

Зміни МНВ

Термін вагітності, тиж.	Тромбіновий час (сек)			
	група 1, n=115	підгрупа 1.1, n=28	підгрупа 1.2, n=87	контр. група, n=30
6	1,00±0,05*	1,00±0,04*	1,00±0,03**	1,11±0,02
	1,03±0,04*	1,04±0,03*	1,03±0,04*	1,16±0,03
8	1,01±0,02*	0,92±0,04**	0,97±0,03**	1,16±0,03
9	1,01±0,01	0,96±0,04*	1,01±0,01	1,11±0,04
10	0,99±0,03*	0,93±0,02**	0,99±0,03*	1,14±0,02
11	1,07±00,05	0,92±0,02**	1,07±0,05	1,06±00,02
12	1,04±0,02	0,93±0,03**	1,05±0,02	1,09±0,03
13	0,97±0,03	0,94±0,02**	0,97±0,03	1,10±0,02
14	0,94±0,04*	1,01±0,03	0,94±0,01*	1,10±0,02
15	0,99±0,04	0,90±0,02*	0,99±00,04	1,07±0,01
16	0,97±0,03	0,91±0,02*	0,99±0,07	1,08±0,02
17	1,02±00,02	0,92±0,02*	1,02±0,02	1,11±0,02

Примітки:

1. * – різниця відмінностей достовірна при $p < 0,05$ відносно контрольної групи;
2. ** – різниця відмінностей достовірна при $p < 0,01$ відносно контрольної групи.

При порівнянні динаміки МНВ в 1 і контрольною групах виявлено його укорочення в більшості випадків в групі 1 по відношенню до контрольної, при цьому отримані достовірні відмінності в термінах 8, 14, 15, 16 тижнів ($p < 0,01$, $p < 0,05$). Аналогічна динаміка показника виявлена в підгрупі 1.2: в термінах 7, 8, 9, 10, 13, 14, 15, 17 тижнів МНВ в даній підгрупі достовірно коротше, ніж в контрольній групі ($p < 0,01$, $p < 0,05$).

Значно більш виражене укорочення МНВ відмічене в підгрупі 1.1: в переважній більшості термінів виявлені достовірні відмінності – в термінах 9, 11, 15, 17 тижнів – з підгрупою 1.2 ($p < 0,05$, $p < 0,01$), в термінах 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 тижнів – з контрольною групою ($p < 0,01$, $p < 0,05$).

Динаміка фібринолітичної активності (ФА) крові пацієток основної і контрольної груп представлена в таблиці 3.27.

Таблиця 3.27

Рівень ФА крові

Термін вагітності, тиж.	Тромбіновий час (сек)			
	група 1, n=115	підгрупа 1.1, n=28	підгрупа 1.2, n=87	контр. група, n=30
6	9,1±0,2*	7,1±0,3**	14,5±1,4	12,4±1,4
	15,1±1,3	17,3±1,3*	13,5±1,2	14,1±1,3
8	15,5±1,2	18,4±1,3*	12,5±1,2	13,5±1,2
9	21,1±1,4*	23,5±2,4**	15,1±1,2	11,2±1,4
10	18,8±1,2*	22,1±1,5**	16,4±1,2	13,2±1,0
11	16,1±1,2	13,0±1,3	17,2±1,3	13,5±1,4
12	16,5±1,5	13,6±1,4*	17,4±1,2	17,1±1,2
13	16,4±1,3	14,5±1,3*	18,4±1,5	17,4±1,2

Термін вагітності, тиж.	Тромбіновий час (сек)			
	група 1, n=115	підгрупа 1.1, n=28	підгрупа 1.2, n=87	контр. група, n=30
14	18,6±1,4	20,6±1,5	16,5±1,2	18,1±1,5
15	17,3±1,2	23,3±1,8*	15,3±1,2	17,4±1,2
16	17,3±1,2	22,3±2,2*	16,4±1,2	17,4±1,3
17	14,4±1,3*	21,5±2,4*	13,3±1,1*	20,1±2,4

Примітки:

- * – різниця відмінностей достовірна при $p < 0,05$ відносно контрольної групи;
- ** – різниця відмінностей достовірна при $p < 0,01$ відносно контрольної групи.

У ранніх термінах вагітності (6 тижнів) спостерігалось посилення фібринолізу у пацієток групи 1 в порівнянні з контрольною, більш виражене в підгрупі 1.1 ($p < 0,01$, $p < 0,05$). У подальшому динаміка ФА значно відрізнялася у пацієток досліджуваних груп та підгруп. Мі спостерігали більш прискорений фібриноліз в групі 1в порівнянні з контрольною в термінах 9-10 тижнів ($p < 0,05$), при цьому наголошувалося деяке гальмування фібринолізу в підгрупі 1.1 в термінах 9-10 тижнів і 16-17 тижнів по порівнянню переважно з підгрупою 1.2 і у меншій мірі – з контрольною групою ($p < 0,05$, $p < 0,01$).

Таким чином, при дослідженні системи гемостазу виявлені ознаки підвищення її згортаючого потенціалу у пацієток групи 1 і, особливо, підгрупи з подальшим формуванням ЗРП і ПД, виражені у відносному збільшенні кількості тромбоцитів, зростанні рівня фібриногену, укороченні показників, що характеризують внутрішню (ТЧ, АПТЧ, МНВ) і зовнішню (МНВ) дороги коагуляційної ланки гемостазу, декілька нижчій фібринолітичній активності.

При цьому є тенденція до появи даних змін в ранніх термінах вагітності (6-7 тижнів), що може бути закономірно пояснене впливом гіперстимуляції, а також-в термінах 8-9-10-11 тижнів (з акцентом на різні терміни за різними показниками) і 16-17 тижнів, що хронологічно збігається з першою і другою хвилями інвазії трофобласта.

3.6 Результати ультразвукового дослідження

Нами проаналізовані характер зміни об'єму хоріону/плаценти, індексу резистентності і співвідношення систоло-діастоліческого в маткових артеріях у пацієток 1 і контрольною груп.

Динаміка зростання об'єму хоріону/плаценти в досліджуваних групах представлена в таблиці 3.28.

Таблиця 3.28

Темп зростання хоріону пацієток досліджуваних груп

Термін вагітності, тиж.	Тромбіновий час (сек)			
	група 1, n=115	підгрупа 1.1, n=28	підгрупа 1.2, n=87	контр. група, n=30
6	0,91±0,11*	0,91±0,03	0,61±0,16	0,66±0,12
7	2,37±0,24	1,22±0,08	2,31±0,24	2,30±0,24
8	2,19±0,28	0,87±0,03**	2,10±0,19	2,16±0,21
9	11,57±0,86	6,94±0,37*	11,99±1,32	10,26±0,16
10	10,05±1,40*	9,05±0,85**	10,22±0,58*	9,00±0,50
11	11,38±0,86*	9,91±0,27**	11,38±0,86*	10,39±0,20
12	21,2±2,43*	12,64±0,34**	20,47±2,34*	15,88±0,83
13	19,91±2,02*	14,77±0,36**	22,63±4,11*	17,22±1,81
14	30,80±13,26*	23,17±0,90***	32,89±3,63*	28,67±6,83

Термін вагітності, тиж.	Тромбіновий час (сек)			
	група 1, n=115	підгрупа 1.1, n=28	підгрупа 1.2, n=87	контр. група, n=30
15	35,67±7,43*	26,75±0,92**	38,56±8,54*	30,65±3,79
16	40,61±6,11**	36,35±2,99**	41,18±7,99*	38,91±2,46
17	51,02±8,27*	44,84±2,84**	53,35±9,46*	48,15±2,83

Примітки:

1. * – різниця відмінностей достовірна при $p < 0,05$ відносно контрольної групи;
2. ** – різниця відмінностей достовірна при $p < 0,01$ відносно контрольної групи.

При аналізі характеру зміни об'єму хоріону в 1 і контрольній групах виявлено, закономірне його збільшення зі зростанням терміну вагітності. При цьому, починаючи з 9 тижнів гестації, величина об'єму хоріону/плаценти в групі 1 значно перевищувала таку в контрольній групі, при цьому мали місце достовірні відмінності в термінах 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17 тижнів ($p < 0,05$). При аналізі динаміки зростання хоріону/плаценти в групі 1 виявлено значне зниження його об'єму у пацієнток підгрупи 1.1 в порівнянні з пацієнтками підгрупи 1.2 у відповідні терміни, починаючи з 8 тижнів вагітності; достовірні відмінності отримані в термінах 8, 9, 11, 12, 13, 15, 16, 17 тижнів ($p < 0,05$, $p < 0,01$).

При порівнянні значень об'ємів хоріону в підгрупі 1.1 і в контрольній групі в ранні терміни величини об'ємів хоріону в підгрупі 1.1 були менше, ніж в контрольній групі, достовірні відмінності отримані в усі терміни вагітності ($p < 0,01$).

Динаміка індексу резистентності (IP) в правій і лівій маткових артеріях в 1 і контрольною групах представлена в таблиці 3.29.

Таблиця 3.29

Індекс резистентності маткових артерій

Термін вагітності, тиж.	ІР в правій матковій артерії				ІР в лівій матковій артерії			
	група 1, n=115			контр. група, n=30	група 1, n=115			контр. група, n=30
	група 1, n=115	підгрупа 1.1, n=28	підгрупа 1.2, n=87		група 1, n=115	підгрупа 1.1, n=28	підгрупа 1.2, n=87	
6	0,74± 0,06	0,79± 0,03	0,74± 0,06	0,78± 0,07	0,81± 0,04	0,81± 0,03	0,80± 0,04	0,79± 0,06
7	0,75± 0,03	0,60± 0,02**	0,76± 0,03	0,86± 0,02	0,81± 0,02	0,66± 0,02**	0,81± 0,02±	0,81± 0,02
8	0,83± 0,02	0,84± 0,03	0,82± 0,02	0,83± 0,02	0,73± 0,07	0,81± 0,03	0,80± 0,02	0,86± 0,03
9	0,70± 0,04	0,82± 0,03*	0,68± 0,04	0,78± 0,06	0,67± 0,04*	0,86± 0,03**	0,65± 0,03#	0,83± 0,02
10	0,76± 0,03	0,51± 0,01**	0,78± 0,03	0,78± 0,04	0,76± 0,02	0,55± 0,02***	0,78± 0,02	0,77± 0,02
11	0,76± 0,03	0,73± 0,04	0,76± 0,04	0,77± 0,05	0,78± 0,03	0,73± 0,03	0,78± 0,03	0,70± 0,04
12	0,72± 0,02	0,76± 0,02	0,70± 0,002	0,68± 0,07	0,70± 0,03	0,75± 0,04	0,68± 0,03	0,75± 0,05
13	0,75± 0,03	0,66± 0,03*	0,76± 0,03	0,77± 0,05	0,68± 0,03	0,64± 0,03±	0,68± 0,03	0,80± 0,04
14	0,69± 0,02	0,66± 0,02	0,69± 0,02	0,67± 0,05	0,72± 0,03	0,65± 0,02	0,72± 0,03	0,68± 0,04
15	0,68± 0,02	0,68± 0,02	0,68± 0,03	0,75± 0,03	0,67± 0,03	0,74± 0,04	0,66± 0,03	0,69± 0,04
16	0,62± 0,03	0,66± 0,03	0,62± 0,003	0,64± 0,03	0,66± 0,03	0,70± 0,04	0,65± 0,03	0,65± 0,02
17	0,54± 0,02	0,53± 0,04	0,52± 0,02	0,61± 0,04	0,57± 0,03	0,42± 0,02**	0,59± 0,04	0,65± 0,03

Примітки:

- * – різниця відмінностей достовірна при $p < 0,05$ відносно контрольної групи;
- ** – різниця відмінностей достовірна при $p < 0,01$ відносно контрольної групи.

Індекс резистентності є одним з основних показників артеріального кровотоку, що свідчить про ступінь відповідності кровопостачання органу його функціональному навантаженню.

Динаміка ІР маткових артерій впродовж періоду плацентації в основній і контрольній групах характеризувалася прогресивним зниженням його у міру зростання терміну вагітності.

При цьому спостерігалось деяке збільшення показника в терміні 7-9 тижнів, що збігається з даними літератури [58] та пояснює наявність підйому судинної резистентності в терміні 8 тижнів «своєрідною відповіддю маткових артерій на пік першої хвилі інвазії трофобласта».

При однотипному характері зміни ІР дана динаміка не завжди представлялася синхронною в 1 і контрольній групах: точки максимального підйому і спаду не завжди збігалися, з чим пов'язані відмінності в результатах проведених вимірів, що досягли достовірних величин в термінах 7 і 15 тижнів для правої маткової артерії ($p < 0,05$), 9, 11 і 13 тижнів для лівої маткової артерії ($p < 0,01$, $p < 0,05$).

Характер зміни ІР в підгрупі 1.1 представлявся дещо менш однорідним в порівнянні з підгрупою 1.2 і контрольною групою У підгрупі 1.1 відмічені велика варіабельність значень ІР і у ряді випадків «стрибкоподібні» його зміни, що певною мірою може бути пов'язане з нечисленністю даної підгрупи.

Достовірні відмінності отримані в термінах 7, 9, 10, 13 тижнів порівняно з підгрупою 1.2 для правої маткової артерії ($p < 0,01$, $p < 0,05$), 7, 9, 10, 17 тижнів порівняно з підгрупою 1.2 для лівої маткової артерії ($p < 0,01$); у термінах 7, 10, 13, 15 тижнів порівняно з контрольною групою для правої маткової артерії ($p < 0,01$, $p < 0,05$), 7, 10, 13, 17 тижнів для лівої маткової артерії ($p < 0,01$, $p < 0,05$).

Динаміка ІР в підгрупі 1.2 значимо не відрізнялася від контрольної групи, при цьому достовірні відмінності отримані в термінах 7 і 17 тижнів для правої маткової артерії ($p < 0,05$), 9 і 13 тижнів для лівої маткової артерії ($p < 0,05$).

В цілому, характер зміни СДВ кровотоку в маткових артеріях 1 і контрольної груп відповідав характеру зміни ІР: спостерігалось поступове зниження показника з помірним підйомом його в терміні 7-8 тижнів – достовірні відмінності між основною і контрольною групами отримані в терміні 9 тижнів для правої ($p < 0,05$) і лівої ($p < 0,01$) маткових артерій.

Динаміка СДВ кровотоку в маткових артеріях в підгрупі 1.1, як і ІР, відрізнялася більшою варіабельністю значень. Достовірні відмінності порівняно з підгрупою 1.2 отримані в термінах 7, 9, 10, 12 тижнів для правої маткової артерії ($p < 0,01$), 7, 9, 10, 12, 15, 17 тижнів для лівої маткової артерії ($p < 0,01$, $p < 0,05$); порівняно з контрольною групою – в термінах 7, 10 тижнів для правої маткової артерії ($p < 0,01$), 7, 10, 15, 17 тижнів для лівої маткової артерії ($p < 0,01$, $p < 0,05$).

Динаміка СДВ кровотоку в маткових артеріях в підгрупі 1.2 значимо не відрізнялася від контрольної групи і характеризувалася в більшості випадків нижчими значеннями показника. Достовірні відмінності були виявлені в термінах 9, 17 тижнів для правої маткової артерії ($p < 0,05$), в термінах 8, 9, 12, 13 тижнів для лівої маткової артерії ($p < 0,05$).

Таким чином, на підставі результатів динамічного ультразвукового дослідження з доплерометрією, проведеного пацієнткам досліджуваних груп впродовж періоду плацентації, виявлена тенденція до збільшення об'єму хоріону у пацієнток групи 1 в порівнянні з контрольною з терміну 8-9 тижнів, підтверджена достовірними відмінностями між групами в більшості термінів.

В той же час у пацієток групи 1 з ПД, що сформувалася в пізніших термінах і ЗРП з 8-9 тижнів починалося відставання об'єму хоріону в порівнянні з його величиною у пацієток підгрупи 1.2 надалі, також підтверджене достовірними відмінностями.

Характер зміни маткового кровотоку в групах не у всіх випадках підкорявся строгій закономірності, але мав тенденцію до деякого підйому резистентності в термінах 7-8-9 тижнів і подальшому плавному зниженню впродовж першого і початку другого триместрів вагітності.

З метою підтвердити патогенетичну єдність клінічного перебігу вагітності і описаних вище закономірностей зміни параметрів гормонального профілю, гемостазу і ультразвукового дослідження проведений кореляційний аналіз їх взаємозв'язків. Зважаючи на наочну демонстрацію клініко-лабораторної зв'язаності вказаних параметрів наведено лише у зв'язку з високим рівнем кореляції ($r = 0,8-1,0$).

Виявлені в основній групі кореляційні взаємозв'язки наведено в таблиці 3.30. і на рис. 3.1.

Таблиця 3.30

Структура кореляційних зв'язків в 1 групі

Параметри	Рівень кореляції ®
Об'єм хоріону – S/D dex	0,9928
Об'єм хоріону – Ri dex	0,9870
S/D dex – Ri dex	0,9958
S/D sin – Ri sin	0,9958
Tr – S/D dex	-1,0000
Tr – Ri dex	-0,9995
Tr – гіпертонус	-0,9994
Tr – відшарування	-0,9994

Продовження табл. 3.30

Параметри	Рівень кореляції ®
r – больовий синдром	-0,9994
Tr – кров'янисті виділення	-0,9994
E ₂ – S/D dex	0,9981
E ₂ -Ri dex	0,9973
E ₂ – гіпертонус	0,9971
E ₂ – відшарування	0,9971
E ₂ – Tr	-1,0000
E ₂ – больовой синдром	0,9971
E ₂ – кров'янисті виділення	0,9971

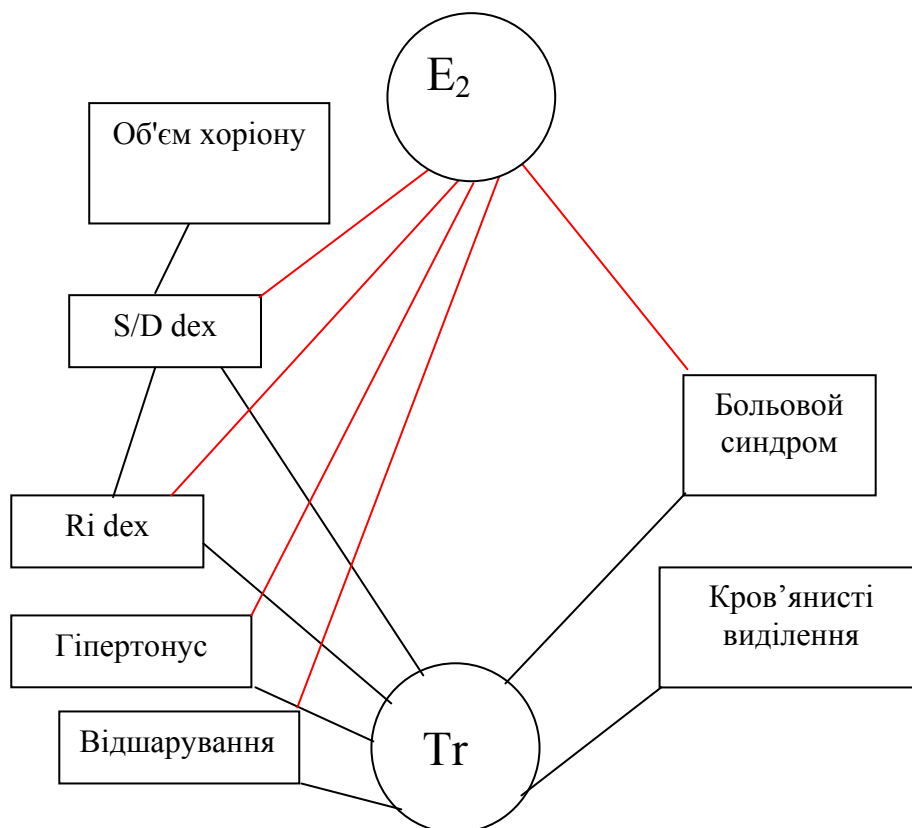


Рис. 3.1. Структура кореляційних зв'язків в групі 1.

Як видно з таблиці і рисунка, основними параметрами, між якими виявлені сильні кореляційні взаємозв'язки, були об'єм хоріону, СДВ і ІР в правій матковій артерії, локальний гіпертонус і відшарування хоріону, виявлені при ультразвуковому дослідженні, рівень естрадіолу, кількість тромбоцитів і клінічні прояви загрози викидня: больовий синдром і кров'яні виділення.

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

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

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

3.7 Особливості морфологічних досліджень

Було проведено морфологічне дослідження зіскрібків порожнини, матки, виконаних з приводу мимовільного переривання вагітності малих термінів, плода, посліду і зскрібка порожнини матки, отримані в результаті мимовільного викидня в терміні 15-16 тижнів, 30 послідів від пологів живими дітьми.

У всіх випадках мимовільних викиднів малих термінів (100%) мало місце порушення васкуляризації і структурної організації ворсин хоріону, що виявлялося набряком строми ворсин, розташуванням покривного епітелію в один- шар, некрозом. У 50,0% випадків була виявлена морфологічна ознака симптомокомплексу висхідного бактеріального інфікування (ексудативний децидуїт).

В ході проведених досліджень був виявлений патоморфологічний субстрат первинної ПД – «грубі», практично повсюдні порушення мікроангіогенезу і ангіоархіотектоники (відсутність судин у ворсинах на всіх рівнях галуження), в результаті яких сформувалась морфологічна неповноцінність ворсин.

Переривання вагітності в даному випадку представляється закономірним з огляду на те, що в I триместрі компенсаторно- пристосовні реакції (КПР) плаценти, що розвивається, виявляються лише на рівні структурних одиниць ворсинчастого дерева (тобто ворсин), відповідно, при неможливості розвернути повноцінні КПР дана гравідарна система нездібна до існування.

Проведено морфологічне дослідження плода, посліду і зскрібка порожнини матки від вагітності, що мимоволі урвалася, в терміні 15-16 тижнів.

При морфологічному дослідженні плода ізольовані вроджені вади розвитку (і їх комплекси), стигми дизембріогенезу не виявлені.

При макроморфологічному дослідженні посліду виявлено:

- гіперплазія плацентарного диска: маса – 85 г (при нормі для даного гестаційного терміну – 65 г);

- величина плацентарно-плодового коефіцієнта знаходиться в межах, характерних для даного гестаційного терміну, – $85/40 = 2,125$ (при нормі для даного гестаційного терміну – $2,5-1,0$);

- оболонкове прикріплення пуповини (2 см в оболонках);

- гіпоплазія Вартонових драглів – діаметр поверхні розрізу 0,3 см (при середніх показниках діаметру поверхні розрізу в даному гестаційному терміні 0,5 см);

На поверхні розрізу пуповини візуалізувались 3 судини. Тип галуження судин в хоріальній пластинці магістральний. Виражений варикоз судинної мережі на всій поверхні плацентарного диска і в оболонках. Материнська поверхня уплющена. У серії паралельних розрізів плацентарна тканина «рихла».

При мікроморфологічному дослідженні посліду виявлено, що амніотичний епітелій хоріальної пластинки не змінений. У мезодермальній основі хоріальної пластинки не виявлено патологічних і запальних змін. Виражених патологічних змін стінок судин хоріальної пластинки, а також запальної інфільтрації останніх виявлено не було. Є порушення реологій в їх просвіті судин венозної ланки хоріальної пластинки у вигляді судинних стазів і вираженого (+++) лейкоцитозу.

Субхоріальний фібриноїдний шар не візуалізується. Ворсинчаста частина плаценти представлена ствовими ворсинами, поодинокими проміжними незрілими ворсинами і васкуляризованими мезенхімальними ворсинами.

Ангіоархітектоніка (розташування судин в ствовій ворсине) ствових ворсин, відповідала нормі. Наголошувалися порушення ангиогенезу (наявність у ворсині судин артеріальної і венозної ланок кровотоку) у вигляді неповноцінно сформованої стінки судин ворсин.

Строма ствових ворсин з вираженими ознаками колагенізації. Опорні ворсини I і II порядків представлені проміжними незрілими ворсинами, васкуляризація яких не порушена.

Ангіоархітектоніка мезенхімальних ворсин не порушена. У 20-30% (від загального об'єму гістопрепаратів) мезенхімальні ворсини не містять судин.

Спостерігаються виражені КІР структурного генезу у вигляді розширення вічок строми мезенхімальних ворсин з наявністю макрофагів плацентарних. У просвітах судин ствольових і опорних ворсин – лейкоцитоз. Незначні порушення (у вигляді тромбозу) реологій в міжворсинчастому просторі.

У більшості полів зору (98%) в міжворсинчастому просторі (в т.ч. в краєвому і субхоріальному синусах) виражений (+++) лейкоцитоз. У краєвої області плацентарного диска (менше 2% від загальної площі гістопрепаратів) – вогнища гострого інфарктування з поширенням на строми довколишніх ворсин (на одне поле зору).

Базальна децидуальна пластинка представлена типовими децидуальними клітинами епітеліодного типу. Спіральні артерії без гестаційної перебудови. Фібриноїдний шар Рора (суббазальний) переривистий, нерівномірної товщини в різних областях. Фібриноїдний шар Нітабух (інтерстиціальний) нерівномірний по товщині (від повної відсутності до фібриноїдного некрозу). Виражена (+++) дифузно-осередкова запальна лейкоцитарна інфільтрація в товщі базальної децидуальної пластинки.

При бактеріологічному дослідженні тканин плода і посліду виділений *Staphylococcus epidermidis*. Дослідження матеріалу методом ПЦР на наявність ДНК-зондів до ВПГ і ЦМВ – негативно.

При дослідженні зскрібка з порожнини матки виявлені морфологічні ознаки висхідного бактеріального інфікування – вогнища гнійно-некротичного запалення в децидуальній тканині.

Таким чином, в ході проведених досліджень був виявлений патоморфологічний субстрат первинної ПД – порушення макро- і мікроангіоархітектоніки в посліді.

Патологія макроангіоархітектоніки діагностована по наявності оболонкової локалізації пуповини у поєднанні з гіпоплазією Варто-

нових драглів останньою і магістральним типом галуження судин в хоріальній пластинці плацентарного диска.

Патологічні зміни мікроангіоархітектоніки полягали в дифузній ангіопатії на рівні стволкових ворсин. Зміни васкуляризації зумовили морфологічну неповноцінність ворсинчастого дерева, що виражалося у вигляді невідповідності останнього на всіх рівнях галуження терміну гестації (мезенхімальні ворсини замість проміжних незрілих). Морфофункціональна лабільність ворсин обмежувалась вираженими ознаками деградації (колагенізація строми) останніх. Клінічним еквівалентом даного морфологічного симптомокомплексу первинної ПД з'явилося ускладнений перебіг вагітності з ранніх термінів у вигляді кровотеч, резистентних до терапії, що проводиться, і формування ретрохоріальних гематом.

Таким чином, у випадках мимовільного переривання вагітності після ДРТ в I і початку II триместрів виявлялися морфологічні компоненти симптомокомплексу первинною ПД.

Мультифакторіальні порушення мікроангіогенезу і мікроангіоархітектоніки фето-плацентарного комплексу на етапах його становлення зумовили морфологічну неповноцінність структурних компонентів ворсинчастого дерева і невідповідність його терміну гестації, що обумовлює повну відсутність умов для розгортання КПР гравідарної системи.

Мультифакторіальні порушення мікроангіогенезу і ангіоархітектоніки фето-плацентарного комплексу на всіх етапах його становлення і «ранньому» етапі дозрівання поєднуються з функціональною неповноцінністю материнського кровотоку.

Гравідарні системи, що характеризуються вищепереліченими морфофункціональними ознаками, повертають до переривання вагітності в кінці I та на початку II триместру.

Проведено морфологічне дослідження 30 послідів від пологів пацієток 1 групи, , що закінчилися народженням живих дітей.

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

- підгрупа послідів від вагітностей, перебіг яких ускладнився ЗРП затримкою розвитку плода – 1.1 (n=7);

- підгрупа послідів від вагітностей, протягом яких біометричні показники розвитку плода відповідали гестаційному терміну 1.2 (n=23).

Порівняльні органометричні параметри послідів досліджених підгруп представлені в таблиці 3.31.

Таблиця 3.31

Результати макроморфологічного дослідження послідів

Параметр	Підгрупа 1.1, n=7	Підгрупа 1.2, n=23
Маса, г	297,29±1,411	472,14±0,44
Площина, см ²	640,14±1,76**	892,00±0,55
Об'єм, см ³	14,64±0,13**	15,73±0,05

Варіанти форми плацентарного диска послідів пацієток досліджуваних груп представлені в таблиці 3.32.

Таблиця 3.32

Варіанти форми плацентарного диска послідів

Форма плацентарного диска	Підгрупа 1.1, n=7	Підгрупа 1.2, n=23
Правильно овальна або округла	5 (71,43±9,98%)*	22 (95,65±1,99%)
Окончата плацента (placenta fenestrata)	2 (28,57±9,98%)*	1 (4,35±1,99%)

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

При порівнянні органометричних параметрів послідів досліджуваних підгруп (маса, площа, об'єм) виявлено, що посліди від вагітностей, що закінчилися народженням дітей із ЗРП, достовірно відстають по всіх основних характеристиках від послідів, отриманих в результаті народження дітей з нормальними масо-зростовими показниками ($p < 0,01$).

У підгрупі 1.1 placenta fenestrata діагностована з більшою частотою в 28,6% клініко-морфологічних спостережень при 4,4% в підгрупі 1.2 ($p < 0,05$).

Особливості локалізації пуповини на плацентарному диску послідів пацієнток досліджуваних груп представлені в таблиці 3.33.

Таблиця 3.33

Локалізація пуповини на плацентарному диску послідів

Локалізація пуповини	Підгрупа 1.1, n=7	Підгрупа 1.2, n=23
Центральна	1 (14,3±8,8%)	10 (43,5±3,1%)
Крайова	5 (71,4±9,9%)	10 (43,5±3,1%)
Оболочечна	1 (14,3±8,8%);	3 (13,0±2,6%)

Випадків парацентральної локалізації пуповини на плацентарному диску не було.

При аналізі локалізації пуповини в послідах пацієнток досліджуваних підгруп виявлено, що в більшості випадків як в підгрупі 1.1

(5 випадків – 71,4%), так і в підгрупі 1.2 (10 випадків – 43,5%), візуалізувалося крайове прикріплення пуповини. У підгрупі 1.2 виявлена тенденція до збільшення кількості клініко-морфологічних випадків центрального прикріплення пуповини (43,5% проти 14,3%). При цьому в обох підгрупах менша кількість спостережень доводилася на найсприятливішого типа локалізації пуповини – оболонковий.

Магістральний тип галуження головних судинних стволів в хоріальній пластинці спостерігався при крайовому і оболонковому прикріпленні пуповини і виявлявся в більшості досліджених випадків – 19 (63,3%), і лише в 11 спостереженнях (36,7%) з центральним прикріпленням пуповини тип галуження судин був оптимальним, тобто розсипним.

Частота зустрічання макроморфологічних проявів інтраплацентарного шунтування крові (варикоз судинної мережі хоріальної пластинки плацентарного диска) залежно від особливостей локалізації пуповини приведена в таблиці 3.34.

Таблиця 3.34

**Частота зустрічання макроморфологічних проявів
інтраплацентарного шунтування крові**

Підгрупа 1.1 (п=7)		Підгрупа 1.2 (п=23)	
Локалізація пуповини	Кількість випадків варикозу	Локалізація пуповини	Кількість випадків варикозу
Центральна (п=2/100%)		Центральна (п=10/100%)	2 (20%)
Крайова (п=4/100%)	2 (50%)	Крайова (п=10/100%)	5 (50%)
Оболонкова (п=1/100%)	1 (100%)	Оболонкова (п=3/100%)	3 (100%)

Як у підгрупі 1.1, так і в підгрупі 1.2 наявність інтраплацентарного шунтування крові була пов'язана з типом прикріплення пуповини до плацентарного диска. Найбільш важливе значення мало оболонкове прикріплення (100% в обох групах), друге за ступенем значущості – крайове прикріплення пуповини (50% в обох групах). Достовірних відмінностей між підгрупами отримано не було ($p > 0,05$).

Варіанти поєднання локалізації пуповини і форми плацентарного диска досліджених послідів наведено в таблиці 3.35.

Таблиця 3.35

Варіанти локалізації пуповини і форми плацентарного диска послідів

Підгрупа 1.1, n=7	Локалізація пуповини		
	центральна	крайова	оболонкова
Правильно овальна або кругла форма	2 шари (28,6%)	1 шар (14,3%)	1 шар (14,3%)
Placenta fenestrata		3 шари (42,86%)	
Підгрупа без ЗРП, n=23	центральна	крайова	оболонкова
Правильно овальна або кругла форма	9 шарів (39,1%)	10 шарів (43,5%)	3 шари (13,0%)
Placenta fenestrata	1 шар (4,4%)		

Як у підгрупі 1.1, так і в підгрупі 1.2 виявлені такі «патологічні» зміни структури пуповини як абсолютна короткість останньої (1 випадок – 3,3%), гіпо- і аплазія Вартонова холодцю (2 випадки – 6,7%), виражений спин закручування/відсутність спину закручування (1 випадок – 3,3% і 2 випадки – 6,7% відповідно). Частота зустрічання даних змін приведена відносно всіх досліджених послідів (n=30).

У підгрупі 1.1 варіантів бластопатій пуповини «поєднувалися» між собою: оболонкова локалізація пуповини + аспіральний варіант пуповини, при цьому, форма плацентарного диска була правильно овальною.

У підгрупі 1.2 варіантів бластопатій пуповини носили як «ізолюваний» (гіпоплазія Вартонова холодцю), тобто візуалізувалися, на пуповині з центральною локалізацією, так і «поєднаний» характер (абсолютна короткість + оболонкова локалізація, крайова локалізація пуповини + «осередкова» аплазія Вартонова холодцю).

Морфологічно встановлено, що в посліді (ворсинчастого хоріону) виражалися у вигляді обідка по краю плацентарного диска і/або екстраплацентарної тканини і нерівномірно вираженою дольчатості материнської поверхні плацентарного диска.

У двох випадках (28,6%) центральної локалізації пуповини і правильної форми плацентарного диска в підгрупі 1.1 макроскопічно не виявлялися, а вагітність досягла термінів 39 і 39-40 тижнів.

У одному випадку (14,3%) крайової і одному випадку (14,3%) оболонкової локалізації пуповини підгрупи 1.1 були розгорнуті прояви посліду у вигляді обідка шириною 0,1 см впродовж кола плаценти з наявністю екстраплацентарної тканини шириною 1,5 см впродовж 1/6 кола плацентарного диска, «помилкових» вузлів пуповини, нерівномірно вираженою дольчатості материнської поверхні плацентарного диска.

Термін розродження склав 32-33 тижні в разі крайової локалізації і 35-36 тижнів в разі оболонкової локалізації.

