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

КРОТІК ОЛЕНА ІГОРІВНА

УДК: 618.17/5-022.36:613.88:616.98-055.2-071.1

РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я ЖІНОК НА ТЛІ ІНФЕКЦІЙ, ЩО ПЕРЕДАЮТЬСЯ СТАТЕВИМ ШЛЯХОМ

Реферат дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук в галу
зі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина
(наукова спеціальність 14.01.01 «Акушерство та гінекологія»)

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук професор **Корнацька Алла Григорівна**, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства, гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», зав. відділення реабілітації репродуктивної функції жінок;

доктор медичних наук професор **Заболотнов Віталій Олександрович**, Житомирський медичний інститут, завідувач кафедри «Сестринська справа»;

доктор медичних наук, професор **Семенюк Людмила Миколаївна**, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, зав. відділу репродуктивної медицини та хірургії.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. Актуальність проблеми впливу інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), зумовлена різким зростанням цієї патології у всьому світі (Камінський В.В. та співавт., 2021; FAWCO, 2021; Starrs A.M. et al., 2018). Згідно даних сучасної літератури, у 2019 році глобальна щорічна захворюваність на чотири з восьми найпоширеніших ІПСШ (тобто хламідіоз, гонорею, трихомоніаз та сифіліс) серед людей віком 15-49 років становила 376,4 млн. випадків (Rowley J. et al., 2019). Ці чотири інфекції виліковні, на відміну від вірусних інфекцій, таких як ВІЛ, гепатит В, вірус простого герпесу (ВПГ) і вірус папіломи людини (ВПЛ), які вимагають тривалого лікування та лікування.

Репродуктивне здоров'я–це найважливіша складова загального здоров'я людини, кожної сім'ї і суспільства в цілому (Garcia M.R. et al., 2022). Сексуальне та репродуктивне здоров'я нерозривно взаємопов'язані. Наприклад, зусилля щодо запобігання та контролю хламідіозу мають важливі наслідки для майбутньої фертильності, оскільки хламідіоз є основною причиною безпліддя. Подібним чином доступ до засобів контрацепції та їх використання може вплинути на сексуальне здоров'я та задоволення (Семенюк Л.М., 2020).

Незважаючи на значні успіхи, досягнуті в усьому світі в покращенні репродуктивного здоров'я, за оцінками, 180 жінок щодня помирають від ускладнень вагітності та пологів, які виникають переважно через причини, яким можна запобігти або вилікувати, наприклад інфекції (Литвак О.О., 2019). ІПСШ становлять значну частку інфекцій, які негативно впливають на репродуктивне здоров'я. Враховуючи однозначне визнання того, що репродуктивне здоров'я (і сексуальне здоров'я) є наріжним каменем сталого розвитку, глобальні агентства, включаючи Всесвітню організацію охорони здоров'я (ВООЗ) і Фонд народонаселення ООН, залишаються рішучими у своєму заклику змінити пріоритети репродуктивного здоров'я (WHO, 2021). Кульмінацією цього стало започаткування ВООЗ та UNFPA ініціативи «Покінчити з материнською смертністю, якій можна запобігти» (EPMM) із встановленими цілями, які мають бути досягнуті до 2025 року (WHO, 2022).

У даний час актуальною проблемою залишається недостатня кількість заходів для збереження репродуктивного здоров'я чоловіків і жінок фертильного віку в чинній системі охорони здоров'я (Корнацька А.Г., 2020; WHO, 2022).

Смертність переважає над народжуваністю, скорочується за даними офіційної статистики на 25 000 чоловік в місяць, а в даний час населення України становить менше 40 млн (Вернер І.Є., 2021), а з урахуванням військової агресії Росії ці показники ще більш тривожні.

В Україні 20% шлюбів безплідні. Це дуже високий показник, оскільки рівень безпліддя в нашій країні сягає 15%, що є критичним, бо призводить до погіршення демографічних показників. За умов демографічної кризи, яка спостерігається нині в країні, високий рівень безпліддя набуває особливо несприятливого значення. Згідно з даними державних статистичних звітів, поширеність чоловічої складової у безплідному шлюбі в Україні в 4-5 разів менша за жіночу. Дуже неоднорідними і суперечливими є й показники чоловічого безпліддя в окремих регіонах країни. Дані про причини безпліддя у чоловіків, в тому числі через вплив інфекційно-запальних захво-

рювань сечостатевої системи на чоловічу фертильність, повністю відсутні. Між тим відомо, що поширеність інфекційно-запальної патології репродуктивної системи у молоді та осіб дітородного віку дуже велика (Вернер І.Є., 2021; Горпинченко І.І. та співавт., 2019; Поворознюк М.В., 2021). Виходячи з цього, профілактика і лікування порушень репродуктивного здоров'я набуває особливої соціальної цінності та надзвичайної актуальності.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є науково-дослідною роботою кафедри акушерства, гінекології і репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика «Репродуктивне здоров'я жінок на тлі інфекцій, що передаються статевим шляхом», номер державної реєстрації 0121U112709, термін виконання 2021-2024 роки, автор є виконавцем.

Мета дослідження–відновлення репродуктивної функції, у жінок із безпліддям на тлі інфекцій, що передаються статевих шляхом, в анамнезі, шляхом розробки і впровадження алгоритму діагностики та лікування в прегравідарний період перед програмами допоміжних репродуктивних технологій та під час вагітності для зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень.

Відповідно до мети дослідження в роботі поставлені наступні **завдання.**

1. Дослідити та проаналізувати епідеміологію, етіологічну структуру та особливості клінічного перебігу ІПСШ у жінок репродуктивного віку при запальних захворюваннях органів малого таза в регіонах України.
2. Провести клініко-статистичний аналіз анамнезу жінок репродуктивного віку, які перенесли запальні захворювання репродуктивної системи.
3. Вивчити особливості мікробіоценозу вагіни, флори цервікального каналу та порожнини матки у жінок репродуктивного віку з ІПСШ в анамнезі.
4. Дослыдити результати допоміжних репродуктивних технологій при безплідді у жінок із запальними захворюваннями органів малого таза, причиною яких була ІПСШ в анамнезі.
5. Визначити особливості перебігу вагітності, пологів та стан новонароджених у обстежених жінок з відновленою репродуктивною функцією на тлі ІПСШ в анамнезі.
6. З'ясувати особливості функціонального стану фетоплацентарного комплексу в обстежених вагітних.
7. Вивчити особливості системного і місцевого імунітету у обстежених вагітних.
8. Проаналізувати динаміку лабораторних показників функціонування імунної та гемокоагуляційної систем у обстежених вагітних з ІПСШ в анамнезі після прегравідарної підготовки перед циклами ДРТ.
9. Встановити морфофункціональні та морфометричні особливості в плаценті при ускладненому перебігу вагітності у обстежених жінок.
10. Розробити, науково обґрунтувати і впровадити алгоритм діагностики та лікування в прегравідарний період перед програмами ДРТ і під час вагітності, для зниження частоти акушерських та перинатальних ускладнень у жінок із безпліддям на тлі ІПСШ в анамнезі, та оцінити його ефективність.

Об'єкт дослідження: порушення репродуктивного здоров'я жінок, запальні захворювання органів малого таза, інфекції, що передаються статевим шляхом.

Предмет дослідження: епідеміологія, етіологічна структура та особливості клінічного перебігу ІПСШ у жінок репродуктивного віку при запальних захворюваннях органів малого таза в регіонах України; мікробіоценоз піхви, флори цервікального каналу та порожнини матки; результати допоміжних репродуктивних технологій у жінок при безплідді на тлі ІПСШ в анамнезі; особливості перебігу вагітності, пологів та стан новонароджених; функціональний стан фетоплацентарного комплексу; системний і місцевий імунітет; система гемостазу; морфофункціональні та імуногістохімічні зміни в плаценті при ускладненому перебігу вагітності.

Методи дослідження: імунологічні, молекулярно-біологічні, бактеріоскопічні, серологічні, біохімічні, інструментальні, морфологічні, імуногістохімічні та статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше автором проведено аналіз структури та динаміки захворюваності ІПСШ за період з 2014 по 2019 рр. згідно даних статистичного відділу МОЗ України. Вперше проаналізовано етіологічну структуру та особливості клінічного перебігу ІПСШ у жінок репродуктивного віку при запальних захворюваннях органів малого таза. В результаті проведеного наукового дослідження доповнені дані про особливості перебігу вагітності, пологів та стан новонароджених у жінок після ДРТ на тлі ІПСШ в анамнезі. Проаналізовано ускладнення, які виникають на тлі ІПСШ у вагітних з безпліддям після програм ДРТ. Вивчено видовий склад мікрофлори піхви, цервікального каналу та порожнини матки у пацієнток з безпліддям на тлі ІПСШ в анамнезі. Вперше встановлені механізми ендокринної, біохімічної та імунної адаптації материнського організму при вагітності та вдосконалені наявні наукові дані про патогенез найбільш поширених акушерських і перинатальних ускладнень в даній когорті пацієнтів.

Проведено комплексне дослідження функціонувального стану фетоплацентарного комплексу у жінок із ІПСШ в анамнезі, завдяки цьому розширенні дані патогенетичної концепції формування плацентарної дисфункції у цих пацієнток. Автором доповнені наукові дані щодо особливостей системного і місцевого імунітету у вагітних із ІПСШ в анамнезі та проаналізовані морфофункціональні та імуногістологічні зміни в плаценті при ускладненому перебігу вагітності у них.

Науково обґрунтовано використання розробленого комплексного алгоритму лікувально-діагностичних заходів для прегравідарної підготовки жінок з безпліддям на тлі ІПСШ до програм ДРТ та доведена його ефективність для відновлення репродуктивної функції та зниження акушерських і перинатальних ускладнень.

Практичне значення одержаних результатів. Встановлена ефективність основних клінічних, плацентографічних, фетометричних, доплерометричних, ендокринологічних, імунологічних та коагуляційних показників в плані доклінічної діагностики розвитку ранньої плацентарної недостатності у жінок після програм ДРТ з ІПСШ в анамнезі. Запропонований алгоритм діагностичних, лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на поліпшення результатів програм ДРТ у жінок з безпліддям на тлі ІПСШ, на основі прегравідарної підготовки та ведення вагітності і пологів.