У трьох випадках поєднання крайової локалізації і «вікончастої» форми плаценти (42,9%) підгрупи 1.1 макроскопічно не виявлені, при цьому вагітність в двох випадках досягла термінів 29 і 33-34 тижні, в одному випадку – 38 тижнів.

У підгрупі 1.2 посліду не виявлялися в 13 (56,5%) спостереженнях, з яких центральна локалізація пуповини наголошувалася в 9 випадках (39,1%), крайова локалізація – в двох випадках (8,7%), оболонкова локалізація – в трьох випадках (13,0%). У всіх перерахованих випадках форма плацентарного диска була правильною.

Різного ступеня вираженості КПР виявлялися в 10 спостереженнях (43,5%), з яких в одному випадку (4,4%) було поєднання центральної локалізації пуповини і «вікончастої» форми плаценти, в 8 випадках (34,8%) – крайової локалізації і правильної форми плаценти; випадків оболонкової локалізації не спостерігалось.

Варіанти відповідності гестаційному терміну плацентарно-плодового коефіцієнта (ППК) в описуваних спостереженнях розподілялися таким чином.

У підгрупі 1.1 в двох випадках (28,6%) центральної локалізації пуповини і правильної форми плаценти в термінах 39-40 і 39 тижнів мало місце підвищення ППК відносно гестаційного терміну (і відповідність його термінам 38-39 і 34-35 тижням). Об'єм хоріону в даних випадках склав 15,5 і 16 см³.

В одному випадку (14,3%) підгрупи 1.1 з крайовою локалізацією пуповини і правильною формою плацентарного диска в терміні 32-33 тижні мало місце підвищення ППК і відповідність його терміну 31-32 тижні. Об'єм хоріону в даному випадку склав 14 см³.

В одному випадку (14,3%) оболонкової локалізації пуповини і правильної форми плацентарного диска в терміні 35-36 тижнів ППК представлявся пониженим і відповідав терміну 36-37 тижнів. Об'єм хоріону складав 15 см³.

У трьох випадках (42,9%) крайової локалізації пуповини і неправильної форми плацентарного диска (наявність «вікончастої» плаценти) наголошувалося зниження ППК відносно терміну вагітності:

у двох випадках в термінах 38 і 33-34 тижні ППК був менше мінімальних значень для доношеної вагітності, об'єм хоріону складав 14 см^3 ; у одному випадку в терміні 29 тижнів ППК був понижений і відповідав терміну 35-36 тижнів, об'єм хоріону складав 15 см^3 .

У підгрупі 1.2 з 9 спостережень (39,1%) центральної локалізації пуповини і правильної форми плаценти в одному випадку в терміні 36-37 тижнів ППК відповідав нормальному для даного терміну, об'єм хоріону складав $16,5 \text{ см}^3$; у трьох випадках в термінах 38-39 тижнів ППК був підвищеним для гестаційного терміну і відрізнявся від нормального показника на 1-5 тижнів, об'єм хоріону в даних випадках складав $16-17,5 \text{ см}^3$; у 5 випадках в термінах 38-40 тижнів ППК представлявся зниженим для гестаційного терміну, об'єм хоріону складав $15-17 \text{ см}^3$.

З 10 спостережень (43,5%) крайової локалізації пуповини і правильної форми плаценти підгрупи 1.2 в трьох випадках в термінах 37-41 тиждень наголошувалося підвищення ППК з відхиленням від нормального для даного терміну показника на 1-4 тижні, об'єм хоріону в даних спостереженнях складав $14,5-18 \text{ см}^3$; у 7 випадках в термінах 38-41 тиждень ППК представлявся зниженим для гестаційного терміну, об'єм хоріону складав $14,5-16 \text{ см}^3$.

У трьох випадках (13,0%) оболонкової локалізації пуповини і правильної форми плацентарного диска в термінах 38-40 тижнів спостерігалось підвищення ППК з відмінністю від нормального для терміну показника на 1-4 тижні, об'єм хоріону складав $15-16,5 \text{ см}^3$.

У одному випадку (4,4%) центральної локалізації пуповини і «вікончастої» плаценти в терміні 39 тижнів ППК представлявся і зниженим і не відповідав жодному гестаційному терміну, об'єм хоріону складав 16 см^3 .

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

У одному випадку поєднання крайової локалізації пуповини, правильної форми плацентарного диска, розгорнутої картини макроскопічних проявів активації КПР посліду і підвищеного ППК вагітність в терміні 32-33 тижні ускладнилася преклампсією важкого ступеня, що в сукупності із ЗРП II ступеня і порушенням матково-плацентарного кровотоку II ступеня послужило свідченням до розродження.

У одному випадку наявності оболонкової локалізації пуповини, правильної форми плаценти, виражених макроскопічних ознак активації КПР посліду і зниженого ППК перебіг вагітності представлявся відносно благополучним, в терміні 35-36 тижнів при ПД і ЗРП I ступеня розвинулася спонтанна пологова діяльність, у зв'язку з формуванням її первинної слабкості було виконано кесарів розтин.

У трьох випадках поєднання крайової локалізації пуповини, «вікончастої» плаценти, відсутність макроскопічних ознак КПР і зниженого ППК спостерігалися найбільш виражені ознаки клінічно ускладненого перебігу вагітності. У одному з випадків вагітність ускладнилася ПД і ЗРП I ступеня, досягла доношеного терміну, в 38 тижнів виявлений критичний стан плодового кровотоку (відсутність діастолічного компонента в артерії пуповини), що послужило показанням до негайного розродження. У другому випадку кесарів

розтин виконано в терміні 33-34 тижні у зв'язку зі значною (II ступінь) і прогресуючою ПД і ЗРП. У третьому випадку ПД і ЗРП представлялася помірною (I ст.), але мало місце порушення матково-плацентарного кровотоку II ступеня, що в сукупності з прогресуючою пре еклампсією, що рано почалась і важким ступенем послужило свідченням до розродження.

В цілому, аналіз результатів макроморфологічного етапу дослідження послідів дозволяє укласти, що в підгрупі 1.1 *placenta fenestrata* діагностована в більшій кількості клініко-морфологічних спостережень – двох випадках (28,6%) – в порівнянні з одним випадком (4,3%) в підгрупі 1.2.

В більшості випадків в підгрупах 1.1 і 1.2: 5 (71,4%) і 10 (43,5%) відповідно – візуалізувалося крайове прикріплення пуповини. Таким чином, в більшості спостережень (19 – 63,3%) діагностувався магістральний тип галуження головних судинних стволів в хоріальній пластинці.

У підгрупі 1.2 виявлена тенденція до збільшення кількості клініко-морфологічних випадків центрального прикріплення пуповини в порівнянні з підгрупою 1.1 (43,5% проти 14,3%).

У підгрупі 1.1 варіантів бластопатій пуповини, «поєднувалися» між собою. У підгрупі 1.2 варіантів бластопатій пуповини носили як «ізолюваний», тобто візуалізувалися на пуповині з центральною локалізацією, так і «поєднаний» характер.

У підгрупі 1.1 «аномалій» плацентарного диска (*placentae fenestratae*) «поєднувалася» з «аномалією» пуповина (крайова локалізація), чого не спостерігалось в підгрупі 1.2 – *placenta fenestrata* за наявності центральної локалізації пуповини.

У підгрупі 1.1 розрахунок величин ППК і порівняння їх з уніфікованими табличними даними дозволили виявити наступну законо-

мірність: величина ППК, що характеризує гестаційний термін в кожному аналізованому спостереженні, не відповідала аналогічному табличному показнику (100%). У підгрупі 1.2 дана тенденція спостерігалася в 95,7% клініко-морфологічних спостереженнях.

У підгрупі 1.1 в 57,1% спостережень виявлена тенденція до своєрідної «невідповідності» величини ППК зазначеному терміну розродження на 1-7 тижнів гестації, що було розцінене як своєрідний морфологічний «маркер» первинної неспроможності структурних компонентів посліду. Тоді як в підгрупі 1.2 аналогічна тенденція була виявлена в 39,1% і характеризувалася «невідповідністю» на 1-4 тижнів гестації.

«Ізольований» характер аномалій структурних компонентів посліду сприяв розгортанню КПР різного ступеня вираженості в 10 спостереженнях підгрупи 1.2 (43,5%); у 13 спостереженнях (56,5%) КПР на рівні ворсинчастого дерева макроскопічно не візуалізувалися. Вагітність у всіх випадках підгрупи 1.2 досягла терміну доношеною (38-40 тижнів).

Відсутність аномалій розвитку плацентарного диска і пуповини в двох випадках підгрупи 1.1 (28,6%) обумовлює невираженість макроскопічних ознак КПР в даних послідах, в той же час підвищені значення ППК свідчать на користь їх наявності.

Розгорнуті КПР посліду сприяли пролонгації вагітності до термінів 32-33 і 35-36 тижнів навіть при крайовій і оболонковій локалізаціях пуповини, при цьому, в разі оболонкової локалізації ППК представлявся зниженим, що свідчило про виснаження компенсаторно-присосовних механізмів, тоді як при крайовій локалізації – підвищеним, тобто компенсаторно-присосовні реакції знаходилися в стані напруги.

Найбільш несприятливим варіантом для реалізації КПР були випадки поєднання аномалій пуповини і плацентарного диска, підгрупи, що спостерігалися в трьох досліджених послідах (42,9%), Поєднання аномалій розвитку в одному посліді обумовлювало відсутність своєрідної «матеріальної бази» для повноцінних КПР, що обмежувало його морфофункціональну лабільність. Даний висновок підтверджується пониженими показниками ППК у всіх трьох випадках.

Клінічний перебіг вагітності в підгрупі 1.1, в цілому, корелювало з описуваними морфофункціональними особливостями. Відсутність анатомічних змін посліду збігалася з тривалістю вагітності до терміну доношеною, при цьому ПД залишалася на рівні компенсованої. «Ізольовані» аномалії пуповини супроводжувались «напругою» і, в подальшому, виснаженням компенсаторно-присосовних механізмів, що клінічно виявлялося субкомпенсованою ПД. «Поєднані» аномалії розвитку посліду супроводжувалися обмеженням його морфофункціональної лабільності і відсутністю адекватних компенсаторно-присосовних реакцій, що клінічно виражалося в декомпенсації ПД, що швидко розвивається і малокерованій.

При мікроморфологічному дослідженні послідового, матеріалу від вагітностей, що завершилися народженням живих дітей, в підгрупі 1.1 виявлено наступне.

Амніотичний епітелій і мезодермальна основа хоріальної пластинки не змінені. У просвітах судин венозної ланки хоріальної пластинки повнокров'я, судини артеріальної ланки практично не містять крові.

Морфологія ворсинчастого дерева відповідала терміну гестації. Загальна ангіоархітекtonіка ворсинчастого дерева не порушена, але виявлена тенденція до часткової облітераційної ангіопатії судин артеріальної ланки з компенсаторним розширенням і повнокров'ям судин венозної ланки на рівні ствольних ворсин хоріону.

Описані вище зміни ангіоархітекtonики на рівні ствольних ворсин спричинили за собою зміни на рівні дистальних галузень ворсинчастого дерева, тобто термінальних ворсин хоріону (ТВХ). Повноцінні синцитіо-капілярні мембрани були сформовані лише в 10-30% ТВХ (від всього об'єму гістопрепаратів).

3.8 Методика прогнозування ПД і ЗРП

Отримані в процесі проведеного клінічного, інструментального і лабораторного обстеження дані були оброблені методами дискримінантного і кореляційного аналізу, внаслідок чого для кожного терміну вагітності були визначені найбільш чутливі і специфічні відносно прогнозу ПД і ЗРП маркери (табл. 3.36). На їх підставі були розроблені правила прогнозу ПД і ЗРП для кожного тижня одноплідної вагітності з 6 по 17 включно, що дозволяють розраховувати прогноз індивідуально в конкретному випадку з визначеною для даного терміну ефективністю. Ефективність вживання даного комплексу правил після його перевірки на екзаменаційній вибірці пацієнток склала 86%.

Таблиця 3.36

Розрахунок розвитку ПД і ЗРП у пацієнток після ДРТ

Явка	Термін, тиж.	Вирішальне правило	Інтерпретація
1	6	$4,27V-3,15$	>0 – ПД і ЗРП, <0 – N Чутливість: 85% Специфічність: 94% Ефективність: 93%
2	7	$0,18SD+2,34RD+0,11SS+5,23RS-7,14$	>0 – N, <0 – ПД і ЗРП Чутливість: 82% Специфічність: 95% Ефективність: 87%

Продовення табл. 3.36

Явка	Термін, тиж.	Вирішальне правило	Інтерпретація
3	8	2,87V-3,99	>0 – N, <0 – ПД і ЗРП Чутливість: 97% Специфічність: 91% Ефективність: 93%
4	9	36,51RS-3,90SS-5,87	>0 – N, <0 – ПД і ЗРП Чутливість: 91% Специфічність: 88% Ефективність: 90%
5	10	0,07V+15,60RS-11,15	>0 – N, <0 – ПД ЗРП Чутливість: 94% Специфічність: 92% Ефективність: 91%
6	11	0,57V-5,72	>0 – N, <0 – ПД і ЗРП Чутливість: 74% Специфічність: 90% Ефективність: 83%
7	12	0,08V+SD-0,04SS+2,83	>0 – N, <0 – ПД і ЗРП Чутливість: 90% Специфічність: 87% Ефективність: 90%
8	13	0,21V+3,10RD-5,59	>0 – N, <0 – ПД і ЗРП Чутливість: 51% Специфічність: 90% Ефективність: 75%
9	14	0,36AP-11,04	> 0 – N, < 0 – ПД і З РП Чутливість: 85% Специфічність: 90% Ефективність: 88%
10	15	0,03V-1,38S S +20,94RS -9,51	> 0 – N, < 0 – ПД і З РП Чутливість: 90% Специфічність: 92% Ефективність: 90%
11	16	1,35FG-0,02V-5,75	> 0 – ПД і З РП, < 0 – N Чутливість: 91% Специфічність: 92% Ефективність: 95%

Продовення табл. 3.36

Явка	Термін, тиж.	Вирішальне правило	Інтерпретація
12	17	$1,90RD+55,52RS -3,85S D-4,73S S -9,28$	> 0 – N, < 0 – ПД і З РП Чутливість: 92% Специфічність: 88% Ефективність: 91%

Отже, вагітність, що настала в результаті застосування ДРТ, відноситься до категорії високого ризику розвитку ПД, обумовленого як особливостями контингенту пацієнток, їх акушерсько-гінекологічного і соматичного анамнезу, стану репродуктивної системи жінок і їх статевих партнерів, що формують статус безпліддя, так і специфічними особливостями процедури ДРТ, що штучно заповнює дефект природного механізму настання вагітності в конкретній подружній парі.

Генез ПД у вагітних після ДРТ завжди первинний, що підтверджується комплексом макро- і мікроморфологічних змін посліду, що виявляються при патогістологічному дослідженні. При цьому патоморфологічна картина посліду визначається співвідношенням ступеня вираженості аномалій розвитку посліду, що визначають його морфофункціональну лабільність, і компенсаторно-присосовних реакцій, опосередкованих судинною системою фето-плацентарного комплексу.

Терміни маніфестації і тяжкості клінічних проявів ПД також визначаються адекватністю функціонування системи кровообігу, пристосовній діяльності людини», що є «індикатором, на рівні системної гемодинаміки, матки, плаценти і плода.

Відповідно, чинниками найбільш високого ризику розвитку ПД і ЗРП є системна судинна патологія (артеріальна гіпертензія), репро-

дуктивна патологія, що супроводжується вираженими змінами ангіо-архітектоніки матки (міома і ендометріоз), а також аномалії судин пуповина (єдина артерія пуповини), що відноситься до порушень в басейні плодового кровотоку.

Чинником ризику, за даними справжнього дослідження, є також використання «складної» репродуктивної технології, зокрема, застосування інтрацитоплазматичної ін'єкції сперматозоїда (ІКСІ). При цьому мають значення, видно, як вища вірогідність розвитку аномалій структурних компонентів посліду в результаті заміщення більшої кількості етапів природного механізму настання вагітності штучними маніпуляціями, так і передбачуваний більш виражений ступінь соматичних і репродуктивних порушень здоров'я пацієнок, лікування яких зажадало залучення додаткових технологій.

Подолання ряду об'єктивних перешкод розвитку вагітності, обумовлених особливостями індивідуального статусу безпліддя конкретної пацієнтки і застосованої в її випадку технології, підтверджується ознаками активації компенсаторно-приспосовних механізмів плаценти, виражених вже в ранні терміни після ДРТ, і системи гемостазу, що є однією з адаптаційних систем організму.

При цьому у пацієнок з ПД і ЗРП ступінь вираженості даних змін в ранніх термінах більша, ніж у пацієнок, що мають нормальні масо-зростові показники дітей при народженні.

Підвищення рівня есенціальних гормонів вагітності є, з одного боку, одним з компонентів «несприятливого середовища» розвитку вагітності після ДРТ, що обумовлюють разом з приведеними вище особливостями високу частоту загрози викидня в ранніх термінах, з іншого боку, чинником ПД, дія якого опосередкована через регулювальники зростання, що впливають на процеси ангіогенезу в плаценті, що формується.

Отримані результати дозволили сформувавши комплекс правил прогнозу ПД і ЗРП при одноплідній вагітності після ДРТ на основі параметрів ультразвукового і гемостазіологічного досліджень. Розрахунок вірогідності ЗВРП здійснюється індивідуальним для кожного тижня вагітності з 6 по 17 включно способом на основі виконаних в процесі дослідження інформативних для даного терміну маркерів.

Отже, застосування розробленого комплексу правил дозволяє ефективно прогнозувати ПД і ЗРП до появи її клінічних проявів і своєчасно застосовувати заходи профілактики даного ускладнення вагітності. Отримані результати дають нам право рекомендувати розроблену методику в практичну охорону здоров'я.

Отримані результати даного розділу надруковані у наступних публікаціях:

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

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

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

4. Рубан ЯА. Сучасні прогностичні критерії плацентарної дисфункції після допоміжних репродуктивних технологій. Збірник науко-

вих праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2014;23(кн. 6, ч. 1):307-12.

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

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

7. Рубан ЯА. Роль ехографії в пренатальній діагностиці вроджених вад розвитку у жінок після допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2017;28(ч. 1):33-40.

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

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

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

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

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

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

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

РОЗДІЛ 4
ПРОФІЛАКТИКА ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ЖІНОК
ПІСЛЯ ДРТ

4.1 Клінічна характеристика пацієнток

Характеристика досліджуваних груп проводилася з урахуванням соціальних і вікових даних, соматичного, репродуктивного анамнезу.

Характеристика віку вагітних і їхніх чоловіків в групах ДРТ представлена в таблицях 4.1 і 4.2. Середній вік для жінок склав $29,1 \pm 3,1$ і $33,4 \pm 3,3$ року для чоловіків. По проведеному аналізу вікової структури, ми бачимо, що в групі 2 – після ДРТ спостерігається більш зрілий вік подружньої пари, в порівнянні з групою контролю ($p < 0,001$).

Таблиця 4.1

Розподіл досліджуваних вагітних за віковими групами

Вік (роки)	Група 2, n=100		Контр. група, n=30	
	абс.	%	абс.	%
середній	$29,1 \pm 3,1$		$24,6 \pm 1,9$	
21-25	7	17,0**	24	80,0
26-30	46	46,0*	6	20,0
31-35	30	30,0	-	-
36-41	7	7,0	-	-

Примітка. * – статистична достовірність $p < 0,05$; $p < 0,001$ відносно контрольної групи.

Таблиця 4.2

Вік чоловіків за групами

Вік (роки)	Група 2, n=100		Контр. група, n=30	
	абс.	%	абс.	%
середній	33,4±3,3		26,1±0,7	
до 25	-	-	19	63,3
26-30	24	24,0*	10	33,7
31-35	32	32,0**	1	3,3
36-40	37	37,0	-	-
більше 40	18	7,0	-	-

Примітка. Статистична достовірність * $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$ відносно контрольної групи.

Оцінюючи вплив дитячих інфекційних хвороб на становлення жіночого репродуктивного здоров'я, нами відмічено, що вони домінували у 2 групі. Так, вітряну віспу перенесли в групі 81% пацієнок, в порівнянні з 70% в групі контролю ($p > 0,05$). Епідемічним паротитом переохворіли 13% в 2 групі та 6,7% в групі контролю ($p < 0,05$), на кір – відповідно: 20% і 6,7% ($p < 0,001$); краснухою – 45% і 42% в ($p > 0,05$).

До настання справжньої вагітності у більшості пацієнок в групі 2 було діагностовано одне або декілька соматичних захворювань (табл. 4.3).

Нами підтверджені дані інших авторів, що вказують на високу обтяжену по соматичній патології таких жінок [98, 189], що виражається в різних варіантах патологічних станів практично всіх органів і систем.

Таблиця 4.3

Частота і характер екстрагенітальної патології

Показник	Група 2, n=100		Контр. група, n=30		p
	абс.	%	абс.	%	
Серцево-судинні захворювання	48	48,0	1	3,3	<0,001
ШКТ захворювання	36	36,0	2	6,7	<0,001
Захворювання гепато-біліарної системи	16	16,0	1	3,3	<0,001
Захворювання нирок	9	9,0	1	3,3	=0,07
Захворювання легень	8	8,0	2	6,7	=0,69
Варикозна хвороба	19	19,0	1	3,3	<0,001
Міопія	25	25,0	2	6,7	=0,012
Хронічний тонзиліт	10	10,0	2	6,7	=0,38
Хронічний гайморит	4	4,0	2	6,7	=0,62
Хронічний риніт	3	3,0	1	3,3	=0,67

Враховуючи значне переважання в структурі екстрагенітальної патології захворювань серцево-судинної і травної систем, ми вирішили розглянути їх по окремих нозологічних одиницях. Так, у групі 2 переважала НЦЦ за гіпертонічним типом в 29%, а гіпертонічна хвороба зустрічалася в 9%. У структурі захворювань шлунково-кишкового тракту в групі 2 частіше зустрічається хронічний гастрит. Патологія гепато-біліарної системи також має значення для індукованої вагітності, у зв'язку з тим, що глобулін, що зв'язує статеві стероїди (ГЗСС), є транспортером для статевих стероїдних гормонів – синтезується в печінці [35]. Враховуючи це, нами була вивчена її

патологія. Хронічний холецистит зустрічався у 14% пацієнток групи 2; хронічний гепатит в 2% відповідно.

Разом з вищевикладеним, заслуговує на увагу високий рівень ендокринної патології у пацієнток групи 2 з переважанням гіперандрогенії різного генезу 25% і гіпотиреозу 15%. До того ж, в анамнезі у жінок з вагітностями, що настали в результаті ДРТ, зустрічалися різні чинники безпліддя тривалістю від 1 до 23 років. Тобто, проведений аналіз, виявив вихідну соматичну обтяжену вагітних після ДРТ.

Проведений нами аналіз особливостей менструального циклу (табл. 4.4) у пацієнток після ДРТ (особливо з жіночими чинниками безпліддя) підтверджує дані літературних джерел про можливі порушення [8, 257].

Таблиця 4.4

Характеристика менструальної функції

Скарги	Підгрупа 2.1, n=50		Підгрупа 2.2, n=50	
	абс.	%	абс.	%
Своєчасне менархе	45	90,0	45	0,0
Становлення регулярних менструацій за 1 рік	33	66,0	31	62,0
Становлення регулярних менструацій > за 1 рік	17	34,0	19	38,0
Дисменорея	10	20,0	8	16,0
Гіперполіменорея	15	30,0	19	38,0
Олігоменорея	2	4,0	1	2,0
Опсоменорея	1	2,0	2	4,0
Регулярний МЦ	15	30,0	21	42,0*

Примітка. Статистична достовірність * $p < 0,05$; $p < 0,001$ відносно підгрупи 2.1.

Середній вік початку менструацій в підгрупах пацієнток достовірно не відрізнявся і склав $13,2 \pm 0,9$ року ($p > 0,05$), що збігається з описаними в літературі даними [15, 271].

Приблизно у 10% випадків в анамнезі у вагітних після ДРТ констатований невчасний початок менструацій. Порухення менструального циклу зустрічалися частіше в пацієнток після ДРТ і виявлялися у вигляді гіперполіменореї 30% у жінок підгрупи 2.1 і 38% в підгрупі 2.2 ($p < 0,05$), рідше опсо- і олігоменореї.

Дані про тривалість менструального циклу в досліджуваних підгрупах представлені в таблиці. 4.5.

Таблиця 4.5

Тривалість менструального циклу

Тривалість менструального циклу	Підгрупа 2.1, n=50		Підгрупа 2.2, n=50	
	абс.	%	абс.	%
< 21 дня	1	2,0	2	4,0
21-35 днів	47	94,0	40	80,0*
> 35 днів	1	2,0	8	16,0**

Примітка. * – статистична достовірність $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ відносно підгрупи 2.1.

Достовірні відмінності отримані в основній групі, в 16% випадків менструальний цикл був більше 35 днів, в 4% – коротше за 21 день ($p < 0,001$).

Більшість пацієнток, досліджуваних підгруп, раніше обстежувалося і лікувалося з приводу різних захворювань жіночих статевих органів, що відбите в таблиці 4.6.

Таблиця 4.6

Частота гінекологічних захворювань в анамнезі

Захворювання	Підгрупа 2.1, n=50		Підгрупа 2.2, n=50		p
	абс.	%	абс.	%	
Міома матки	9	18,0	8	16,0	=0,81
Доброякісні пухлини і пухлиновидні утворення яєчників	11	22,0	12	24,0	=0,85
Хронічний сальпінгоофорит	11	22,0	14	28,0	=0,56
Хронічний ендометрит	3	6,0	4	8,0	=0,078
Спайковий процес (за результатами лапароскопії)	19	38,0	21	42,0	<0,001
Ендометріоз	8	16,0	9	18,0	<0,00
Ектопія шийки матки	15	30,0	9	18,0	=0,16
Неспецифічний вагініт	6	12,0	5	10,0	=0,67
Ureapl. urealit., mycopl. genit.>10 ⁴	20	40,0	21	42,0	=0,92
Хламідіоз	9	18,0	9	18,0	=0,068
Носійство ВПГ	21	42,0	6	12,0	=0,9
Носійство ЦМВ	16	32,0	20	40,0	=0,67
Кандидоносієство	9	18,0	11	22,0	=0,92

На тлі описаних вище порушень менструального циклу у 16% пацієток підгрупи 2.2 і у 2% (p<0,001) пацієток підгрупи 2.1 був

виявлений гіперпластичний процес ендометрія, що незрідка носив рецидивуючий характер. Число діагностичних гістероскопій з вискоблюванням порожнини матки в анамнезі коливалось від 1 до 4. За результатами гістологічного дослідження їм ставився діагноз залозистий поліп ендометрія в 14% підгрупи 2.2 і залозисто-кістозної гіперплазії ендометрія по 2% ($p < 0,001$).

У пацієток підгруп після ДРТ в анамнезі з досить високою частотою зустрічалися доброякісні пухлини і пухлино подібні утворення яєчників 22% і 24% відповідно.

Всі вони піддалися лікуванню до вступу до програм ДРТ. Незначній кількості жінок проводилося консервативне лікування, останнім оперативне, залежно від виду пухлино подібного утворення.

Як консервативна терапія пухлиноподібних утворень яєчників жінки отримували комбіновані оральні контрацептиви протягом 6 місяців і протягом трьох місяців циклічну імуномодельюючу терапію, на тлі прийому яких дані утворення повністю регресували. У прооперованих пацієток об'єм операції включав видалення пухлини з резекцією яєчників в межах здорових тканин, вилущування кіст. Свідченнями для оперативного лікування послужили великі розміри пухлин і багатокамерність утворень.

На етапі прегравідарної підготовки і в анамнезі у великої кількості жінок досліджуваних груп проводилася хірургічна корекція (табл. 4.7) різних патологій статевих органів. У 30% жінок після ДРТ в анамнезі були операції на яєчниках. Природно, що в даній категорії пацієток знижується фолікулярний запас, посилюючи проблему їх безпліддя і погіршуючи шанси настання вагітності за допомогою ДРТ [73, 281].

Таблиця 4.7

Види хірургічної корекції гінекологічних захворювань

Назва операції	Підгрупа 2.1, n=50		Підгрупа 2.2, n=50	
	абс.	%	абс.	%
Лапароскопія, сальпінгооваріолізис	8	16,0	9	18,0
Вилущування кісти яєчника	5	10,0	6	12,0
Видалення пухлини яєчника	1	2,0	1	2,0
Резекція яєчника в межах здорових тканин	4	8,0	2	4,0**
Каутеризація яєчника	9	18,0	7	14,0
Міомектомія	7	14,0	9	18,0
Аднексектомія	1	2,0	3	6,0*
Сальпінгоектомія	9	18,0	10	20,0
Трубний кесарів розтин	1	2,0	2	4,0*
Малий кесарів розтин	-	-	1	2,0
Гістероскопія	1	2,0	8	16,0**
Конізація шийки матки	8	16,0	5	10,0*

Примітка. Статистична достовірність * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ відносно підгрупи 2.1.

Міра тягаря розладів репродуктивної функції пари залежить і від тривалості безплідного періоду і є важливим чинником, що представляє певну небезпеку для плода [7, 299]. Загальна тривалість безпліддя вагалася від 1 до 23 років, градація по вікових рамках представлена в таблиці 4.8. Ми бачимо, що у 18% пацієнок підгрупи 2.1 тривалість безпліддя перевищувала 10 років.

Частота зустрічання первинного безпліддя була вища в підгрупі 2.2 (58%) в порівнянні з 38% в підгрупі 2.1 ($p < 0,05$). Число циклів, які було потрібно для досягнення вагітності, від 1 до 7. У підгрупі 2.1 вагітність настала з першої спроби ДРТ у 64% жінок, в підгрупі 2.2 – в 54% ($p > 0,05$), а 6-7 циклів було потрібно лише 4% пацієнок підгрупи 2.2. У підгрупі 2.1 і 2.2 використовували ЕКЗ ІКСІ в 22% і 14% жінок відповідно ($p > 0,05$). Перенесення в матку кріо-ембріонів виконували в 6% і 2% ($p < 0,05$). У підгрупі 2.1 для індукції овуляції в циклах ДРТ довгий протокол використовувався лише у 8% пацієнок, в підгрупі 2.2 – в 4% ($p > 0,05$). Агоністи ГнРГ застосовувалися в 62% випадків в підгрупі 2.1 і в 58% в підгрупі 2.2 ($p > 0,05$)/

Таблиця 4.8

Тривалість безплідного періоду

Тривалість безпліддя	Підгрупа 2.1, n=50		Підгрупа 2.2, n=50	
	абс.	%	абс.	%
до 2 років	4	8,0	5	10,0
3-5 років	25	50,0	25	50,0
6-10 років	13	26,0	19	38,0
11-20 років	8	16,0	1	2,0*
.> 21року	1	2,0	-	-

Примітка. * – статистична достовірність * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ відносно підгрупи 2.1.

У таблицях 4.9 і 4.10 відображено розподіл вагітних по паритету і результати попередніх вагітностей.

Таблиця 4.9

Розподіл вагітних за паритетом

Підгрупи вагітних	Первородящі, n=50		Повторнородящі, n=50	
	абс.	%	абс.	%
2.1	33	66,0	17	34,0
2.2	40	80,0*	10	20,0*

Примітка. * – статистична достовірність $p < 0,05$ відносно підгрупи 2.1.

Таблиця 4.10

Наслідки попередніх вагітностей

Наслідки	Підгрупа 2.1, n=50		Підгрупа 2.2, n=50	
	абс.	%	абс.	%
Пологи	17	34,0	10	20,0*
Штучні аборти до 12 тижнів	12	24,0	13	26,0
Мимовільні викидні	8	16,0	7	14,0
Вагітність, що не розвивається	10	20,0	8	16,0*
Позаматкова вагітність	10	20,0	12	24,0

Примітка. * – статистична достовірність $p < 0,05$ відносно підгрупи 2.1.

При проведенні аналізу отриманих даних нами був виявлений високий відсоток позаматкових вагітностей в порівнюваних підгрупах (20% і 24%), що, поза сумнівом, поважно в розвитку трубно-

перитонеального чинника безпліддя у поєднанні з високим рівнем запальних захворювань органів малого тазу і спайкового процесу.

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

Не дивлячись на спільність основної патології в обох підгрупах після ДРТ видно, що контингент жінок, що вивчається, заслуговує на подальшу пильнішу увагу і вивчення перебігу у них вагітності, пологів, стану новонароджених і впливу на ці процеси методів відновлення фертильності.

4.2 Особливості перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду

Вагітність, що настала після ДРТ, спочатку розвивається в «екстремальних» умовах – гіперстимуляції яєчників, гормональної підтримки циклу, що стимулює, що змінює гормональний баланс вагітності, мікроциркуляцію, матково-плацентарний кровотік, привертаючи до формування перинатальних ускладнень [22, 281]. При проведенні аналізу перебігу вагітності по триместрах у пацієнток після ДРТ залежно від варіантів гормональної підтримки було виявлено ряд особливостей.

Одним з найбільш серйозних ускладнень I триместру з'явився синдром гіперстимуляції яєчників (СГЯ). Розвиток СГЯ відбувається унаслідок фармакологічного втручання (введення індукторів овуляції), що призводить до зміни нормального дозрівання фолікулів [8, 299]. У крові різко підвищується концентрація естрадіолу, що створює несприятливі умови для процесів імплантації і розвитку ембріона. Цей процес характеризується різким збільшенням об'єму яєчників, підвищенням судинної проникності, гемоконцентрацією, гіповолемією, високим ризиком розвитку тромбоемболічних ускладнень і асцитом [25, 309].

Розвиток СГЯ різного ступеня тяжкості в нашому дослідженні був характерний і для вагітних підгрупи 2.2 (8%) випадків і для вагітних підгрупи 2.1 (12%) ($p < 0,05$). Проте, в підгрупі 2.2 СГЯ був зареєстрований лише легкого ступеня, а в підгрупі 2.1 він зустрічався всіх ступенів тяжкості (легкий – 66,7%; середній рівень – 16,7% та тяжкий – 16,7% відповідно).

При оцінці гестаційних ускладнень I триместру лідируючу позицію в групах займав загрозливий викидень і діагностувався він однаково часто в 80% і 86% вагітних після ДРТ ($p > 0,05$). Діагноз загрозливого викидня підтверджувався суб'єктивними ознаками, клінічною картиною (больовий синдром, наявність кров'янистих виділень зі статевих шляхів), даними зовнішнього і внутрішнього акушерського дослідження, результатами каріопікнотичного індексу (КПІ) і УЗД. Звертає на себе увагу висока частота стійкої, рецидивуючої впродовж всієї вагітності загрози переривання у жінок в підгрупі 2.2 (30%), тоді як серед пацієнток підгрупи 2.1 вона була зафіксована лише у 16% жінок ($p < 0,05$). Високий відсоток загрозливого викидня, стійкість і персистенція його симптомів у поєднанні з великою кількістю ретрохоріальних гематом в підгрупах після ДРТ могло стати предиктором розвитку ПД.