Впровадження результатів дослідження. Результати дослідження впроваджені в роботу пологового відділення клініки «Ісіда-IVF», м. Київ; Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини, м. Київ; у навчальний процес на

кафедрах акушерства та гінекології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота виконувалась з 2017 по 2022 рр. особисто здобувачем. За період з 2017 по 2019 рр. дисертантом проведено пошук, огляд та узагальнення сучасних літературних даних за темою дисертації. За даними архіву Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини (м. Київ) автором проведено клініко-статистичний аналіз амбулаторних карт та історій хвороби 371 жінки, які перенесли запальні захворювання репродуктивної системи; 100 вагітних з наявністю урогенітальної інфекцій згідно архівних даних та 50 вагітних без даної патології. Особисто проведено детальне клініко-лабораторне та функціональне обстеження 247 жінок із безпліддям, які мали в анамнезі ІПСШ і планували взяти участь у програмі ДРТ, та 30 жінок, які не мали в анамнезі ІПСШ та ознак цих захворювань, без значної соматичної патології, завагітніли за допомогою ДРТ. Автор розробила комплекс діагностично-лікувальних заходів в період планування та прегравідарної підготовки перед програмою ДРТ, практичні рекомендації з підвищення ефективності настання вагітності та зниження акушерських і перинатальних ускладнень у жінок, які мали в анамнезі ІПСШ. Автором проведений набір і підготовку біологічного матеріалу. Лабораторно-функціональні методи дослідження виконані за участі автора. Статистичний аналіз, написання основних розділів дисертації, висновки та практичні рекомендації виконані автором самостійно.

Апробація результатів роботи. Основні положення роботи оприлюднені на наукових конференціях НУОЗ України імені П. Л. Шупика (Київ, 2021-2022 рр.), доповідях на IV Міждисциплінарному науковому конгресі з міжнародною участю «Невідкладні стани та анестезіологічне забезпечення в акушерстві, гінекології та перинатології» (2019 Лист 6-8, Київ), XV міжнародному симпозіумі «Теорія та практика репродукції людини» (2020 Жовт 09-10, Чернівці), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасного акушерства та гінекології» (2021 Квіт 8-9, Київ), XV з'їзді Асоціації акушерів-гінекологів України «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: актуальні та дискусійні питання» (2021 Жовт 21-22, Київ), Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: нові реалії» (2022 Жовт 27-28; Київ).

Публікації. За темою дисертації опублікована 21 наукова робота, з яких всі статті в наукових виданнях, рекомендованих МОН України, 5 – у виданнях, індексованих у міжнародній наукометричній базі Scopus, 20 робіт самостійні, тези доповіді на науково-практичній конференції з міжнародною участю.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається з анотації, змісту, переліку умовних позначень; основної частини, до якої ввійшли вступ, аналізу сучасних поглядів на репродуктивне здоров'я жінок з інфекціями, що передаються статевим шляхом, матеріали та методи дослідження, п'ять розділів власних досліджень, аналіз і узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації; список використаних літературних джерел. Дисертація викладена на 275 сторінках друкованого тексту, основний текст займає 248 сторінок. Робота ілюстрована 45 таблицями та 36 рисунками. Список використаних літературних джерел включає 204 посилання, з них 17 кирилицею, 187 латиною.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт, методи та методологія досліджень. Для вирішення поставленої мети і задач дослідження носили поетапний характер (рис. 2.1). На І етапі було проведено аналіз структури та динаміки захворюваності ІПСШ всього населення, а саме з 15 років до 60 і старше, жіночого і чоловічого, розповсюдженість захворювання згідно міста проживання (місто чи село), за період з 2014 по 2019рр. згідно даних статистичного відділу МОЗ України. Особлива увага приділена аналізу захворювання ІПСШ у жінок та чоловіків репродуктивного віку.

На ІІ етапі проведено клініко-статистичний аналіз амбулаторних карт та історії хвороби 371 жінки, які перенесли запальні захворювання репродуктивної системи, ретроспективний аналіз 150 історій вагітності та пологів: в основну групу (ОГ) увійшли 100 вагітних з наявністю ІПСШ в анамнезі та епізоди проявів під час даної вагітності та 50 вагітних контрольної групи (КГ) без даної патології. Для проведення цього етапу дослідження були використанні дані архиву Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини, який є базою кафедри акушерства, гінекології і репродуктології НУОЗ України імені П. Л. Шупика, за період з 2017 по 2019 рр.

ІІІ етап. Нами були лабораторно обстежені 91 вагітна жінка, які завагітніли вперше, віком від 20 до 28 років протягом 2021 р. Обстеження вагітних проведено на клінічній базі кафедри акушерства, гінекології та репродуктології НУОЗ України імені П. Л. Шупика–Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини. В роботі проведена ПЛР-діагностика наступних інфекцій: Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma parvum, Mycoplasma hominis та Gardnerella vaginalis; 2) визначення частоти поєднань досліджуваних інфекцій у пацієнток. Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) є методом вибору для діагностики ІПСШ, оскільки відрізняється високою специфічністю та чутливістю.

У дослідженні використовували біоматеріал – зіскрібок з уретри, цервікального каналу, заднього склепіння піхви. Всі лабараторні дослідження виконані на базі клінічної лабораторії Діла, м. Київ. Також на цьому етапі було проведене морфологічне дослідження зразків від 80 жінок репродуктивного віку. Пацієнтки були поділені на 4 групи (20 жінок у кожній групі. Вивчення плацентарних порушень при урогенітальних інфекціях проводилося наступним чином. Спочатку пацієнткам зі спонтанними абортами та викиднем, який не відбувся, була виконана електровакуумна аспірація порожнини матки. Отримані аспірати були відправлені на гістологічне дослідження. При цьому 1 досліджувана група (n=20) отриманих зразків утворена пацієнтками, яким встановлено діагноз ІПСШ на підставі результатів дослідження біоматеріалів методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЦР), 2 група складалася із 20 жінок, в яких встановлена відсутність означених інфекційних захворювань. Термін переривання вагітності коливався від 7 до 9 тижнів, статистично достовірної різниці між групами за даним показником виявлено не було. Наступним 40 жінкам, проводилося органометричне та гістостереометричне дослідження плацент. При цьому 3 досліджувану групу формували зразки від жінок з діагнозом ІПСШ без диференціювання форм інфекційного процесу (n=20), також встановленим на підставі результатів дослідження біоматеріалів методом ПЦР, які народили в терміні пологів, 4 – від жінок, що були неінфіковані (n=20) та також народили в терміні пологів.

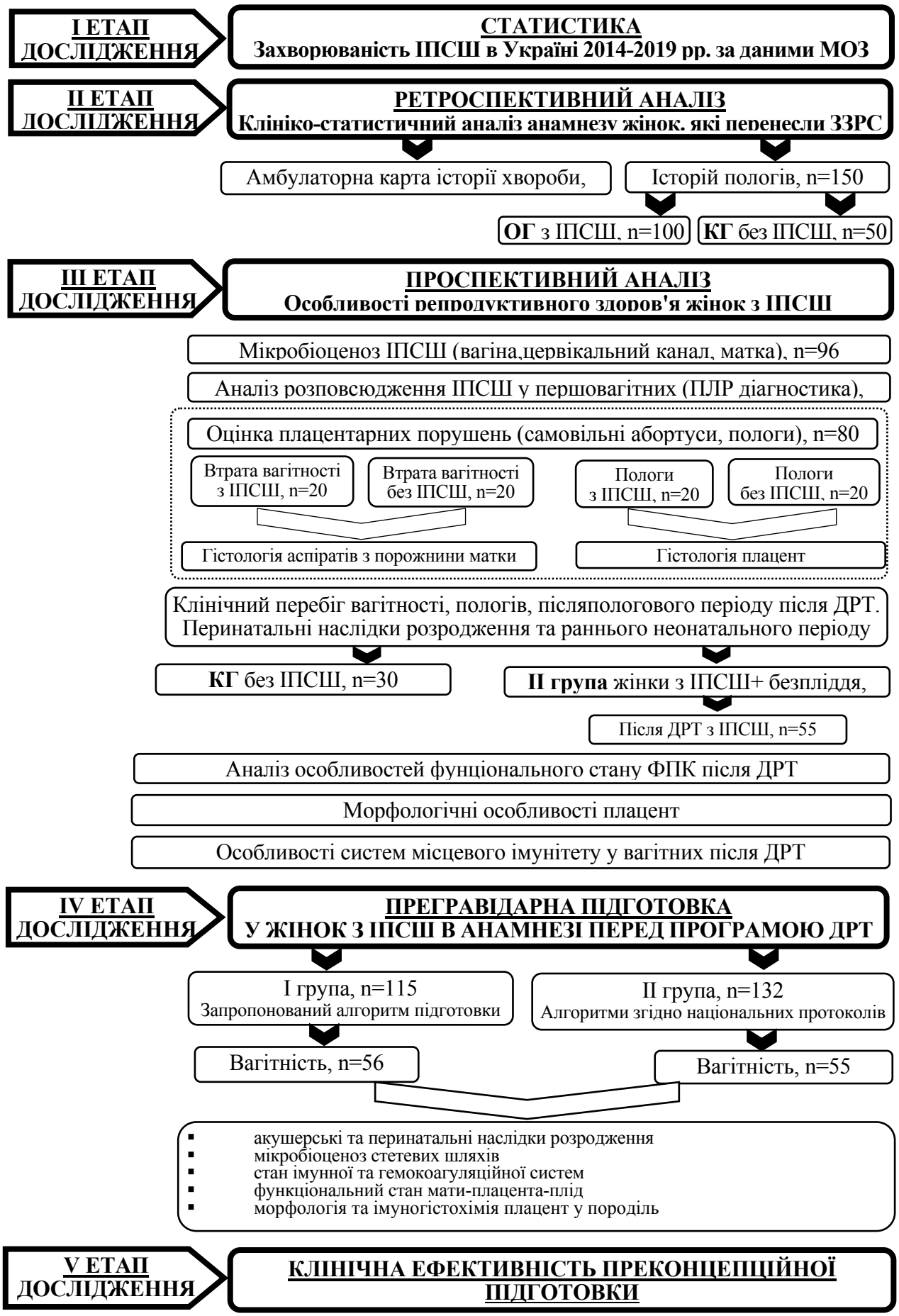

Рис. 2.1. Дизайн дослідження.

IV етап дослідження. Відповідно до поставленої мети обстежено 247 жінок із безпліддям, які мали в анамнезі ІПСШ і планували взяти участь у програмі ДРТ: 115 жінкам проведено запропоновану нами прегравідарну підготовку, із них у 56 жінок програма ДРТ завершилися вагітністю, які увійшли до І групи й одержували запропоновані нами лікувально-профілактичні заходи; 132 жінкам проведено стандартну прегравідарну підготовку, із них у 51 жінки програма ДРТ завершилися вагітністю, які увійшли до ІІ групи й одержували загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи. Контрольну групу (КГ) становили 30 жінок, які не мали в анамнезі ІПСШ та ознак цих захворювань, без значної соматичної патології, також завагітніли за допомогою ДРТ. Проведені власні комплексні клініко-лабораторні дослідження особливостей перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених у жінок всіх груп.

Критерії включення пацієнток у дослідження: жінки репродуктивного віку з підтвердженням в анамнезі ІПСШ; встановлений діагноз безпліддя; бажання жінки (інформована згода) приймати участь у дослідженні; відсутність соматичних захворювань, які є протипоказанням до вагітності та пологів; відсутність некомпенсованої екстрагенітальної патології; відсутність психічних розладів та прийому психотропних препаратів за рік до та під час вагітності; відсутність наркотичної та алкогольної залежності; фертильність чоловіка.

Критерії виключення: ендокринна, маткова та/або поєднана форма безпліддя; загострення хронічної соматичної патології в стадії загострення, субкомпенсації і декомпенсації протягом року; небажання жінки брати участь в подальшому дослідженні.

V етап дослідження. На заключному етапі було проведено власне клініко-лабораторне обстеження у жінок І та ІІ груп і доведена клінічна ефективність розробленого та впровадженого алгоритму прегравідарної підготовки перед циклами ДРТ та ведення вагітності у жінок із ІПСШ в анамнезі. Дані анамнезу, становлення менструальної функції, перебіг та наслідки вагітностей, рівень соматичної та генітальної патології вивчали за даними амбулаторних карток та історій пологів. Результати динамічного клініко-лабораторного моніторінгу за плином гестації, формуванням та функціональним станом фетоплацентарного комплексу, випадки ускладнень під час вагітності, пологів та післяпологового періоду, як і стан новонароджених в ранньому неонатальному періоді, реєстрували в індивідуально розроблених картках спостереження.

Проведення програми ембріотрансферу: 115 пацієнткам І групи та 132 пацієнткам групи порівняння, ІІ групи, проведено підготовку ендометрія для переносу вітрифікованих ембріонів у порожнину матки за допомогою замісної гормонотерапії за коротким протоколом з 2-3 д.м.ц.. Ультразвукове дослідження (УЗД) виконано за 7-10 діб після початку застосування естрогенів. При товщині ендометрія понад 8 мм призначено препарати прогестерону та визначено дату перенесення ембріонів у порожнину матки. Ембріотрансфер здійснено під контролем УЗД (апарат «Toshiba Xario MX SSA-660A», Японія) за допомогою трансабдомінального датчика. Перенесення ембріонів проведено всім пацієнткам, середня кількість ембріонів на перенесення в порожнину матки становила 1,62±0,13, товщина ендометрія – 9,6±0,4 мм. Посттрансферну підтримку проведено з моменту досягнення товщини ендометрія понад 8 мм, але не раніше 7 діб після призначення естрогенів, та продовжено (після перенесення

ембріонів у порожнину матки) мікронізованим прогестероном інтравагінально у дозі 600 мг на добу протягом 14 діб.

Після проведення програми ДРТ вагітність наступила у 55 (47,8%) жінок в І групі та у 51 (38,6%) жінки в ІІ групі.

Загальноприйняте ведення жінок ІІ групи до і під час вагітності здійснювалось відповідно до рекомендацій та наказів МОЗ України (№ 503 від 28.12.2002 «Про удосконалення амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні», № 582 від 15.12.2003 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги», із змінами і доповненнями, внесеними наказами № 676 від 31.12.2004, № 782 від 29.12.2005, № 899, № 901 та № 905 від 27.12.2006, № 624 від 03.11.2008, № 620 від 29.12.2003 «Про організацію надання стаціонарної акушерсько-гінекологічної та неонатологічної допомоги в Україні» та № 906 «Про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги "Перинатальні інфекції"» від 27.12.2006. Усі вагітні ІІ групи були обстеженні за запропонованою нами схемою та отримували протягом вагітності загальноприйняті методи медикаментозної корекції.

Відмінною рисою запропонованої нами методики є комплексний етіопатогенетичний підхід. Заходи щодо відновлення репродуктивної функції у жінок із ІПСШ в анамнезі повинні проводитися поетапно, починаючи з проведення планування вагітності, прегравідарної підготовки і протягом всього гестаційного процесу, починаючи з ранніх її термінів.

На етапі планування вагітності: 1) ретельне клініко-лабораторне обстеження жінок для виявлення осіб із безсимптомною та симптомною ІПСШ; ефективна діагностика (не менше ніж двома сучасними методами лабораторної діагностики), лікування та адекватна контрацепція на цей період; 2) проведення комплексного лікування, що має включати як етіотропні види терапії (комплекс антибактеріального або противірусного лікування), так і лікування супутніх захворювань; згідно з останніми рекомендаціями спеціалістів з ІПСШ – CDC 2021 США та Європейського Союзу IUSTI 2018; 3) оцінка, лікування та консультація статевих партнерів, які інфіковані ІПСШ; 4) комплексна оцінка соматичного статусу з консультацією суміжних фахівців, лікування екстрагенітальної патології.

Прегравідарний період: лікування в передконцепційний період підготовки до програми ДРТ за наявності ІПСШ; комплекс вітамінів та мікроелементів обом партнерам 3 місяця до програми ДРТ (з вмістом фолієвої кислоти 800 мкг і вітаміну D3 500 МО); аґювантна метаболічна терапія Омега-3-ПНЖК.

Протягом вагітності: 1) перший пренатальний візит – обов'язкове обстеження на ІПСШ, бактеріальний вагіноз; за наявності ІПСШ індивідуальне лікування під час вагітності; комплекс вітамінів та мікроелементів з вмістом фолієвої кислоти; за необхідності, антиагрегатна та гормональна терапія; 2) ІІ та ІІІ триместр вагітності – виявлення факторів ризику загрози переривання вагітності та проведення її профілактики; аґювантна метаболічна терапія Омега-3-ПНЖК; оцінка стану біоценозу піхви з його корекцією та контролем результатів; в 20-22 та в 34-36 тижнів гестації проведення ультразвукового та допплерометричного дослідження з оцінкою параметрів фетометрії, плаценти, навколоплідних вод, ознак внутрішньоутробного інфікування, довжини шийки матки, а також показників матково-плацентарно-плодового кровообігу.

Проведено статистичний аналіз структури та динаміки захворюваності ІПСШ всього населення, а саме, з 15 років до 60 і старше, жіночого і чоловічого, розповсюдженість захворювання згідно міста проживання (місто чи село), за період з 2014 по 2019 рр. згідно даних статистичного відділу МОЗ України.

На етапі ретроспективного дослідження проведено клініко-статистичний аналіз амбулаторних карт, історій хвороби 371 жінки, які перенесли запальні захворювання репродуктивної системи та 100 історій пологів жінок з наявністю ІПСШ і 50 історій пологів без даної патологіїх. Для проведення даного дослідження використані архівні дані Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини за період з 2017-2019 рр.

На етапі проспективного дослідження були проведені такі методи дослідження.

Морфологічне та імуногістохімічне дослідження ендометрія проводили на базі Медичного центру ТОВ «ISIDA-IVF», за період 2019-2022 рр., Медичній лабораторії CDS (м. Київ), на кафедрі патологічної та топографічної анатомії НУОЗ України імені П. Л. Шупика (зав. кафедрою проф. Дядик О.О.). Було проведене морфологічне дослідження зразків від 80 жінок репродуктивного віку. Спочатку проведено дослідження абортусів у жінок зі спонтанними абортами та викиднем, який не відбувся, потім дослідження плацент від жінок, які народили в терміні пологів. Пацієнткам зі спонтанними абортами та викиднем, який не відбувся, була виконана електровакуумна аспірація порожнини матки. Отримані аспірати були відправлені на гістологічне дослідження, при цьому 1 досліджувана група (n=20) отриманих зразків утворена пацієнтками, яким встановлено діагноз ІПСШ на підставі результатів дослідження біоматеріалів методом ПЛР, 2 група складалася із 20 жінок, в яких встановлена відсутність означених інфекційних захворювань. Термін переривання вагітності коливався від 7 до 9 тижнів, статистично достовірної різниці між групами за даним показником виявлено не було. Наступним кроком було проводено органометричне та гістостереометричне дослідження плацент. При цьому 3 досліджувану групу формували зразки від жінок з діагнозом ІПСШ без диференціювання форм інфекційного процесу (n=20), також встановленим на підставі результатів дослідження біоматеріалів методом ПЛР, які народили в терміні пологів, 4 – від жінок, що були неінфіковані (n=20) і також народили в терміні пологів.

Методи оцінки функціонального стану системи мати-плацента-плід. Оцінку гормоносинтетичної функції фетоплацентарного комплексу проводили по рівню таких гормонів – прогестерон (Пг), естрадіол (Е2), естріол (Е3), альфафетопротеін (АФП), кортизол (Кр), плацентарного лактогену (ПЛ) та хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ) імунорадіометричним методом з використанням моноклональних антитіл (Чехія).

Дослідження ехографічних та допплерометричних показників виконані на ультразвукових апаратах «sonoDIAGNOST-360» фірми Philips (Нідерланди) та «Aloka SSD-2000» (Японія). Спостереження за станом плода проводили за допомогою КТГ апарату «Fetal-Care» фірми Krahsbenler (Німеччина).

Імунологічне дослідження. Ми визначали абсолютну ($\times 10^9$/л) та відносну (%) кількості субпопуляцій лімфоцитів CD3+ (Т-лімфоцити), CD4+ (хелпери-індуктори), CD8+ (супресори-цитотоксики), CD56+ (природні кілери), CD19+ (В-лімфоцити), яке

встановлювалась шляхом зафарбування клітин в імунофлюоресцентному тесті з використанням комерційного набору моноклональних антитіл до мембранних кластерів диференцировки лімфоцитів фірми «Becton Dickinson» (США), згідно доданої інструкції. Активність класичного шляху активації комплементу (CH_{50}) оцінювали за модифікованим методом Л.В. Козлова та співавторів. Кров для дослідження в кількості 5 мл (на антикоагулянт) забиралася натще від 10 до 12 години ранку шляхом пункції сухою голкою ліктьової вени після госпіталізації в стаціонар. Для виділення лімфоцитів з гепарінізованої крові використовували метод градієнтного центрифугування по A. Bayum. У вагітних КГ кров отримували аналогічним чином в умовах поліклінічного відділення тричі, у відповідні терміни вагітності (Андрейчин М.А., 2017).

Рівні IgG, IgM, IgA визначали за C. Mancini в сироватці крові (1968), а у піхвових виділеннях проводили за допомогою комерційних наборів фірми «ABBOTT». Методом ІФА вивчали вміст цитокінів (інтерлейкінів–ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-10, ФНП-α, γ-ІНФ) в сироватці крові та піхвовому вмісті, «Accucyte Human IL-8» (Cytimmune Sciences Inc., США).