Всі вагітні із загрозовим викиднем піддавалися госпіталізації в стаціонар цілодобового перебування на ранніх термінах гестації. Жінкам підгрупи 2.1 початково призначалася гормональна монотерапія до 20 тижнів. Жінки підгрупи 2.2 поступали з різними схемами гормональної терапії, включаючи різні форми ПГ, інколи естроген.

У підгрупах вагітних після ДРТ на УЗД виявлено часткове відшарування хоріону в 18 і 16% і в 30% невідповідність куприко-тім'яного розміру (КТР) гестаційному терміну ($p>0,05$). У підгрупі 2.2 переважала браді- (14%), а в 2.1 – тахікардія плода 10% ($p>0,05$).

Дана вагітність ускладнилася раннім токсикозом різного ступеня тяжкості в 26% вагітних підгрупи 2.2 та в 10% – підгрупи 2.1. Важкий ступінь раннього токсикозу вагітних (блювота 8-10 раз на добу, виражена гіперсалівація, втрата ваги на 3 – 5 кг лабораторні ознаки метаболічного ацидозу) було діагностовано лише у 6% пацієнток підгрупи 2.2. Це стан, можливо, асоціювався з розвитком СГЯ. Дані за перебіг I триместру вагітності, представлені в таблиці 4.11.

Таблиця 4.11

Акушерські ускладнення I триместру вагітності

Вид патології	Підгрупа 2.1, n=50		Підгрупа 2.2, n=50	
	абс.	%	абс.	%
Загроза викидня	40	80,0	43	86,0
Загроза викидня з кров'янистими виділеннями	27	54,0	37	74,0*
Загроза викидня з больовим синдромом	30	60,0	25	50,0*
Ранній токсикоз вагітних	5	10,0	13	26,0*
ГРВІ	5	10,0	4	,0

Продовення табл. 4.11

Вид патології	Підгрупа 2.1, n=50		Підгрупа 2.2, n=50	
	абс.	%	абс.	%
Загострення хронічних захворювань	2	4,0	1	2,0
Анемія вагітних	8	16,0	11	22,0*
Низьке прикріплення хоріона	9	18,0	13	26,0*

Примітка. * – статистична достовірність $p < 0,05$ відносно підгрупи 2.1.

За даними імуноферментного аналізу (ІФА) і бактерійних посівів носійство хронічної вірусної і бактеріальної інфекції в 1 триместрі вагітності мало місце практично у всіх жінок (табл. 4.12). При цьому, найчастіше виявлялися ЦМВ, ВПГ. Високий відсоток неспецифічних і кандидозних вульвовагінітів.

Таблиця 4.12

Частота виявлення вірусних і бактеріальних агентів

Показник	Підгрупа 2.1, n=50		Підгрупа 2.2, n=50	
	абс.	%	абс.	%
ЦМВ	9	18,0	16	32,0*
ВПГ	13	26,0	21	42,0*
Ureapl.urealit., mycopl.genit.>10 ⁴	5	10,0	5	10,0
Неспецифічний вульвовагініт	12	24,0	13	26,0
Кандидозний вульвовагініт	9	18,0	11	22,0

Примітка. * – статистична достовірність $p < 0,05$ відносно підгрупи 2.1.

Можливо, це обумовлено тим, що масивна гормональна терапія, що проводиться в програмах ДРТ, є пусковим моментом активації аутоімунних процесів, вірусно-бактеріальної інфекції, тим самим створюючи «порочне» коло передумов для загибелі і відторгнення плодового яйця [8, 321].

Лікування і реабілітацію в умовах стаціонару денного перебування з приводу анемії, токсикозу I половин вагітності отримали 40% вагітних з підгрупи 2.2 і 24% вагітних підгрупи 2.1 ($p < 0,05$).

Згідно з результатами багаточисельних досліджень для вагітних після ДРТ характерні ранні репродуктивні втрати, більше, ніж у середньому в популяції [25, 330], що підтверджується і нашими даними. Так, ранні репродуктивні втрати в підгрупі 2.1 склали 6% випадків, а в підгрупі 2.2 – 16% ($p < 0,001$). Усі репродуктивні втрати в підгрупі 2.1 і 14% з 16% в підгрупі 2.2 виявилися у вигляді вагітності, що не розвивається, що може бути обумовлене «матковим чинником», який представлений гіпоплазією і «незрілістю» ендометрія, порушенням гемодинаміки в судинному руслі матки, або неповноцінністю сперми. Ці зміни нерідко поєднуються з ендокринопатіями, інфекційним чинником, імунологічним чинником і порушенням системи гемостазу, як на системному, так і на локальному рівні, що призводить до неповноцінності процесів імплантації і плацентації [24, 342].

У II триместрі вагітності структура акушерських ускладнень декілька змінюється, що видно з таблиці 4.13. У порівнянні з першим триместром зменшилася частота загрозливого викидня до 60% в підгрупі 2.1 і 76% в підгрупі 2.2, але все таки, показники залишалися високими. ІЦН діагностувалася при мануальному дослідженні і УЗД достовірно частіше в підгрупі 2.2 14% і 8% в підгрупі 2.1 ($p < 0,05$). Всім пацієнткам була проведена відповідна корекція ІЦН у терміні 16-24 тижні.

Таблиця 4.13

Акушерські ускладнення II триместру вагітності

Показники	Підгрупа 2.1, n=50		Підгрупа 2.2, n=50	
	абс.	%	абс.	%
Загроза переривання	30	60,0	38	76,0
Анемія I ст.	9	18,0	15	30,0*
ІЦН	4	8,0	7	14,0*
ПД	8	16,0	15	30,0**
Дистрес плода	1	2,0	6	12,0**
Прееклампсія	4	8,0	9	18,0**
Низька плацентація	4	8,0	5	10,0
Маловоддя	3	6,0	5	10,0*
Багатоводдя	1	2,0	2	4,0
Затримка розвитку плода	4	8,0	9	18,0**
ПД з антенатальною загибеллю плода	1	2,0	3	6,0**

Примітка. * – статистична достовірність $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ відносно підгрупи 2.1.

Розвиток прееклампсії вже з 20 тижнів вагітності був діагностований в 18% вагітних підгрупи 2.2., що виявлялося більшою мірою патологічною надбавкою маси тіла. Середні значення артеріального тиску були в межах нормальних значень в підгрупах після ДРТ (не більше 130x90 мм.рт.ст.) і не мали статистично значимих відмінностей між ними, що показано в таблиці 4.14.

Таблиця 4.14

Показники артеріального тиску в II триместрі вагітності

Підгрупи	II триместр (M±m)		
	САТ	ДАТ	АТ середн.
2.1 (n=50)	118,2±1,4	74,1±1,1	88,7±1,2
2.2 (n=50)	118,1±1,3	74,2±1,1	88,4±1,3

Примітка. Статистична достовірність $p > 0,05$.

Обтяження акушерсько-гінекологічного анамнезу, тривале безпліддя, вихідна виснаженість яєчників, високе гормональне навантаження, прееклампсія, стійка, рецидивуюча загроза переривання вагітності у пацієток після ДРТ з'явилися причинами розвитку ПД вже з II триместру в 16% (у підгрупі 2.1) і 30% (у підгрупі 2.2) і, як наслідок, формуванням ЗРП (8% і 18%) відповідно ($p < 0,05$).

Госпіталізацію у відділення патології вагітних для корекції загрози пізнього викидня і прееклампсії середнього ступеня тяжкості було потрібно вагітним підгрупи 2.2 (88%), в підгрупі 2.1 – 58% ($p < 0,05$). В умовах стаціонару денного перебування було проліковано: з анемією вагітних, ПД із ЗРП і прееклампсією легкого ступеня тяжкості (74%) вагітних підгрупи 2.2 і (42%) вагітних підгрупи 2.1 ($p < 0,05$).

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

У III триместрі вагітності наголошується зниження загального числа акушерських ускладнень, що може свідчити або про адаптацію організму до вагітності, або про адекватну акушерську тактику ведення пацієнтки (таблиця 4.15).

Таблиця 4.15

Акушерські ускладнення в III триместрі вагітності

Вид патології	Підгрупа 2.1, n=50		Підгрупа 2.2, n=50	
	абс.	%	абс.	%
Загрозливі передчасні пологи	15	30,0	30	60,0**
Анемія I ст.	7	14,0	11	22,0*
ПД	20	40,0	31	62,0*
Дистрес плода	7	14,0	12	2,0*
Прееклампсія	17	34,0	25	50,0*
Низька плацентація	2	4,0	2	4,0
Маловоддя	3	6,0	9	18,0**
Багатоводдя	1	2,0	5	10,0**
ЗРП	9	18,0	14	28,0*
Аntenатальна загибель плода	1	2,0	2	4,00*

Примітка. * – статистична достовірність $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ відносно підгрупи 2.1.

При оцінці ускладнень III триместру встановлено, що найбільш важливим з яких з'явилася ПД, яка мала статистично достовірні відмінності і діагностувалася значно частішим в підгрупі 2.2 в 62% вагітних (у підгрупі 2.1 – в 40%, $p < 0,05$).

Це може бути обумовлено тим, що розвиток індукованої вагітності в умовах ПД призводить до порушення відтоку крові з плаценти, недостатньому вступу крові в міжворсинчасті простори в результаті периферичного спазму, ендотеліозу і тромбозу судин [24].

Клінічними проявами ПД є ЗРП (18% і 28%, $p < 0,001$) і дистрес плода (14% і 24%, $p < 0,05$).

До III триместру порушення в мікроциркуляторному руслі досягли свого максимуму і частота розвитку преєклампсії зросла до 34% в підгрупі 2.1 і до 50% в підгрупі 2.2 ($p < 0,05$), що можна пояснити зниженням адаптаційних механізмів в організмі спостережуваних вагітних, змінами в згортаючій системі крові після ДРТ, особливо на тлі наявної супутньої соматичної патології. Клінічними проявами преєклампсії частіше була гіпертензія і патологічна надбавка ваги.

Динаміка артеріального тиску протягом III триместру вагітності представлена в таблиці 4.16. Загальна надбавка ваги за вагітність в досліджуваних підгрупах мала статистично достовірні відмінності. Так в підгрупі 2.1 вона склала $13,8 \pm 0,7$ кг, в підгрупі 2.2 – $16,2 \pm 0,7$ кг ($p < 0,05$).

Таблиця 4.16

Динаміка артеріального тиску в III триместрі вагітності

Підгрупи	II триместр ($M \pm m$)		
	САТ	ДАТ	АТ середн.
2.1 (n=50)	$121,6 \pm 1,2$	$77,5 \pm 0,8$	$92,2 \pm 0,8$
2.2 (n=50)	$124,8 \pm 1,2^*$	$79,7 \pm 0,7^*$	$94,4 \pm 1,0^*$

Примітка. * – статистична достовірність $p < 0,05$ відносно підгрупи 2.1.

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

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

Окремо хотілося б описати результати використання інструментальних методів діагностики ПД і внутрішньоутробного стану плода впродовж всієї вагітності. Найпоширенішим і інформативним дослідженням в акушерстві залишається ультразвукове дослідження плода і плаценти [2]

Як ультразвукові ознаки ПД ми розцінили наявність ретрохоріальних гематом, невідповідність розмірів плода, гіпертонус матки (табл. 4.17). Частою ультразвуковою ознакою загрозливого викидня є виявлення ретрохоріальних гематом, які можуть супроводжуватися кровотечею, а в частині випадків протікають безсимптомно і при прогресі вагітності є сприяючим чинником до формування ПД передчасних пологів, ЗРП [22, 356].

Таблиця 4.17

Ехографічні ознаки ПД, %

Ознаки	Підгрупа 2.1, n=50	Підгрупа 2.2, n=50
Ретрохоріальні гематоми	16,0	18,0
Невідповідність КТР терміну гестації	18,0	30,0*
Тахі- або брадикардія плода	10,0	14,0*
Передлежання хоріона	2,0	6,0**
Гіпертонус матки	50,0	60,0

Примітка. * – статистична достовірність $p < 0,05$ відносно підгрупи 2.1.

Отже, при проведенні УЗД ми звертали увагу на локалізацію плаценти, її товщину, ступінь зрілості, наявність патологічних утворень. Клініко-ультразвукова характеристика розвитку хоріону представлена частковим або повним передлежанням, гіпоплазією хоріону. Дані по локалізації хоріону і плаценти приведені в таблиці 4.18.

Таблиця 4.18

**Ехографічні особливості локалізації плаценти і ознак
загрозливого викидня**

Вид патології	Підгрупа 2.1, n=50		Підгрупа 2.2, n=50	
	абс.	%	абс.	%
I триместр				
Повне передлежання хоріона	1	2,0	3	6,0*
Крайове прикріплення	5	10	5	10,0*
Часткове відшарування хоріона (ретрохоріальна гематома)	8	16	9	18,0*
Гіпертонус матки (по УЗД)	25	50	30	60,0*
II триместр				
Низьке прикріплення плаценти	4	8	5	10,0
III триместр				
Низьке прикріплення плаценти	2	4	2	4,0

Примітка. * – статистична достовірність $p < 0,05$ відносно підгрупи 2.1.

Реєстрована в I триместрі локалізація хоріону / плаценти рідко зберігається протягом всієї вагітності, це пояснюється феноменом міграції плаценти, швидкість цього процесу різна і залежить від віку і акушерського анамнезу пацієнтки і, зазвичай, завершується до 26-28 тижнів [125]. Так, до III триместру низьке розташування плаценти реєструвалася лише в поодиноких випадках, в 2 рази рідше в підгрупі 2.1 і в 2,5 разів в підгрупі 2.2, ніж в I триместрі.

Одним з провідних чинників патогенезу ПД є порушення матково-плацентарного кровообігу, в основі якого закладені морфофункціональні зміни судинної системи і окремих її компонентів [24]. Доплерометрія маткових судин володіє високою прогностичною цінністю відносно розвитку ЗРП і гіпертензивних порушень при проведенні скринінгового дослідження [73]. Тому, одним з моментів нашого дослідження стало вивчення кровотоків в системі мати-плацента-плід. Порушення кровообігу виявлялося в зміні індексів кровотоку в судинах плода і маткових артеріях, що відбите в таблиці 4.19.

Таблиця 4.19

Показники кровотоку в артеріальних судинах

Назва судини	Підгрупа 2.1, n=50	Підгрупа 2.2, n=50
22-24 тижні (норма 0,36-0,68)		
A. umbilicalis (IP)	0,71±0,02*	0,68±0,02*
A. uterina dextra (IP)	0,54±0,01*	0,55±0,01*
A. uterina sinistra (IP)	0,57±0,01*	0,54±0,01*
32-34 тижні (норма 0,53-0,74)		
A. umbilicalis (IP)	0,73±0,02*	0,67±0,02*
A. uterina dextra (IP)	0,68±0,01*	0,58±0,01**
A. uterina sinistra (IP)	0,59±0,01	0,58±0,01

Примітка. * – статистична достовірність $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ відносно нормативних значень.

За даними доплерометричного дослідження порушення матково-плацентарного (МПК) і плодово-плацентарного кровотоку (ППК) в 22-24 тижні зареєстровано в 6% в підгрупі 2.1 і в 14% в підгрупі 2.2 ($p < 0,001$). У 32-34 тижні в підгрупі 2.1 – в 8% вагітних, а в підгрупі 2.2 в 26% ($p < 0,05$).

Зміни ППК характеризувалися підвищенням індексу резистентності в артерії пуповини, а визначальною ознакою порушення МПК було збільшення судинного опору в маткових артеріях. Необхідно враховувати, що басейн маткових артерій є частиною системи кровообігу організму в цілому. Причини порушення кровотоку в маткових артеріях можуть бути пов'язані з розладом серцево-судинної системи, а також з явищами дезадаптації материнського організму при вагітності, що розвивається.

Дані КТГ проаналізовані за допомогою загальноприйнятої шкали [22]. У 8% вагітних підгрупи 2.1, в 26% вагітних підгрупи 2.2 ($p < 0,001$) зафіксовані показники КТГ менше 8 балів, як ознаки гіпоксії плода.

Основним способом розродження в групах пацієток після ДРТ стала операція кесарева розтину: у підгрупах 2.1 та 2.2 по 92% і проводилося найчастіше за поєднаними свідченнями. Плановий кесарів розтин в підгрупі 2.1 проводився в 86% вагітних, в підгрупі 2.2 – в 66% ($p < 0,05$), що обумовлене віком жінок, тривалим безпліддям, непідготовленістю пологових шляхів, частим передчасним вилиттям навколоплідних вод і наявністю свідчень з боку плода. Проте, питання про методи розродження доводиться вирішувати індивідуально у кожному конкретному випадку.

Аналіз результатів спостережуваних нами вагітностей показав, що у жінок підгрупи 2.2 достовірно частіше зустрічалися передчасні

пологи в порівнянні з підгрупою 2.1 26% і 6% ($p < 0,001$), тобто в 4,6 разів частіше. Пологи через природні пологові шляхи сталися в 8% вагітних обоє підгруп. Середня крововтрата в пологах у матері склала в підгрупі 2.1 – $396,7 \pm 37,9$ мл, в підгрупі 2.2 – $514,5 \pm 33,1$ мл ($p < 0,001$).

Найбільші аномалії пологового акту у жінок, вагітність яких на-стала після ДРТ, що часто зустрічаються, представлені в таблиці 4.20. Переважав передчасний розрив плодових оболонок 20 і 30% ($p < 0,05$). Також високий рівень дистресу плода 16% і 22% ($p < 0,05$).

Таблиця 4.20

Аномалії пологової діяльності

Вид патології	Підгрупа 2.1, n=50		Підгрупа 2.2, n=50	
	абс.	%	абс.	%
Передчасний розрив плодових оболонок	10	20,0	15	30,0*
Дистрес плод	8	16,0	11	22,0*
Патологія скорот- ливої активності	9	18,0	14	28,0*
Гіпотонічна кровотеча	-	-	2	4,0*

Примітка. * – статистична достовірність $p < 0,05$ відносно підгрупи 2.1.

Післяпологовий період протікав відносно сприятливо. Аналіз даних таблиці 4.21, показує, що частота інфекційних ускладнень в обох підгрупах після ДРТ була однаковою високою, що можна пояснити вищою частотою передчасного розриву плодових оболонок, слабкості пологової діяльності і передчасних пологів.

Таблиця 4.21

Післяпологові ускладнення

Вид патології	Підгрупа 2.1, n=50		Підгрупа 2.2, n=50	
	абс.	%	абс.	%
Післяпологовий ендометрит	1	2,0	2	4,0*
Порушення інволюції матки	3	6,0	6	12,0*
Плацентарний поліп	1	2,0	1	2,0

Примітка. * – статистична достовірність $p < 0,05$ відносно підгрупи 2.1.

Отже, одним з найбільш грізних ускладнень I триместру з'явився СГЯ, який зустрічався в обох підгрупах. Частим ускладненням перебігу вагітності I триместру з'явився загрозливий викидень, який діагностований в 80% вагітних підгрупи 2.1 і в 86% в 2.2 ($p > 0,05$). Серед проявів загрозливого викидня I триместру достовірно частіше зустрічалися відшарування хоріону (18%),

кров'яні виділення зі статевих шляхів (64%), больовий синдром (56%), персистуюча загроза переривання (30%). У підгрупах після ДРТ в 44% зустрічалося низьке прикріплення хоріону. Аналізуючи репродуктивні втрати I триместру вагітності, ми відзначили переважання регресів і мимовільних викиднів у підгрупі 2.2 до 16%. У II триместрі вагітності структура акушерських ускладнень дещо змінюється. Зберігається високий відсоток загрозливого викидня – 60% в підгрупі 2.1 і 76% – в 2.2. Крім того, частими ускладненнями в підгрупі 2.2 стають преєклампсія легкого і середнього ступеня (18%), ПД (30%), ЗРП (18%), дистрес плода (12%). Втрати II триместру виявлялися у вигляді гострих відшарувань плаценти із загибеллю плода в 6% в підгрупі 2.2. У III триместрі найбільш значимою патологією виступила ПД (62% в

підгрупі 2.2). Настільки високий відсоток ПД, на нашу думку, обумовлений рядом чинників. Важливу роль відіграє як соматична обтяжена і висока частота генеративної патології (у тому числі пухлини матки і придатків в анамнезі), так і ендокринні порушення в даній підгрупі пацієток і наявність однієї або декількох невдалих спроб ДРТ в анамнезі. Аналіз пологів в досліджуваних підгрупах показав, що у вагітних після ДРТ переважали оперативні методи розродження. Передчасні пологи частіше зустрічалися набагато частіше в підгрупі 2.2 (26%). Отримані результати свідчать, що застосування удосконаленого нами алгоритму має позитивний вплив на акушерські наслідки розродження жінок після ДРТ

4.3 Перинатальні та постнатальні наслідки розродження

Для розвитку плода велике значення має стан материнського організму. Наявність тривалого безпліддя в анамнезі, вік подружньої пари старше 30-35 років, соматична обтяженість, високі гормональні навантаження у пацієток після ДРТ само по собі вже визначає високий ризик розвитку перинатальної патології новонароджених. Порушення діяльності ендокринної і інших функціональних систем організму матері сприяє розвитку ускладнень вагітності і пологів [25]. З огляду на це, субкомпенсація ендокринній патології зумовлює розвиток ПД, яка обумовлює не лише затримку морфологічного дозрівання плода, але і порушення процесів адаптації з відставанням формування пізньо-тонічних і рефлексорних реакцій [24].

В даний час серед педіатрів всього світу немає єдиної думки про вплив процедури ДРТ на здоров'ї і можливості розвитку серйозної патології у дітей в майбутньому. Вітчизняна і зарубіжна література представляють суперечливі дані із цього приводу [7, 368, 380]. Нега-

тивний вплив ДРТ, на думку деяких авторів, мотивується вищим відсотком недоношеності, найчастіше обумовленому наявністю багатопліддя, частішим, ніж в популяції, зустрічанням ЗРП, ПД, пре-еклампсією. У таких дітей значно частіше реєструється перинатальне ушкодження ЦНС (87,5%), природжені аномалії розвитку, скелетно-м'язові дефекти і навіть психічні порушення [3, 7].

Склад новонароджених в підгрупах був порівнянний по статі і віку, у 100 вагітних обстежених груп народилося живими 85 дітей. У підгрупі 2.2 народилося 17 хлопчиків і 22 дівчинки (усього 39 дітей), а в 2.1 – 22 хлопчики і 24 дівчинки (усього 46 дітей). З них доношеними (термін гестації 38-40 тижнів) в основній групі були 43 (93,5%) дітей, в підгрупі 2.2 23 (59,0%) дітей ($p < 0,05$). Стан новонароджених при народженні оцінювалося за шкалою Апгар і відбито в таблиці 4.22.

Таблиця 4.22

Оцінка за шкалою Апгар новонароджених обстежених груп

Показник	Оцінка в балах	Підгрупа 2.1, n=46		Підгрупа 2.2, n=39	
		абс.	%	абс.	%
1 хвилина	<4	-	-	2	5,1
	5-7	11	23,9	23	59,0**
	8-10	35	76,0	14	35,9**
5 хвилина	<4	-	-	-	-
	5-7	1	2,2	7	17,9*
	8-10	45	97,8	32	82,1

Примітка. * – статистична достовірність $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ відносно підгрупи 2.1.

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

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

Народження дітей масою тіла менше 2500 грам склало в підгрупі 2.2 7 (17,9%), в 2.1 – 1 (2,2%), ці діти передчасно народжені ($p < 0,001$). ЗРП за гіпотрофічним типом була діагностована в 9 (23,1%) новонароджених підгрупи 2.2 і в 7 (15,2%) у підгрупі 2.1 ($p < 0,05$). Це можна пояснити раннім розвитком ПД в підгрупах дослідження і наявністю високо рівня екстрагенітальної патології.

Патологічні (транзиторні) стани новонароджених представлені в таблиці 4.23. Симптоми дезадаптації були виявлені в новонароджених всіх підгруп, проте достовірно частіше вони зустрічалися у пацієнток підгрупи 2.2. Спектр неврологічних розладів в неонатальному періоді у дітей в досліджуваних підгрупах був вельми широкий, найчастіше реєструвалося пошкодження гіпоксії головного мозку.

Таблиця 4.23

Особливості стану новонароджених

Стан новонароджених	Підгрупа 2.2, n=39		Підгрупа 2.1, n=46	
	абс.	%	абс.	%
Недоношеність	10	25,6**	3	6,5
Гіпоксія при народженні	15	38,5	19	41,3
Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС	11	28,2	7	15,2
Респіраторний дистрес-синдром 1,2 ступеня	7	17,9**	3	6,5
ЗРП (гіпотрофічний варіант)	9	23,1*	7	15,2
Транзиторні неврологічні зміни (синдроми гіперзбудливості, принічення, м'язової дистонії)	8	20,5*	7	15,2
Морфофункціональна незрілість	9	23,1*	7	15,2
Токсична еритема	2	5,1	3	6,5

Примітка. * – статистична достовірність $p < 0,05$ відносно підгрупи 2.1.

Для дослідження стану ЦНС в новонароджених були застосовані нейросонографія, транскранеальна доплерографія. Ознаки дезадаптації новонароджених представлені в таблиці 4.24.

Таблиця 4.24

Ознаки дезадаптації новонароджених

Ознаки	Підгрупа 2.2, n=39		Підгрупа 2.1, n=46	
	абс.	%	абс.	%
Загальні симптоми (заторможеність, в'ялість, зниження рухової активності тощо)	11	28,2*	15	32,6
Втрата маси тіла >6%	10	25,6**	5	10,9
Асфіксія при народженні II, III ст.	4	10,3**	1	2,2
Порушення мікроциркуляції (пастозність, мармуровість шкіри, акроціаноз, застоїні хрипи у легенях)	13	33,3**	8	17,4
Неповноцінність системи гемостазу (гіпоглікемія, метаболічний ацидоз, гіпоксемія, гіпербілірубінемія тощо)	17	43,6*	16	34,9

Примітка. * – статистична достовірність $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ відносно підгрупи 2.1.

Отже, діти після ДРТ гірше адаптовані до позаутробного життя, проте більше страждають новонароджені підгрупи 2.2. У таких дітей за рахунок вираженої недоношеності 25,6% і 4,3% ($p < 0,001$), морфофункціональної незрілості 23,1% і 15,2% ($p < 0,05$), вищої частоти

народження в групі порівняння дітей з гіпотрофією 23,1% і 15,2%, з асфіксією середнього і важкого ступеня 10,3% і 2,2% визначили вищу частоту зустрічання неврологічних порушень, ніж в підгрупі 2.1.

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

Частота вроджених вад розвитку (ВВР) не відрізняється від середніх показників щодо виявлення ВВР у новонароджених у популяції. У 1 (2,2%) дитяти підгрупи 2.1 і в 3 (7,7%) підгрупи 2.2 були діагностовані ВВР; у 2 (5,1%) дітей підгрупи 2.2 вроджена плоскостопість і в 1 (2,6%) – синдром кривошії.

Нам представилося цікавим порівняння, виявлені в II триместрі вагітності, маркерів хромосомних аномалій (МХА) за даними УЗД з ВВР, діагностованими після народження. У підгрупі 2.1 були виявлені наступні МХА: у 4 (8%) випадках – амніотичні тяжи, в 1 (2%) – пієлоектазія, в 1 (2%) – «гольфний» м'яч. Результати виявлення МХА в підгрупі 2.2 свідчать, що амніотичні тяжи мали місце в 6 (12%); пієлоектазія – 3 (6%) і «гольфний» м'яч – в 2 (4%) відповідно.

Проведення реанімаційних заходів було потрібно новонародженим в підгрупі 2.2 у 5 (12,8%) і 3 (7,7%) у підгрупі 2.1 ($P < 0,05$). На 5 -7 добу з відділення новонароджених були виписані додому 68 з 85 дітей пацієнток після ДРТ, а 1 дитина (2,2%) з підгрупи 2.1 і 16

(41,0%) з підгрупи 2.2 були переведені до інших медичних установ або інших відділень на другий етап виходжування ($p < 0,001$).

Отже, аналіз стану і ранньої адаптації новонароджених від породіль після ДРТ показав, що перинатальні результати в підгрупах мають деякі відмінності, які залежать від вираженості вихідних патологічних змін, від варіанту подолання безпліддя, від компенсації екстрагенітальної патології і, звичайно ж, від ведення вагітності, зокрема від використання удосконаленого нами алгоритму.

Перебіг I триместру вагітності в умовах порушеного гормонального гомеостазу, зміни мікроциркуляції в хоріоні і плаценті, обумовлює спектр перинатальних проблем, що характеризуються переважанням у жінок, які отримували загальноприйнятту тактику ведення вагітності у недоношених дітей в 3,9 разу частіше, ніж у жінок із використанням удосконаленого нами алгоритму, високою питомою вагою народження дітей в стані асфіксії важкого ступеня (10,3% та 2,2%), гіпоксично-ішемічним ушкодженням ЦНС (28,2% та 15,2%).

Певна питома вага в клінічній характеристиці новонароджених від породіль після ДРТ мають морфофункціональну незрілість (23,1% та 15,2%), ЗРП за гіпотрофічним типом (23,1% та 14,5%).

Новонароджені від матерів після ДРТ в рівній мірі схильні до внутрішньо- і постнатального інфікування, що вказує на зниження адаптаційно-присосовних реакцій організму у немовлят, народжених у результаті використання ДРТ. Цей стан може бути обумовлений несприятливими умовами антенатального розвитку плода після ДРТ, що призводить до зменшення резервів компенсації організму дитини, сприяє виснаженню функціональних ресурсів, уповільнює постнатальні адаптаційні перетворення і може призвести до розвитку патологічних станів, що впливають на подальші етапи життя дитини.

Отримані результати даного розділу надруковані у наступних публікаціях:

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

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

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

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

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

6. Рубан ЯА. Можливості прогнозування плацентарної дисфункції після допоміжних репродуктивних технологій. *Сімейна медицина*. 2014;5:112-3.

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

8. Рубан ЯА. Перинатальные исходы одно- и многоплодной беременности после вспомогательных репродуктивных технологий.

Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2015;24(кн. 6, ч. 3):95-9.

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

10. Aidyn G. Salmanov, Serhii E. Savchenko, Kyrylo Chaika, Alla D. Vitiuk, Iana Ruban, Olena A. Dyndar, Dmytro Zhelezov. Pospartum mastitis in the breastfeeding women and antimicrobial resistance of responsible pathogens in Ukraine: results a multicenter study. *Wiadomosci Lekarskie*. 2020;73(5):895-903.

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

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

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

14. Рубан ЯА. Багатоплідна вагітність та допоміжних репродуктивних технологій: дискусійні питання. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матер. наук.-практ.

семінару з міжнар. участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (20 жовтня 2016 року, м. Київ). Київ, 2016;27(ч. 2):260.

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

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

РОЗДІЛ 5

ОБГРУНТУВАННЯ УДОСКОНАЛЕННЯ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО АЛГОРИТМУ

5.1 Особливості патогенезу плацентарної дисфункції

Проаналізувавши перебіг вагітності, пологів і стан ранньої адаптації новонароджених у жінок після ДРТ встановлено, що основна проблема несприятливих перинатальних результатів обумовлена формуванням ПД.

Для обґрунтування патогенезу даного ускладнення гестації ми провели додатковий етап дослідження, до якого увійшли 30 жінок з невдалими спробами ДРТ (3 група).

Критерієм виключення для них з'явився чоловічий чинник безпліддя. На етапі прегравідарної підготовки у них визначався вихідний рівень оваріального резерву (ОР), маркер ПД TGF- α , паралельно був досліджений ендометрій і оцінена сила рецептивності і локальний імунітет [35]. У 4 групу увійшли також 30 жінок із невдалими спробами ДРТ, у яких був використаний загально-прийнятий алгоритм лікувально-профілактичних заходів.

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

Нами встановлено, що в групі 3 жінок рівень інгібіну-В був значно знижений (від 10 до 35 пг/мл, при нормі 40-100 пг/мл). Поглянувши значення АМГ, як непрямого маркера оваріальної відповіді, оваріальної дисфункції і оваріального старіння, ми відмітили і його зниження (від 2,3 до 1 нг/мл при нормі 2,1-7,3 нг/мл).

Вимір АМГ проводився незалежно від дня менструального циклу. За літературними джерелами про зниження функціонального резерву яєчників можна говорити при $AMG < 1,1$; а при $AMG < 0,8$ вірогідність настання вагітності у край низька [391].

Окрім визначення яєчникового резерву нами була проведена оцінка рівня трансформуючого чинника зростання – TGF- α в сироватці крові досліджуваних жінок. Включення в нашу роботу даного показника було необхідне для доказу ролі TGF- α , як маркера ПД і діагностичного критерію акушерських проблем при ДРТ.

Референсні значення для TGF- α склали 0-3,6 нг/мл за даними сучасної літератури [8, 401]. Отримані нами результати свідчать, що набуті значення значно перевищують норму і варіюють в межах 20-90 нг/мл. Настільки високий рівень може свідчити про розвиток ПД, як в результаті репродуктивної обтяженої даних жінок, так і на тлі стимуляції яєчників. З іншого боку, це може наводити на думку про високу вірогідність подальшого канцерогенезу у таких жінок [81].

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

З'ясувавши роль інгібіну-В, АМГ і TGF- α , як маркерів ПД, залишилася необхідність визначення вихідного стану ендометрія, його рецепторного апарату і локального імунітету. Відомо, що порушення в рецепторному апараті можуть призвести до недостатньої сприйнятливості ендометрія до екзогенної гормональної дії, проте, немає

чітких даних про рівні експресії стероїдних рецепторів, необхідних для нормальної імплантації і розвитку хоріону [24]. Для з'ясування цього, всім 30 жінкам групи 3 проводилося гістологічне (табл. 5.1) і імуногістохімічне дослідження біоптатів ендометрія, які отримували шляхом біопсії під контролем гістероскопії на 15-17 день менструального циклу під внутрішньовенним знеболенням.

Для інтерпретації результатів експресії прогестеронових і естрогенових рецепторів використовувалася 8-бальна система класифікації, узагальнювальна як кількісні характеристики, так і інтенсивність розподілу рецепторів в ендометрії. Експресія білка KI-67 оцінювалася по відсотку маркірованих клітин. Нормальна кількість HLA-DR складала до 10 в полі зору [35]. Також визначалися деякі кластери диференціації антигенів: CD20+; -CD56+ і CD 16+ [35].

Таблиця 5.1

Гістологічне дослідження біоптатів ендометрія

Гістологічний діагноз	Підгрупа А		Підгрупа Б	
	абс.	%	абс.	%
Хронічний неактивний ендометрит	1	10,0	1	10,0
Залозиста гіперплазія	5	50,0	1	10,0*
Поліпоз ендометрія	4	40,0	1	10,0*
Нормальний ендометрій фази секреції	3	30,0	7	70,0*

Примітка. Достовірність р відносно підгрупи 2.1 * $p < 0,00$.