Мікробіологічне дослідження. Вивчення мікроекологічного статусу обстежених жінок включало комплексну оцінку бактеріоскопії вмісту піхви, цервікального каналу та уретри; відбитки зі стінок піхви. Використовували світлову та люмінісцентну мікроскопію одержаного матеріалу, а також результатів культуральної діагностики з вивченням видового та кількісного складу асоціацій піхвового мікроценозу. Діагностики вірусної інфекції (ЦМВ і ВПГ) включала імуноферментного аналізу (ІФА), полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та імунофлюоресцентної мікроскопії. Для визначення антибіотикочутливості при гонореї, трихомоніазі, хламідіозі та уреаплазмозі виконували культуральні дослідження (вміст піхви та сечі).

Дослідження системи гемостазу. Для оцінки стану системи гемостазу, зокрема її ендотеліально-тромбоцитарної ланки та загального коагуляційного потенціалу крові, визначено концентрацію фібриногену (Фг) за методом Р.А. Рутберга; активований час рекальцифікації (АЧР), який відображає сумарну активність факторів внутрішнього шляху гемостазу (II, V, VIII, IX, X, XI, XII) та III фактора тромбоцитів (Babker A.M., 2020), оцінено за тривалістю згортання насиченої тромбоцитами цитратної плазми оптимальною кількістю іонів кальцію (Ca_2+) в умовах стандартизації каоліном контактної фази процесу згортання. Визначення активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ) проведено за методом M.J. Larrieu, C. Weilland в умовах стандартизації контактної та фосфоліпідної активації згортання. Підрахування протромбінового індексу (ПТІ) за A.J. Quick (Husnul G. et al., 2022).

Для визначення концентрації продуктів деградації фібрину та фібриногену (ПДФФ) використано «латекс-тест» (FDP-Test) виробництва фірми «Boehringer Mannheim» (Німеччина). Метод дає змогу встановити концентрацію пізніх низькомолекулярних «Д» і «Е» фрагментів продуктів деградації фібрину та фібриногену, з кількісною оцінкою результатів дослідження в еквівалентах фібриногену ($\times 10^{-3}$ г/л) (Babker A.M., 2020).

Статистичні методи дослідження. Статистичну обробку результатів досліджень проводили з використанням стандартних програм Microsoft Excel 5.0 та Statistica 8.0. Параметричні і непараметричні оцінки достовірності визначали за допомогою t-кри-

терію Стьюдента, U-критерію Манна-Уітні. Достовірними відмінностями серед величин був рівень імовірності не менше 95% ($p<0,05$). Розраховували відношення шансів (ВШ) для дослідження випадок-контроль (ретроспективне дослідження). Для показників, що характеризують якісні ознаки, вказували абсолютне значення та відносну величину у відсотках. Частотний аналіз номінальних (якісних) ознак проводили за допомогою таблиць сполученості з оцінкою значущості за критерієм χ^2 Пірсона. Для бінарних ознак обчислювали відношення шансів (ВШ) та 95%–довірчий інтервал (ДІ-95%). Відхилення вважали статистично значущими при $p<0,05$ (Мінцер О.П., 2018).

Результати досліджень та їх обговорення. При аналізі публікацій за темою дослідження з'ясовано, що ІПСШ на цей час є актуальною проблемою сучасного акушерства, гінекології та репродуктології. Поглиблене розуміння проблематики репродуктивного здоров'я в подружній парі, що має в анамнезі ІПСШ, а саме проблеми безпліддя, причиною якого і є ці інфекції, дозволять знизити захворюваність жінок і чоловіків репродуктивного віку, а також підвищити якість їхнього життя, розумно підходити до планування і ведення подальшої вагітності (Заболотнов В.О., 2020; Семенюк Л.М., 2019; Zenebe M.H. et al., 2021).

В Україні останнім часом реєструється близько 400 тис. нових випадків захворюваності на ІПСШ, що ставить нашу країну на одне з найперших місць з поширеності ІПСШ у Європі (Вернер І.Є., 2021; FAWCO, 2021; WHO, 2021; Garcia M.R. et al., 2022), тому метою даного дослідження стало відновлення репродуктивної функції у жінок з ІПСШ в анамнезі шляхом оптимізації та розробки і впровадження алгоритму діагностики та лікування в прегравідарний період перед програмами ДРТ та під час вагітності для зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень. Згідно поставленій меті було поставлено конкретизовано задачі для її реалізації.

В першу чергу, були вивчені структура і динаміка показників захворюваності на ІПСШ населення України за період 2014-2019 рр. згідно даних статистичного відділу МОЗ України. Аналіз вікової структурі хворих з ІПСШ свідчить про стабільно високу захворюваність серед осіб репродуктивного віку, яка досягає 35-40%. Як демонструють наші спостереження, змінювалася тривалість інкубаційного періоду і клінічна симптоматика інфекцій, частішали випадки стертого і безсимптомного перебігу, мікст-інфікування, що підтверджують дані вітчизняної та зарубіжної літературі. Аналіз розподілу ІПСШ за соціальним статусом показав, що основна частка припадала на осіб, які не працювали і не навчалися, далі–особи, що знаходилися в місцях позбавлення волі, і різноробочі. Певну епідеміологічну значимість мала учнівська молодь. Ми спостерігаємо, що захворюваність на ІПСШ в абсолютних числах серед міського та сільського населення в Україні зберігалася приблизно в однакових співвідношеннях, а саме: міське населення хворіє на ІПСШ в 2,5-3,0 рази більше порівняно з сільським населення (Вернер І.Є., 2021).

З одного боку, ми спостерігаємо останнім часом зниження рівня ІПСШ в світі, в тому числі й в Україні, але на зміну стандартним ІПСШ прийшли інфекції, які важко лікувати, й ускладнення від яких важко прогнозувати. Йдеться про мікоплазмові, уреаплазмові, хламідійні та вірусні інфекції. Необхідно ще пам'ятати про те, що сучасні ІПСШ тільки в 12% випадків дають клініку, решта може не проявлятися зовсім або мати торпідний перебіг. Причин безпліддя у жінок багато, але основна

форма – це трубно-перитоніальне (50-60%), яке найчастіше розвивається в результаті запальних захворювань матки і придатків, а у чоловіків – порушення сперматогенезу, пов'язане з ІПСШ, становить 30-40% (Поворознюк М.В., 2021; Жилка Н.Я. та співавт., 2021).

На підставі проведеного дослідження можна дійти висновку, що захворюваність на ІПСШ поступово знижувалася з 2014 по 2019 рр., на ІПСШ частіше (майже у 2,5-3,0 рази) хворіють мешканці міст. Аналіз вікової структури хворих з ІПСШ свідчить про стабільно високу захворюваність серед чоловіків та жінок репродуктивного віку, яка сягає 35-40%. Середній рівень захворюваності на ІПСШ у жінок репродуктивного віку припадав на 20-29 років, основними групами ризику щодо поширення ІПСШ були жінки у віці 18-25 років. Відмічено, що жінки хворіють на тріхомоніаз та урогенітальній мікоплазмоз в 3-4 рази частіше, ніж чоловіки. Захворювання, що передаються статевим шляхом, – національна проблема охорони здоров'я України. Профілактика, рання діагностика та сучасне адекватне лікування сімейної пари з ІПСШ є запорукою зниження частоти чоловічого та жіночого безпліддя (Горпинченко І.І. та співавт., 2019; Кравченко В.Г., Степаненко В.І., 2018).

Клініко-статистичний ретроспективний аналіз амбулаторних карт та історій хвороби 371 жінки репродуктивного віку, які перенесли запальні захворювання репродуктивної системи, показав, що запальні захворювання репродуктивної системи переважали у віковій групі 22-34 років (60,9%). Екстрагенітальна патологія була виявлена у 288 (77,6%) жінок. Тільки одне захворювання було у 69 (18,6%) пацієнток, 2 – у 90 (24,3%), 3-5 – у 116 (31,3%), 6 – 9 у 12 (3,2%). У жінок, які перенесли запальні захворювання репродуктивної системи, спостерігався ранній початок статевого життя у 72,5%, двох і більше статевих партнерів – у 84,6% випадків, статеве життя поза шлюбом–94,9%, невикористання контрацепції–60,9% випадків.

При аналізі гінекологічної патології встановлено наявність в анамнезі перенесеного ендометриту – у 111 (29,9%) жінок, сальпінгоофориту – в 104 (28%), бактеріальні вагінози – у 211 (56,9%), дисплазію слизової оболонки – у 178 (48%), причому лікування методом ДЕК здійснювалося у 43 (24,2%) осіб, порушення менструального циклу–у 126 (34%), міоми–у 63 (17%), безпліддя–у 85 (22,9%). Оперативне втручання на органах малого таза перенесла 41 (11,1%) пацієнтка.

У жінок, які перенесли запальні захворювання репродуктивної системи, спостерігалися виражені порушення репродуктивної функції, які виявлялися мимовільним перериванням вагітності на ранньому терміні в 59 (15,9%) випадків, мимовільним перериванням вагітності в пізньому терміні–в 26 (7%), вагітністю, що не розвивається,–56 (15,1%), штучними абортами – 111 (29,9%), передчасними пологами – 50 (13,5%), позаматковою вагітністю – 14 (3,8%), а репродуктивні втрати становили 141 (38,0%). Термінові пологи відбулися у 126 (34%) випадках.

При аналізі структури запальних захворювань репродуктивної системи у жінок виявлено, що перше місце посідає захворюваність на уреаплазмоз, що становить 45,3%, друге – захворюваність на хламідіоз 28,0%, третє місце розділили трихомоніаз та гарднерельоз, частота склала по 20,5%. Частота мікоплазмозу становила 11,1%. Також було виявлено 4 (1,1%) випадки гонореї, 2 (0,54%) випадки сифілісу. Вірусні інфекції виявлялися рідше–ЦМВ було виявлено у 12 (3,2%) жінок, причому у 5 (,.4%)

випадках поєднувався з вірусом простого герпесу 1 і 2 типу, вірусом папіломи людини було інфіковано 2,7% хворих. Нами було зазначено, що у 48,0% випадків спостерігалася мікст-інфекція. Отримані результати співпадали з даними сучасної вітчизняної та закордонної літератури (Жилка Н.Ю. та співавт., 2021; WHO, 2021).

Наслідки запальних захворювань репродуктивної системи ми розділили на ранні та віддалені. До ранніх наслідків віднесли гострі запальні захворювання жіночих статевих органів, фонові захворювання шийки матки, порушення менструального циклу, до групи віддалених – хронічні запальні захворювання придатків матки, безпліддя як первинне, так і вторинне. Отже, вивчаючи показники ранніх наслідків, одержали такі результати. Запальні захворювання придатків матки найчастіше виявлялися при мікоплазмозі (59%) та хламідіозі (69%). При трихомоніазі показник становив 46,1%, а за гарднерельозом – 33,2%. Гострі запальні захворювання придатків матки стали етіологічним фактором для утворення кіст яєчників у 12,1% жінок при трихомоніазі, при хламідіозі – у 3,5%. Хронічний перебіг запальних процесів на тлі ІПСШ частіше відзначався при хламідіозі – у 42,1% випадків, у 25,3% випадків при мікоплазмозі, та у 31,3% випадків після перенесеного трихомоніазу. При уреаплазмозі хронізація запального процесу придатків матки спостерігалася рідше – у 15,9% випадків.