У результаті ми виявили цікаву особливість: жінки розділилися на 3 профілі активності по силі експресії прогестеронових і естрогенових рецепторів в ендометрії і локального імунітету – високо-

експресивний, середньоекспресивний і низькоекспресивний. Ми проаналізували особливості анамнезу пацієнок кожного профілю.

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

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

Пацієнок низькоекспресивного профілю (підгрупа В) характеризувала висока частота цивільних шлюбів, ранній початок статевого життя, часта зміна статевих партнерів, хворобливі, нерегулярні менструації. Високий рівень запальних захворювань органів малого тазу, хронічної внутрішньо маткової інфекції. Для них було характерне частіше первинне безпліддя тривалістю від 2 до 10 років. У даному профілі експресія рецепторів була найбільш низька (менше 4+), причому в двох випадках рецептори були відсутні зовсім.

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

референсних показників ми виявили в середньоекспресивному профілі, був відмічений високий рівень CD16+ і 56+; HLA-DR.

Умовно розділивши всіх жінок на 3 профілі за станом ендометрія, їм була призначена відповідна терапія.

Низькоекспресивний профіль, як важчий варіант для корекції (ізо- за вираженого склерозування ендометрія) вимагав двохетапної терапії. Спочатку проводилася санація і метаболічна терапія: призначення антибіотиків по чутливості + санація чоловіка; ензимотерапія; ферментотерапія та ангіопротектори. Після чого проводили гормональну корекцію естрогенами та дідрогестероном (Д).

У середньоекспресивній підгрупі спочатку використовували препарати з протівірусною дією, а потім Д з 16 по 25 день менструального циклу. У підгрупі жінок з високоекспресивним профілем ми обмежилися призначенням Д з 16 по 25 день менструального циклу.

При настанні вагітності всім жінкам з найбільш ранніх термінів вагітності призначалася гормональна монотерапія. Основним препаратом з'явився таблетований прогестерон за загальноприйнятою методикою [22]. При вираженому токсикозі або необхідності додатковою седативного ефекту як гормональну монотерапію ми призначали вагінальний прогестерон.

5.2 Оцінка ефективності удосконаленого алгоритму

Для оцінки ефективності розробленого алгоритму прегравідарної підготовки і гормональної підтримки гестації нами був проведений аналіз перинатальних результатів у 30 жінок 3 групи. Ретельно вивчалися ретроспективні дані, проводилося зіставлення динамічних змін в клінічних, лабораторних результатів, проводилося гістологічне дослідження плацент і для статистичної обробки застосовувалися непараметричні критерії [34].

Одним з найважливіших показників ефективності з'явилося визначення частоти настання вагітностей, виділення основних ускладнень гестації, пологів і ранньої адаптації новонароджених залежно від вихідної підгрупи за станом ендометрія. Як виявилось, найсприятливішим типом для настання вагітності стали жінки з високоекспресивним профілем ендометрія (підгрупа В). Завдяки великій кількості стероїдних рецепторів вагітність в даній підгрупі настала в 9 з 10 випадків (90%). На противагу цьому, у жінок з вихідним низькоекспресивним профілем (підгрупа А) вагітність настала в 6 випадках з 10 (60%); у середньоекспресивному (підгрупа Б) в 7 з 10 (70%). У деяких жінок в процесі чекання наступної спроби ДРТ вагітність настала самостійно. З найбільш ранніх термінів гестації до всіх жінок був застосований удосконалений алгоритм гормональної підтримки. У процесі ведення даних вагітностей ми відмітили значне зниження гестаційних ускладнень, виявлених на 2 етапі дослідження: невиношування зустрічалося лише в підгрупі А з низькоекспресивним профілем – 10%; загроза переривання мала місце у всіх підгрупах в межах 15-20%, частота розвитку гестозу легкого ступеня тяжкості варіювала від 25 до 30%; дистрес плода в найбільшому відсотку зустрічався в підгрупі А з низькоекспресивним профілем – 10%.

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

Проводячи аналіз стану і ранньої адаптації новонароджених, ми відзначили деякі особливості. Більшість дітей народилися в задовільному стані 86,7% в порівнянні з 36,7% за відсутності диференційованого підходу ($p < 0,001$). Маса тіла новонароджених у підгрупі А з низькоекспресивним профілем склала $2800,2 \pm 104,2$ г, у підгрупі Б із середньоекспресивним профілем $3450,8 \pm 100,6$ г, а в підгрупі В з

високоекспресивним профілем $3200,0 \pm 91,2$ г ($p < 0,05$). Зріст дітей достовірно не відрізнявся і склав $51,1 \pm 1,5$ см.

Респіраторний дистрес плода 1, 2 ступеня розвивався лише у недоношених дітей від жінок з низькоекспресивним профілем в 6,7%, що все ж було значно нижче, ніж без застосування удосконаленого алгоритму лікування – 23,3% ($p < 0,001$); ЗРП за гіпотрофічним типом відмічено лише в підгрупі А з низькоекспресивним профілем – 10%, що достовірно нижче ($p < 0,05$), ніж без застосування удосконаленого алгоритму.

Морфологічним підтвердженням зменшення частоти і вираженості ПД з'явилося дослідження плацент в порівняльному варіанті як в групі з використанням удосконаленого алгоритму, так і без нього. Так, при макроскопічній оцінці плацент у жінок, вагітність яких мала перебіг у відсутності удосконаленого алгоритму – в 70% випадків спостерігалися кальцифікати, у 60% осередкових ущільнень (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Макроскопічне дослідження плацент

Параметри	Удосконалений алгоритм, n=30	Загальноприйнятий алгоритм, n=30
Маса (г)	$547,3 \pm 23,7$	$515,3 \pm 21,7$
Діаметр (см)	$21,7 \pm 1,5$	$20,1 \pm 1,8$
Об'єм (см ³)	$751,5 \pm 37,6$	$717,0 \pm 24,7$
Площа материнської частини (мм ²)	$282,3 \pm 17,5$	$277,8 \pm 15,9$
Вогнищеві ущільнення (%)	16,7	60,0**
Кальцифікати (%)	23,3	70,0**
Інфаркти (%)	6,7	23,3**

Примітка. Достовірність ** $p < 0,001$; * $p < 0,05$ відносно групи із загальноприйнятим алгоритмом.

Гістологічне ж дослідження підтвердило ступінь тяжкості інволютивно-дистрофічних, склеротичних і судинних змін в плацентах при ПД в групі жінок із загальноприйнятим алгоритмом (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Гістологічне дослідження плацент

Параметри	Удосконалений алгоритм, n=30	Загальноприйнятий алгоритм, n=30
Виражені інволютивно-дистрофічні зміни (склероз ворсин, редукція судин, кальциноз, відкладення фібриноїду), %	23,3	53,3**
Вогнищеві і дифузні порушення дозрівання ворсин, дисоційований розвиток ворсин, %	16,7	43,3**
Зміни в судинному руслі, зменшення числа капілярів і збільшення об'єму без судинних ворсин, %	23,3**	60,0**

Примітка. Достовірність ** $p < 0,001$; * $p < 0,05$ відносно групи із загальноприйнятим алгоритмом.

Отже, удалося довести, що найбільш діагностично значимими у формуванні ПД (з коефіцієнтом кореляції 0,82 і 0,84) є показники резервного запасу яєчників (АМГ нижче 2,0 нг/мл, інгібін-В нижче 40 пг/мл) і підвищені значення маркера ПД TGF- $\alpha 1$ в межах 20-90 нг/мл. Провідним патогенетичним механізмом розвитку ПД при вагітності після ДРТ з'явилося виявлення 3 профілів активності ендометрія:

високоекспресивного, середньоекспресивного і низькоекспресивного. На підставі вищезазначеного був розроблений алгоритм гормональної підтримки вагітності, що настала після ДРТ.

Необхідне проведення повного комплексного клініко- лабораторного обстеження до і під час гестації, поетапне ведення вагітності, що настала після ДРТ, своєчасна госпіталізація в цілодобовий стаціонар або стаціонар денного перебування. Обгрунтована пре концепційна підготовка і гормональна монотерапія ранніх термінів гестації дозволила в 2 рази знизити частоту невиношування вагітності, поліпшити якість здоров'я новонароджених, за рахунок зменшення вираженості симптомів дезадаптації. Значить, можна не лише попередити розвиток акушерських ускладнень, але і, отже, знизити материнську смертність і захворюваність, а також поліпшити перинатальні показники у жінок, що скористалися ДРТ.

Отримані результати даного розділу надруковані у наступних публікаціях:

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

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

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

4. Рубан ЯА. Тактика лікування безпліддя та розвиток передчасних пологів. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені

П. Л. Шупика: тези матер. наук.-практ. семінару з міжнар. участю «Здоров'я матері, плода та новонародженого в Україні» (12 листопада 2014 року, м. Київ). Київ, 2014;23(кн. 6, ч. 2):313.

5. Рубан ЯА. Особливості тактики допоміжних репродуктивних технологій у жінок різного віку з генітальною патологією. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матер. наук.-практ. семінару з міжнар. участю «Здоров'я матері, плода та новонародженого в Україні» (14 травня 2015 року, м. Київ). Київ, 2015;24(кн. 6, ч. 1):243-4.

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

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

I етап досліджень

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

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

Питання чинників ризику безпліддя широко обговорюються у сучасній літературі [8, 81]. Згідно отриманим результатам серед жінок I групи провідним чинником безпліддя був трубно-перитонеальний, частота його достовірно не відрізнялась в підгрупах групи 1 ($39,7-42,1\%$; $p > 0,05$), ендокринне безпліддя зустрічалось дещо рідше і не було в підгрупі 1.1 ($5,9 \pm 0,5\%$), при цьому в підгрупі 1.1 дещо частіше реєструвалось чоловіче безпліддя ($26,3 \pm 2,4\%$) і дещо рідше – неуточнене ($10,5 \pm 1,3\%$; $p > 0,05$).

Загалом, розподіл пацієнок по чинниках безпліддя відповідав середньо-популяційному [36, 93].

Щодо кількості спроб ДРТ в анамнезі пацієнтки обох підгруп групи 1 порівняні між собою. Так, в результаті першої спроби вагітність настала у 42,1% жінок підгрупи 1.1 і 56,0% жінок підгрупи 1.2 ($p > 0,05$). У останніх випадках в анамнезі були одна і більш за спроби ДРТ (максимально – 16). У переважній більшості випадків була застосована технологія ЕКЗ (в 100% пацієнок підгрупи 1.1 і

96,4% підгруп 1.2, при цьому за показаннями, пов'язаними з кількістю і характеристиками отриманих сперматозоїдів і ооцитів, вона була доповнена технологією ІКСІ в 20,0% випадків у пацієток підгрупи 1.1 і в 13,5% підгруп 1.2 ($p>0,05$). У 3,6% випадків у пацієток підгрупи 1.2 була виконана штучна інсемінація.

Відповідно до регламентованого підходу [22, 105] до ведення вагітних після ДРТ гормональну підтримку препаратами ряду гестагенів проводили всім пацієнткам. Тривалість прийому гормонів варіювала від 12 тижнів (4,3% пацієток підгрупи 1.2) до 20 тижнів (68,4% вагітних підгрупи 1.1 і 58,2% підгруп 1.2, $p>0,05$).

За даними сучасної літератури [30, 114] суттєве значення має супутня соматична захворюваність. Так, частота ендокринної патології в групі 1 – $24,4\pm 2,4\%$ була достовірно вище, ніж в контрольній групі – $6,7\pm 0,7\%$, і в обох підгрупах групи 1 – вище, ніж у контрольній групі ($p<0,05$, $p<0,01$). Найбільші відмінності були отримані по частоті зустрічання гіпотиреозу – він був виявлений в $9,4\pm 0,4\%$ випадків групи 1 ($p<0,05$), при цьому в $25,0\pm 2,5\%$ – в підгрупі 1.1. У всіх випадках виявлення гіпотиреозу при вагітності проводили корекцію гормонами щитовидної залози. По частоті зустрічання інших ендокринних захворювань: дифузного збільшення щитовидної залози, вузлового зобу, аутоімунного тиреоїдиту, мікроаденоми гіпофіза – достовірних відмінностей між групами та підгрупами виявлено не було ($p>0,05$).

Отже, соматична патологія дещо ширше представлена в групі 1 в порівнянні з контрольною, що можна пояснити її вкладом у формування як статусу безпліддя, так і подальших ускладнень вагітності. Збільшення частоти зустрічання перш за все артеріальної гіпертензії і ендокринних порушень в підгрупі 1.1, а також деяких рідких станів, свідчать про високий ступінь соматичного обважнення, укладається

в концепцію сучасних уявлень про їх патогенетичну роль у формуванні ПД [16, 121].

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

Клінічний перебіг вагітності після ДРТ є предметом чисельних наукових досліджень [22, 131]. За нашими даними, перебіг ранніх термінів вагітності ускладнювався загрозою викидня в групі 1 достовірно частіше, ніж в контрольній ($p < 0,01$), при цьому в більшості випадків мали місце кров'яні виділення (45,0%), в той час, як вони були відсутні в контрольній групі ($p < 0,01$). Перебіг I триместру вагітності ускладнився загрозою переривання у всіх пацієток (100%) підгрупи 1.1, що достовірно частіше в порівнянні з підгрупою 1.2 – 60,3%, ($p < 0,01$) і контрольною групою – 20,0%, ($p < 0,01$). Частота загрози переривання, що виявляється лише больовим синдромом, у пацієток підгрупи 1.1 була достовірно вище, ніж у пацієток підгрупи 1.2 і контрольної групи ($p < 0,01$).

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

Враховуючи високий ступінь акушерського і перинатального ризику вагітності, що настала в результаті застосування ДРТ, більшість пацієток пройшли медико-генетичне обстеження, що включає біохімічний скринінг і розширене ультразвукове дослідження [2, 143]. По його результатах з діагностичною метою виконаний кордоцентез 6,5% пацієток 1 групи, причому в трьох випадках пацієткам прове-

дена біопсія хоріону – аномалій хромосомного набору знайдено не було.

За даними виконаних скринінгових ультразвукових досліджень плодів, ВВР виявлено не було. За результатами скринінгового ультразвукового дослідження, у 3 (5,0%) випадках у пацієнток підгрупи 1.1 при ультразвуковому дослідженні був виявлений МХА – єдина артерія пуповини. У випадках, що описуються, наявність даної ВВР пуповини, мабуть, послужила значимим чинником формування ПД і ЗРП. Народилися діти масою 2300-2400 г в терміні 38-39 тижнів.

За даними клінічного перебігу III триместру, преєклампсія легкого ступеня достовірно частіше зустрічалась в групі 1в порівнянні з контрольною ($76,8 \pm 7,4\%$ та $26,7 \pm 2,7\%$ $p < 0,01$). Преєклампсія середнього ступеня виявлена в 5 випадках, у 3 (60,0%) з яких – в підгрупі 1.1 ($p > 0,05$). Преєклампсія важкого ступеня виявлена в 5 випадках, у 4 (80,0%) з яких – в підгрупі 1.1. У всіх випадках преєклампсія важкого ступеня послужила одним з показань до розродження в терміні передчасних пологів.

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

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

Порушення матково-плацентарного кровотоку I, II, III ступеня спостерігали в групі 1 лише в підгрупі ЗРП, при цьому, частота його

виявлення достовірно відрізнялася від підгрупи 1.2 і контрольної групи ($100,0 \pm 1,0\%$ $p < 0,05$).

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

- значна частота фонової генітальної патології запального та дизгормонального генезу;
- високий рівень супутньої соматичної захворюваності, особливо ендокринного генезу – тироїдна дисфункція;
- невдалі спроби (>3) ДРТ;
- нераціональне використання полігормональної терапії у I триместрі вагітності (гіперестрогенія і гіперпрогестеронемія);
- наявність субкомпенсованої гіперкоагуляції у I триместрі вагітності (підвищення згортаючого потенціалу на фоні укорочення показників, що характеризують внутрішню та зовнішню коагуляційні ланки гемостазу).

Терміновими пологами закінчилися 84,2% вагітностей, передчасними пологами – 10,0% в 1 групі, що достовірно відрізнялось від контрольної групи ($p < 0,01$). Мимовільними викиднями закінчилися 3,2% вагітностей в 1 групі: одна – в ранньому терміні, інша – протягом другого триместру.

У контрольній групі всі вагітності закінчилися терміновими пологами.

Перинатальні наслідки розродження жінок після ДРТ обговорюються у сучасній літературі [7, 402].

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

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

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

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

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

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

Отже, проведений аналіз перебігу і результатів вагітності пацієнток досліджуваних груп та підгруп показує, що група вагітних після ДРТ і, особливо, з подальшим розвитком ПД і ЗРП початково є групою високого ризику формування ПД, враховуючи перш за все характер і поширеність соматичної патології, що є як компонентом статусу безпліддя, а в деяких випадках, так і обтяжуючим «зовнішнім контуром», що обмежує можливості повноцінного розвитку вагітності, у порівнянні з пацієнтками контрольної групи порівняної вікової категорії.

Тенденція до ускладненого перебігу вагітності після ДРТ маніфестує рано і в першому триместрі виявляється перш за все симптомами загрози викидня, що мали місце у всіх випадках (100%) подальшого розвитку ПД і ЗРП в нашому дослідженні. Терміни появи, тривалість і ступінь виразності кров'янистих виділень не представляється можливим аналізувати в прогностичному плані, а частота зустрічання значимо не відрізнялася в досліджуваних підгрупах.

У ряді випадків прояви компенсованої і субкомпенсованої ПД і ЗРП у вагітних після ДРТ є вже в II триместрі, при цьому передчасне дозрівання плаценти і порушення матково-плацентарного кровотоку достовірно частіше зустрічаються в підгрупі пацієнок з подальшим розвитком ПД і ЗРП ($p < 0,01$, $p < 0,05$), тоді як маловоддя часто є скороминущим ультразвуковим симптомом прояву власне ПД і ЗРП в другому триместрі були у 15,8% пацієнок з тих, у кого ЗРП була підтверджена при народженні.

ПД в III триместрі у вагітних після ДРТ виявлялася повним ультразвуковим симптомокомплексом, що включає маловоддя, передчасне дозрівання плаценти і порушення матково-плацентарного кровотоку, достовірно частіше за пацієнок, що зустрічалися в підгрупі, із ЗРП від гестаційного терміну ($p < 0,01$, $p < 0,05$), що склали 11,9% від всієї групи вагітних після ДРТ в нашому дослідженні.

ПД і ЗРП з'явилися одними з показань до операції кесарева розтину у вагітних після ДРТ, при цьому всіх пацієнок (100%) з даним ускладненням вагітності розроджено оперативним шляхом. Усього частота операції кесарева розтину після ДРТ склала 79,5% і достовірно відрізнялася від контрольної групи ($p < 0,01$).

З метою аналізу гормонального профілю досліджена динаміка ХГЛ, Е2, П упродовж перших 16 тижнів вагітності у 115 пацієнок групи 1 і 30 пацієнок контрольної групи. За даними сучасної літера-

тури саме ці показники є найбільш інформативними для ранньої діагностики та прогнозування ПД [16, 151].

При порівнянні рівня ХГЛ в 1 і контрольній групах достовірних відмінностей не виявлено, хоча відмічена тенденція до дещо вищим значенням Е2 в ранніх термінах в 1 групі, що зв'язане, видно, з більш вираженим в даних термінах впливом гіперстимуляції яєчників.

Дані спостереження не піддавалися статистичному підтвердженню огляду на їх нечисленність, але збігалися з наявними висновками про значущість динамічного дослідження Е2 в прогнозі результату вагітності.

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

При вагітності спостерігається посилення сумарної активності чинників згортання крові, що виражається в зростанні рівня майже всіх чинників згортання, за винятком XI і XIII, що фізіологічно з'ясовно підготовкою організму до можливої кровотечі в процесі пологів. Дані зміни реєструються в нормі з другого місяця вагітності і прогресивно збільшуються у міру наближення пологів.

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

Отримані нами результати свідчать, що при дослідженні системи гемостазу виявлені ознаки підвищення її згортаючого потенціалу у пацієток групи 1 і, особливо, підгрупи з подальшим формуванням ЗРП і ПД, виражені у відносному збільшенні кількості тромбоцитів, зростанні рівня фібриногену, укороченні показників, що характеризують внутрішню (ТЧ, АПТЧ, МНВ) і зовнішню (МНВ) коагуляційні ланки гемостазу дещо нижчої фібринолітичної активності.

При цьому є тенденція до появи даних змін в ранніх термінах вагітності (6-7 тижнів), що може бути закономірно пояснене впливом гіперстимуляції, а також-в термінах 8-9-10-11 тижнів (з акцентом на різні терміни за різними показниками) і 16-17 тижнів, що хронологічно збігається з першою і другою хвилями інвазії трофобласта.

Нами проаналізовані характер зміни об'єму хоріону/плаценти, ІР і СДВ в маткових артеріях у пацієток 1 і контрольної груп.

Нами встановлено, що на підставі результатів динамічного ультразвукового дослідження з доплерометрією, проведеного пацієнткам досліджуваних груп упродовж періоду плацентації, виявлена тенденція до збільшення об'єму хоріону у пацієток групи 1 в порівнянні з контрольною з терміну 8-9 тижнів, підтверджена достовірними відмінностями між групами в більшості термінів.

З метою підтвердження патогенетичної єдності клінічного перебігу вагітності і описаних вище закономірностей зміни параметрів гормонального профілю, гемостазу і ультразвукового дослідження проведений кореляційний аналіз їх взаємозв'язків. Зважаючи на наочну демонстрацію клініко-лабораторної зв'язаності вказаних параметрів наведено лише у зв'язку з високим рівнем кореляції ($r=0,8-1,0$).

Як свідчать отримані нами результати, основними параметрами, між якими виявлені сильні кореляційні взаємозв'язки, були об'єм хоріону, СДВ і ІР в правій матковій артерії, локальний гіпертонус і

відшарування хоріону, виявлені при ультразвуковому дослідженні, рівень E2, кількість тромбоцитів і клінічні прояви загрози викидня: больовий синдром і кров'яні виділення.

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

З параметрів гормонального гомеостазу найбільш інформативним з'явився рівень E2: виявлені сильні кореляції його значень з ультразвуковими характеристиками (S/D dex – $r=0,9981$, Ri dex – $r=0,9973$, локальний гіпертонус – $r=0,9971$, відшарування хоріону – $r=0,9971$), рівнем тромбоцитів ($r=-1,0000$) і клінічними проявами загрози викидня (больовий синдром, відшарування хоріону, $r=0,9971$).

З параметрів системного гемостазу найбільш інформативним є рівень тромбоцитів: виявлені його взаємозв'язки з показниками маткового кровотоку ($r=-1,0000$, $r=-0,9995$), ультразвуковими ознаками загрози викидня ($r=-0,9994$), рівнем E2 ($r=-1,0000$), а також больовим синдромом і кров'янистими виділеннями ($r=-0,9994$).

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

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

- підгрупа послідів від вагітностей, перебіг яких ускладнився ЗРП – 1.1 ($n=7$);

- підгрупа послідів від вагітностей, протягом яких біометричні показники розвитку плода відповідали гестаційному терміну 1.2 ($n=23$).

Діагностика placenta fenestrata – (3 випадки – 10%) обумовлена наявністю так званих «вікон» – стоншених ділянок атрофії ворсин,

представлених лише оболонками і хоріальною пластинкою. Згідно представлень класичної плацентології, наявність «вікон» пов'язана з «несприятливими» «матковими» умовами в даній області плаценти, що перешкоджали оптимальному розвитку ворсин в даній області.

При порівнянні органометричних параметрів послідів досліджуваних підгруп (маса, площа, об'єм) виявлено, що посліди від вагітностей, що закінчилися народженням дітей із ЗРП, достовірно відстають по всіх основних характеристиках від послідів, отриманих в результаті народження дітей з нормальними масо-зростовими показниками ($p < 0,01$).

У підгрупі 1.1 placenta fenestrata діагностована з більшою частотою в 28,6% клініко-морфологічних спостережень при 4,4% в підгрупі 1.2 ($p < 0,05$).

При аналізі локалізації пуповини в послідах пацієнток досліджуваних підгруп виявлено, що в більшості випадків як в підгрупі 1.1 (5 випадків – 71,4%), так і в підгрупі 1.2 (10 випадків – 43,5%), візуалізувалося крайове прикріплення пуповини. У підгрупі 1.2 виявлена тенденція до збільшення кількості клініко-морфологічних випадків центрального прикріплення пуповини (43,5% проти 14,3%). При цьому в обох підгрупах менша кількість спостережень доводилася на найсприятливішого типа локалізації пуповини – оболонковий.

Магістральний тип галуження головних судинних стволів в хоріальній пластинці спостерігався при крайовому і оболонковому прикріпленні пуповини і виявлявся в більшості досліджених випадків – 19 (63,3%), і лише в 11 спостереженнях (36,7%) з центральним прикріпленням пуповини тип галуження судин був оптимальним, тобто розсипним.

При оцінці частоти зустрічання макроморфологічних проявів інтраплацентарного шунтування крові (варикоз судинної мережі хоріальної пластинки плацентарного диска) залежно від особливостей

локалізації пуповини встановлено наявність інтраплацентарного шунтування крові, що було пов'язано з типом прикріплення пуповини до плацентарного диска. Найбільш важливе значення мало оболонкове прикріплення (100% в обох групах), друге за ступенем значущості – крайове прикріплення пуповини (50% в обох групах). Достовірних відмінностей між підгрупами отримано не було ($p > 0,05$).

Нами вивчені варіанти відповідності гестаційному терміну ППК [25, 161]. Так, у підгрупі 1.1 в двох випадках (28,6%) центральної локалізації пуповини і правильної форми плаценти в термінах 39-40 і 39 тижнів мало місце підвищення ППК відносно гестаційного терміну (і відповідність його термінам 38-39 і 34-35 тижням). Об'єм хоріону в даних випадках склав 15,5 і 16 см³.

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

Загалом, аналіз результатів макроморфологічного етапу дослідження послідів дозволяє заключити, що в підгрупі 1.1 *placenta fenestrata* діагностована в більшій кількості клініко-морфологічних спостережень – двох випадках (28,6%) – в порівнянні з одним випадком (4,3%) в підгрупі 1.2.

Клінічний перебіг вагітності в підгрупі 1.1, в цілому, корелював з описуваними морфофункціональними особливостями. Відсутність анатомічних змін посліду збігалася з тривалістю вагітності до терміну доношеної, при цьому ПД залишалася на рівні компенсованої. «Ізольовані» аномалії пуповини супроводжувались «напругою» і, в подальшому, виснаженням компенсаторно-приспосовних механізмів,

що клінічно виявлялося субкомпенсованою ПД. «Поєднані» аномалії розвитку посліду супроводжувалися обмеженням його морфофункціональної лабільності і відсутністю адекватних компенсаторно-пристосовних реакцій, що клінічно виражалося в декомпенсації ПД, що швидко розвивається і є малокерованою.

Нами встановлено, що до особливостей ПД у жінок після ДРТ можна віднести ранній початок (21-22 тижні вагітності); високу частоту поєднання ПД та ЗРП (>50%); у II триместрі підвищений рівень (>30%) передчасного дозрівання плаценти на фоні порушень матково-плацентарного кровотоку; у III триместрі додатково має місце маловоддя та порушення плацентарного-плодового кровотоку; інтраплацентарне шунтування крові (варикоз судинної мережі хоріальної пластинки плацентарного диска); «поєднані» аномалії розвитку посліду (>50%) супроводжувалися обмеженням його морфофункціональної лабільності і відсутністю адекватних компенсаторно-пристосовних реакцій, що клінічно виражалося в декомпенсації.

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

На їх підставі були розроблені правила прогнозу ПД і ЗРП для кожного тижня одноплідної вагітності з 6 по 17 включно, що дозволяють розраховувати прогноз індивідуально в конкретному випадку з визначеною для даного терміну ефективністю. Ефективність застосування даного комплексу правил після його перевірки на екзаменаційній вибірці пацієнток склала 86%.

Отже, вагітність, що настала в результаті застосування ДРТ, відноситься до категорії високого ризику розвитку ПД, обумовленого як особливостями контингенту пацієнток, їх акушерсько-гінеколо-

гічного і соматичного анамнезу, стану репродуктивної системи жінок і їх статевих партнерів, що формують статус безпліддя, так і специфічними особливостями процедури ДРТ, що штучно заповнює дефект природного механізму настання вагітності в конкретній подружній парі.

Відповідно, чинниками найбільш високого ризику розвитку ПД і ЗРП є системна судинна патологія (артеріальна гіпертензія), репродуктивна патологія, що супроводжується вираженими змінами ангіоархітектоніки матки (міома і ендометріоз), а також аномалії судин пуповина (єдина артерія пуповини), що відноситься до порушень в басейні плодового кровотоку.

Чинником ризику, за даними нашого дослідження, є також використання «складної» репродуктивної технології, зокрема, застосування інтрацитоплазматичної ін'єкції сперматозоїда (ІКСІ). При цьому мають значення, видно, як вища вірогідності розвитку аномалій структурних компонентів посліду в результаті заміщення більшої кількості етапів природного механізму настання вагітності штучними маніпуляціями, так і передбачуваний більш виражений ступінь соматичних і репродуктивних порушень здоров'я пацієнток, лікування яких зажадало залучення додаткових технологій [8, 170].

Подолання ряду об'єктивних перешкод розвитку вагітності, обумовлених особливостями індивідуального статусу безпліддя конкретної пацієнтки і застосованої в її випадку технології, підтверджується ознаками активації компенсаторно-присосовних механізмів плаценти, виражених вже в ранні терміни після ДРТ, і системи гемостазу, що є однією з адаптаційних систем організму.

При цьому, у пацієнток з ПД і ЗРП ступінь вираженості даних змін в ранніх термінах більша, ніж у пацієнток, що мають нормальні масо-зростові показники дітей при народженні.

Підвищення рівня есенціальних гормонів вагітності є, з одного

боку, одним з компонентів «несприятливого середовища» розвитку вагітності після ДРТ [36, 181], що обумовлюють разом з приведеними вище особливостями високу частоту загрози викидня в ранніх термінах, з іншого боку, чинником ПД, дія якого опосередкована через регулювальники зростання, що впливають на процеси ангиогенезу в плаценті, що формується.

Отримані результати дозволили сформувати комплекс правил прогнозу ПД і ЗРП при одноплідній вагітності після ДРТ на основі параметрів ультразвукового і гемостазіологічного досліджень. Розрахунок вірогідності ЗРП здійснюється індивідуальним для кожного тижня вагітності з 6 по 17 включно способом на основі виконаних в процесі дослідження інформативних для даного терміну маркерів.

Отже, застосування розробленого комплексу правил дозволяє ефективно прогнозувати ПД і ЗРП до появи її клінічних проявів і своєчасно застосовувати заходи профілактики даного ускладнення вагітності. Отримані результати дають нам право рекомендувати розроблену методику в практичну охорону здоров'я.

II етап досліджень

Характеристика досліджуваних груп проводилася з врахуванням загальноприйнятих соціальних і вікових даних, соматичного, репродуктивного анамнезу.

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

Нами підтверджені дані інших авторів, що вказують на високу обтяженість по соматичній патології таких жінок [22, 192], що виражається в різних варіантах патологічних станів практично всіх органів і систем. Враховуючи значне переважання в структурі екстрагенітальної патології захворювань серцево-судинної і травної

систем, ми вирішили розглянути їх по окремих нозологічних одиницях. Так, у групі 2 переважала нейро-циркуляторна дистонія за гіпертонічним типом в 29%, а гіпертонічна хвороба зустрічалася в 9%. У структурі захворювань шлунково-кишкового тракту в 2 групі частіше зустрічається хронічний гастрит. Патологія гепато-біліарної системи також має значення для індукованої вагітності, у зв'язку з тим, що ГЗСГ, є транспортером для статевих стероїдних гормонів – синтезується в печінці [35]. Враховуючи це, нами була вивчена її патологія. Хронічний холецистит зустрічався у 14% пацієток 2 групи; хронічний гепатит в 2% відповідно.

Разом з вищевикладеним, заслуговує на увагу високий рівень ендокринної патології у пацієток 2 групи з переважанням гіперандрогенії різного генезу 25% і гіпотиреозу 15%. До того ж, в анамнезі у жінок з вагітностями, що настали в результаті ДРТ, зустрічалися різні чинники безпліддя тривалістю від 1 до 23 років.

Тобто, проведений аналіз, виявив вихідну соматичну обтяженість вагітних після ДРТ.

Згідно даних сучасної літератури [25, 203] жінки, які використовують ДРТ, мають високий рівень супутньої генітальної патології. За нашими даними, у 16% пацієток підгрупи 2.2 і у 2% ($p < 0,001$) пацієток підгрупи 2.1 був виявлений гіперпластичний процес ендометрія, що незрідка носив рецидивуючий характер. Число діагностичних гістероскопій з вискоблюванням порожнини матки в анамнезі коливалось від 1 до 4. За результатами гістологічного дослідження їм ставився діагноз залозистий поліп ендометрія в 14% підгрупи 2.2 і залозисто-кістозної гіперплазії ендометрія по 2% ($p < 0,001$). Крім того, відмічена висока частота доброякісних пухлин і пухлиноподібних утворень яєчників 22% і 24% відповідно. На етапі прегравідарної підготовки і в анамнезі у великої кількості жінок досліджуваних груп проводилася хірургічна корекція різних патологій

статевих органів. У 30% жінок після ДРТ в анамнезі були операції на яєчниках. Природно, що в даній категорії пацієнок знижується фолікулярний запас, посилюючи проблему їх безпліддя і погіршуючи шанси настання вагітності за допомогою ДРТ [8, 213].

Ступінь тяжкості розладів репродуктивної функції пари залежить і від тривалості безплідного періоду і є важливим чинником, що представляє певну небезпеку для плода [7, 402]. Загальна тривалість безпліддя коливалась від 1 до 23 років. Ми бачимо, що у 18% пацієнок підгрупи 2.1 тривалість безпліддя перевищувала 10 років.

Частота первинного безпліддя була вища в підгрупі 2.2 (58%) в порівнянні з 38% в підгрупі 2.1 ($p < 0,05$). Число циклів, які було потрібно для досягнення вагітності, від 1 до 7. У підгрупі 2.1 вагітність настала з першої спроби ДРТ у 64% жінок, в підгрупі 2.2 – в 54% ($p > 0,05$), а 6-7 циклів було потрібно лише 4% пацієнок підгрупи 2.2. У підгрупі 2.1 і 2.2 використовували ЕКЗ ІКСІ в 22% і 14% жінок відповідно ($p > 0,05$). Перенесення в матку кріо-ембріонів виконували в 6% і 2% ($p < 0,05$).