Аналізуючи частоту виникнення безпліддя, як первинного, так і вторинного, у жінок з ІПСШ в анамнезі, ми виявили, що найбільший відсоток припав на трихомоніаз – 48,3%, мікоплазмоз – 41,2%, хламідіоз – 26,2%. У 17,3% пацієнток безплідність виникла після перенесеного уреаплазмозу, що також співпадає з даними літератури (Кравченко В.Г. та співавт., 2020; He W. et al., 2020; Naomi C.A. et al., 2021).

Вплив ІПСШ в анамнезі на перебіг вагітності: загроза переривання вагітності, звичне невиношування і в післяпологовому періоді – післяпологовий ендометрит. При трихомоніазі загроза переривання спостерігалася у 17,3% випадків, при мікоплазмозі – у 12,1%, при уреаплазмозі – у 7,8%. Найнижчі показники загрози переривання були встановлені при хламідіозі та гарднерельозі – 5,1 та 4,3% відповідно. Частота виникнення зупинки розвитку вагітності спостерігалася в І триместрі вагітності. Вірус простого герпесу 1 і 2 типу став причиною вагітності, що не розвивається, в 32,9% випадків, трихомоніаз – в 7,3% випадків, мікоплазмоз – в 4,3%, уреаплазмоз – в 2,4%, хламідіоз – в 5,9% випадків, а звичне невиношування виявилося прерогативою вірусних інфекцій: при ЦМВ невиношування склало 35%, при герпесній інфекції – 18,6%, при трихомоніазі – у 8,4% випадків, при мікоплазмозі – у 6,2%, при уреаплазмозі – у 5,7%, при хламідіозі – у 4,3%, при гарднерельозі – у 0,8% випадків.

Необхідно підкреслити, що при мікроскопічному та бактеріологічному дослідженні, крім вище зазначених мікроорганізмів, часто виявляли умовно-патогенні грамнегативні бактерії кишкової групи (42,1%), грампозитивні бактерії (34%), дріжджоподібні гриби (5,1%), золотистий стафілок 12,9%) та кишкову паличку (9,4%). Слід зазначити, що у 15,9 % обстежених жінок зірвалася встановити етіологію гострих запальних захворювань придатків матки. Пошук з'ясування причин такої ситуації призвів до того, що ці жінки протягом тривалого часу зі змінним успіхом в амбулаторних умовах, а деякі самостійно (3%), отримували різні види антибіотиків та місцеве лікування, яке, ймовірно, призвело до тимчасової етіологічної санації. Таким чином, проведені дослідження показали, що етіологічна структура запальних захворювань

репродуктивної системи у обстежених жінок свідчить про те, що захворювання переважно має змішаний, полімікробний характер (40-45%).

Підсумовуючи, можна дійти невтішного висновку, що гострі запальні захворювання придатків матки з досить високої частотою викликають всі ІПСШ. Хронізація запальних процесів придатків матки частіше спостерігалася при мікоплазмозі, трихомоніазі та хламідіозі. Фонові захворювання шийки матки зустрічалися при всіх ІПСШ. Порушення менструального циклу найчастіше зустрічалися при інфікуванні мікоплазмозом та гарднерельозом. Причиною безпліддя частіше стають такі ІПСШ, як мікоплазмоз, трихомоніаз та хламідіоз, причому поєднання кількох інфекцій різко підвищує ризик розвитку безпліддя. Причиною загрози переривання частіше ставали уреаплазмоз, трихомоніаз та мікоплазмоз, вагітність, що не розвивається, і звичне невиношування були прерогативою вірусних інфекцій, що співпадає з даними сучасних досліджень (Кравченко В.Г., Степаненко ВІ., 2018; Barrow R.Y., 2020; WHO, 2022).

Враховуючи негативний вплив ІПСШ на перебіг вагітності, згідно даних літератури (Голяновський О., 2021; Андрейчин М.А., 2017; WHO, 2022), наступним етапом був аналіз архівних даних 100 історій пологів вагітних з ІПСШ в анамнезі (ОГ) та 50 вагітних контрольної групи (КГ) без даної патології. Ми отримали наступні дані: спостерігали загрозу аборту у жінок ОГ в 45 проти 26% КГ (ВШ 2,43; 95% ДІ 1,15-5,1); олігогідроамніон у 13 (13% ОГ), що в 1,6 рази більше показників КГ–4 (8%; $p<0,05$); прееклампсії 12 (12%) ОГ проти 3 (6%; $p<0,05$) КГ; бактеріального вагінозу 67 проти 14 % КГ; в ОГ (20 спостережень – 20%) спостерігалась в 5 разів частіше наявність ПП, в порівнянні з контрольною групою (2 випадки–4%) (ВШ 2,25; 95% ДІ 0,8-6,4); з них в 14 випадків (70%) основної групи пологи відбулися до 34 тижнів; ПРПО був у 33% жінок ОГ проти 16% КГ (ВШ 2,59; 95% ДІ 1,09-6,13). Оперативне розродження ОГ склало 26 проти 23% КГ; в 3,5 рази частіше пологи ускладнились травмами м'яких тканин в ОГ (ВШ 3,58; 95% ДІ 2,27-7,81).

Велика кількість акушерських ускладнень у жінок з ІПСШ в анамнезі: загроза аборту 46%, маловоддя 13%, прееклампсія 12%, ЗРП 10%, дисфункція плаценти 20%, бактеріального вагінозу 67%, ризик невиношування вагітності, передчасних пологів 20%, ПРПО 33% випадків, свідчить про необхідність прегравідарної підготовки при плануванні вагітності у цих жінок. Дані літератури теж вказують на необхідність преконцепційної підготовки цих вагітних (Бондаренко Г.М. та співавт., 2016; Голяновський О., 2021; Федорич П.В. та співавт., 2020; Barrow R.Y. et al., 2020).

У країнах, що розвиваються, ІПСШ та їх ускладнення входять до п'ятірки найчастіших причин звернення дорослих людей за медичною допомогою, можуть призводити до появи гострих симптомів, розвитку хронічних інфекцій та серйозних віддалених наслідків, таких як безпліддя, позаматкова вагітність, рак шийки матки та передчасна смерть немовлят та дорослих; вони є основною запобіжною причиною безпліддя у жінок (Hoenderboom B.M. et al., 2019; Tuddenham S. et al., 2021).

Таким чином, вивчення особливостей мікробіоценозу піхви, флори цервікального каналу та порожнини матки у жінок з ІПСШ в анамнезі підвищить ефективність прегравідарної підготовки перед циклами ДРТ з метою відновлення репродуктивного здоров'я у цієї групи пацієнток.

З метою вивчення особливостей етіології запального процесу в порожнині матки було проведено комплексне мікробіологічне дослідження секрету піхви та цервікального каналу у 96 жінок репродуктивного віку, вони склали основну групу (ОГ), контрольна група (КГ)– 30 здорових жінок репродуктивного віку. У 63 (63,6%) пацієнток ОГ було виявлено неспецифічний вагініт (χ^2=31,6; p<0,001), у 17 (17,7%)– дані мазків показали вульвовагінальний кандидоз. Частота бактеріального вагінозу в обох групах пацієнток не відрізнялася (χ^2=0,78; p>0,10). У КГ пацієнток при культуральному дослідженні вагінального виділення домінують лактобактерії порівняно з результатами ОГ 96,7 і 39,6% відповідно (χ^2=20,3; p<0,001). Видовий склад мікрофлори піхви у 68 (70,8%) у жінок з безпліддям та наявністю ІПСШ в анамнезі, характеризувався вираженим зниженням частоти виділення лактобактерій у поєднанні з позитивним зростанням факультативних анаеробів, які становлять умовно-патогенну мікрофлору (стафілококи, стрептококи, БВ-асоційовані мікроорганізми (гарднерела, мобілінкус, атопобіум вагіналіс), і облігатних анаеробів (бактероїди, пептострептококи, фузобактерії) у підвищених титрах 10^3 титри умовно-патогенної мікрофлори не перевищували 10^3 КУО/мл.

Таким чином, у 59 (61,5%) жінок з безпліддям на фоні ІПСШ в анамнезі виявлено виражену лейкоцитарну реакцію проти 27 (90,0%) КГ (p<0,001). Кількісна оцінка показала, що у 35 (36,5%) жінок ОГ ступінь колонізації вмісту каналу шийки матки цими збудниками коливалася від 10^3 до 10^5 КУО/мл, у 61 (63,5%) титри умовно-патогенної мікрофлори були підвищені (>10^3 КУО/мл). При бактеріальному посіві цервікального каналу, що відокремлюється, патогенна флора, яка представлена облігатними анаеробами, виявлена у 70 (72,9%) спостереженнях, з них у 11 (11,4%) серед пацієнток ОГ визначалися Chlamydia Trachomatis, у 2 (2,1%)– N. gonorrhoeae. У пацієнток ОГ при ПЛР-тесті цервікального каналу виявлено високу частоту збудників, асоційованих з ІПСШ. Реєстрація Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium склала 11 (11,5%) та 19 (19,8%) спостережень відповідно, що не виявлялося у пацієнток КГ. Частота наявності Ureaplasma urealyticum у цервікальному каналі за результатами ПЛР-тесту становила у жінок ОГ 17,7 проти 6,7% КГ відповідно (χ^2 =7,9; p<0,01). N. gonorrhoeae та Trich. vaginalis у ОГ виявлено у 2,1 та 6,25% жінок відповідно.

Культуральний аналіз вмісту порожнини матки продемонстрував, що у 59 (60,2%) спостереженнях превалює персистуюча ІПСШ; у 69 (71,8%) пацієнток були виявленими асоціації облігатних анаеробів та Chlamydia trachomatis; 29 (30,2%) – мікроаерофілами; у 14 (14,6%) – комбінація різних видів умовно-патогенної мікрофлори; у 19 (19,8%) – умовно-патогенних мікроорганізмів у титрах 10^2-10^3 КУО/мл. У 8 (8,3%) виявлено збільшення монокультури Streptococcus гр. B, у 12 (12,5%) – Enterococcus faecalis, у 17 (17,7%) – Mycoplasma genitalium. Комплексний мікробіологічний аналізу в ОГ виявив мікрофлору вірусно-бактеріального походження, тоді як при в бактеріальному посіві відзначалося домінування представників умовно-патогенної мікрофлори в титрах, що перевищують 10^3 КУО/мл.