У підгрупі 2.1 для індукції овуляції в циклах ДРТ довгий протокол використовувався лише у 8% пацієнок, в підгрупі 2.2 – в 4% ($p > 0,05$). Агоністи ГнРГ застосовувалися в 62% випадків в підгрупі 2.1 і в 58% в підгрупі 2.2 ($p > 0,05$)/

Отже, при описі генеративної функції досліджуваних пацієнок ми відзначили, що найчастіше в підгрупах після ДРТ зустрічалися: запальні захворювання органів малого тазу (30% і 36%), порушення менструальної функції (30% і 38%), доброякісні пухлини і пухлиноподібні утворення яєчників (22% і 24%), міома матки (по 18%), ендометріоз (16% і 18%). Внаслідок чого в 38% і 42% випадків у даних пацієнок розвивався спайковий процес органів малого тазу. Репродуктивні втрати в анамнезі (вагітності, що не розвиваються, викидні, аборти, позаматкові вагітності) зафіксовані в обох підгрупах

у великого числа пацієнток (50% і 64%).

Не дивлячись на спільність основної патології в обох підгрупах після ДРТ видно, що контингент жінок, що вивчається, заслуговує на подальшу пильнішу увагу і вивчення перебігу у них вагітності, пологів, стану новонароджених і впливу на ці процеси методів відновлення фертильності.

Вагітність, що настала після ДРТ, спочатку розвивається в «екстремальних» умовах – гіперстимуляції яєчників, гормональної підтримки циклу, що стимулює, що змінює гормональний баланс вагітності, мікроциркуляцію, матково-плацентарний кровотік, привертаючи до формування перинатальних ускладнень [16, 220]. При проведенні аналізу перебігу вагітності по триместрах у пацієнток після ДРТ залежно від варіантів гормональної підтримки було виявлено ряд особливостей.

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

При оцінці гестаційних ускладнень I триместру лідируючу позицію в групах займав загрозливий викидень і діагностувався він однаково часто в 80% і 86% вагітних після ДРТ ($p > 0,05$). Діагноз загрозливого викидня підтверджувався суб'єктивними ознаками, клінічною картиною (больовий синдром, наявність кров'янистих виділень зі статевих шляхів), даними зовнішнього і внутрішнього акушерського дослідження, результатами КПІ і УЗД. Звертає на себе

увагу висока частота стійкої, рецидивуючої впродовж всієї вагітності загрози переривання у жінок в підгрупі 2.2 (30%), тоді як серед пацієнок підгрупи 2.1 вона була зафіксована лише у 16% жінок ($p < 0,05$). Високий відсоток загрозливого викидня, стійкість і персистенція його симптомів у поєднанні з великою кількістю ретрохоріальних гематом в підгрупах після ДРТ могло стати предиктором розвитку ПД.

Усі вагітні із загрозливим викиднем піддавалися госпіталізації в стаціонар цілодобового перебування на ранніх термінах гестації. Жінкам підгрупи 2.1 початково призначалася гормональна монотерапія до 20 тижнів. Жінки підгрупи 2.2 поступали з різними схемами гормональної терапії, включаючи різні форми ПГ, інколи естроген.

У підгрупах вагітних після ДРТ на УЗД виявлено часткове відшарування хоріону в 18% і 16% і в 30% невідповідність КТР гестаційному терміну ($p > 0,05$). У підгрупі 2.2 переважала браді- (14%), а в 2.1 – тахікардія плода 10% ($p > 0,05$).

Вагітність ускладнилася раннім токсикозом різного ступеня тяжкості в 26% вагітних підгрупи 2.2 та в 10% – підгрупи 2.1. Важкий ступінь раннього токсикозу вагітних (блювота 8-10 раз на добу, виражена гіперсалівація, втрата ваги на 3 – 5 кг лабораторні ознаки метаболічного ацидозу) було діагностовано лише у 6% пацієнок підгрупи 2.2. Це стан, можливо, асоціювався з розвитком СГЯ.

Згідно з результатами багаточисельних досліджень для вагітних після ДРТ характерні ранні репродуктивні втрати, більше, ніж у середньому в популяції [233, 245], що підтверджується і нашими даними. Так, ранні репродуктивні втрати в підгрупі 2.1 склали 6% випадків, а в підгрупі 2.2 – 16% ($p < 0,001$). Усі репродуктивні втрати в підгрупі 2.1 і 14% з 16% в підгрупі 2.2 виявилися у вигляді вагітності, що не розвивається, що може бути обумовлене «матковим чинником»,

який представлений гіпоплазією і «незрілістю» ендометрія, порушенням гемодинаміки в судинному руслі матки або неповноцінністю сперми [257]. Ці зміни нерідко поєднуються з ендокринопатіями, інфекційним чинником, імунологічним чинником і порушенням системи гемостазу [35], як на системному, так і на локальному рівні, що призводить до неповноцінності процесів імплантації і плацентації [24].

У II триместрі вагітності структура акушерських ускладнень дещо змінюється. Так, зменшилася частота загрозливого викидня до 60% в підгрупі 2.1 і 76% в підгрупі 2.2, але все таки показники залишалися високими. ІЦН діагностувалася при мануальному дослідженні і УЗД достовірно частіше в підгрупі 2.2 14% і 8% в підгрупі 2.1 ($p < 0,05$).

Усім пацієнткам була проведена відповідна корекція ІЦН у терміні 16-24 тижні.

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

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

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

(у підгрупі 2.1 – в 40%, $p < 0,05$).

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

До III триместру порушення в мікроциркуляторному руслі досягли свого максимуму і частота розвитку прееклампсії зросла до 34% в підгрупі 2.1 і до 50% в підгрупі 2.2 ($p < 0,05$), що можна пояснити зниженням адаптаційних механізмів в організмі спостережуваних вагітних, змінами в згортаючій системі крові після ДРТ, особливо на тлі наявної супутньої соматичної патології [271].

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

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

Окремо хотілося б описати результати використання інструментальних методів діагностики ПД і внутрішньоутробного стану плода впродовж всієї вагітності. Найпоширенішим і інформативним дослідженням в акушерстві залишається ультразвукове дослідження плода і плаценти [2]

Як ультразвукові ознаки ПД ми розцінили наявність ретрохоріальних гематом, невідповідність розмірів плода, гіпертонус матки

[22]. Частою ультразвуковою ознакою загрозливого викидня є виявлення ретрохоріальних гематом, які можуть супроводжуватися кровотечею, а в частині випадків протікають безсимптомно і при прогресі вагітності є сприяючим чинником до формування ПД передчасних пологів, ЗРП [25]. Отже, при проведенні УЗД ми звертали увагу на локалізацію плаценти, її товщину, ступінь зрілості, наявність патологічних утворень. Клініко-ультразвукова характеристика розвитку хоріону представлена частковим або повним передлежанням, гіпоплазією хоріону [2].

Реєстрована в I триместрі локалізація хоріону / плаценти рідко зберігається протягом всієї вагітності, це пояснюється феноменом міграції плаценти, швидкість цього процесу різна і залежить від віку і акушерського анамнезу пацієнтки і зазвичай завершується до 26-28 тижнів [16]. Так, до III триместру низьке розташування плаценти реєструвалася лише в поодиноких випадках, в 2 рази рідше в підгрупі 2.1 і в 2,5 рази в підгрупі 2.2, ніж в I триместрі.

Одним з провідних чинників патогенезу ПД є порушення матково-плацентарного кровообігу, в основі якого закладені морфофункціональні зміни судинної системи і окремих її компонентів [24]. Доплерометрія маткових судин володіє високою прогностичною цінністю відносно розвитку ЗРП і гіпертензивних порушень при проведенні скринінгового дослідження [73]. Тому, одним з моментів нашого дослідження стало вивчення кровотоків в системі мати-плацента-плід.

За даними доплерометричного дослідження порушення МПК і ППК в 22 – 24 тижні зареєстровано в 6% в підгрупі 2.1 і в 14% в підгрупі 2.2 ($p < 0,001$). У 32 – 34 тижні в підгрупі 2.1 – в 8% вагітних, а в підгрупі 2.2 в 26% ($p < 0,05$).

Зміни ППК характеризувалися підвищенням ІР в артерії пуповини, а визначальною ознакою порушення МПК було збільшення

судинного опору в маткових артеріях. Необхідно враховувати, що басейн маткових артерій є частиною системи кровообігу організму в цілому. Причини порушення кровотоку в маткових артеріях можуть бути пов'язані з розладом серцево-судинної системи, а також з явищами дезадаптації материнського організму при вагітності, що розвивається [36].

Дані КТГ проаналізовані за допомогою загальноприйнятої шкали [22]. У 8% вагітних підгрупи 2.1, в 26% вагітних підгрупи 2.2 ($p < 0,001$) зафіксовані показники КТГ менше 8 балів, як ознаки гіпоксії плода.

Основним способом розродження в групах пацієток після ДРТ стала операція кесарева розтину: у підгрупах 2.1 та 2.2 по 92% і проводилося найчастіше за поєднаними свідченнями. Плановий кесарів розтин в підгрупі 2.1 проводився в 86% вагітних, в підгрупі 2.2 – в 66% ($p < 0,05$), що обумовлене віком жінок, тривалим безпліддям, непідготовленістю пологових шляхів, частим передчасним розривом амніотичних оболонок і наявністю показань з боку плода. Проте, питання про методи розродження доводиться вирішувати індивідуально у кожному конкретному випадку.

Аналіз результатів спостережуваних нами вагітностей показав, що у жінок підгрупи 2.2 достовірно частіше зустрічалися передчасні пологи в порівнянні з підгрупою 2.1 26% і 6% ($p < 0,001$), тобто в 4,6 разів частіше. Пологи через природні пологові шляхи сталися в 8% вагітних обоє підгруп. Середня крововтрата в пологах у матері склала в підгрупі 2.1 – $396,7 \pm 37,9$ мл, в підгрупі 2.2 – $514,5 \pm 33,1$ мл ($p < 0,001$).

Найбільші аномалії пологового акту у жінок, вагітність яких настала після ДРТ із переважанням передчасного розриву амніотичних оболонок 20% і 30% ($p < 0,05$) і дистресу плода 16% і 22% ($p < 0,05$).

Отже, отримані нами клінічні результати свідчать, що одним з найбільш грізних ускладнень I триместру з'явився СГЯ, який зустрічався в обох підгрупах. Частим ускладненням перебігу вагітності I триместру з'явився загрозливий викидень, який діагностований в 80% вагітних підгрупи 2.1 і в 86% в 2.2 ($p > 0,05$). Серед проявів загрозливого викидня I триместру достовірно частіше зустрічалися відшарування хоріону (18%), кров'яні виділення зі статевих шляхів (64%), больовий синдром (56%), персистуюча загроза переривання (30%). У підгрупах після ДРТ в 44% зустрічалось низьке прикріплення хоріону. Аналізуючи репродуктивні втрати I триместру вагітності, ми відзначили переважання регресів і мимовільних викиднів у підгрупі 2.2 до 16%. У II триместрі вагітності структура акушерських ускладнень дещо змінюється. Зберігається високий відсоток загрозливого викидня – 60% в підгрупі 2.1 і 76% – в 2.2. Крім того, частими ускладненнями в підгрупі 2.2 стають преєклампсія легкого і середнього ступеня (18%), ПД (30%), ЗРП (18%), дистрес плода (12%). Втрати II триместру виявлялися у вигляді гострих відшарувань плаценти із загибеллю плода в 6% в підгрупі 2.2. У III триместрі найбільш значимою патологією виступила ПД (62% в підгрупі 2.2). Настільки високий відсоток ПД, на нашу думку, обумовлений рядом чинників. Важливу роль відіграє як соматична обтяжена і висока частота генеративної патології (у тому числі пухлини матки і придатків в анамнезі), так і ендокринні порушення в даній підгрупі пацієток і наявність однієї або декількох невдалих спроб ДРТ в анамнезі. Аналіз пологів в досліджуваних підгрупах показав, що у вагітних після ДРТ переважали оперативні методи розродження. Передчасні пологи частіше зустрічалися набагато частіше в підгрупі 2.2 (26%). Отримані результати свідчать, що застосування удосконаленого нами алгоритму має позитивний вплив на акушерські наслідки розродження жінок після ДРТ

Для розвитку плода велике значення має стан материнського організму. Наявність тривалого безпліддя в анамнезі, вік подружньої пари старше 30-35 років, соматична обтяженість, високі гормональні навантаження у пацієнток після ДРТ само по собі вже визначає високий ризик розвитку перинатальної патології новонароджених. Порушення діяльності ендокринної і інших функціональних систем організму матері сприяє розвитку ускладнень вагітності і пологів [33]. З огляду на це, субкомпенсація ендокринної патології зумовлює розвиток ПД, яка обумовлює не лише затримку морфологічного дозрівання плода, але і порушення процесів адаптації з відставанням формування пізньо-тонічних і рефлекторних реакцій [7, 402].

У даний час серед педіатрів всього світу немає єдиної думки про вплив процедури ДРТ на здоров'ї і можливості розвитку серйозної патології у дітей в майбутньому. Вітчизняна і зарубіжна література представляють суперечливі дані з цього приводу [25, 257]. Негативний вплив ДРТ, на думку деяких авторів, мотивується вищим відсотком недоношеності, найчастіше обумовленому наявністю багатопліддя, частішим, ніж в популяції, зустрічанням ЗРП, ПД, прееклампсією. У таких дітей значно частіше реєструється перинатальне ушкодження ЦНС (87,5%), природжені аномалії розвитку, скелетно-м'язові дефекти і навіть психічні порушення [7].

Склад новонароджених в підгрупах був порівнянний по статі і віку, у 100 вагітних обстежених груп народилося живими 85 дітей. У підгрупі 2.2 народилося 17 хлопчиків і 22 дівчинки (усього 39 дітей), а в 2.1 – 22 хлопчики і 24 дівчинки (усього 46 дітей). З них доношеними (термін гестації 38-40 тижнів) в основній групі були 43 (93,5%) дітей, в підгрупі 2.2 23 (59,0%) дітей ($p < 0,05$).

Середня оцінка на 1 і 5 хвилині розрізнялася і склала в підгрупі 2.1 – $6,8 \pm 0,2$; на 5 хвилині $8,1 \pm 0,2$; у підгрупі 2.2 – $6,4 \pm 0,1$; на 5-й хвилині – $7,5 \pm 0,2$ балу ($p < 0,05$). При аналізі стану новонарод-

жених за шкалою Апгар, ми побачили, що в підгрупі 2.2 більше 50% новонароджених мали на 1 хвилині оцінку за шкалою Апгар менше 7 балів, причому в 2 випадках – менше 4 балів. На 5 хвилині в підгрупі 2.2 достовірно більше була кількість дітей з оцінкою менше 7 балів в порівнянні з підгрупою 2.1 – 17,9% і 2,2% ($p < 0,001$). На 1 хвилині стан новонароджених по балах було оцінено як задовільне (більш 8-10 балів) в підгрупі 2.1 – в 35 (76,0%), в підгрупі 2.2 – в 14 (35,9%) ($p < 0,001$). Важкий стан на 1 хвилині (4 бали і менш) було діагностоване лише в підгрупі 2.2 в 2 (5,1%) новонароджених, що обумовлене недоношеністю, гіпоксією і функціональною незрілістю органів і систем.

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

Народження дітей масою тіла менше 2500 грам склало в підгрупі 2.2 7 (17,9%), в 2.1 – 1 (2,2%), ці діти передчасно народжені ($p < 0,001$). ЗРП за гіпотрофічним типом була діагностована в 9 (23,1%) новонароджених підгрупи 2.2 і в 7 (15,2%) у підгрупі 2.1 ($p < 0,05$). Це можна пояснити раннім розвитком ПД в підгрупах дослідження і наявністю високо рівня екстрагенітальної патології.

Симптоми дезадаптації були виявлені в новонароджених всіх підгруп, проте достовірно частіше вони зустрічалися у пацієнток підгрупи 2.2. Спектр неврологічних розладів в неонатальному періоді у дітей в досліджуваних підгрупах був вельми широкий, найчастіше реєструвалося пошкодження гіпоксії головного мозку. Для дослідження стану ЦНС в новонароджених були застосовані нейросонографія, транскраніальна доплерографія [2].

Отже, діти після ДРТ гірше адаптовані до позаутробного життя, проте більше страждають новонароджені підгрупи 2.2. У таких дітей за рахунок вираженої недоношеності 25,6% і 4,3% ($p < 0,001$),

морфофункціональної незрілості 23,1% і 15,2% ($p < 0,05$), вищої частоти народження в групі порівняння дітей з гіпотрофією 23,1% і 15,2%, з асфіксією середнього і важкого ступеня 10,3% і 2,2% визначили вищу частоту зустрічання неврологічних порушень, ніж в підгрупі 2.1.

Неповноцінність системи гомеостазу виявлялася у вигляді гіпербілірубінемії (рівень білірубіну вище 200 ммоль/л) без розвитку гемолітичної хвороби і була відмічена в 43,6% новонароджених підгрупи 2.2 в порівнянні з 34,9% – в 2.1. Гіпербілірубінемія зберігалася до дня виписки з пологового будинку в підгрупі 2.2 у 11 (28,2%) дітей, в підгрупі 2.1 – в 8 (17,4%). Цей факт може насторожувати в плані подальшого розвитку патології гепатобіліарної системи або серйознішого пошкодження центральної нервової системи [402].

Частота ВВР не відрізняється від середніх показників щодо виявлення ВВР у новонароджених у популяції. У 1 (2,2%) дитини підгрупи 2.1 і в 3 (7,7%) підгрупи 2.2 були діагностовані ВВР; у 2 (5,1%) дітей підгрупи 2.2 вроджена плоскостопість і в 1 (2,6%) – синдром кривошиї.

Нам представилося цікавим порівняння, виявлені в II триместрі вагітності, МХА за даними УЗД з ВВР, діагностованими після народження. У підгрупі 2.1 були виявлені наступні МХА: у 4 (8%) випадках – амніотичні тяжи, в 1 (2%) – пієлоектазія, в 1 (2%) – «гольфний» м'яч. Результати виявлення МХА в підгрупі 2.2 свідчать, що амніотичні тяжи мали місце в 6 (12%); пієлоектазія – 3 (6%) і «гольфний» м'яч – в 2 (4%) відповідно.

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

або інших відділень на другий етап виходжування ($p < 0,001$).

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

Отже, аналіз стану і ранньої адаптації новонароджених від породіль після ДРТ показав, що перинатальні результати в підгрупах мають деякі відмінності, які залежать від вираженості вихідних патологічних змін, від варіанту подолання безпліддя, від компенсації екстрагенітальної патології і, звичайно ж, від ведення вагітності, зокрема від використання удосконаленого нами алгоритму. Перебіг I триместру вагітності в умовах порушеного гормонального гомеостазу, зміни мікроциркуляції в хоріоні і плаценті, обумовлює спектр перинатальних проблем, що характеризуються переважанням у жінок, які отримували загальноприйнятту тактику ведення вагітності у недоношених дітей в 3,9 разу частіше, ніж у жінок із використанням удосконаленого нами алгоритму, високою питомою вагою народження дітей в стані асфіксії важкого ступеня (10,3% та 2,2%), гіпоксично-ішемічним ушкодженням ЦНС (28,2% та 15,2%). Певна питома вага в клінічній характеристиці новонароджених від породіль після ДРТ мають морфофункціональну незрілість (23,1% та 15,2%), ЗРП за гіпотрофічним типом (23,1% та 14,5%). Новонароджені від матерів після ДРТ в рівній мірі схильні до внутрішньо- і постнатального інфікування, що вказує на зниження адаптаційно-присосовних реакцій організму у немовлят, народжених у результаті використання ДРТ. Цей стан може бути обумовлений несприятливими умовами антенатального розвитку плода після ДРТ, що призводить до зменшення резервів компенсації організму дитини, сприяє виснаженню функціональних ресурсів, уповільнює постнатальні адаптаційні перетворення і може призвести до розвитку патологічних станів, що впливають на подальші етапи життя дитини.

III етап досліджень

Проаналізувавши перебіг вагітності, пологів і стан ранньої адаптації новонароджених у жінок після ДРТ встановлено, що основна проблема несприятливих перинатальних результатів обумовлена формуванням ПД. Для обґрунтування патогенезу даного ускладнення гестації ми провели 3 етап дослідження, до якого увійшли 30 жінок з невдалими спробами ДРТ (3 група). Критерієм виключення для них з'явився чоловічий чинник безпліддя. На етапі прегравідарної підготовки у них визначався вихідний рівень ОР, маркер ПД TGF- α 1, паралельно був досліджений ендометрій і оцінена сила рецептивності і локальний імунітет [24]. У 4 групу увійшли також 30 жінок із невдалими спробами ДРТ, у яких був використаний загально-прийнятий алгоритм лікувально-профілактичних заходів.

Для оцінки ОР ми використовували 2 показники: інгібін-В і АМГ, які дали нам інформацію про якісний стан фолікулярного апарату в яєчниках. Концентрація інгібіну-В вимірювалася на 3-й день циклу. Нами встановлено, що в групі 3 жінок рівень інгібіну-В був значно знижений (від 10 до 35 пг/мл, при нормі 40-100 пг/мл). Поглянувши значення АМГ, як непрямого маркера оваріальної відповіді, оваріальної дисфункції і оваріального старіння, ми відмітили і його зниження (від 2,3 до 1 нг/мл при нормі 2,1-7,3 нг/мл).

Вимір АМГ проводився незалежно від дня менструального циклу. За літературними джерелами про зниження функціонального резерву яєчників можна говорити при АМГ<1,1; а при АМГ<0,8 вірогідність настання вагітності у край низька [8].

Окрім визначення яєчникового резерву нами була проведена оцінка рівня трансформуючого чинника зростання – TGF- α 1 в сироватці крові досліджуваних жінок. Включення в нашу роботу даного показника було необхідне для доказу ролі TGF- α 1, як маркера ПД і діагностичного критерію акушерських проблем при ДРТ [22].

Референсні значення для TGF- α склали 0-3,6 нг/мл за даними сучасної літератури [35]. Отримані нами результати свідчать, що набуті значення значно перевищують норму і варіюють в межах 20-90 нг/мл. Настільки високий рівень може свідчити про розвиток ПД, як в результаті репродуктивної обтяженої даних жінок, так і на тлі стимуляції яєчників.

З іншого боку, це може наводити на думку про високу вірогідність подальшого канцерогенезу у таких жінок [271].

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

З'ясувавши роль інгібіну-В, АМГ і TGF- α , як маркерів ПД, залишилася необхідність визначення вихідного стану ендометрія, його рецепторного апарату і локального імунітету.

Відомо, що порушення в рецепторному апараті можуть призвести до недостатньої сприйнятливості ендометрія до екзогенної гормональної дії, проте, немає чітких даних про рівні експресії стероїдних рецепторів, необхідних для нормальної імплантації і розвитку хоріону [24]. Для з'ясування цього, всім 30 жінкам 3 групи проводилося гістологічне і імуногістохімічне дослідження біопатів ендометрія, які отримували шляхом біопсії під контролем гістероскопії на 15-17-й день менструального циклу під внутрішньовенним знеболенням.

Для інтерпретації результатів експресії прогестеронових і естрогенових рецепторів використовувалася 8-бальна система класифікації,

узагальнювальна як кількісні характеристики, так і інтенсивність розподілу рецепторів в ендометрії. Експресія білка KI-67 оцінювалася по відсотку маркірованих клітин. Нормальна кількість HLA-DR складала до 10 в полі зору [35]. Також визначалися деякі кластери диференціації антигенів: CD20+; -CD56+ і CD 16+ [35].

У результаті ми виявили цікаву особливість: жінки розділилися на 3 профілі активності по силі експресії прогестеронових і естрогенових рецепторів в ендометрії і локального імунітету – високоекспресивний, середньоекспресивний і низькокоекспресивний.

Ми проаналізували особливості анамнезу пацієток кожного профілю.

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

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

Пацієток низькокоекспресивного профілю (підгрупа В) характеризувала висока частота цивільних шлюбів, ранній початок статевого життя, часта зміна статевих партнерів, хворобливі, нерегулярні менструації. Високий рівень запальних захворювань органів малого тазу, хронічної внутрішньоматкової інфекції. Для них було характерне частіше первинне безпліддя тривалістю від 2 до 10 років. У даному профілі експресія рецепторів була найбільш низька

(менше 4+), причому в двох випадках рецептори були відсутні зовсім.

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

Умовно розділивши всіх жінок на 3 профілі за станом ендометрія, їм була призначена відповідна терапія.

Низькоекспресивний профіль, як важчий варіант для корекції (ізо за вираженого склерозування ендометрія) вимагав двохетапної терапії. Спочатку проводилася санація і метаболічна терапія: призначення антибіотиків по чутливості + санація чоловіка; ензимотерапія; ферментотерапія та ангіопротектори. Після чого проводили гормональну корекцію естрогенами та дідрогестероном (Д).

У середньоекспресивній підгрупі спочатку використовували препарати з противірусною дією, а потім Д з 16 по 25 день менструального циклу. У підгрупі жінок з високоекспресивним профілем ми обмежилися призначенням Д з 16 по 25 день менструального циклу.

При настанні вагітності всім жінкам з найбільш ранніх термінів вагітності призначалася гормональна монотерапія. Основним препаратом з'явився таблетований прогестерон за загальноприйнятою методикою [22, 281]. При вираженому токсикозі або необхідності додатковою седативного ефекту як гормональну монотерапію ми призначали вагінальний прогестерон.

Для оцінки ефективності розробленого алгоритму прегравідарної підготовки і гормональної підтримки гестації нами був проведений аналіз перинатальних результатів у 30 жінок 3 групи. Ретельно вивчалися ретроспективні дані, проводилося зіставлення динамічних змін в клінічних, лабораторних результатів, проводилося гістологічне дослідження плацент і для статистичної обробки застосовувалися непараметричні критерії [34].

Одним з найважливіших показників ефективності з'явилося визначення частоти настання вагітностей, виділення основних ускладнень гестації, пологів і ранньої адаптації новонароджених залежно від вихідної підгрупи за станом ендометрія. Як виявилось, найсприятливішим типом для настання вагітності стали жінки з високоекспресивним профілем ендометрія (підгрупа В). Завдяки великій кількості стероїдних рецепторів вагітність в даній підгрупі настала в 9 з 10 випадків (90%). На противагу цьому, у жінок з вихідним низькоекспресивним профілем (підгрупа А) вагітність настала в 6 випадках з 10 (60%); у середньоекспресивному (підгрупа Б) в 7 з 10 (70%). У деяких жінок в процесі чекання наступної спроби ДРТ вагітність настала самостійно. З найбільш ранніх термінів гестації до всіх жінок був застосований удосконалений алгоритм гормональної підтримки. У процесі ведення даних вагітностей ми відмітили значне зниження гестаційних ускладнень, виявлених на другому етапі дослідження: невиношування зустрічалось лише в підгрупі А з низькоекспресивним профілем – 10%; загроза переривання мала місце у всіх підгрупах в межах 15-20%, частота розвитку гестозу легкого ступеня тяжкості варіювала від 25 до 30%; дистрес плода в найбільшому відсотку зустрічався в підгрупі А з низькоекспресивним профілем – 10%.

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

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

Респіраторний дистрес плода 1, 2 ступеня розвивався лише у недоношених дітей від жінок з низькоекспресивним профілем в 6,7%, що все ж було значно нижче, ніж без застосування удосконаленого алгоритму лікування – 23,3% ($p < 0,001$); ЗРП за гіпотрофічним типом відмічено лише в підгрупі А з низькоекспресивним профілем – 10%, що достовірно нижче ($p < 0,05$), ніж без застосування удосконаленого алгоритму.

Морфологічним підтвердженням зменшення частоти і вираженості ПД з'явилося дослідження плацент в порівняльному варіанті як в групі з використанням удосконаленого алгоритму, так і без нього. Так, при макроскопічній оцінці плацент у жінок, вагітність яких протікала у відсутності удосконаленого алгоритму – в 70% випадків спостерігалися кальцифікати, у 60% осередкових ущільнень

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

Отже, удалося довести, що найбільш діагностично значимими у формуванні ПД (з коефіцієнтом кореляції 0,82 і 0,84) є показники резервного запасу яєчників (АМГ нижче 2,0 нг/мл, інгібін-В нижче 40 пг/мл) і підвищені значення маркера ПД TGF- α 1 в межах 20-90 нг/мл. Провідним патогенетичним механізмом розвитку ПД при вагітності після ДРТ з'явилося виявлення 3 профілів активності ендометрія:

високоекспресивного, середньоекспресивного і низькоекспресивного. На підставі вищезазначеного був розроблений алгоритм гормональної підтримки вагітності, що настала після ДРТ.

Необхідне проведення повного комплексного клініко-лабораторного обстеження до і під час гестації, поетапне ведення вагітності, що настала після ДРТ, своєчасна госпіталізація в цілодобовий стаціонар або стаціонар денного перебування. Обґрунтована прекоцепційна підготовка і гормональна монотерапія ранніх термінів гестації дозволила в 2 рази знизити частоту невиношування вагітності, поліпшити якість здоров'я новонароджених, за рахунок зменшення вираженості симптомів дезадаптації. Значить, можна не лише попередити розвиток акушерських ускладнень, але і, отже, знизити материнську смертність і захворюваність, а також поліпшити перинатальні показники у жінок, що скористалися ДРТ.

ВИСНОВКИ

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

1. Дані сучасної літератури свідчать, що частота допоміжних репродуктивних технологій постійно зростає, при цьому рівень перинатальної патології залишається достатньо високим, що свідчить про недостатню ефективність загальноприйнятих прогностичних та лікувально-профілактичних заходів, а також про необхідність їх удосконалення.

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

- значна частота фонові генітальної патології запального та дизгормонального генезу (комбінована патологія ендометрія);
- високий рівень супутньої соматичної захворюваності, особливо ендокринного генезу – тироїдна дисфункція;
- невдалі спроби (>3) допоміжних репродуктивних технологій;
- застосування інтрацитоплазматичної ін'єкції сперматозоїда;
- нераціональне використання полігормональної терапії у I триместрі вагітності (гіперестрогенія і гіперпрогестеронемія);
- наявність субкомпенсованої гіперкоагуляції у I триместрі вагітності (підвищення згортаючого потенціалу на фоні укорочення показників, що характеризують внутрішню та зовнішню коагуляційні ланки гемостазу);

- наявність синдрому гіперстимуляції яєчників;
- ретрохоріальні гематоми у I триместрі вагітності.

3. Встановлено, що особливостями плацентарної дисфункції у жінок після допоміжних репродуктивних технологій є ранній початок (21-22 тижні вагітності); висока частота поєднання плацентарної дисфункції та затримки розвитку плода (>50%); у II триместрі підвищений рівень (>30%) передчасного дозрівання плаценти на фоні порушень маточно-плацентарного кровотоку; у III триместрі додатково має місце маловоддя та порушення плацентарного-плодового кровотоку; інтраплацентарне шунтування крові (варикоз судинної мережі хоріальної пластинки плацентарного диска); «поєднані» аномалії розвитку посліду (>50%) супроводжувалися обмеженням його морфо-функціональної лабільності і відсутністю адекватних компенсаторно-приспосувальних реакцій, що клінічно виражалось в декомпенсації.

4. При плацентарній дисфункції після допоміжних репродуктивних технологій мала місце патогенетична єдність клінічного перебігу вагітності, зміни параметрів гормонального профілю, гемостазу та ультразвукового дослідження. Основними параметрами, між якими виявлені сильні кореляційні взаємозв'язки ($r=0,8-1,0$), були об'єм хоріону, систоло-діастолічне відношення й індекс резистентності в правій матковій артерії, локальний гіпертонус і відшарування хоріону, виявлені при ультразвуковому дослідженні, рівень естрадіолу, кількість тромбоцитів і клінічні прояви загрози викидня: больовий синдром і кров'янисті виділення.

5. Клінічний перебіг вагітності при плацентарній дисфункції після допоміжних репродуктивних технологій корелював з морфо-функціональними особливостями. Відсутність анатомічних змін посліду збігалася з тривалістю вагітності до терміну доношеності, при цьому плацентарна дисфункція залишалася на рівні компенсованої.

«Ізольовані» аномалії пуповини супроводжувались «напругою» і, в подальшому, виснаженням компенсаторно-приспосувальних механізмів, що клінічно виявлялося субкомпенсованою плацентарною дисфункцією. «Поєднані» аномалії розвитку посліду супроводжувалися обмеженням його морфо-функціональної лабільності і відсутністю адекватних компенсаторно-приспосувальних реакцій, що клінічно виражалося в декомпенсації плацентарної дисфункції, яка швидко розвивається і є малокерованою.

6. Перинатальні наслідки розродження жінок із плацентарною дисфункцією після допоміжних репродуктивних технологій характеризуються високим рівнем недоношеності (25,6%); дистресом плода (22,0%); асфіксією легкого (17,9%) та середньо-важкого ступеня (10,3%); морфо-функціональною незрілістю 23,1% та постгіпоксичною енцефалопатією (28,2%). Перинатальні втрати мали місце у 25,6%.

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

8. Використання удосконаленого нами алгоритму прогностичних та лікувально-профілактичних заходів дозволили знизити частоту

репродуктивних втрат у I триместрі – на 10,0%; у II – на 4,0%; передчасних пологів – на 21,3%; прееклампсії – на 16,0%; кесарева розтину – на 20,0%; дистресу плода – 10,0%; асфіксії новонароджених – на 23,8%; морфо-функціональної незрілості – на 7,9%; а також попередити перинатальні втрати.

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

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

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

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

- при низько-експресивному профілі спочатку проводилася санація і метаболічна терапія: призначення антибіотиків по чутливості + санація чоловіка; ензимотерапія; ферментотерапія та ангіопротектори; після чого – гормональна корекція естрогенами та дідрогестероном;

- при середньо-експресивному профілі спочатку використовували препарати з противірусною дією, а потім дідрогестерон з 16-го по 25-й день менструального циклу.