Таким чином, згідно отриманих даних, жінки із безпліддям на тлі ІПСШ в анамнезі складають групу з високим індексом інфекції при аналізі мікробіоценозу піхви, флори цервікального каналу, порожнини матки, що співпадає з даними літератури (Слабкий Г.О. та співавт., 2019; Sully E.A. et al., 2020).

Тривалий перебіг, часті загострення хронічних процесів органів малого таза негативно впливають на репродуктивну функцію жінки, перебіг вагітності, результат пологів і здоров'я новонародженого (Заболотнов В.О., 2021; Vallely L.M. et al., 2021). Збільшення інфекції при вагітності у перинатології пов'язане з розширенням спектра досліджуваних збудників останніми роками і з появою інформативніших методів діагностики, так внутрішньоутробне інфікування виявляють у 50-60% доношених та в 70% недоношених дітей (Іщак О.М., 2021).

В даний час для своєчасної діагностики облігатних патогенів у вітчизняних та зарубіжних рекомендаціях перевагу надають молекулярно-біологічним методам, зокрема ПЛР-діагностиці, а рання діагностика безсимптомних форм ІПСШ під час вагітності сприятиме профілактиці акушерських та перинатальних ускладнень у цих вагітних (Голяновський О. та співавт., 2021; Zenebe M.H. et al., 2021).

Нами були лабораторно обстежені 91 вагітна жінка, які завагітніли вперше, віком від 20 до 28 років протягомі 2021 р. В роботі проведена ПЛР-діагностика наступних інфекцій: Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma parvum, Mycoplasma hominis та Gardnerella vaginalis. При обстеженні вагітних, які завагітніли вперше відсутність інфекцій встановлено у 13 вагітних, що складає 14,3% випадків. Кількість інфікованих вагітних становила 78 (85,7%). Найбільш частими інфекціями у обстежених вагітних є Gardnerella vaginalis – 71 (78,0%) та Ureaplasma urealyticum + Ureaplasma parvum–65 (71,4%). Наявність Chlamydia trachomatis склала 8 (8,8%) випадків, Mycoplasma hominis – 12 (13,2%) випадків. Слід зазначити, що наявність одного виду інфекцій встановлено у 15 вагітних (16,4%), їх поєднання–у 76 вагітних (83,5%): Ureaplasma urealyticum + Ureaplasma parvum 3 (3,2%) випадка; Chlamydia trachomatis та Gardnerella vaginalis – 1 (1,1%) випадок; Mycoplasma hominis та Gardnerella vaginalis теж 1 (1,1%) випадок. Поєднання Ureaplasma urealyticum + Ureaplasma parvum та Gardnerella vaginalis у 47 (51,6%)–найбільша кількість випадків. У 14 досліджуваних вагітних (15,3%) спостерігалося поєднання 4 інфекцій (Ureaplasma urealyticum + Ureaplasma parvum та Mycoplasma hominis и Gardnerella vaginalis – 8 (8,7%); Chlamydia trachomatis та Ureaplasma urealyticum + Ureaplasma parvum та Gardnerella vaginalis – 5 (5,4%) та Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum + Ureaplasma parvum і Mycoplasma hominis–1 (1,1%)

Проведення лабораторного скринінгу показало високу частоту (85,7%) інфікування ІПСШ серед молодих вагітних жінок. Високий рівень поширеності ІПСШ серед молоді пов'язаний не лише з способом життя, а й зі зниженням неспецифічної та імунологічної резистентності організму вагітних. Необхідно посилити профілактичну роботу серед молоді щодо роз'яснення небезпеки та наслідків ІПСШ, необхідності своєчасного звернення до лікаря та важливості проходження профілактичних медичних оглядів. Вплив ІПСШ на здоров'я жінок репродуктивного віку полягає в розвитку серйозних порушень репродуктивної функції, а саме трубного безпліддя та позаматкової вагітності, також безумовним є негативний вплив їх на перебіг вагітності та стан новонароджених. Також зазначається, що запальний процес на тлі ІПСШ у жінок, особливо за умови частих загострень захворювання, порушення імунного гомеостазу та відсутності належного лікування можуть викликати ряд акушерських та перинатальних ускладнень (Федорич П.В. та співавт., 2020; Barrow R.Y. et al., 2020).

Нами було проведене морфологічне дослідження зразків від 80 жінок репродуктивного віку. Пацієнтки були поділені на 4 групи (20 жінок у кожній групі), які достовірно не відрізнялися за показниками віку, індексом маси тіла.

Вивчення плацентарних порушень при ІПСШ передбачало дослідження абортусів у жінок зі спонтанними абортами та викиднем, який не відбувся, а потім дослідження плацент від жінок, які народили в терміні пологів на тлі ІПСШ. Результати морфологічного дослідження абортусів у пацієнток 1 групи показали наявність виражених запальних змін у вигляді децидуїту (9 зразків–45%); хоріоніту (5 зразків–25%) та синцитіального ендометриту (2 зразки–10%). У 25% зішкрібків (5 зразків) виявлена морфологічна картина некробіозу. Окрім того, були виявлені: амніоніт (6 зразків – 30%), вілізит (4 зразки – 20%) та базальний децидуїт (3 зразки – 15%). Високим був відсоток повнокров'я ворсин і наявності крові у міжворсинчатому просторі (8 зразків–40%).

Статистично значимих відмінностей не отримано, але в плацентах жінок 3 групи відзначалося зменшення органометричних показників. Ворсинчастий хоріон був представлений переважно зрілими термінальними ворсинами і достатньою кількістю стовбурових ворсин. Повнокрів'я капілярів термінальних ворсин нерідко поєднувалося з ангіоматозом. Синцитій, що покривав термінальні ворсини, був одношаровим, безперервним, місцями сплощеним з утворенням збільшеної кількості синцитіальних бруньок. У більшості вивчених послідів при ІПСШ відзначалися значні зміни ворсинчатого хоріона із залученням до патологічного процесу ворсин різного калібру. Більшість ворсин, включаючи стовбурові, були замуровані в фібриноїд, особливо дана тенденція простежувалася в центральній зоні, де таких ворсин було більше половини. У 10% випадків (2 зразки) зустрічався дисоційований розвиток ворсин. Відзначалася наявність дрібних некрозів ворсин майже у 1/3 випадків всіх спостережень (6 зразків), зустрічалися значні ділянки некрозів, але достовірної відмінності між першою та другою групами виявлено не було. Децидуальна тканина була набряклою, представлена дрібними фрагментами, обкладеними фібриноїдом, часто з наявністю кальцинатів. Кальцинати містилися також в місцях відкладення фібрину в ворсинах та стромі ворсин з однаковою частотою як у першій групі, так і у другій групі зразків. Ішемічні інфаркти при наявності ІПСШ, мали характер дрібних і розрізнених. Виражені запальні зміни спостерігалися не більше ніж в 15% плацент, при цьому відзначалося зменшення обєму хоріального епітелію в 3 групі у порівнянні з 4 групою. Кількість синцитіальних бруньок в 3 групі, навпаки, була достовірно вищою, ніж у 4 групі неінфікованих жінок. Дані зміни можна пояснити тим, що при несприятливих умовах в плаценті відбуваються порушення структури хоріального епітелію на поверхні ворсин та заміщення його фібриноїдом, але вогнищева його гіперплазія (синцитіальні нирки) дозволяє хоріальному епітелію підтримати свою функцію на достатньому рівні. В плацентах жінок з ІПСШ відзначалося достовірне збільшення питомої ваги мікропатології (враховувалася лише наявність кальцинатів).

У ході дослідження було встановлено, що патоморфологічні зміни абортивного матеріалу та послідів у жінок з ІПСШ відображали основні ланки патогенезу інфекційного та запального процесів. Відмінність структурних аномалій абортусів від таких за умов відсутності інфекційної патології свідчать на користь постулату щодо

глобального впливу ІПСШ на настання вагітності та її перебіг. Важливим є усвідомлення того, що вплив інфекційних агентів не обмежується ранніми термінами, а супроводжує увесь період вагітності, на користь чого свідчать виявлені при гістостереометрії значні відмінності в структурі плацент жінок основної та контрольної груп, зокрема, достовірне збільшення питомої ваги мікропатології. Таким чином, питання профілактики ускладнень вагітності та прегравідарної підготовки у жінок із встановленим діагнозом ІПСШ є ключовим для попередження репродуктивних втрат.

Незважаючи на значні досягнення в репродуктології, відсоток ускладнень під час вагітностей, що настали внаслідок ДРТ, залишається досить високим: 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 (Юзько О.М., 2021; Голяновський О. та співавт., 2021; Vermey B.G. et al., 2019). Так, 2/3 таких вагітностей протікає із загрозою переривання, а кожна друга закінчується спонтанним абортом в першій половині. 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 (Юзько О.М., 2021).

Однією з провідних причин, що зумовлюють несприятливий перебіг вагітності, яка 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 ПН, ЗРП. Отже, перебіг гестації у жінок після ДРТ характеризується високим ризиком, з превалюванням загрози переривання вагітності і передчасних пологів, хронічної плацентарної недостатності (ПН), високої частоти виникнення преекслампсії, затримки росту плода. Ускладнений перебіг вагітності після ДРТ зумовлений нефізіологічним гормональним навантаженням у зв'язку із стимуляцією суперовуляції, багатопліддям, активацією вірусно-бактеріальної інфекції, ПН унаслідок недостатньої інвазії трофобласта і міграції клітин цитотрофобласта. При цьому, за умов ретельного дослідження чинників ризику несприятливих результатів індукованих вагітностей та індивідуального спостереження можливе досягнення високої частоти ефективних результатів.

Проведено стандартну підготовку до програми ДРТ 132 жінкам з безпліддям на тлі ІПСШ в анамнезі, з них у 55 жінок програма ДРТ завершилися вагітністю – вони увійшли до групи порівняння (ІІ група). Контрольну групу (КГ) становили 30 жінок, які не мали в анамнезі ІПСШ та ознак цих захворювань, без значної соматичної патології, але також завагітніли за допомогою ДРТ. Ефективність ДРТ у жінок ІІ групи склала 55 (41,6%) випадків.