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

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

Явка	Термін, тиж.	Вирішальне правило	Інтерпретація
1	6	$4,27V-3,15$	>0 – ПД і ЗРП, <0 – N Чутливість: 85% Специфічність: 94% Ефективність: 93%
2	7	$0,18SD+2,34RD+0,11SS+5,2RS-7,14$	>0 – N, <0 – ПД і ЗРП Чутливість: 82% Специфічність: 95% Ефективність: 87%
3	8	$2,87V-3,99$	>0 – N, <0 – ПД і ЗРП Чутливість: 97% Специфічність: 91% Ефективність: 93%

4	9	36,51RS-3,90SS-5,87	>0 – N, <0 – ПД і ЗРП Чутливість: 91% Специфічність: 88% Ефективність: 90%
5	10	0,07V+15,60RS-11,15	>0 – N, <0 – ПД ЗРП Чутливість: 94% Специфічність: 92% Ефективність: 91%
6	11	0,57V-5,72	>0 – N, <0 – ПД і ЗРП Чутливість: 74% Специфічність: 90% Ефективність: 83%
7	12	0,08V+SD-0,04SS+2,83	>0 – N, <0 – ПД і ЗРП Чутливість: 90% Специфічність: 87% Ефективність: 90%
8	13	0,21V+3,10RD-5,59	>0 – N, <0 – ПД і ЗРП Чутливість: 51% Специфічність: 90% Ефективність: 75%
9	14	0,36AP-11,04	> 0 – N, < 0 – ПД і З РП Чутливість: 85% Специфічність: 90% Ефективність: 88%
10	15	0,03V-1,38S S +20,94RS -9,51	> 0 – N, < 0 – ПД і З РП Чутливість: 90% Специфічність: 92% Ефективність: 90%
11	16	1,35FG-0,02V-5,75	> 0 – ПД і З РП, < 0 – N Чутливість: 91% Специфічність: 92% Ефективність: 95%
12	17	1,90RD+55,52RS -3,85S D-4,73S S -9,28	> 0 – N, < 0 – ПД і З РП Чутливість: 92% Специфічність: 88% Ефективність: 91%

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

- моногормональна терапія;
- призначення антикоагулянтів (під контролем показників системного гемостазу);
- комплексна оцінка стану плода в II-III триместрах вагітності за допомогою ультразвукового дослідження з доплерометрією;

- за показаннями метаболічна терапія (амінокислоти);
- створення критеріїв вибору оптимального методу і терміну розродження, залежно від стану плода;
- використання родинно-орієнтованих технологій.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Авраменко НВ, Барковский ДЕ. Аспекти репродуктивного здоров'я населення України. Запороз. мед. журн. 2010;(3):71-3.
2. Бабкіна Т.М., Волік Н.К. Ехографічні та доплерометричні методи досліджень в акушерстві та перинатології. Здоров'я жінчини. 2018;(2):74-9.
3. Баранова ВВ. Особливості психоемоційного стану жінок, які мають репродуктивні втрати в анамнезі, в умовах теперішньої вагітності. Перинатология и педиатрия. 2017;(1):70-3.
4. Баринов СВ, Рогова ЕВ, Кадцына ТВ, Шамина ИВ. Прогнозирование плацентарной недостаточности при многоплодной беременности на основании определения фактора роста плаценты. Акушерство и гинекология. 2015;(7):43-7.
5. Башмакова НВ, Лисовская ТВ, редакторы. Междисциплинарные вопросы применения вспомогательных репродуктивных технологий в лечении бесплодия: рабочая тетрадь. Екатеринбург: НИИ ОММ; 2016. 107 с.
6. Башмакова НВ, Трапезникова ЮМ, Чистякова ГН. К обоснованию профилактики плацентарной недостаточности при беременности, наступившей в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий. Урал. мед. журн. 2008;(12):49-54.
7. Бекетова ГВ, Алексеенко НВ, Ган РЗ, Дика ОМ, Ханієва ЛМ. Проблема безпліддя та способи її вирішення. особливості стану здоров'я дітей, яких народжено в результаті застосування допоміжних репродуктивних технологій. Акт. питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2011;(2):145-8.
8. Берестовий ОО. Медико-соціальні особливості подружніх пар з безпліддям. Сімейна медицина. 2019;(5-6):149-52.

9. Бойчук ОГ, Макаручук ОМ. Проблема безплідності в Україні: роль допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) та перебіг вагітності у жінок з тривало лікованим непліддям. Архів клін. медицини. 2010;(1):4-8.
10. Буранова ФБ. Актуальные аспекты этиологии, патогенеза, диагностики и лечения плацентарной недостаточности у беременных после экстракорпорального оплодотворения. Акушерство и гинекология. 2011;(6):9-16.
11. Буранова ФБ, Рогачевский ОВ. Показатели системы гемостаза на фоне плазмафереза у беременных с плацентарной недостаточностью после экстракорпорального оплодотворения. Вестн. Рос. ун-та дружбы народов. Сер. Медицина. 2010;(2):58-64.
12. Буранова ФБ, Федорова ТА, Ершова ЛИ. Особенности макро- и микро-реологических свойств крови у беременных с плацентарной недостаточностью после экстракорпорального оплодотворения. Акушерство и гинекология. 2012;(1):88-93.
13. Вацик ММ. Імунологічні аспекти невиношування вагітності, що настала внаслідок екстракорпорального запліднення. Гал. лікар. вісн. 2007;14(4):24-6.
14. Вдовиченко ЮП, Рубан ЯА. Особенности формирования и функционального состояния фетоплацентарного комплекса после вспомогательных репродуктивных технологий. Здоровье женщины.- 2013;(1):120-2.
15. Вершинина КС, Причинин ДА, Ямщикова ТВ. Сравнительная характеристика состояния плаценты после экстракорпорального оплодотворения при одноплодной и многоплодной беременностей. Modern Science. 2020;(11):245-9.
16. Вигівська ЛМ, Гончаренко ВМ, Бенюк ВО, Майданник ІВ, Олешко ВФ. Стан матково-плацентарної гемодинаміки у вагітних у

езультаті використання допоміжних репродуктивних технологій Акт. проблеми клініч. та профілакт. медицини. 2020;4(1):56-63.

17. Газазян МГ, Пономарева НА, Иванова ОЮ. Гемодинамические взаимоотношения в системе мать-плацента-плод при физиологическом и осложненном течении беременности. Курск: Изд-во Курск. гос. мед. ун-та; 2015. 102 с.

18. Галієнко ЛІ. Медико-демографічні перспективи для України в контексті нової Європейської політики здоров'я-2020. Східноєвроп. журн. громад. здоров'я. 2013;(1):291-3.

19. Доброхотва ЮЭ, Джохадзе ЛС, Кузнецов ПА, Козлов ПВ. Плацентарная недостаточность: современный взгляд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 59 с.

20. Дубова ЕА, Буранова ФБ, Федорова ТА, Щеголев АН, Сухих ГТ. Морфологическая характеристика терминальных ворсин при плацентарной недостаточности. Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2013;155(4):505-10.

21. Дудник СВ. Тенденції динаміки деяких демографічних показників за 2014-2016 рр. Україна. Здоров'я нації. 2017;(3):101-5.

22. Жабченко ІА, Сюдмак ОР. Особливості перебігу вагітності та пологів у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій на тлі ожиріння (За даними ретроспективного аналізу). Здоровье женщины. 2018;(6):122-6.

23. Иакашвили СН, Самчук ПМ. Ультразвуковая и лабораторная диагностика плацентарной недостаточности у беременных после экстракорпорального оплодотворения в зависимости от формы бесплодия. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2017;17(6):44-8.

24. Задорожна Т.Д. Морфологічні та імуногістохімічні методи дослідження в акушерстві та перинатології. Здоровье женщины. 2014;(4):38-41.

25. Камінський ВВ, Бойчук ОГ, Коломійченко ТВ, Єщенко ОІ, Килихевич СМ. Морфологічні та імуногістохімічні особливості плацент жінок після допоміжних репродуктивних технологій із функціональними порушеннями печінки. Репродуктив. ендокринологія. 2016;(3):24-7.

26. Кешишян ЕС, Царегородцев АД, Зиборова МИ. Состояние здоровья и развитие детей, рожденных после экстракорпорального оплодотворения. Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2014;(5):15-25.

27. Корсак ВС, редактор. Руководство по вспомогательным репродуктивным технологиям для врачей и эмбриологов. М.: Спец. изд-во мед. кн.; 2015. 233 с.

28. Коцабин НВ, Макачук ОВ. Анамнестичні фактори, які формують репродуктивне здоров'я жінок із неодноразовими невдалими спробами запліднення *in vitro*. Здоровье женщины. 2016;(8):140-3.

29. Литвин НВ. Імунологічні взаємодії організму у жінок із безплідністю, включених у програму IVF. Здоровье женщины. 2017;(6):136-9.

30. Макаренко МВ, Говсєєв ДО, Мартинова ЛІ, Берестовий ВО, Ворона РМ. Допоміжні репродуктивні технології та внутрішньоматкова патологія як фактори ризику передлежання плаценти. Здоровье женщины. 2016;(10):140-2.

31. Макаров ОВ, Волкова ЕВ, Лысюк ЕЮ, Копылова ЮВ. Фетоплацентарный ангиогенез у беременных с плацентарной недостаточностью. Акушерство. Гинекология. Репродукция. 2013;7(3):13-9.

32. Мансимова ВО. Современное состояние проблемы здоровья детей, рожденных в результате вспомогательных репродуктивных технологий. Педиатр. фармакология. 2011;(2):27-31.

33. Мельник ОВ. Особливості гормональної функції фетоплацентарного комплексу при багатоплідній вагітності після застосування

допоміжних репродуктивних технологій. Здоровье женщины. 2017;(10):133-6.

34. Мінцер ОП. Статистичні методи дослідження при виконанні наукових робіт. Практична медицина. 2018; (8):112-8.

35. Назаренко ГИ. Лабораторные методы исследований. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 369 с.

36. Паращук ЮС, Каліновська ОІ, Грищенко МГ, Паращук ВЮ. Безплідність у шлюбі: навч. посіб. Харків: ХНМУ; 2014. 115 с.

37. Пицхелаури ЕГ, Стрижаков АН, Тимохина ЕВ, Игнатко ИВ, Белоусова ВС. Проблемы имплантации и риски осложнений беременности после вспомогательных репродуктивных технологий. Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. 2017;16(2):34-9.

38. Рубан ЯА. Оптимізація пренатальної діагностики вроджених вад розвитку у жінок після допоміжних репродуктивних технологій. В: Тези матеріалів наук.-практ. семінару із міжнар. участю Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги; 2017 Верес 14; Київ. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2017;28(Ч 2). с. 157.

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

40. Рубан ЯА. Багатоплідна вагітність та допоміжних репродуктивних технологій: дискусійні питання. В: Тези матеріалів наук.-практ. семінару із міжнар. участю Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги; 2016 Жовт 20; Київ. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2016;27(Ч 2). с. 260.

41. Рубан ЯА. Влияние вспомогательных репродуктивных технологий на развитие перинатальной патологии при одно- и многоплодной

беременности. В: Зб. наук. праць Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики. Київ-Луганськ; 2014;27. с. 67-72.

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

43. Рубан ЯА. Возможности прогнозирования плацентарной дисфункции у женщин после вспомогательных репродуктивных технологий. В: Тези матеріалів наук.-практ. семінару із міжнар. участю Здоров'я матері, плода та новонародженого в Україні; 2014 Берез 20; Львів. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2014;23(Кн 6 Ч 1). с. 350.

44. Рубан ЯА. Вплив допоміжних репродуктивних технологій на клінічний перебіг вагітності: клініко-лабораторні аспекти. В: Тез. матеріалов науч.-практ. симп. с междунар. участием Актуальные вопросы здоровья матери, плода и новорожденного; 2013 Май 16-17; Винница. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2013;22(Кн 5 Ч 1). с. 419.

45. Рубан ЯА. Вплив різних методів лікування безпліддя на розвиток передчасних пологів. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2014;23(Кн 6 Ч 2). с. 286-90.

46. Рубан ЯА. Головні причини затримки розвитку плода після допоміжних репродуктивних технологій. В: Тези матеріалів наук.-практ. семінару в форматі телемосту Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги. 2018 Берез 20; Київ-Тернопіль-Хмельницький. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2018;31(Ч 1). с. 207.

47. Рубан ЯА. Дискусійні питання стану фетоплацентарного комплексу після допоміжних репродуктивних технологій. В: Збірник науко-

вих праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2013; 22(Кн 5 Ч 1). с. 100-4.

48. Рубан ЯА. Дискуссионные вопросы перинатальных исходов вспомогательных репродуктивных технологий. В: Тези матеріалів наук.-практ. семінару із міжнар. участю Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги; 2016 Квіт 20; Київ. Збірник наук. праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2016;27(Ч 1). с. 228-9.

49. Рубан ЯА. Ефективність оціночної шкали діагностики тяжких форм плацентарної дисфункції після допоміжних репродуктивних технологій. В: Тези матеріалів наук.-практ. семінару в форматі телемосту Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги; 2018 Черв 7; Київ-Дніпро-Запоріжжя-Кривий Ріг. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2018;31(Ч 2). с. 174.

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

51. Рубан ЯА. Можливості прогнозування плацентарної дисфункції після допоміжних репродуктивних технологій. Сімейна медицина. 2014;(5):112-3.

52. Рубан ЯА. Особливості патогенеза затримки розвитку плода після допоміжних репродуктивних технологій. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2018;31(Ч 1). с. 70-7.

53. Рубан ЯА. Особливості перебігу неонатального періоду і ранньої адаптації новонароджених від породіль після допоміжних репродуктивних технологій. Здоров'є жінчини. 2014;(2):159-61.

54. Рубан ЯА. Особливості тактики допоміжних репродуктивних технологій у жінок різного віку з генітальною патологією. В: Збірник

наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2015;24(Кн 6 Ч 1). с. 209-14.

55. Рубан ЯА. Особливості тактики допоміжних репродуктивних технологій у жінок різного віку з генітальною патологією. В: Тези матеріалів наук.-практ. семінару із міжнар. участю Здоров'я матері, плода та новонародженого в Україні; 2015 Трав 14; Київ. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2015;24(Кн 6 Ч 1). с. 243-4.

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

57. Рубан ЯА. Перинатальні наслідки індукованої вагітності. В: Тези матеріалів наук.-практ. семінару із міжнародною участю Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги; 2017 ; Київ. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2017;28(Ч 3). с. 197.

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

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

60. Рубан ЯА. Перинатальные исходы одно- и многоплодной беременности после вспомогательных репродуктивных технологий. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2015;24(Кн 6 Ч 3). с. 95-9.

61. Рубан ЯА. Порівняльні аспекти акушерської патології після допоміжних репродуктивних технологій. В: Збірник наукових праць

співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2013;22(Кн 5 Ч 2). с. 102-5.

62. Рубан ЯА. Порівняльні аспекти наслідків вагітності після допоміжних репродуктивних технологій. В: Тези матеріалів наук.-практ. семінару із міжнар. участю Здоров'я матері, плода та новонародженого в Україні; 2015 Жовт 21; Київ. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2015;24(Кн 6 Ч 3). с. 293.

63. Рубан ЯА. Профілактика перинатальної патології після допоміжних репродуктивних технологій. В: Тези матеріалів наук.-практ. семінару із міжнар. участю Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги; 2017 Трав 25; Київ. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2017;28(Ч 1). с. 230-1.

64. Рубан ЯА. Роль ехографії в пренатальній діагностиці вроджених вад розвитку у жінок після допоміжних репродуктивних технологій. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2017;28(Ч 2). с. 33-40.

65. Рубан ЯА. Сравнительные аспекты клинического течения 1 триместра беременности у женщин после вспомогательных репродуктивных технологий. Здоровье женщины. 2013;(2):100-3.

66. Рубан ЯА. Сучасні прогностичні критерії плацентарної дисфункції після допоміжних репродуктивних технологій. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2014;23(Кн 6 Ч 1). с. 307-12.

67. Рубан ЯА. Тактика лікування безпліддя та розвиток передчасних пологів. В: Тези матеріалів наук.-практ. семінару із міжнар. участю Здоров'я матері, плода та новонародженого в Україні; 2014 Листоп 12; Київ. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2014;23(Кн 6 Ч 2). с. 313.

68. Рубан ЯА. Тактика ранньої діагностики тяжких форм плацентарної дисфункції після допоміжних репродуктивних технологій.

В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2018;31(Ч 2). с. 46-53.

69. Рубан ЯА. Чинники ризику і причини формування плацентарної дисфункції після допоміжних репродуктивних технологій. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ. 2012;21(Кн 5 Ч 2). с. 110-5.

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

71. Рудакова ЕБ, Федорова ЕА, Сергеева ИВ. Возможности улучшения результативности ЭКО и ПЭ у пациенток старшего репродуктивного возраста. Лечащий врач. 2017;(12):11-6.

72. Савельева ГМ, Касьянова ГВ, Дронова МА, Карачунская ЕМ. Вспомогательные репродуктивные технологии: перинатальные исходы и состояния детей. Проблемы репродукции. 2014;(6):35-9.

73. Садовой АП. Роль доплерометрических методик в диагностике плацентарной недостаточности в ранние сроки беременности у женщин после вспомогательных репродуктивных технологий. Репродуктивное здоровье женщины. 2018;(1):77-9.

74. Самойлова АВ. Вспомогательные репродуктивные технологии как методы преодоления бесплодия: учеб.-метод. пособ. Чебоксары: Изд-во Чувашского ун-та; 2016. 27 с.

75. Серова ОФ, Зароченцева НВ, Марченко СЮ. Новые аспекты генеза ранних репродуктивных потерь. Журн. акушерства и гинекологии. 2011;(4):11-6.

76. Серова ОФ, Титченко ЛИ, Капустина МВ, Чечнева МА. Ранняя диагностика первичной плацентарной недостаточности у беременных после ЭКО. Доктор.Ру. 2007;(6):22-4.

77. Соснина АК. Морфофункциональные особенности плацент при беременности, наступившей после применения вспомогательных репродуктивных технологий [автореферат диссертации] СПб.: Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова; 2017. 24 с.

78. Тихоненко ИВ. Прогнозирование риска развития плацентарной недостаточности. *Здравоохранение*. 2013;(11):16-23.

79. Фомина МП. 3D-доплерометрия плацентарного кровотока в прогнозировании синдрома задержки роста плода. *Журн. акушерства и жен. Болезней*. 2013;62(2):160-5.

80. Шунько ЕЕ, Сиренко ОИ, Старенькая СЯ. Особенности постнатальной адаптации преждевременно рожденных детей с гестационным возрастом 34 (0/7) - 36 (6/7) недель в условиях высокого перинатального риска. *Современная педиатрия*. 2018;1(89):103-9.

81. Aboulmakarim S, Benbella A, Hardizi H, Bezad R. Retrospective assessment of an assisted reproductive technology method. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2018 Jan 1;76(1):11-21. doi: 10.1684/abc.2017.1299.

82. Abramowicz JS. Ultrasound in assisted reproductive technologies and the first trimester: is there a risk? *Clin Obstet Gynecol*. 2017 Mar;60(1):121-32. doi: 10.1097/GRF.0000000000000256.

83. Adachi T, Endo M, Ohashi K. Regret over the delay in childbearing decision negatively associates with life satisfaction among Japanese women and men seeking fertility treatment: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2020 Jun 8;20(1):886. doi: 10.1186/s12889-020-09025-5.

84. Adanacioğlu F, Tokat ZG, Büyükfıdan D, Özgül HM, Urunsak FI, Çayan S, et al. Higher efficiency of frozen embryo transfer in male infertility cases in in vitro fertilization. *Turk J Urol*. 2019 Dec;45(Supp. 1):S7-12. doi: 10.5152/tud.2019.99422.

85. Agarwal A, Majzoub A. Role of antioxidants in assisted reproductive techniques. *World J Mens Health*. 2017 Aug;35(2):77-93. doi: 10.5534/wjmh.2017.35.2.77.

86. Agarwal A, Said TM, Bedaiwy MA, Banerjee J, Alvarez JG. Oxidative stress in an assisted reproductive techniques setting. *Fertil Steril*. 2006 Sep;86(3):503-12. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.02.088.
87. Agrawal S, Cerdeira AS, Redman C, Vatish M. Meta-analysis and systematic review to assess the role of soluble FMS-like tyrosine kinase-1 and Placenta Growth Factor Ratio in prediction of preeclampsia: The SaPPPhirE Study. *Hypertension*. 2018 Feb;71(2):306-16. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10182.
88. Ahelik A, Mändar R, Korrovits P, Karits P, Talving E, Rosenstein K, et al. Systemic oxidative stress could predict assisted reproductive technique outcome. *J Assist Reprod Genet*. 2015 May;32(5):699-704. doi: 10.1007/s10815-015-0466-6.
89. Alasmari NM, Son WY, Dahan MH. The effect on pregnancy and multiples of transferring 1-3 embryos in women at least 40 years old. *J Assist Reprod Genet*. 2016 Sep;33(9):1195-202. doi: 10.1007/s10815-016-0749-6.
90. Ali LE, Salih MM, Elhassan EM, Mohmmmed AA, Adam I. Placental growth factor, vascular endothelial growth factor, and hypoxia-inducible factor-1 α in the placentas of women with pre-eclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019 Aug;32(16):2628-32. doi: 10.1080/14767058.2018.1443066.
91. Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. Ischemic placental disease: maternal versus fetal clinical presentations by gestational age. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010 Aug;23(8):887-93. doi: 10.3109/14767050903334885.
92. Ananth CV, Vintzileos AM. Ischemic placental disease: epidemiology and risk factors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011 Nov;159(1):77-82. doi: 10.1016/j.ejogrb.2011.07.025.
93. Aoki S, Hashimoto K, Ogawa K, Horikawa R, Sago H. Developmental outcomes of Japanese children born through Assisted

Reproductive Technology (ART) in toddlerhood. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018 May;44(5):929-35. doi: 10.1111/jog.13613.

94. Aouache R, Biquard L, Vaiman D, Miralles F. Oxidative stress in preeclampsia and placental diseases. *Int J Mol Sci.* 2018 May 17;19(5):1496. doi: 10.3390/ijms19051496.

95. Artini PG, Obino ME, Vergine F, Sergiampietri C, Papini F, Cela V. Assisted reproductive technique in women of advanced fertility age. *Minerva Ginecol.* 2018 Dec;70(6):738-49. doi: 10.23736/S0026-4784.18.04247-8.

96. Askoxylaki M, Siristatidis C, Chrelias C, Vogiatzi P, Creatsa M, Salamalekis G, et al. Reactive oxygen species in the follicular fluid of subfertile women undergoing In Vitro Fertilization: a short narrative review. *J Endocrinol Invest.* 2013 Dec;36(11):1117-20. doi: 10.3275/9097.

97. Ataulakhanov FI, Koltsova EM, Balandina AN, Serebriyskiy II, Vuimo TA, Panteleev MA. Classic and global hemostasis testing in pregnancy and during pregnancy complications. *Semin Thromb Hemost.* 2016 Oct;42(7):696-716. doi: 10.1055/s-0036-1592303.

98. Aydogan Mathyk B, Quaas AM. Obesity and IVF: weighing in on the evidence. *J Assist Reprod Genet.* 2021 Feb;38(2):343-5. doi: 10.1007/s10815-021-02068-6.

99. Aznar J, Martínez Peris M. Gestational surrogacy: current view. *Linacre Q.* 2019 Feb;86(1):56-67. doi: 10.1177/0024363919830840.

100. Balandina AN, Koltsova EM, Teterina TA, Yakovenko AG, Simonenko EU, Poletaev AV, et al. An enhanced clot growth rate before in vitro fertilization decreases the probability of pregnancy. *PLoS One.* 2019 May 23;14(5):e0216724. doi: 10.1371/journal.pone.0216724.

101. Ballesta-Castillejos A, Gomez-Salgado J, Rodriguez-Almagro J, Ortiz-Esquinas I, Hernández-Martínez A. Obstetric and perinatal complications associated with assisted reproductive treatment in Spain. *J*

Assist Reprod Genet. 2019 Dec;36(12):2435-45. doi: 10.1007/s10815-019-01631-6.

102. Bekmukhambetov Y, Mamyrbayev A, Dzharkenov T, Kravtsova N, Utesheva Z, Tusupkaliev A, et al. Metabolic and immunologic aspects of fetoplacental insufficiency. *Am J Reprod Immunol*. 2016 Oct;76(4):299-306. doi: 10.1111/aji.12544.

103. Bénard J, Calvo J, Comtet M, Benoit A, Sifer C, Grynberg M. Fertility preservation in women of the childbearing age: Indications and strategies. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2016 May;45(5):424-44. doi: 10.1016/j.jgyn.2016.02.005.

104. Bergh C, Wennerholm UB. Obstetric outcome and long-term follow up of children conceived through assisted reproduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012 Dec;26(6):841-52. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2012.05.001.

105. Berntsen S, Söderström-Anttila V, Wennerholm UB, Laivuori H, Loft A, Oldereid NB, et al. The health of children conceived by ART: 'the chicken or the egg?'. *Hum Reprod Update*. 2019 Mar 1;25(2):137-58. doi: 10.1093/humupd/dmz001.

106. Bertoncelli Tanaka M, Agarwal A, Esteves SC. Paternal age and assisted reproductive technology: problem solver or trouble maker? *Panminerva Med*. 2019 Jun;61(2):138-151. doi: 10.23736/S0031-0808.18.03512-7.

107. Bi WJ, Cui L, Xiao YJ, Song G, Wang X, Sun L, et al. Assessing cardiovascular remodelling in fetuses and infants conceived by assisted reproductive technologies: a prospective observational cohort study protocol. *BMJ Open*. 2019 Oct 28;9(10):e031452. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031452.

108. Bills VL, Hamdollah-Zadeh M, Soothill PW, Harper SJ, Bates DO. The role of VEGF-A165b in trophoblast survival. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014 Aug 15;14:278. doi: 10.1186/1471-2393-14-278.

109. Bills VL, Varet J, Millar A, Harper SJ, Soothill PW, Bates DO. Failure to up-regulate VEGF165b in maternal plasma is a first trimester predictive marker for pre-eclampsia. *Clin Sci (Lond)*. 2009 Feb;116(3):265-72. doi: 10.1042/CS20080270.
110. Black C, Da Silva Costa F. Biomarker immunoassays in the diagnosis of preeclampsia: calculating the sFlt1/PlGF ratio using the Cobas®e 411 analyser. *Methods Mol Biol*. 2018;1710:9-26. doi: 10.1007/978-1-4939-7498-6_2.
111. Bloise E, Feuer SK, Rinaudo PF. Comparative intrauterine development and placental function of ART concepti: implications for human reproductive medicine and animal breeding. *Hum Reprod Update*. 2014 Nov-Dec;20(6):822-39. doi: 10.1093/humupd/dmu032.
112. Bloise E, Lin W, Liu X, Simbulan R, Kolahi KS, Petraglia F, et al. Impaired placental nutrient transport in mice generated by in vitro fertilization. *Endocrinology*. 2012 Jul;153(7):3457-67. doi: 10.1210/en.2011-1921.
113. Bonnie S. Reproductive policy and the social construction of motherhood. *Politics Life Sci*. 2016 Fall;35(2):18-29. doi: 10.1017/pls.2016.15.
114. Bosdou JK, Anagnostis P, Goulis DG, Lainas GT, Tarlatzis BC, Grimbizis GF, et al. Risk of gestational diabetes mellitus in women achieving singleton pregnancy spontaneously or after ART: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2020 Jun 18;26(4):514-44. doi: 10.1093/humupd/dmaa011.
115. Bracewell-Milnes T, Saso S, Nikolaou D, Norman-Taylor J, Johnson M, Thum MY. Investigating the effect of an abnormal cervico-vaginal and endometrial microbiome on assisted reproductive technologies: A systematic review. *Am J Reprod Immunol*. 2018 Nov;80(5):e13037. doi: 10.1111/aji.13037.

116. Brown SH, Eather SR, Freeman DJ, Meyer BJ, Mitchell TW. A lipidomic analysis of placenta in preeclampsia: evidence for lipid storage. *PLoS One*. 2016 Sep 29;11(9):e0163972. doi: 10.1371/journal.pone.0163972.
117. Bu Z, Xiong Y, Wang K, Sun Y. Risk factors for ectopic pregnancy in assisted reproductive technology: a 6-year, single-center study. *Fertil Steril*. 2016 Jul;106(1):90-4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.02.035.
118. Buckett WM, Chian RC, Holzer H, Dean N, Usher R, Tan SL. Obstetric outcomes and congenital abnormalities after in vitro maturation, in vitro fertilization, and intracytoplasmic sperm injection. *Obstet Gynecol*. 2007 Oct;110(4):885-91. doi: 10.1097/01.AOG.0000284627.38540.80.
119. Bunting L, Tsibulsky I, Boivin J. Fertility knowledge and beliefs about fertility treatment: findings from the International Fertility Decision-making Study. *Hum Reprod*. 2013 Feb;28(2):385-97. doi: 10.1093/humrep/des402.
120. Burton GJ, Fowden AL, Thornburg KL. Placental origins of chronic disease. *Physiol Rev*. 2016 Oct;96(4):1509-65. doi: 10.1152/physrev.00029.2015. **71**
121. Burton GJ, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Feb;218(2S):S745-61. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.577.
122. Butts SF, Ratcliffe S, Dokras A, Seifer DB. Diagnosis and treatment of diminished ovarian reserve in assisted reproductive technology cycles of women up to age 40 years: the role of insurance mandates. *Fertil Steril*. 2013 Feb;99(2):382-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.09.026.
123. Calhaz-Jorge C, De Geyter C, Kupka MS, De Mouzon J, Erb K, Mocanu E, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2012: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod*. 2016 Aug;31(8):1638-52. doi: 10.1093/humrep/dew151.

124. Caniggia I, Winter J, Lye SJ, Post M. Oxygen and placental development during the first trimester: implications for the pathophysiology of pre-eclampsia. *Placenta*. 2000 Mar-Apr;21 Suppl A:S25-30. doi: 10.1053/plac.1999.0522.

125. Carosso A, Revelli A, Gennarelli G, Canosa S, Cosma S, Borella F, et al. Controlled ovarian stimulation and progesterone supplementation affect vaginal and endometrial microbiota in IVF cycles: a pilot study. *J Assist Reprod Genet*. 2020 Sep;37(9):2315-26. doi: 10.1007/s10815-020-01878-4.

126. Carusi DA. The placenta accreta spectrum: epidemiology and risk factors. *Clin Obstet Gynecol*. 2018 Dec;61(4):733-42. doi: 10.1097/GRF.0000000000000391.

127. Cavoretto P, Candiani M, Giorgione V, Inversetti A, Abu-Saba MM, Tiberio F, et al. Risk of spontaneous preterm birth in singleton pregnancies conceived after IVF/ICSI treatment: meta-analysis of cohort studies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018 Jan;51(1):43-53. doi: 10.1002/uog.18930.

128. Cavoretto PI, Giorgione V, Sotiriadis A, Viganò P, Papaleo E, Galdini A, et al. IVF/ICSI treatment and the risk of iatrogenic preterm birth in singleton pregnancies: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020 Jun 4:1-10. doi: 10.1080/14767058.2020.1771690.

129. Chambers GM, Hoang VP, Sullivan EA, Chapman MG, Ishihara O, Zegers-Hochschild F, et al. The impact of consumer affordability on access to assisted reproductive technologies and embryo transfer practices: an international analysis. *Fertil Steril*. 2014 Jan;101(1):191-198. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.09.005.

130. Chambers GM, Wand H, Macaldowie A, Chapman MG, Farquhar CM, et al. Population trends and live birth rates associated with common

ART treatment strategies. *Hum Reprod.* 2016 Nov;31(11):2632-41. doi: 10.1093/humrep/dew232.

131. Chen L, Yang T, Zheng Z, Yu H, Wang H, Qin J. Birth prevalence of congenital malformations in singleton pregnancies resulting from in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2018 May;297(5):1115-30. doi: 10.1007/s00404-018-4712-x.

132. Chen M, Heilbronn LK. The health outcomes of human offspring conceived by assisted reproductive technologies (ART). *J Dev Orig Health Dis.* 2017 Aug;8(4):388-402. doi: 10.1017/S2040174417000228.

133. Chen S, Sun FZ, Huang X, Wang X, Tang N, Zhu B, et al. Assisted reproduction causes placental maldevelopment and dysfunction linked to reduced fetal weight in mice. *Sci Rep.* 2015 Jun 18;5:10596. doi: 10.1038/srep10596.

134. Chen S, Wang J, Wang M, Lu J, Cai Y, Li B. In vitro fertilization alters phospholipid profiles in mouse placenta. *J Assist Reprod Genet.* 2019 Mar;36(3):557-67. doi: 10.1007/s10815-018-1387-y.

135. Chen X, Mo ML, Huang CY, Diao LH, Li GG, Li YY, et al. Association of serum autoantibodies with pregnancy outcome of patients undergoing first IVF/ICSI treatment: A prospective cohort study. *J Reprod Immunol.* 2017 Aug;122:14-20. doi: 10.1016/j.jri.2017.08.002.

136. Chen XK, Wen SW, Bottomley J, Smith GN, Leader A, Walker MC. In vitro fertilization is associated with an increased risk for preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2009 Feb;28(1):1-12. doi: 10.1080/10641950802001859.

137. Chistyakova G, Gazieva I, Remizova I, Ustyantseva L, Lyapunov V, Bychkova S. Risk factors vary early preterm birth and perinatal complications after assisted reproductive technology. *Gynecol Endocrinol.* 2016 Oct;32(sup2):56-61. doi: 10.1080/09513590.2016.1232543.

138. Chughtai AA, Wang AY, Hilder L, Li Z, Lui K, Farquhar C, et al. Gestational age-specific perinatal mortality rates for assisted reproductive technology (ART) and other births. *Hum Reprod.* 2018 Feb 1;33(2):320-7. doi: 10.1093/humrep/dex340.
139. Churchill SJ, Wang ET, Akhlaghpour M, Goldstein EH, Eschevarria D, et al. Mode of conception does not appear to affect placental volume in the first trimester. *Fertil Steril.* 2017 Jun;107(6):1341-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.04.010.
140. Collier AC, Miyagi SJ, Yamauchi Y, Ward MA. Assisted reproduction technologies impair placental steroid metabolism. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2009 Aug;116(1-2):21-8. doi: 10.1016/j.jsbmb.2009.04.005.
141. Conway DA, Liem J, Patel S, Fan KJ, Williams J, Pisarska MD. The effect of infertility and assisted reproduction on first-trimester placental and fetal development. *Fertil Steril.* 2011 Apr;95(5):1801-4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.12.010.
142. Cooke A, Mills TA, Lavender T. Advanced maternal age: delayed childbearing is rarely a conscious choice a qualitative study of women's views and experiences. *Int J Nurs Stud.* 2012 Jan;49(1):30-9. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2011.07.013.
143. Coticchio G. IVM in need of clear definitions. *Hum Reprod.* 2016 Jul;31(7):1387-9. doi: 10.1093/humrep/dew110.
144. Coughlan C. What to do when good-quality embryos repeatedly fail to implant. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018 Nov;53:48-59. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.07.004.
145. Courbiere B, Lacan A, Grynberg M, Grelat A, Rio V, Arbo E, et al. Psychosocial and professional burden of Medically Assisted Reproduction (MAR): Results from a French survey. *PLoS One.* 2020 Sep 24;15(9):e0238945. doi: 10.1371/journal.pone.0238945.