При оцінці гестаційних ускладнень І половини вагітності першу позицію в групах займала загроза переривання вагітності – 19 (34,5%) у жінок ІІ групи проти 2 (6,6%) випадків в КГ ($p<0,05$). Діагноз загрози переривання вагітності підтверджувався суб'єктивними ознаками, клінічною картиною (больовий синдром, наявність кров'янистих виділень зі статевих шляхів), даними зовнішнього і внутрішнього акушерського дослідження й УЗД. Звертає на себе увагу висока частота стійкої, реци-

дивуючої впродовж всієї вагітності загрози переривання у жінок ІІ групи (p<0,05). Істміко-цервікальну недостатність (ІЦН) у пацієнток ІІ групи ми діагностували у 9 (16,4%) вагітних, при відсутності цього ускладнення у пацієнток КГ. За даними імуноферментного аналізу (ІФА) і бактерійних посівів носійство хронічної вірусної і бактеріальної інфекції в І половині вагітності мало місце практично у всіх жінок ІІ групи та поодиноких випадках у жінок КГ, при цьому найчастіше у жінок ІІ групи виявлялися ЦМВ, ВПГ–18 (32,7%) та 11 (20,0%) випадків проти 1 (3,3%) та 2 (6,6%) у вагітних КГ, p<0,05. Високий також відсоток неспецифічних і кандидозних вульвовагінітів. Можливо, це зумовлено тим, що масивна гормональна терапія, що проводиться в програмах ДРТ у жінок на тлі ІПСШ, є пусковим моментом активації аутоімунних процесів, вірусно-бактеріальної інфекції, тим самим створюючи «порочне» коло передумов для загибелі та відторгнення плодового яйця. Згідно з результатами багаточисельних досліджень для вагітних після ДРТ характерні ранні репродуктивні втрати, більше, ніж у середньому в популяції, що підтверджується і нашими даними (Голяновський О. та співавт., 2021). Так, ранні репродуктивні втрати в ІІ групі склали 10 (18,1%) випадків, а в КГ втрат не було (p<0,001). Репродуктивні втрати в ІІ групи виявилися у вигляді вагітності, що не розвивається, – 7 (12,7%) випадків, та самовільному перериванні вагітності–3 (5,4%), що може бути зумовлене «матковим чинником», представленим гіпоплазією і «незрілістю» ендометрія, порушенням гемодинаміки в судинному руслі матки.

Розвиток прееклампсії вже з 26 тижня вагітності був діагностований у 6 (13,3%) вагітних ІІ групи проти 2 (6,7%) в КГ, p<0,001, що пояснюється зниженням адаптаційних механізмів в організмі спостережуваних вагітних, змінами в згортаючій системі крові, особливо на тлі наявної супутньої соматичної патології у вагітних із ІПСШ в анамнезі. Клінічними проявами прееклампсії частіше була гіпертензія і патологічна надбавка маси тіла.

Вагітність та пологи у жінок з безпліддям на тлі ІПСШ в анамнезі, після програм ДРТ, ускладнилося загрозою переривання вагітності – 19 (34,5%) випадків; репродуктивними втратами в І половині вагітності–10 (18,2%); носійством хронічної вірусної і бактеріальної інфекції в І половині вагітності у всіх вагітних; раннім розвитком прееклампсії – 6 (13,3%); плацентарної дисфункції з синдромом ЗРП -17 (37,8%); дистресом плода – 9 (20,0%), передчасними пологами – 12 (26,7) та високою частотою КР–40 (88,9%) випадків.

Отримані результати свідчать, що розробка та впровадження алгоритму прегравідарної підготовки у цих жінок перед програмою ДРТ буде сприяти підвищенню ефективності ДРТ та зниженню акушерських та перинатальних ускладнень у них.

Аналіз стану новонароджених у досліджуваних жінок ІІ групи показав наявність високої частоти асфіксії різного ступеня тяжкості–15 дітей (22,7%), важкого–2 дітей (3,7%), загальні ускладнення у ранньому неонатальному періоді, народжених жінками цієї групи, становить 38,0% (p<0,05) випадків проти 13,3% в КГ; частота виявлення синдрому ЗРП у пацієнток, у жінок ІІ групи достовірно вище порівняно з КГ до 37,8%, p<0,05 за критерієм χ^2.

Згідно отриманих даних у вагітних ІІ групи, розпочинаючи з 18 тижня, відзначалось достовірне зниження секреції Пг (160,8±15,9 проти 202,4±5,5 нмоль/л, p<0,05).

На початку другого триместру вагітності рівень Е3 у вагітних ІІ групи статистично не відрізняється від показників КГ (31,6±3,6 проти 31,7±1,5 нмоль/л, p>0,05). Рівень ПЛ на 18 тижні був достовірно нижче (77,5±13,2 проти 91,3±23,8 нмоль/л в КГ, p<0,05).

Показники матково-плацентарного кровообігу в 28-30 тижнів вагітності складали: посиленням кротоку в ПА (СДВ КШК–до 5,4±0,2 і ІР–до 1,3±0,2, p<0,05; в МА СДВ КШК–2,3±0,3; ІР–0,5±0,02, p<0,05) на фоні незначного зниження кровотоку в СМА СДВ КШК–5,1±0,3 та ІР–0,5±0,02, p<0,05).

З 28 тижня рівень Пг у вагітних ІІ групи становив 412,4±38,7 проти 580,1±23,7 нмоль/л (p<0,05) у вагітних КГ. Нами було виявлено достовірне зниження рівня Е3 до 89,7±6,8 проти 98,6±2,9 нмоль/л (p<0,05), ПЛ – до 164,5±11,8 проти 235,1±18,5 нмоль/л; p<0,05) на тлі одночасного збільшення вмісту Кр до 742,6±16,4 проти 626,8±18,2 нмоль/л в КГ (p<0,05).

За результатами допплерометричного дослідження в 38-40 тижнів гестації спостерігалося достовірне збільшення швидкості кровообігу у венозній протоці у жінок ІІ групи – до 63,74±3,55 проти 38,55±1,954 см/с (p<0,05); достовірне підвищення ПІ в МА – до 1,515±0,052 проти 1,345±0,074 (p<0,05); достовірне підвищення ПІ та ІР в СМА – до 1,466±0,051 проти 1,353±0,040 та 0,784±0,025 проти 0,722±0,032 (p<0,05). У ІІ групі вагітних ПК був нижче по відношенню до КГ – 0,178±0,032 проти 0,186±0,003. Задовільний стан ФПК в 38-40 тижнів вагітності ми спостерігали у 10 (22,2%) випадках, компенсованний стан ФПК зустрічалися в 20 (44,5%) випадків; субкомпенсовані–в 10 (22,2%) та декомпенсовані–відповідно в 5 (11,1%) спостережень.

Згідно отриманих даних у вагітних ІІ групи, розпочинаючи з 18 тижня відзначалось достовірне зниження секреції Пг (160,8±15,9 проти 202,4±5,5 нмоль/л, p<0,05), ПЛ (77,5±13,2 проти 91,3±23,8 нмоль/л). В 38-40 тижнів задовільний стан ФПК спостерігався в 22,2% випадків, компенсовані ехографічні зміни зустрічалися в 44,5% випадків; субкомпенсовані – в 22,2% і декомпенсовані – відповідно в 11,1% спостережень, що спричиняє високу частоту ускладнень протягом вагітності в цій групі вагітних.

Захворюваність населення різними інфекціями зростає із року в рік. Під час вагітності на тлі гестаційної імуносупресії зростає захворюваність гострими та ризик активаціїї хронічних інфекцій. При інфікуванні під час вагітності вирогідність втрати плода або розвиток плацентарної дисфункції з антенатальною смерті плода значно зростає. Відомо, що Th1-цитокіни призводят до втрати плода, викликають розвиток ендотеліопатії та активацію системи комплименту, а дефіцит Th2-цитокінів призводить до порушень розвитку плаценти та антенатальній загибелі плода. Інфекції можуть бути причиною активації цитотоксичного імунітету та Th1/Th2 шифта імуної системи. Наступним фактором розвитку ПН при інфікуванні є активація системи комплимента, яка є основою нової запальної теорії розвитку ендотеліопатії. Саме з цим механізмом розвитку ендотеліопатії пов'язують втрати плода та розвиток тяжкої плацентарної недостатності при інфекційних захворюваннях. Хронічні інфекції, які постійно присутні в організмі, викликають активацію ендотелію протягом тривалого часу (Голяновський О. та співавт., 2021; Wynn A. et al., 2022).

Таким чином, вивчення маркерів ендотеліопатії у вагітних з урогенітальними інфекціями в анамнезі, що складають групу високого інфекційного ризику, є актуальним завданням сучасного акушерства. Дослідження патогенезу плацентарної дисфункції при інфікуванні необхідно для вибору правильної тактики ведення вагітності, профілактики її ускладнень шляхом впливу на патогенетичні механізми дії інфекційних агентів. Доступна більшість антибактеріальних, противірусних та імунних препаратів під час вагітності не може бути застосована, тому спостереження таких вагітних може бути направлене на профілактику розвитку ендотеліопатії, тобто на зниження частоти розвитку плацентарної недостатності (Liu T. et al., 2022; Yao L.N. et al., 2022).

З метою всебічної оцінки функціонального стану ФПК та його адаптаційних резервів у вагітних досліджуваних груп проводилось поглиблене імунологічне обстеження в динаміці гестації. Ми вивчали особливості системного та місцевого імунітету у вагітних із ІПСШ в анамнезі (ІІ група).

У вагітних ІІ групи порівняно з вагітними КГ, не виявлено суттєвих розбіжностей стосовно загальної кількості лейкоцитів та лімфоцитів в периферичній крові в динаміці гестації. Так, в першому триместрі в І групі середня кількість лейкоцитів складала $6{,}9\times10^9$/л, а в групі контролю $7{,}2\times10^9$/л, в другому триместрі – $6{,}6\times10^9$/л та $6{,}8\times10^9$/л, в ІІІ триместрі – $6{,}8\times10^9$/л та $7{,}1\times10^9$/л, відповідно. Абсолютні показники кількості лімфоцитів по групах відповідно складали: І триместр – $2{,}4\times10^9$/л та $2{,}6\times10^9$/л, ІІ триместр – $2{,}2\times10^9$/л та $2{,}5\times10^9$/л, ІІІ триместр – $2{,}1\times10^9$/л та $2{,}4\times10^9$/л. Дещо нижчі показники лейкоцитарної та лімфоцитарної кількості протягом гестації в ІІ групі жінок були не достовірними ($p>0{,}05$).

Як показав аналіз отриманих даних, у вагітних ІІ групи спостерігається імунний дисбаланс вже на початку гестації: при загальному незначному зниженні відсоткового вмісту СД3+ клітин та їх субпопуляцій СД4+ і СД8+ відносно КГ, вірогідне збільшення імунорегуляторного коефіцієнту, що свідчить про більшу інтенсивність імунної відповіді, схильність до підвищенного продукування антитіл та є благоприємним фоном для розвитку аутоімунних реакцій. В основній групі спостерігалось також значне переважання кількості СД19+ в периферичному кровообігу, які при певних умовах здатні перетворюватись на плазматичні клітини з подальшим синтезом широкого кола специфічних та поліпотентних антитіл проти мікробних та вірусних антигенів. Такі зміни можуть впливати на антигенрепрезентуючі клітини трофобласта і стан локального імуного балансу в формуючому фетоплацентарному комплексі. Гіперергічна імунна відповідь в період ранньої плацентації, в свою чергу, призводить до морфологічних порушень плацентарного бар'єру, який виявляється неспроможнім підтримувати зростаючі метаболічні потреби плода і виконувати функцію збереження гомеостазу та охорони фетоплацентарного комплексу в динаміці гестації. Все це призводить до зриву адаптаційних можливостей системи мати-плацента-плід та ранньому формуванню первинної плацентарної недостатності у вагітних ІІ групи.