146. Cromi A, Marconi N, Casarin J, Cominotti S, Pinelli C, Riccardi M, et al. Maternal intra- and postpartum near-miss following assisted reproductive technology: a retrospective study. *BJOG*. 2018 Nov;125(12):1569-78. doi: 10.1111/1471-0528.15308.
147. Cui C, Yang S, Zhang J, Wang G, Huang S, Li A, et al. Trimester-specific coagulation and anticoagulation reference intervals for healthy pregnancy. *Thromb Res*. 2017 Aug;156:82-6. doi: 10.1016/j.thromres.2017.05.021.
148. Cutting R. Single embryo transfer for all. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018 Nov;53:30-7. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.07.001.
149. Dain L, Auslander R, Dirnfeld M. The effect of paternal age on assisted reproduction outcome. *Fertil Steril*. 2011 Jan;95(1):1-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.08.029.
150. Dar S, Lazer T, Swanson S, Silverman J, Wasser C, Moskovtsev SI, et al. Assisted reproduction involving gestational surrogacy: an analysis of the medical, psychosocial and legal issues: experience from a large surrogacy program. *Hum Reprod*. 2015 Feb;30(2):345-52. doi: 10.1093/humrep/deu333.
151. Davies MJ, Rumbold AR, Moore VM. Assisted reproductive technologies: a hierarchy of risks for conception, pregnancy outcomes and treatment decisions. *J Dev Orig Health Dis*. 2017 Aug;8(4):443-7. doi: 10.1017/S2040174417000526.
152. De Sutter P, Veldeman L, Kok P, Szymczak N, Van der Elst J, Dhont M. Comparison of outcome of pregnancy after intra-uterine insemination (IUI) and IVF. *Hum Reprod*. 2005 Jun;20(6):1642-6. doi: 10.1093/humrep/deh807.
153. De Waal E, Vrooman LA, Fischer E, Ord T, Mainigi MA, Coutifaris C, et al. The cumulative effect of assisted reproduction procedures on placental development and epigenetic perturbations in a mouse model.

Hum Mol Genet. 2015 Dec 15;24(24):6975-85. doi: 10.1093/hmg/ddv400.

154. Declercq E, Luke B, Belanoff C, Cabral H, Diop H, Gopal D, et al. Perinatal outcomes associated with assisted reproductive technology: the Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technologies (MOSART). *Fertil Steril*. 2015 Apr;103(4):888-95. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.119.

155. Deroux A, Dumestre-Perard C, Dunand-Faure C, Bouillet L, Hoffmann P. Female infertility and serum auto-antibodies: a systematic review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017 Aug;53(1):78-86. doi: 10.1007/s12016-016-8586-z.

156. Devyatova EA, Tsaturova KA, Vartanyan EV. Predicting of successful implantation at IVF cycles. *Gynecol Endocrinol*. 2016 Oct;32(sup2):27-9. doi: 10.1080/09513590.2016.1232803.

157. Di Nisio M, Ponzano A, Tiboni GM, Guglielmi MD, Rutjes AWS, Porreca E. Effects of multiple inherited and acquired thrombophilia on outcomes of in-vitro fertilization. *Thromb Res*. 2018 Jul;167:26-31. doi: 10.1016/j.thromres.2018.05.006.

158. Di Rosa A, Albani E, Morengi E, Iommiello VM, Levi Setti PE. A new method to assess oxidative stress in ART cycles. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(3):210-2. doi: 10.3109/09513590.2015.1110134.

159. Dolmans MM, Manavella DD. Recent advances in fertility preservation. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019 Feb;45(2):266-79. doi: 10.1111/jog.13818.

160. Dyer S, Chambers GM, De Mouzon J, Nygren KG, Zegers-Hochschild F, Mansour R, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: Assisted Reproductive Technology 2008, 2009 and 2010. *Hum Reprod*. 2016 Jul;31(7):1588-609. doi: 10.1093/humrep/dew082.

161. Eichelberger KY. The association between assisted reproduction

technology (ART) and abnormal placentation. *BJOG*. 2019 Jan;126(2):219. doi: 10.1111/1471-0528.15262.

162. Elias FTS, Weber-Adrian D, Pudwell J, Carter J, Walker M, Gaudet L, et al. Neonatal outcomes in singleton pregnancies conceived by fresh or frozen embryo transfer compared to spontaneous conceptions: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2020 Jul;302(1):31-45. doi: 10.1007/s00404-020-05593-4.

163. English V. The future of the human fertilisation and embryology authority. *Reprod Biomed Online*. 2013 Apr;26(4):305-6. doi: 10.1016/j.rbmo.2013.01.002.

164. Ernst LM. Maternal vascular malperfusion of the placental bed. *APMIS*. 2018 Jul;126(7):551-60. doi: 10.1111/apm.12833.

165. ESHRE Capri Workshop Group. Failures (with some successes) of assisted reproduction and gamete donation programs. *Hum Reprod Update*. 2013 Jul-Aug;19(4):354-65. doi: 10.1093/humupd/dmt007.

166. Etebary S, Yari N, Golestan Jahromi M, Khalili MA. Are ART outcomes more successful in younger women? A retrospective study. *J Obstet Gynaecol*. 2015;35(5):481-4. doi: 10.3109/01443615.2014.968104.

167. Ezzati M, Djahanbakhch O, Arian S, Carr BR. Tubal transport of gametes and embryos: a review of physiology and pathophysiology. *J Assist Reprod Genet*. 2014 Oct;31(10):1337-47. doi: 10.1007/s10815-014-0309-x.

168. Faddy MJ, Gosden MD, Gosden RG. A demographic projection of the contribution of assisted reproductive technologies to world population growth. *Reprod Biomed Online*. 2018 Apr;36(4):455-8. doi: 10.1016/j.rbmo.2018.01.006.

169. Farhi A, Reichman B, Boyko V, Hourvitz A, Ron-El R, Lerner-Geva L. Maternal and neonatal health outcomes following assisted reproduction. *Reprod Biomed Online*. 2013 May;26(5):454-61. doi: 10.1016/j.rbmo.2013.01.014.

170. Farquhar C, Marjoribanks J. Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Aug 17;8(8):CD010537. doi: 10.1002/14651858.CD010537.pub5.

171. Feinberg EC. Advances in cryopreservation: we are not frozen in time. *Fertil Steril*. 2017 Nov;108(5):763. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.08.028.

172. Fox C, Morin S, Jeong JW, Scott RT Jr, Lessey BA. Local and systemic factors and implantation: what is the evidence? *Fertil Steril*. 2016 Apr;105(4):873-84. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.02.018.

173. Franasiak JM, Scott RT. Reproductive tract microbiome in assisted reproductive technologies. *Fertil Steril*. 2015 Dec;104(6):1364-71. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.10.012.

174. Fredi M, Andreoli L, Aggogeri E, Bettiga E, Lazzaroni MG, Le Guern V, et al. Risk factors for adverse maternal and fetal outcomes in women with confirmed apl positivity: results from a multicenter study of 283 pregnancies. *Front Immunol*. 2018 May 7;9:864. doi: 10.3389/fimmu.2018.00864.

175. Gaccioli F, Aye ILMH, Sovio U, Charnock-Jones DS, Smith GCS. Screening for fetal growth restriction using fetal biometry combined with maternal biomarkers. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Feb;218(2S):S725-37. doi: 10.1016/j.ajog.2017.12.002.

176. Gasparri ML, Nirgianakis K, Taghavi K, Papadia A, Mueller MD. Placenta previa and placental abruption after assisted reproductive technology in patients with endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2018 Jul;298(1):27-34. doi: 10.1007/s00404-018-4765-x.

177. Gennarelli G, Carosso A, Canosa S, Filippini C, Cesarano S, Scarafia C, et al. ICSI versus conventional IVF in women aged 40 years or more and unexplained infertility: A retrospective evaluation of 685 cycles

with propensity score model. *J Clin Med*. 2019 Oct 16;8(10):1694. doi: 10.3390/jcm8101694.

178. Gerardi MC, Fernandes MA, Tincani A, Andreoli L. Obstetric anti-phospholipid syndrome: state of the art. *Curr Rheumatol Rep*. 2018 Aug 13;20(10):59. doi: 10.1007/s11926-018-0772-y.

179. Gerkowicz SA, Crawford SB, Hipp HS, Boulet SL, Kissin DM, Kawwass JF. Assisted reproductive technology with donor sperm: national trends and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Apr;218(4):421. doi: 10.1016/j.ajog.2017.12.224.

180. Ghoshal R. Assisted reproductive technologies: Conundrums and challenges. *Indian J Med Ethics*. 2018 Apr-Jun;3(2):95-8. doi: 10.20529/IJME.2018.030.

181. Giorgione V, Parazzini F, Fesslova V, Cipriani S, Candiani M, Inversetti A, et al. Congenital heart defects in IVF/ICSI pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018 Jan;51(1):33-42. doi: 10.1002/uog.18932.

182. Gleicher N, Kushnir VA, Barad DH. Worldwide decline of IVF birth rates and its probable causes. *Hum Reprod Open*. 2019 Aug 8;2019(3):hoz017. doi: 10.1093/hropen/hoz017.

183. Goldsmith S, McIntyre S, Badawi N, Hansen M. Cerebral palsy after assisted reproductive technology: a cohort study. *Dev Med Child Neurol*. 2018 Jan;60(1):73-80. doi: 10.1111/dmcn.13577.

184. Green KA, Zolton JR, Schermerhorn SM, Lewis TD, Healy MW, Terry N, et al. Progesterone luteal support after ovulation induction and intrauterine insemination: an updated systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2017 Apr;107(4):924-33. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.011.

185. Griesinger G. Is progress in clinical reproductive medicine happening fast enough? *Ups J Med Sci*. 2020 May;125(2):65-7. doi: 10.1080/03009734.2020.1734991.

186. Gupta P, Nayan N, Sharma M. Perinatal outcomes among children born by assisted reproductive techniques-a hospital-based case control study. *Med J Armed Forces India*. 2012 Apr;68(2):132-5. doi: 10.1016/S0377-1237(12)60019-7.
187. Gupta R, Sardana P, Arora P, Banker J, Shah S, Banker M. Maternal and neonatal complications in twin deliveries as compared to singleton deliveries following in vitro fertilization. *J Hum Reprod Sci*. 2020 Jan-Mar;13(1):56-64. doi: 10.4103/jhrs.JHRS_105_19.
188. Gyselaers W. Preeclampsia is a syndrome with a cascade of pathophysiologic events. *J Clin Med*. 2020 Jul 15;9(7):2245. doi: 10.3390/jcm9072245.
189. Haahr T, Humaidan P, Elbaek HO, Alsbjerg B, Laursen RJ, Rygaard K, et al. Vaginal microbiota and in vitro fertilization outcomes: development of a simple diagnostic tool to predict patients at risk of a poor reproductive outcome. *J Infect Dis*. 2019 May 5;219(11):1809-17. doi: 10.1093/infdis/jiy744.
190. Haahr T, Zacho J, Bräuner M, Shathmigha K, Skov Jensen J, Humaidan P. Reproductive outcome of patients undergoing in vitro fertilisation treatment and diagnosed with bacterial vaginosis or abnormal vaginal microbiota: a systematic PRISMA review and meta-analysis. *BJOG*. 2019 Jan;126(2):200-7. doi: 10.1111/1471-0528.15178.
191. Haavaldsen C, Tanbo T, Eskild A. Placental weight in singleton pregnancies with and without assisted reproductive technology: a population study of 536,567 pregnancies. *Hum Reprod*. 2012 Feb;27(2):576-82. doi: 10.1093/humrep/der428.
192. Hadi M. Historical development of the global political agenda around sexual and reproductive health and rights: A literature review. *Sex Reprod Healthc*. 2017 Jun;12:64-9. doi: 10.1016/j.srhc.2017.03.005.

193. Halliday J, Wilson C, Hammarberg K, Doyle LW, Bruinsma F, McLachlan R, et al. Comparing indicators of health and development of singleton young adults conceived with and without assisted reproductive technology. *Fertil Steril*. 2014 Apr;101(4):1055-63. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.01.006.

194. Hansen KR, Eisenberg E, Baker V, Hill MJ, Chen S, Talken S, et al. Midluteal progesterone: A marker of treatment outcomes in couples with unexplained infertility. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Jul 1;103(7):2743-51. doi: 10.1210/jc.2018-00642.

195. Hansen M, Kurinczuk JJ, Milne E, De Klerk N, Bower C. Assisted reproductive technology and birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013 Jul-Aug;19(4):330-53. doi: 10.1093/humupd/dmt006.

196. Harbottle S, Hughes C, Cutting R, Roberts S, Brison D. Elective Single Embryo Transfer: an update to UK Best Practice Guidelines. *Hum Fertil (Camb)*. 2015 Sep;18(3):165-83. doi: 10.3109/14647273.2015.1083144.

197. Hart R, Norman RJ. The longer-term health outcomes for children born as a result of IVF treatment: Part I--General health outcomes. *Hum Reprod Update*. 2013 May-Jun;19(3):232-43. doi: 10.1093/humupd/dms062.

198. Hashimoto K, Ogawa K, Horikawa R, Ikeda N, Kato K, Kamide A, et al. Gross motor function and general development of babies born after assisted reproductive technology. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016 Mar;42(3):266-72. doi: 10.1111/jog.12898.

199. Hata T, Tanaka H, Noguchi J, Hata K. Three-dimensional ultrasound evaluation of the placenta. *Placenta*. 2011 Feb;32(2):105-15. doi: 10.1016/j.placenta.2010.11.001.

200. Healy DL, Breheny S, Halliday J, Jaques A, Rushford D, Garrett C, et al. Prevalence and risk factors for obstetric haemorrhage in 6730

singleton births after assisted reproductive technology in Victoria Australia. *Hum Reprod.* 2010 Jan;25(1):265-74. doi: 10.1093/humrep/dep376.

201. Henningsen AA, Wennerholm UB, Gissler M, Romundstad LB, Nygren KG, Tiitinen A, et al. Risk of stillbirth and infant deaths after assisted reproductive technology: a Nordic study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod.* 2014 May;29(5):1090-6. doi: 10.1093/humrep/deu031.

202. Henningsen AK, Pinborg A. Birth and perinatal outcomes and complications for babies conceived following ART. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2014 Aug;19(4):234-8. doi: 10.1016/j.siny.2014.04.001.

203. Hilbert SM, Gunderson S. Complications of Assisted Reproductive Technology. *Emerg Med Clin North Am.* 2019 May;37(2):239-49. doi: 10.1016/j.emc.2019.01.005.

204. Hong YH, Kim SJ, Moon KY, Kim SK, Jee BC, Lee WD, et al. Impact of presence of antiphospholipid antibodies on in vitro fertilization outcome. *Obstet Gynecol Sci.* 2018 May;61(3):359-66. doi: 10.5468/ogs.2018.61.3.359.

205. Hu L, Du J, Lv H, Zhao J, Chen M, Wang Y, 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.

206. Huang JY, Rosenwaks Z. Assisted reproductive techniques. *Methods Mol Biol.* 2014;1154:171-231. doi: 10.1007/978-1-4939-0659-8_8.

207. Hurley EG, DeFranco EA. Influence of paternal age on perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2017 Nov;217(5):566.e1-566.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2017.07.034.

208. Hvidtjørn D, Grove J, Schendel D, Schieve LA, Sværke C, Ernst E, et al. Risk of autism spectrum disorders in children born after assisted conception: a population-based follow-up study. *J Epidemiol Community Health.* 2011 Jun;65(6):497-502. doi: 10.1136/jech.2009.093823.

209. Hvidtjørn D, Schieve L, Schendel D, Jacobsson B, Svaerke C, Thorsen P. Cerebral palsy, autism spectrum disorders, and developmental delay in children born after assisted conception: a systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009 Jan;163(1):72-83. doi: 10.1001/archpediatrics.2008.507.

210. Hwang SS, Dukhovny D, Gopal D, Cabral H, Missmer S, Diop H, et al. Health of infants after art-treated, subfertile, and fertile deliveries. *Pediatrics*. 2018 Aug;142(2):e20174069. doi: 10.1542/peds.2017-4069.

211. Inhorn MC, Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Hum Reprod Update*. 2015 Jul-Aug;21(4):411-26. doi: 10.1093/humupd/dmv016.

212. Jauniaux E, Ben-Ami I, Maymon R. Do assisted-reproduction pregnancies require additional antenatal care? *Reprod Biomed Online*. 2013 Feb;26(2):107-19. doi: 10.1016/j.rbmo.2012.11.008.

213. Jenabi E, Khazaei S. The association of between assisted reproduction technology and malpresentation/induction of labor: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018 Oct;31(20):2782-7. doi: 10.1080/14767058.2017.1355905.

214. John R, Hemberger M. A placenta for life. *Reprod Biomed Online*. 2012 Jul;25(1):5-11. doi: 10.1016/j.rbmo.2012.03.018.

215. Johnson KM, Hacker MR, Resetkova N, O'Brien B, Modest AM. Risk of ischemic placental disease in fresh and frozen embryo transfer cycles. *Fertil Steril*. 2019 Apr;111(4):714-21. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.11.043.

216. Joy J, Gannon C, McClure N, Cooke I. Is assisted reproduction associated with abnormal placentation? *Pediatr Dev Pathol*. 2012 Jul-Aug;15(4):306-14. doi: 10.2350/11-11-1115-OA.1.

217. Källén B. The risk of neurodisability and other long-term outcomes for infants born following ART. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2014 Aug;19(4):239-44. doi: 10.1016/j.siny.2014.04.002.

218. Källén B, Finnström O, Lindam A, Nilsson E, Nygren KG, Otterblad Olausson P. Trends in delivery and neonatal outcome after in vitro fertilization in Sweden: data for 25 years. *Hum Reprod.* 2010 Apr;25(4):1026-34. doi: 10.1093/humrep/deq003.
219. Källén B, Finnström O, Nygren KG, Otterblad Olausson P, Wennerholm UB. In vitro fertilisation in Sweden: obstetric characteristics, maternal morbidity and mortality. *BJOG.* 2005 Nov;112(11):1529-35. doi: 10.1111/j.1471-0528.2005.00745.x.
220. Kamath MS, Mascarenhas M, Kirubakaran R, Bhattacharya S. Number of embryos for transfer following in vitro fertilisation or intracytoplasmic sperm injection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Aug 21;8:CD003416. doi: 10.1002/14651858.CD003416.pub5.
221. Kanem N. The battle for sexual and reproductive health and rights for all. *Sex Reprod Health Matters.* 2019 Dec;27(1):1676545. doi: 10.1080/26410397.2019.1676545.
222. Kawwass JF, Badell ML. Maternal and fetal risk associated with assisted reproductive technology. *Obstet Gynecol.* 2018 Sep;132(3):763-72. doi: 10.1097/AOG.0000000000002786.
223. Kawwass JF, Crawford S, Hipp HS, Boulet SL, Kissin DM, Jamieson DJ. Embryo donation: national trends and outcomes, 2000 through 2013. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Dec;215(6):747.e1-747.e5. doi: 10.1016/j.ajog.2016.06.050.
224. Kenigsberg S, Bentov Y. Does contemporary ART lead to pre-eclampsia? A cohort study and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet.* 2021 Mar;38(3):651-9. doi: 10.1007/s10815-021-02061-z.
225. Kimberly L, Case A, Cheung AP, Sierra S, AlAsiri S, Carranza-Mamane B, et al. Advanced reproductive age and fertility: no. 269, November 2011. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012 Apr;117(1):95-102. doi: 10.1016/j.ijgo.2011.11.002.

226. Kissin DM, Jamieson DJ, Barfield WD. Monitoring health outcomes of assisted reproductive technology. *N Engl J Med*. 2014 Jul 3;371(1):91-3. doi: 10.1056/NEJMc1404371.
227. Klatsky PC, Delaney SS, Caughey AB, Tran ND, Schattman GL, Rosenwaks Z. The role of embryonic origin in preeclampsia: a comparison of autologous in vitro fertilization and ovum donor pregnancies. *Obstet Gynecol*. 2010 Dec;116(6):1387-92. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181fb8e59.
228. Klonos E, Katopodis P, Karteris E, Papanikolaou E, Tarlatzis B, Pados G. Endometrial changes in estrogen and progesterone receptor expression during implantation in an oocyte donation program. *Exp Ther Med*. 2020 Dec;20(6):178. doi: 10.3892/etm.2020.9308.
229. Knudtson JF, Failor CM, Gelfond JA, Goros MW, Chang TA, Schenken RS, et al. Assisted hatching and live births in first-cycle frozen embryo transfers. *Fertil Steril*. 2017 Oct;108(4):628-34. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.07.011.
230. Kocourkova J, Burcin B, Kucera T. Demographic relevancy of increased use of assisted reproduction in European countries. *Reprod Health*. 2014 May 26;11:37. doi: 10.1186/1742-4755-11-37.
231. Koedooder R, Singer M, Schoenmakers S, Savelkoul PHM, Morré SA, De Jonge JD, et al. The vaginal microbiome as a predictor for outcome of in vitro fertilization with or without intracytoplasmic sperm injection: a prospective study. *Hum Reprod*. 2019 Jun 4;34(6):1042-54. doi: 10.1093/humrep/dez065.
232. Koedooder R, Singer M, Schoenmakers S, Savelkoul PHM, Morré SA, De Jonge JD, et al. The ReceptIVFity cohort study protocol to validate the urogenital microbiome as predictor for IVF or IVF/ICSI outcome. *Reprod Health*. 2018 Dec 7;15(1):202. doi: 10.1186/s12978-018-0653-x.
233. Kohlhepp LM, Hollerich G, Vo L, Hofmann-Kiefer K, Rehm M, Louwen F, et al. Physiological changes during pregnancy. *Anaesthesist*. 2018 May;67(5):383-96. doi: 10.1007/s00101-018-0437-2.

234. Kol S, Tannus S, Lightman A, Itskovitz J. Assisted reproductive technology in the presence of chronic viral disease. *Harefuah*. 2014 Mar-Apr;153(3-4):155-8, 240, 239.

235. Korst LM, Gregory KD, Nicholas LA, Saeb S, Reynen DJ, Troyan JL, et al. A scoping review of severe maternal morbidity: describing risk factors and methodological approaches to inform population-based surveillance. *Matern Health Neonatol Perinatol*. 2021 Jan 6;7(1):3. doi: 10.1186/s40748-020-00123-1.

236. Kristensen SG, Pors SE, Andersen CY. Diving into the oocyte pool. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2017 Jun;29(3):112-8. doi: 10.1097/GCO.0000000000000359.

237. Kroener L, Wang E, Pisarska M. Predisposing factors to abnormal first trimester placentation and the impact on fetal outcomes. *Semin Reprod Med* [Internet]. 2015 [cited 2017 Jul 18];34:027–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26696276>.

238. Kulkarni AD, Jamieson DJ, Jones HW, Kissin DM, Gallo MF, Macaluso M, et al. Fertility treatments and multiple births in the United States. *N Engl J Med*. 2013 Dec 5;369(23):2218-25. doi: 10.1056/NEJMoa1301467.

239. Kupka MS, D'Hooghe T, Ferraretti AP, De Mouzon J, Erb K, Castilla JA, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2011: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod*. 2016 Feb;31(2):233-48. doi: 10.1093/humrep/dev319.

240. Kushnir VA, Barad DH, Albertini DF, Darmon SK, Gleicher N. Systematic review of worldwide trends in assisted reproductive technology 2004-2013. *Reprod Biol Endocrinol*. 2017 Jan 10;15(1):6. doi: 10.1186/s12958-016-0225-2.

241. Kwik M, Maxwell E. Pathophysiology, treatment and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2016 Aug;28(4):236-41. doi: 10.1097/GCO.0000000000000284.

242. La Rovere M, Franzago M, Stuppia L. Epigenetics and neurological disorders in ART. *Int J Mol Sci*. 2019 Aug 26;20(17):4169. doi: 10.3390/ijms20174169.

243. Lager S, Powell TL. Regulation of nutrient transport across the placenta. *J Pregnancy*. 2012;2012:179827. doi: 10.1155/2012/179827.

244. Lecarpentier É, Vieillefosse S, Haddad B, Fournier T, Leguy MC, Guibourdenche J, et al. Placental growth factor (PlGF) and sFlt-1 during pregnancy: physiology, assay and interest in preeclampsia. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2016 Jun 1;74(3):259-67. doi: 10.1684/abc.2016.1158.

245. Lédée N, Petitbarat M, Prat-Ellenberg L, Dray G, Cassuto GN, Chevrier L, et al. Endometrial immune profiling: A method to design personalized care in assisted reproductive medicine. *Front Immunol*. 2020 Jun 4;11:1032. doi: 10.3389/fimmu.2020.01032.

246. Lei LL, Lan YL, Wang SY, Feng W, Zhai ZJ. Perinatal complications and live-birth outcomes following assisted reproductive technology: a retrospective cohort study. *Chin Med J (Engl)*. 2019 Oct 20;132(20):2408-16. doi: 10.1097/CM9.0000000000000484.

247. Lema G, Mremi A, Amsi P, Pyuza JJ, Alloyce JP, Mchome B, et al. Placental pathology and maternal factors associated with stillbirth: An institutional based case-control study in Northern Tanzania. *PLoS One*. 2020 Dec 31;15(12):e0243455. doi: 10.1371/journal.pone.0243455.

248. Leone D, Borghi L, Del Negro S, Becattini C, Chelo E, Costa M, et al. Doctor-couple communication during assisted reproductive technology visits. *Hum Reprod*. 2018 May 1;33(5):877-886. doi: 10.1093/humrep/dey069.

249. Levron Y, Dviri M, Segol I, Yerushalmi GM, Hourvitz A, Orvieto R, et al. The 'immunologic theory' of preeclampsia revisited: a lesson from donor oocyte gestations. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Oct;211(4):383. doi: 10.1016/j.ajog.2014.03.044.

250. Liu K, Case A. Advanced reproductive age and fertility. *J Obstet Gynaecol Can.* 2011 Nov;33(11):1165-75. doi: 10.1016/S1701-2163(16)35087-3.

251. Liu KE, Case A. No. 346-Advanced reproductive age and fertility. *J Obstet Gynaecol Can.* 2017 Aug;39(8):685-95. doi: 10.1016/j.jogc.2016.12.004.

252. Longtine MS, Nelson DM. Placental dysfunction and fetal programming: the importance of placental size, shape, histopathology, and molecular composition. *Semin Reprod Med.* 2011 May;29(3):187-96. doi: 10.1055/s-0031-1275515.

253. Lu YH, Wang N, Jin F. Long-term follow-up of children conceived through assisted reproductive technology. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2013 May;14(5):359-71. doi: 10.1631/jzus.B1200348.

254. Luke B, Stern JE, Kotelchuck M, Declercq ER, Hornstein MD, Gopal D, et al. Adverse pregnancy outcomes after in vitro fertilization: effect of number of embryos transferred and plurality at conception. *Fertil Steril.* 2015 Jul;104(1):79-86. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.04.006.

255. Luke B. Pregnancy and birth outcomes in couples with infertility with and without assisted reproductive technology: with an emphasis on US population-based studies. *Am J Obstet Gynecol.* 2017 Sep;217(3):270-281. doi: 10.1016/j.ajog.2017.03.012.

256. Luke S, Sappenfield WM, Kirby RS, McKane P, Bernson D, Zhang Y, et al. The impact of ART on live birth outcomes: differing experiences across three states. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2016 May;30(3):209-16. doi: 10.1111/ppe.12287.

257. Maheshwari A, Bhattacharya S, Bowler U, Brison D, Child T, Cole C, et al. Study protocol: E-freeze – freezing of embryos in assisted conception: a randomised controlled trial evaluating the clinical and cost effectiveness of a policy of freezing embryos followed by thawed frozen

embryo transfer compared with a policy of fresh embryo transfer, in women undergoing in vitro fertilisation. *Reprod Health*. 2019 Jun 13;16(1):81. doi: 10.1186/s12978-019-0737-2.

258. Mahon E, Cotter N. Assisted reproductive technology--IVF treatment in Ireland: a study of couples with successful outcomes. *Hum Fertil*. 2014 Sep;17(3):165-9. doi: 10.3109/14647273.2014.948498.

259. Maity A, Williams PL, Ryan L, Missmer SA, Coull BA, Hauser R. Analysis of in vitro fertilization data with multiple outcomes using discrete time-to-event analysis. *Stat Med*. 2014 May 10;33(10):1738-49. doi: 10.1002/sim.6050.

260. Malchau SS, Henningsen AA, Loft A, Rasmussen S, Forman J, Nyboe Andersen A, et al. The long-term prognosis for live birth in couples initiating fertility treatments. *Hum Reprod*. 2017 Jul 1;32(7):1439-49. doi: 10.1093/humrep/dex096.

261. Mani S, Ghosh J, Lan Y, Senapati S, Ord T, Sapienza C, et al. Epigenetic changes in preterm birth placenta suggest a role for ADAMTS genes in spontaneous preterm birth. *Hum Mol Genet*. 2019 Jan 1;28(1):84-95. doi: 10.1093/hmg/ddy325.

262. Marino JL, Moore VM, Willson KJ, Rumbold A, Whitrow MJ, Giles LC, et al. Perinatal outcomes by mode of assisted conception and sub-fertility in an Australian data linkage cohort. *PLoS One*. 2014 Jan 8;9(1):e80398. doi: 10.1371/journal.pone.0080398.

263. Maršál K. Preeclampsia and intrauterine growth restriction: placental disorders still not fully understood. *J Perinat Med*. 2017 Oct 26;45(7):775-7. doi: 10.1515/jpm-2017-0272.

264. Martin AS, Chang J, Zhang Y, Kawwass JF, Boulet SL, McKane P, et al. Perinatal outcomes among singletons after assisted reproductive technology with single-embryo or double-embryo transfer versus no assisted reproductive technology. *Fertil Steril*. 2017 Apr;107(4):954-60. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.024.

265. Martin AS, Monsour M, Kawwass JF, Boulet SL, Kissin DM, Jamieson DJ. Risk of preeclampsia in pregnancies after assisted reproductive technology and ovarian stimulation. *Matern Child Health J.* 2016 Oct;20(10):2050-6. doi: 10.1007/s10995-016-2067-0.
266. Martínez-Varea A, Pellicer B, Perales-Marín A, Pellicer A. Relationship between maternal immunological response during pregnancy and onset of preeclampsia. *J Immunol Res.* 2014;2014:210241. doi: 10.1155/2014/210241.
267. Mateizel I, Santos-Ribeiro S, Done E, Van Landuyt L, Van de Velde H, Tournaye H, et al. Do ARTs affect the incidence of monozygotic twinning? *Hum Reprod.* 2016 Nov;31(11):2435-41. doi: 10.1093/humrep/dew216.
268. McDonald SD, Han Z, Mulla S, Murphy KE, Beyene J, Ohlsson A. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization singletons: a systematic review and meta-analyses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009 Oct;146(2):138-48. doi: 10.1016/j.ejogrb.2009.05.035.
269. McLernon DJ, Harrild K, Bergh C, Davies MJ, De Neubourg D, Dumoulin JC, et al. Clinical effectiveness of elective single versus double embryo transfer: meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *BMJ.* 2010 Dec 21;341:c6945. doi: 10.1136/bmj.c6945.
270. Medical Advisory Secretariat. In vitro fertilization and multiple pregnancies: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2006;6(18):1-63. Epub 2006 Oct 1.
271. Melcer Y, Maymon R, Jauniaux E. Vasa previa: prenatal diagnosis and management. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2018 Dec;30(6):385-391. doi: 10.1097/GCO.0000000000000478.
272. Mercé LT, Barco MJ, Bau S, Troyano J. Are endometrial parameters by three-dimensional ultrasound and power Doppler angiography

related to in vitro fertilization/embryo transfer outcome? *Fertil Steril*. 2008 Jan;89(1):111-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.02.029.

273. Middeldorp S. Anticoagulation in pregnancy complications. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014 Dec 5;2014(1):393-9. doi: 10.1182/asheducation-2014.1.393.

274. Mills M, Rindfuss RR, McDonald P, Te Velde E. Why do people postpone parenthood? Reasons and social policy incentives. *Hum Reprod Update*. 2011 Nov-Dec;17(6):848-60. doi: 10.1093/humupd/dmr026.

275. Min JK, Hughes E, Young D. Elective single embryo transfer following in vitro fertilization. *J Obstet Gynaecol Can*. 2010 Apr;32(4):363-77. doi: 10.1016/S1701-2163(16)34482-6. PMID: 20500945.

276. Modest AM, Johnson KM, Karumanchi SA, Resetskova N, Young BC, Fox MP, et al. R. Risk of ischemic placental disease is increased following in vitro fertilization with oocyte donation: a retrospective cohort study. *J Assist Reprod Genet*. 2019 Sep;36(9):1917-26. doi: 10.1007/s10815-019-01545-3.

277. Montavon C, Hoesli I, Holzgreve W, Tsakiris DA. Thrombophilia and anticoagulation in pregnancy: indications, risks and management. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2008 Oct;21(10):685-96. doi: 10.1080/14767050802360791.

278. Monteleone PA, Petersen PG, Peregrino PF, Miorin J, Gomes AP, Fujii MG, et al. Should single embryo transfer be used in patients with any kind of infertility factor? Preliminary outcomes. *JBRA Assist Reprod*. 2019 Aug 22;23(3):200-4. doi: 10.5935/1518-0557.20190006.

279. Moran M, McAuliffe FM. Imaging and assessment of placental function. *J Clin Ultrasound*. 2011 Sep;39(7):390-8. doi: 10.1002/jcu.20846.

280. Morimoto Y. Extraordinary clinical success of a single-embryo transfer policy. What comes next? *Fertil Steril*. 2016 Feb;105(2):302-3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.10.029.

281. Nagata C, Yang L, Yamamoto-Hanada K, Mezawa H, Ayabe T, Ishizuka K, et al. Complications and adverse outcomes in pregnancy and childbirth among women who conceived by assisted reproductive technologies: a nationwide birth cohort study of Japan environment and children's study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019 Feb 20;19(1):77. doi: 10.1186/s12884-019-2213-y.

282. Nakasuji T, Saito H, Araki R, Nakaza A, Nakashima A, Kuwahara A, et al. The incidence of monozygotic twinning in assisted reproductive technology: analysis based on results from the 2010 Japanese ART national registry. *J Assist Reprod Genet*. 2014 Jul;31(7):803-7. doi: 10.1007/s10815-014-0225-0.

283. Nardelli AA, Stafinski T, Motan T, Klein K, Menon D. Assisted reproductive technologies (ARTs): evaluation of evidence to support public policy development. *Reprod Health*. 2014 Nov 7;11(1):76. doi: 10.1186/1742-4755-11-76.

284. Nassar J, Tadros T, Adda-Herzog E, Ayoubi JM, Fanchin R. Steroid hormone pretreatments in assisted reproductive technology. *Fertil Steril*. 2016 Dec;106(7):1608-14. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.09.013.

285. Nejdet S, Bergh C, Källén K, Wennerholm UB, Thurin-Kjellberg A. High risks of maternal and perinatal complications in singletons born after oocyte donation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016 Aug;95(8):879-86. doi: 10.1111/aogs.12904.

286. Niinimäki M, Suikkari AM, Mäkinen S, Söderström-Anttila V, Martikainen H. Elective single-embryo transfer in women aged 40-44 years. *Hum Reprod*. 2013 Feb;28(2):331-5. doi: 10.1093/humrep/des399.

287. Nouri K, Ott J, Stoegbauer L, Pietrowski D, Frantal S, Walch K. Obstetric and perinatal outcomes in IVF versus ICSI-conceived pregnancies at a tertiary care center--a pilot study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013 Aug 31;11:84. doi: 10.1186/1477-7827-11-84.

288. O'Brien Y, Wingfield MB. Reproductive ageing-turning back the clock? *Ir J Med Sci.* 2019 Feb;188(1):161-7. doi: 10.1007/s11845-018-1769-2.
289. O'Brien YM, Ryan M, Martyn F, Wingfield MB. A retrospective study of the effect of increasing age on success rates of assisted reproductive technology. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017 Jul;138(1):42-6. doi: 10.1002/ijgo.12156.
290. 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.
291. Ozatik O, Aydin Y, Hassa H, Ulusoy D, Ogut S, Sahin F. Relationship between oxidative stress and clinical pregnancy in assisted reproductive technology treatment cycles. *J Assist Reprod Genet.* 2013 Jun;30(6):765-72. doi: 10.1007/s10815-013-0005-2.
292. Palermo GD, O'Neill CL, Chow S, Cheung S, Parrella A, Pereira N, et al. Intracytoplasmic sperm injection: state of the art in humans. *Reproduction.* 2017 Dec;154(6):F93-110. doi: 10.1530/REP-17-0374.
293. Palomba S, Homburg R, Santagni S, La Sala GB, Orvieto R. Risk of adverse pregnancy and perinatal outcomes after high technology infertility treatment: a comprehensive systematic review. *Reprod Biol Endocrinol.* 2016 Nov 4;14(1):76. doi: 10.1186/s12958-016-0211-8.
294. Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S, Maheshwari A. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2012 Sep-Oct;18(5):485-503. doi: 10.1093/humupd/dms018.
295. Pandian Z, Marjoribanks J, Ozturk O, Serour G, Bhattacharya S. Number of embryos for transfer following in vitro fertilisation or intracytoplasmic sperm injection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jul 29;2013(7):CD003416. doi: 10.1002/14651858.CD003416.pub4.

296. Parker SE, Werler MM. Epidemiology of ischemic placental disease: a focus on preterm gestations. *Semin Perinatol*. 2014 Apr;38(3):133-8. doi: 10.1053/j.semperi.2014.03.004.

297. Petersen SH, Bergh C, Gissler M, Åsvold BO, Romundstad LB, Tiitinen A, et al. Time trends in placenta-mediated pregnancy complications after assisted reproductive technology in the Nordic countries. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Aug;223(2):226.e1-226.e19. doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.030.

298. Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB, Loft A, Aittomaki K, Söderström-Anttila V, et al. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013 Mar-Apr;19(2):87-104. doi: 10.1093/humupd/dms044.

299. Polis CB, Cox CM, Tunçalp Ö, McLain AC, Thoma ME. Estimating infertility prevalence in low-to-middle-income countries: an application of a current duration approach to Demographic and Health Survey data. *Hum Reprod*. 2017 May 1;32(5):1064-74. doi: 10.1093/humrep/dex025.

300. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019 May;145 Suppl 1(Suppl 1):1-33. doi: 10.1002/ijgo.12802. Erratum in: *Int J Gynaecol Obstet*. 2019 Sep;146(3):390-391.

301. Poulain M, De Ziegler D, Ayoubi JM. Epigenetic alterations of the first trimester placenta: insight into preoccupying concerns in assisted reproductive technology. *Fertil Steril*. 2019 Jun;111(6):1119-20. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.03.012.

302. Póvoa A, Xavier P, Matias A, Blickstein I. First trimester β -hCG and estradiol levels in singleton and twin pregnancies after assisted

reproduction. *J Perinat Med.* 2018 Oct 25;46(8):853-6. doi: 10.1515/jpm-2017-0132.

303. Provost MP, Acharya KS, Acharya CR, Yeh JS, Steward RG, Eaton JL, et al. Pregnancy outcomes decline with increasing recipient body mass index: an analysis of 22,317 fresh donor/recipient cycles from the 2008-2010 Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcome Reporting System registry. *Fertil Steril.* 2016 Feb;105(2):364-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.10.015.

304. Qin J, Liu X, Sheng X, Wang H, Gao S. Assisted reproductive technology and the risk of pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in singleton pregnancies: a meta-analysis of cohort studies. *Fertil Steril.* 2016 Jan;105(1):73-85. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.007.

305. Qin JB, Sheng XQ, Wu D, Gao SY, You YP, Yang TB, et al. Worldwide prevalence of adverse pregnancy outcomes among singleton pregnancies after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2017 Feb;295(2):285-301. doi: 10.1007/s00404-016-4250-3.

306. Quaas AM, Hansen KR. The role of steroid hormone supplementation in non-assisted reproductive technology treatments for unexplained infertility. *Fertil Steril.* 2016 Dec;106(7):1600-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.09.012.

307. Reig A, Seli E. The association between assisted reproductive technologies and low birth weight. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2019 Jun;31(3):183-7. doi: 10.1097/GCO.0000000000000535.

308. Reijnders IF, Mulders AGMGJ, Koster MPH. Placental development and function in women with a history of placenta-related complications: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018 Mar;97(3):248-57. doi: 10.1111/aogs.13259.

309. Ren K, Wei Y, Qiao R, Shi H, Gong X, Zhao Y. Changes in coagulation during twin pregnancies. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020 Jan-Dec;26:1076029620983898. doi: 10.1177/1076029620983898.
310. Rhon-Calderon EA, Vrooman LA, Riesche L, Bartolomei MS. The effects of Assisted Reproductive Technologies on genomic imprinting in the placenta. *Placenta*. 2019 Sep 1;84:37-43. doi: 10.1016/j.placenta.2019.02.013.
311. Riesche L, Bartolomei MS. Assisted reproductive technologies and the placenta: clinical, morphological, and molecular outcomes. *Semin Reprod Med*. 2018 May;36(3-04):240-8. doi: 10.1055/s-0038-1676640.
312. Rimoldi SF, Sartori C, Rexhaj E, Cerny D, Von Arx R, Soria R, et al. Vascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies: underlying mechanisms and future implications. *Swiss Med Wkly*. 2014 Jun 25;144:w13973. doi: 10.4414/smw.2014.13973.
313. Rizov M, Andreeva P, Dimova I. Molecular regulation and role of angiogenesis in reproduction. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2017 Apr;56(2):127-32. doi: 10.1016/j.tjog.2016.06.019. PMID: 28420494.
314. Roberts JM. Pathophysiology of ischemic placental disease. *Semin Perinatol*. 2014 Apr;38(3):139-45. doi: 10.1053/j.semperi.2014.03.005.
315. Romanski PA, Bortoletto P, Magaoay B, Chung A, Rosenwaks Z, Spandorfer SD. Live birth outcomes in infertile patients with class III and class IV obesity following fresh embryo transfer. *J Assist Reprod Genet*. 2021 Feb;38(2):347-55. doi: 10.1007/s10815-020-02011-1.
316. Salmanian B, Fox KA, Arian SE, Erfani H, Clark SL, Aagaard KM, et al. In vitro fertilization as an independent risk factor for placenta accreta spectrum. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Oct;223(4):568. doi: 10.1016/j.ajog.2020.04.026.
317. Salmanov AG, Savchenko SE, Chaika K, Vitiuk AD, Ruban I, Dyndar OA, et al. Postpartum mastitis in the breastfeeding women and antimicrobial resistance of responsible pathogens in ukraine: results a multicenter study. *Wiad Lek*. 2020;73(5):895-903.

318. Saravelos SH, Jayaprakasan K, Ojha K, Li TC. Assessment of the uterus with three-dimensional ultrasound in women undergoing ART. *Hum Reprod Update*. 2017 Mar 1;23(2):188-210. doi: 10.1093/humupd/dmw040.

319. Savasi VM, Mandia L, Laoreti A, Cetin I. Maternal and fetal outcomes in oocyte donation pregnancies. *Hum Reprod Update*. 2016 Sep;22(5):620-33. doi: 10.1093/humupd/dmw012.

320. Sazonova A, Källén K, Thurin-Kjellberg A, Wennerholm UB, Bergh C. Neonatal and maternal outcomes comparing women undergoing two in vitro fertilization (IVF) singleton pregnancies and women undergoing one IVF twin pregnancy. *Fertil Steril*. 2013 Mar 1;99(3):731-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.11.023.

321. Scala M, Berg J, Keszler M, Abubakar K. Premature infants conceived with assisted reproductive technology: an analysis of infant morbidity, compared with infants conceived naturally. *Am J Perinatol*. 2019 Feb;36(3):258-61. doi: 10.1055/s-0038-1667288.

322. Scheres LJJ, Bistervels IM, Middeldorp S. Everything the clinician needs to know about evidence-based anticoagulation in pregnancy. *Blood Rev*. 2019 Jan;33:82-97. doi: 10.1016/j.blre.2018.08.001.

323. Scherrer U, Rexhaj E, Allemann Y, Sartori C, Rimoldi SF. Cardiovascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies. *Eur Heart J*. 2015 Jul 1;36(25):1583-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehv145.

324. Schmidt L, Sobotka T, Bentzen JG, Nyboe Andersen A. Demographic and medical consequences of the postponement of parenthood. *Hum Reprod Update*. 2012 Jan-Feb;18(1):29-43. doi: 10.1093/humupd/dmr040.

325. Schoots MH, Gordijn SJ, Scherjon SA, van Goor H, Hillebrands JL. Oxidative stress in placental pathology. *Placenta*. 2018 Sep;69:153-61. doi: 10.1016/j.placenta.2018.03.003.

326. Sciorio R, Esteves SC. Clinical utility of freeze-all approach in ART treatment: A mini-review. *Cryobiology*. 2020 Feb 1;92:9-14. doi: 10.1016/j.cryobiol.2019.11.041.
327. Shankaran S. Outcomes from infancy to adulthood after assisted reproductive technology. *Fertil Steril*. 2014 May;101(5):1217-21. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.03.049.
328. Sharma A, Kumar P. Understanding implantation window, a crucial phenomenon. *J Hum Reprod Sci*. 2012 Jan;5(1):2-6. doi: 10.4103/0974-1208.97777.
329. Sharma RS, Saxena R, Singh R. Infertility & assisted reproduction: A historical & modern scientific perspective. *Indian J Med Res*. 2018 Dec;148(Suppl):S10-4. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_636_18.
330. Sher J, Frank JW, Doi L, De Caestecker L. Failures in reproductive health policy: overcoming the consequences and causes of inaction. *J Public Health (Oxf)*. 2019 Jun 1;41(2):e209-15. doi: 10.1093/pubmed/fdy131.
331. Sherrell H, Dunn L, Clifton V, Kumar S. Systematic review of maternal Placental Growth Factor levels in late pregnancy as a predictor of adverse intrapartum and perinatal outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018 Jun;225:26-34. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.03.059.
332. Shiqiao H, Bei X, Yini Z, Lei J. Risk factors of gestational diabetes mellitus during assisted reproductive technology procedures. *Gynecol Endocrinol*. 2020 Apr;36(4):318-21. doi: 10.1080/09513590.2019.1648418.
333. Shiva M, Mohammadi Yeganeh L, Mirzaagha E, Chehrazi M, Bagheri Lankarani N. Comparison of the outcomes between reduced and nonreduced triplet pregnancies achieved by Assisted Reproductive Technology. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2014 Oct;54(5):424-7. doi: 10.1111/ajo.12225.

334. Shreffler KM, Greil AL, McQuillan J. Responding to infertility: lessons from a growing body of research and suggested guidelines for practice. *Fam Relat.* 2017 Oct;66(4):644-58. doi: 10.1111/fare.12281.

335. Sibley CP, Brownbill P, Glazier JD, Greenwood SL. Knowledge needed about the exchange physiology of the placenta. *Placenta.* 2018 Apr;64 Suppl 1:S9-S15. doi: 10.1016/j.placenta.2018.01.006.

336. Silver RM. Examining the link between placental pathology, growth restriction, and stillbirth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018 May;49:89-102. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.03.004.

337. Simopoulou M, Sfakianoudis K, Antoniou N, Maziotis E, Rapani A, Bakas P, et al. Making IVF more effective through the evolution of prediction models: is prognosis the missing piece of the puzzle? *Syst Biol Reprod Med.* 2018 Oct;64(5):305-23. doi: 10.1080/19396368.2018.1504347.

338. Simopoulou M, Sfakianoudis K, Maziotis E, Grigoriadis S, Giannelou P, Rapani A, et al. The impact of autoantibodies on IVF treatment and outcome: A systematic review. *Int J Mol Sci.* 2019 Feb 19;20(4):892. doi: 10.3390/ijms20040892.

339. Sirota I, Zarek SM, Segars JH. Potential influence of the microbiome on infertility and assisted reproductive technology. *Semin Reprod Med.* 2014 Jan;32(1):35-42. doi: 10.1055/s-0033-1361821.

340. Sonek J, Krantz D, Carmichael J, Downing C, Jessup K, Haidar Z, et al. First-trimester screening for early and late preeclampsia using maternal characteristics, biomarkers, and estimated placental volume. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Jan;218(1):126.e1-126.e13. doi: 10.1016/j.ajog.2017.10.024.

341. Sonigo C, Grynberg M. In vitro oocyte maturation for female fertility preservation. *Gynecol Obstet Fertil.* 2014 Sep;42(9):657-60. doi: 10.1016/j.gyobfe.2014.07.009.

342. Stanhiser J, Steiner AZ. Psychosocial aspects of fertility and assisted reproductive technology. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018 Sep;45(3):563-574. doi: 10.1016/j.ogc.2018.04.006.

343. Stepan H, Hund M, Andraczek T. Combining biomarkers to predict pregnancy complications and redefine preeclampsia: the angiogenic-placental syndrome. *Hypertension*. 2020 Apr;75(4):918-926. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13763.
344. Stern JE, Liu CL, Cabral H, Harvey E, Missmer SA, Diop H, et al. Hospitalization before and after delivery in fertile, subfertile, and ART-treated women. *J Assist Reprod Genet*. 2019 Oct;36(10):1989-97. doi: 10.1007/s10815-019-01562-2.
345. Stern JE, Liu CL, Cabral HJ, Richards EG, Coddington CC, Missmer SA, et al. Factors associated with increased odds of cesarean delivery in ART pregnancies. *Fertil Steril*. 2018 Aug;110(3):429-36. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.04.032.
346. Stern JE, Luke B, Tobias M, Gopal D, Hornstein MD, Diop H. Adverse pregnancy and birth outcomes associated with underlying diagnosis with and without assisted reproductive technology treatment. *Fertil Steril*. 2015 Jun;103(6):1438-45. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.02.027.
347. Storgaard M, Loft A, Bergh C, Wennerholm UB, Söderström-Anttila V, Romundstad LB, et al. Obstetric and neonatal complications in pregnancies conceived after oocyte donation: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2017 Mar;124(4):561-72. doi: 10.1111/1471-0528.14257.
348. Sullivan-Pyke CS, Senapati S, Mainigi MA, Barnhart KT. In Vitro fertilization and adverse obstetric and perinatal outcomes. *Semin Perinatol*. 2017 Oct;41(6):345-53. doi: 10.1053/j.semperi.2017.07.001.
349. Sun LM, Lanes A, Kingdom, Cao H, Kramer M, Wen SW, et al. Intrapartum interventions for singleton pregnancies arising from assisted reproductive technologies. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014 Sep;36(9):795-802. doi: 10.1016/S1701-2163(15)30481-3.
350. Sun LM, Walker MC, Cao HL, Yang Q, Duan T, Kingdom JCP. Assisted reproductive technology and placenta-mediated adverse pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol*. 2009 Oct;114(4):818-24. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181b76bd1.

351. Sunderam S, Kissin DM, Zhang Y, Jewett A, Boulet SL, Warner L, et al. Assisted reproductive technology surveillance – United States, 2017. *MMWR Surveill Summ.* 2020 Dec 18;69(9):1-20. doi: 10.15585/mmwr.ss6909a1.
352. Sundheimer LW, Pisarska MD. Abnormal placentation associated with infertility as a marker of overall health. *Semin Reprod Med.* 2017 May;35(3):205-16. doi: 10.1055/s-0037-1603570.
353. Szamatowicz M. Assisted reproductive technology in reproductive medicine – possibilities and limitations. *Ginekol Pol.* 2016;87(12):820-3. doi: 10.5603/GP.2016.0095.
354. Takeshima K, Jwa SC, Saito H, Nakaza A, Kuwahara A, Ishihara O, et al. Impact of single embryo transfer policy on perinatal outcomes in fresh and frozen cycles-analysis of the Japanese Assisted Reproduction Technology registry between 2007 and 2012. *Fertil Steril.* 2016 Feb;105(2):337-46. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.10.002.
355. Talaulikar VS, Arulkumaran S. Maternal, perinatal and long-term outcomes after assisted reproductive techniques (ART): implications for clinical practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013 Sep;170(1):13-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.04.014.
356. Tanaka H, Tanaka K, Osato K, Kusaka H, Maegawa Y, Taniguchi H, et al. Evaluation of maternal and neonatal outcomes of assisted reproduction technology: A retrospective cohort study. *Medicina.* 2020 Jan 15;56(1):32. doi: 10.3390/medicina56010032.
357. Tarín JJ, García-Pérez MA, Cano A. Assisted reproductive technology results: why are live-birth percentages so low? *Mol Reprod Dev.* 2014 Jul;81(7):568-83. doi: 10.1002/mrd.22340.
358. Tarín JJ, Pascual E, García-Pérez MÁ, Gómez R, Cano A. Women's morbid conditions are associated with decreased odds of live birth in the first IVF/ICSI treatment: a retrospective single-center study. *J Assist Reprod Genet.* 2019 Apr;36(4):697-708. doi: 10.1007/s10815-019-01401-4.

359. Tarín JJ, Pascual E, Pérez-Hoyos S, Gómez R, García-Pérez MA, Cano A. Cumulative probabilities of live birth across multiple complete IVF/ICSI cycles: a call for attention. *J Assist Reprod Genet.* 2020 Jan;37(1):141-8. doi: 10.1007/s10815-019-01608-5.

360. Trawick E, Pecoriello J, Quinn G, Goldman KN. Guidelines informing counseling on female age-related fertility decline: a systematic review. *J Assist Reprod Genet.* 2021 Jan;38(1):41-53. doi: 10.1007/s10815-020-01967-4.

361. Turkgeldi E, Yagmur H, Seyhan A, Urman B, Ata B. Short and long term outcomes of children conceived with assisted reproductive technology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 Dec;207:129-36. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.10.010.

362. Ubaldi FM, Capalbo A, Colamaria S, Ferrero S, Maggiulli R, Vajta G, et al. Reduction of multiple pregnancies in the advanced maternal age population after implementation of an elective single embryo transfer policy coupled with enhanced embryo selection: pre- and post-intervention study. *Hum Reprod.* 2015 Sep;30(9):2097-106. doi: 10.1093/humrep/dev159.

363. Umranikar A, Parmar D, Davies S, Fountain S. Multiple births following in vitro fertilization treatment: redefining success. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013 Oct;170(2):299-304. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.06.031.

364. Upper age limit for assisted reproductive technologies: Ethics opinion. *J Hum Reprod Sci.* 2018 Apr-Jun;11(2):89-90. doi: 10.4103/jhrs.JHRS_69_18. PMID: 30158802;

365. Valenzuela-Alcaraz B, Crispi F, Manau D, Cruz-Lemini M, Borrás A, Balasch J, et al. Differential effect of mode of conception and infertility treatment on fetal growth and prematurity. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016 Dec;29(23):3879-84. doi: 10.3109/14767058.2016.1151868.

366. Van der Hoorn ML, Lashley EE, Bianchi DW, Claas FH, Schonkeren CM, Scherjon SA. Clinical and immunologic aspects of egg

donation pregnancies: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2010 Nov-Dec;16(6):704-12. doi: 10.1093/humupd/dmq017.

367. Van der Hoorn MP, Van Egmond A, Swings GMJS, Van Beelen E, Van der Keur C, Tirado-González I, et al. Differential immunoregulation in successful oocyte donation pregnancies compared with naturally conceived pregnancies. *J Reprod Immunol*. 2014 Mar;101-102:96-103. doi: 10.1016/j.jri.2013.08.002.

368. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem*. 2018 Dec;62:2-10. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012.

369. Vannuccini S, Ferrata C, Perelli F, Pinzauti S, Severi FM, Reis FM, et al. Peripartum and postpartum outcomes in uncomplicated term pregnancy following ART: a retrospective cohort study from two Italian obstetric units. *Hum Reprod Open*. 2018 Jul 24;2018(3):hoy012. doi: 10.1093/hropen/hoy012. PMID: 30895253;

370. Venables A, Wong W, Way M, Homer HA. Thyroid autoimmunity and IVF/ICSI outcomes in euthyroid women: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2020 Nov 25;18(1):120. doi: 10.1186/s12958-020-00671-3.

371. Vermey BG, Buchanan A, Chambers GM, Kolibianakis EM, Bosdou J, Chapman MG, et al. Are singleton pregnancies after assisted reproduction technology (ART) associated with a higher risk of placental anomalies compared with non-ART singleton pregnancies? A systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2019 Jan;126(2):209-18. doi: 10.1111/1471-0528.15227.

372. Villani M, Favuzzi G, Totaro P, Chinni E, Vecchione G, Vergura P, et al. Venous thromboembolism in assisted reproductive technologies: comparison between unsuccessful versus successful cycles in an Italian cohort. *J Thromb Thrombolysis*. 2018 Feb;45(2):234-9. doi: 10.1007/s11239-017-1584-z.

373. Von Versen-Höyneck F, Häckl S, Selamet Tierney ES, Conrad KP, Baker VL, Winn VD. Maternal vascular health in pregnancy and postpartum after assisted reproduction. *hypertension*. 2020 Feb;75(2):549-60. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13779.

374. Vrooman LA, Rhon-Calderon EA, Chao OY, Nguyen DK, Narapareddy L, Dahiya AK, et al. Assisted reproductive technologies induce temporally specific placental defects and the preeclampsia risk marker sFLT1 in mouse. *Development*. 2020 May 29;147(11):dev186551. doi: 10.1242/dev.186551.

375. Vrooman LA, Xin F, Bartolomei MS. Morphologic and molecular changes in the placenta: what we can learn from environmental exposures. *Fertil Steril*. 2016 Sep 15;106(4):930-40. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.08.016.

376. Vuniqi-Krasniqi M, Paçarada M, Daka Q, Dervishi Z, Bimbashi A, Dakaj K. Hypertensive disorders of in-vitro fertilization pregnancies: A study from Kosovo. *Int J Reprod Biomed*. 2018 Feb;16(2):77-82.

377. Walls ML, Hart RJ. In vitro maturation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018 Nov;53:60-72. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.06.004.

378. Wang L, Qiao J, Li R, Zhen X, Liu Z. Role of endometrial blood flow assessment with color Doppler energy in predicting pregnancy outcome of IVF-ET cycles. *Reprod Biol Endocrinol*. 2010 Oct 18;8:122. doi: 10.1186/1477-7827-8-122.

379. Watanabe N, Fujiwara T, Suzuki T, Jwa SC, Taniguchi K, Yamanobe Y, et al. Is in vitro fertilization associated with preeclampsia? A propensity score matched study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014 Feb 13;14:69. doi: 10.1186/1471-2393-14-69.

380. Watanabe S, Kondo Y, Naoe A, Yasui T, Suzuki T, Hara F, et al. Effects of assisted reproductive technologies in neonates with indications for surgery (2007-2016). *J Neonatal Perinatal Med*. 2018;11(4):379-85. doi: 10.3233/NPM-17131.

381. Wennerholm UB, Bergh C. Perinatal outcome in children born after assisted reproductive technologies. *Ups J Med Sci.* 2020 May;125(2):158-66. doi: 10.1080/03009734.2020.1726534.
382. Wessel JA, Mol F, Danhof NA, Bensdorp AJ, Tjon-Kon Fat RI, Broekmans FJM, et al. Birthweight and other perinatal outcomes of singletons conceived after assisted reproduction compared to natural conceived singletons in couples with unexplained subfertility: follow-up of two randomized clinical trials. *Hum Reprod.* 2021 Feb 18;36(3):817-25. doi: 10.1093/humrep/deaa298.
383. Williams RS, Doody KJ, Schattman GL, Adashi EY. Public reporting of assisted reproductive technology outcomes: past, present, and future. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Feb;212(2):157-62. doi: 10.1016/j.ajog.2014.05.010.
384. Wilson CL, Fisher JR, Hammarberg K, Amor DJ, Halliday JL. Looking downstream: a review of the literature on physical and psychosocial health outcomes in adolescents and young adults who were conceived by ART. *Hum Reprod.* 2011 May;26(5):1209-19. doi: 10.1093/humrep/der041.
385. Winters BR, Walsh TJ. The epidemiology of male infertility. *Urol Clin North Am.* 2014 Feb;41(1):195-204. doi: 10.1016/j.ucl.2013.08.006. Epub 2013 Sep 13.
386. Wong KM, Van Wely M, Mol F, Repping S, Mastenbroek S. Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Mar 28;3(3):CD011184. doi: 10.1002/14651858.CD011184.pub2.
387. Xue Y, Li K, Zhang S. The effect on twinning rate of transferring double vitrified-warmed embryos in women of advanced reproductive age: a retrospective study. *PeerJ.* 2020 Jan 6;8:e8308. doi: 10.7717/peerj.8308.
388. Yamasato K, Zalud I. Three dimensional power Doppler of the placenta and its clinical applications. *J Perinat Med.* 2017 Aug 28;45(6):693-700. doi: 10.1515/jpm-2016-0366.

389. Yampolsky M, Salafia CM, Shlakter O, Haas D, Eucker B, Thorp J. Centrality of the umbilical cord insertion in a human placenta influences the placental efficiency. *Placenta*. 2009 Dec;30(12):1058-64. doi: 10.1016/j.placenta.2009.10.001.

390. Yanaihara A, Hatakeyama S, Ohgi S, Motomura K, Taniguchi R, Hirano A, et al. Difference in the size of the placenta and umbilical cord between women with natural pregnancy and those with IVF pregnancy. *J Assist Reprod Genet*. 2018 Mar;35(3):431-4. doi: 10.1007/s10815-017-1084-2.

391. Yang M, Lin L, Sha C, Li T, Gao W, Chen L, et al. Which is better for mothers and babies: fresh or frozen-thawed blastocyst transfer? *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020 Sep 23;20(1):559. doi: 10.1186/s12884-020-03248-5.

392. Yang X, Li Y, Li C, Zhang W. Current overview of pregnancy complications and live-birth outcome of assisted reproductive technology in mainland China. *Fertil Steril*. 2014 Feb;101(2):385-91. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.10.017.

393. Yavas Y. Curvilinear relationship between age and assisted reproduction technique success: retrospective analyses of US National ART Surveillance System data from 2010-2014. *Reprod Biomed Online*. 2017 Dec;35(6):657-68. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.07.018.

394. Zaat T, Zagers M, Mol F, Goddijn M, Van Wely M, Mastenbroek S. Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Feb 4;2:CD011184. doi: 10.1002/14651858.CD011184.pub3.

395. Zhang Y, Zhao W, Jiang Y, Zhang R, Wang J, Li C, et al. Ultrastructural study on human placentae from women subjected to assisted reproductive technology treatments. *Biol Reprod*. 2011 Sep;85(3):635-42. doi: 10.1095/biolreprod.110.090589.

396. Zhao J, Xu B, Zhang Q, Li YP. Which one has a better obstetric and perinatal outcome in singleton pregnancy, IVF/ICSI or FET?: a

systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016 Aug 30;14(1):51. doi: 10.1186/s12958-016-0188-3.

397. Zhao J, Yan Y, Huang X, Li Y. Do the children born after assisted reproductive technology have an increased risk of birth defects? A systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020 Jan;33(2):322-33. doi: 10.1080/14767058.2018.1488168.

398. Zhong X, Liu J, Cui Q, Liang S, Lin Y, Liu H, et al. Effect of parental physiological conditions and assisted reproductive technologies on the pregnancy and birth outcomes in infertile patients. *Oncotarget*. 2017 Mar 14;8(11):18409-16. doi: 10.18632/oncotarget.12553.

399. Zhou C, Zou QY, Jiang YZ, Zheng J. Role of oxygen in fetoplacental endothelial responses: hypoxia, physiological normoxia, or hyperoxia? *Am J Physiol Cell Physiol*. 2020 May 1;318(5):C943-53. doi: 10.1152/ajpcell.00528.2019.

400. Zhu L, Zhang Y, Liu Y, Zhang R, Wu Y, Huang Y, et al. Maternal and live-birth outcomes of pregnancies following assisted reproductive technology: A Retrospective Cohort Study. *Sci Rep*. 2016 Oct 20;6:35141. doi: 10.1038/srep35141.

401. Zimon AE, Shepard DS, Prottas J, Rooney KL, Ungerleider J, Halasa-Rappel YA, et al. Embryo donation: Survey of in-vitro fertilization (IVF) patients and randomized trial of complimentary counseling. *PLoS One*. 2019 Aug 15;14(8):e0221149. doi: 10.1371/journal.pone.0221149.

402. Zore T, Wang ET. Perinatal and childhood outcomes associated with infertility. *Semin Reprod Med*. 2017 May;35(3):304-10. doi: 10.1055/s-0037-1603584.

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Рубан ЯА. Чинники ризику і причини формування плацентарної дисфункції після допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2012;21(кн. 5, ч. 2):110-5.
2. Вдовиченко ЮП, Рубан ЯА. Особенности формирования и функционального состояния фетоплацентарного комплекса после вспомогательных репродуктивных технологий. Здоровье женщины. 2013;1:120-2 *(Здобувачем особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті)*
3. Рубан ЯА. Сравнительные аспекты клинического течения первого триместра беременности у женщин после вспомогательных репродуктивных технологий. Здоровье женщины. 2013;2:100-3.
4. Рубан ЯА. Влияние вспомогательных репродуктивных технологий на акушерские исходы родоразрешения. Здоровье женщины. 2013;10:108-10.
5. Рубан ЯА. Дискусійні питання стану фетоплацентарного комплексу після допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2013;22(кн. 5, ч. 1):100-4.
6. Рубан ЯА. Порівняльні аспекти акушерської патології після у жінок допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2013;22(кн. 5, ч. 2): 101-5.
7. Рубан ЯА. Особливості перебігу неонатального періоду і ранньої адаптації новонароджених від породіль після допоміжних репродуктивних технологій. Здоровье женщины. 2014;2:159-61.

8. Рубан ЯА. Можливості прогнозування плацентарної дисфункції після допоміжних репродуктивних технологій. Сімейна медицина. 2014;5:112-3.

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

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

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

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

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

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

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

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

17. Рубан ЯА. Роль ехографії в пренатальній діагностиці вроджених вад розвитку у жінок після допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2017;28(ч. 1):33-40.

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

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

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

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

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

23. Рубан Я.А. Тактика прогнозування формування плацентарної дисфункції та затримки розвитку плода після застосування допоміжних репродуктивних технологій. Здоров'є жінчини. 2019;6:80-3.

24. Aidyn G. Salmanov, Serhii E. Savchenko, Kyrylo Chaika, Alla D. Vitiuk, Iana Ruban, Olena A. Dyndar, Dmytro Zhelezov. Pospartum mastitis in the breastfeeding women and antimicrobial resistance of responsible

pathogens in Ukraine: results a multicenter study. *Wiadomosci Lekarskie*. 2020;73(5):895-903. *(Здобувач особисто проаналізувала ефективність застосованої лікувальної методики, систематизувала отримані результати, написала основні розділи статті).*

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

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

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

28. Рубан ЯА. Особливості тактики допоміжних репродуктивних технологій у жінок різного віку з генітальною патологією. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матер. наук.-практ. семінару з міжнар. участю «Здоров'я матері, плода та новонародженого в Україні» (14 травня 2015 року, м. Київ). Київ, 2015;24(кн. 6, ч. 1):243-4.

29. Рубан ЯА. Порівняльні аспекти наслідків вагітності після допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць

співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матер. наук.-практ. семінару з міжнар. участю «Здоров'я матері, плода та новонародженого в Україні» (21 жовтня 2015 року, м. Київ). Київ, 2015;24(кн. 6, ч. 3):293.

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

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

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

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

34. Рубан Я.А. Перинатальні наслідки індукованої вагітності. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матер. наук.-практ. семінару з міжнар. участю «Міжнародні та

вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (29 листопада 2017 року, м. Київ). Київ, 2017;28(ч. 3):197.

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

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

Додаток Б

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на:

- науково-практичному симпозиумі з міжнародною участю «Актуальные вопросы здоровья матери, плода и новорожденного» (16-17.05.2013, Вінниця), тема «Вплив допоміжних репродуктивних технологій на клінічний перебіг вагітності: клініко-лабораторні аспекти» (доповідь; тези);

- науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Здоров'я матері, плода та новонародженого в Україні» (20.03.2013, Львів), тема «Возможности прогнозирования плацентарной дисфункции у женщин после вспомогательных репродуктивных технологий» (доповідь; тези);

- науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Здоров'я матері, плода та новонародженого в Україні» (12.11.2014, Київ), тема «Тактика лікування безпліддя та розвиток передчасних пологів» (доповідь; тези);

- науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Здоров'я матері, плода та новонародженого в Україні» (14.05.2015, Київ), тема «Особенности тактики вспомогательных репродуктивных технологий у женщин разного возраста с генитальной патологией» (доповідь; тези);

- науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Здоров'я матері, плода та новонародженого в Україні» (21.10.2015, Київ), тема «Порівняльні аспекти наслідків вагітності після допоміжних репродуктивних технологій» (доповідь; тези);

- науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (20.04.2016, Київ), тема «Дискуссионные вопросы перинатальных исходов вспомогательных репродуктивных технологий» (доповідь; тези);

- науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (20.10.2016,

Київ), тема «Багатоплідна вагітність та допоміжних репродуктивних технологій: дискусійні питання» (доповідь; тези);

- науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (25.05.2017, Київ), тема «Профілактика перинатальної патології після допоміжних репродуктивних технологій» (доповідь; тези);

- науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (14.09.2017, Київ), тема «Оптимізація пренатальної діагностики вроджених вад розвитку у жінок після допоміжних репродуктивних технологій» (доповідь; тези);

- науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (29.11.2017, Київ), тема «Перинатальні наслідки індукованої вагітності» (доповідь; тези);

- науково-практичному семінарі з міжнародною участю у форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (20.03.2018, Київ-Тернопіль-Хмельницький), тема «Головні причини затримки розвитку плода після допоміжних репродуктивних технологій» (доповідь; тези);

- науково-практичному семінарі з міжнародною участю у форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (07.06.2018, Київ-Дніпро-Запоріжжя-Кривий Ріг), тема «Ефективність оціночної шкали діагностики тяжких форм плацентарної дисфункції після допоміжних репродуктивних технологій.» (доповідь; тези).