Для оцінки гуморальної ланки імунної системи жінок досліджуваних груп вивчали вміст основних класів імуноглобулінів, загальну гемолітичну активність класичного шляху активації комплементу. Критеріями імунних порушень вважають відхилення досліджуваних показників від нормативних величин на 30% та більше в бік їх

збільшення або зменшення (Кравченко В.Г., Степаненко В.І., 2018; Kim C. et al., 2022). Як продемонстрували результати проведених досліджень, під час вагітності середні значення концентрацій імуноглобулінів знаходяться у межах досить широкого діапазону коливань. Наведені дані виявили достовірне збільшення IgG у вагітних II групи, у порівнянні з вагітними КГ ($p<0,05$), що може свідчити про переважання антигенної стимуляції здебільшого інфекційної етіології, що співпадає з результатами попереднього аналізу, який виявив високі показники інфекційно-запальних ускладнень (гестаційний пієлонефрит, кольпіт, гострі респіраторні захворювання, а також, загострення існуючих хронічних захворювань), отриманих нами при обстеженні жінок. В основній групі, підвищені титри IgG спостерігались у вагітних на тлі деякого зменшення вмісту IgA. Підвищення окремих класів імуноглобулінів при зменшенні вмісту інших, можна характеризувати як дизімуноглобулінемію. До цього слід додати, що в процесі гестації, особливо наприкінці III триместру, відбувалося зростання цього дисбалансу. Інфекція супроводжувалася різноплановими порушеннями у системі місцевого імунітету, що виявляється зменшенням концентрації IgA і збільшенням IgG, IgM. Очевидно, що розвиток вагінально-шийкової інфекції відбувається на фоні пригнічення локального протимікробного захисту, що в основному зумовлено малою кількістю антитіл класу А, імовірно, залежить від порушення їх синтезу внаслідок змін, що відбуваються, передусім в ендокринній системі на тлі прогресуючої вагітності.

Однією з важливіших захисних систем організму по неспецифічним гуморальним факторам резистентності, вважається система комплементу. Вона є безпосереднім учасником взаємодії антигена з антитілом і, при активації, здатна самостійно забезпечувати цитотоксичні реакції та брати участь в комплемент-залежних автоімунних розладах. Для механізму класичного шляху активації комплементу необхідно утворення достатньої кількості специфічних імуноглобулінів (IgG або IgM) та імунних комплексів (Lund J.M. et al., 2023). Враховуючи отримані нами результати, виявлені функціональні порушення клітинної та гуморальної ланок імунної системи у вагітних групи високого інфекційного ризику, вважалось доцільним визначення в динаміці гестації показників активності комплементу. Згідно отриманих даних, в I триместрі гестації гемолітична активність класичного шляху активації комплементу (CH50) у вагітних II групи складала 117±5,8 проти 69±6,2 у.о., в КГ і майже у півтора рази перевищувала цей показник. Вірогідна активація системи комплементу у вагітних II групи, порівняно з вагітними КГ ($p<0,05$) в період формування ФПК комплексу, підсилювала гіперсенсибілізацію, що відіграє додаткову ушкоджуючу роль на розвиток плацентарної тканини. В II триместрі гестації рівень CH50 в II групі становив 93±6,3 у.о. та був достовірно нижчим ($p<0,05$), ніж в КГ (101±7,2 у.о.). Підвищення показників гемолітичної активності комплементу впродовж I триместру гестації у вагітних II групи відображало напруження ефекторної ланки імунної системи, що, на нашу думку, можна пояснити підвищенням локального споживання компонентів комплементу під час прозапальних та гіперкоагуляційних реакцій в мікроциркуляторному руслі плаценти при її неспроможності нейтралізувати існуючу гіперкомплементемію в периферичному кровообігу. Поступове підвищення рівня CH50 під час вагітності у жінок КГ, забезпечувало повноцінну плацентацію і неспецифічний захист організму вагітної та плода від ушкодження чужерідними

антигенами, що набувало особливої актуальності в умовах помірної імуносупресії, необхідної для благоприємного перебігу гестації.

Аналіз показників цитокінової мережі у сироватці крові вагітних показав, що напередодні розродження достовірне збільшення в II групі вмісту в сироватці ІЛ-1 (58,99±2,76 проти 21,64±2,93 пг/мл), ІЛ-2 (85,32±4,17 проти 61,2±6,94 пг/мл ($p<0,05$) і ФНП-α (15,48±2,2 проти 9,84±1,21 пг/мл) ($p<0,05$) при одночасному зниженні рівня ІЛ-4 (5,14±0,32 проти 13,56±0,87 пг/мл), ІФН-γ (0,12±0,01 проти 0,24±0,03 пг/мл) ($p<0,01$) і ІЛ-10 (7,89±1,85 проти 10,89±1,44 пг/мл) ($p<0,05$) порівняно з КГ. На нашу думку, прогностичними критеріями ускладнень перебігу вагітності можуть бути рівень прозапальних цитокінів ІЛ-1, ІЛ-2, ФНП-α та протизапальних цитокінів ІЛ-4, ІЛ-10 та ІФН-γ в сироватці крові та піхвовому вмісті. Було виявлено значне переважання відсоткового вмісту СД56+ лімфоцитів, що мають властивості природних кілерів, у вагітних II групи порівняно з жінками КГ в динаміці гестації ($p<0,05$). За даними дослідження також виявили достовірне збільшення IgG у вагітних II групи у порівнянні з вагітними КГ ($p<0,05$). Особливості імунного гомеостазу у вагітних із ІПСШ в анамнезі характеризуються дисфункцією імунної відповіді, що характеризувалася зниженням рівнів ІЛ-4, ІЛ-10, ІФН-γ, IgA при збільшенні показників IgG, комплементу, вмісту ІЛ-1, ІЛ-2, ФНП-α та дисбалансом цитокінового профілю у піхвовому вмісті зі збільшенням рівня ФНП-α, ІЛ-2, IgG на тлі дефіциту ІФН-γ, ІЛ-10, ІЛ-4.

Для виконання поставленої мети наукового дослідження ми провели рандомізоване або довільно контрольоване дослідження, при якому його учасники–247 жінок з безпліддям, із наявністю ІПСШ в анамнезі, які планували настання вагітності за програмою ДРТ, у довільному порядку були поділені на дві групи. 115 жінкам із них проведено запропоновану нами прегравідарну підготовку, з яких у 56 жінок програма ДРТ завершилися вагітністю–вони увійшли до I (основної) групи, та 132 жінкам проведено стандартну прегравідарну підготовку, з них у 51 жінки програма ДРТ завершилася вагітністю – вони увійшли до II групи (порівняння). Контрольну групу (КГ) становили 30 жінок, які не мали в анамнезі ІПСШ та ознак цих захворювань, без значної соматичної патології, також завагітніли за допомогою ДРТ.

Частота гінекологічних захворювань на одну жінку в I та II групі становила 1,3, а у КГ – 0,3; запальні захворювання статевих органів – 56 (100,0%) та 55 (100,0%) відповідно, $p<0,05$). Спостерігався високий рівень патологічних змін на шийці матки: КГ – 13,3%; I група – 33,9% та II група – 32,7% випадків; $p<0,05$); лейоміоми матки (КГ – 6,7%; I група – 12,5% та II група – 9,0%). Формування групи високого інфекційного ризику має свої фактори ще в дитячому віці. Так, в нашому дослідженні показано, що інфекційні захворювання дитячого віку (кір, коклюш, скарлатина, вітряна віспа) спостерігалися у 67,8% жінок в I групі та 65,4% у пацієнток II групи, проти 33,3% в КГ, $p<0,05$; тонзиліт в анамнезі–у 37,50 і 34,5% проти 10,0% відповідно, $p<0,05$; хронічний бронхіт – 16,1 і 20,0% проти 6,7% відповідно, $p<0,05$. Екстрагенітальна патологія: у вагітних КГ найчастіше спостерігалися дитячі інфекції – 33,3% випадків, хронічний тонзиліт – 10,0%, хронічний бронхіт – 6,7%, нейроциркуляторна дистонія (НЦД) – 6,7%, захворювання щитовидної залози–13,3%, хронічний гастрит–6,7% випадків.

Основними факторами ризику розвитку ускладнень вагітності у досліджуваних жінок зареєстрована наявність високого інфекційного індексу в анамнезі (75,0 та

70,9%), хронічні та гострі запальні процеси сечовидільної системи (51,7 та 43,6%), ІПСШ до вагітності (100 та 100%), а також репродуктивні втрати інфекційного ґенезу (10,7 та 9,1%): самовільні викидні, анте- та інтранатальна загибель плода в анамнезі.

При співставленні отриманих даних після проведеного аналізу преморбідного фону, соматичного та репродуктивного анамнезу у обстежених вагітних суттєві розбіжності між основною та групою порівняння були відсутні, що дає нам змогу порівнювати їх між собою в подальшому дослідженні. Однією з причин невиношування вагітності є урогенітальні інфекції та внутрішньоутробне інфікування плода, частота якого у доношених становить 6,0-53,6%, у недоношених дітей сягає 70%. Глибокі гормональні порушення під час вагітності, змінена імунологічна реактивність можуть позначатися на клінічній картині захворювання, активувати інфекцію, чинити несприятливий вплив на перебіг, результат вагітності, на плід та новонародженого. Передача збудника дитині можлива як за наявності, так і за відсутності явних клінічних проявів інфекції в матері. Частота перинатальної смертності плода серед групи жінок із хламідіозом становилаь 5-45%, латентні ендометрити хламідійної етіології можуть бути причиною антенатального інфікування плода, мимовільних викиднів, завмерлих вагітностей, передчасних пологів (Іщак О.М., 2021; Cerveny L., 2021).

Проте роботи, присвячені питанням підготовки до вагітності жінок з ІПСШ в анамнезі, вкрай нечисленні та спрямовані, зазвичай, на корекцію окремих ланок патологічного стану. Адекватна прегравідарна підготовка значно знижує ризики для життя й здоров'я конкретної жінки та її майбутньої дитини. З урахуванням вищенаведеного найважливішим і невід'ємним етапом є предгравідарна підготовка жінок із безпліддям, які мали в анамнезі ІПСШ.

Після проведеної комплексної прегравідарної підготовки перед програмою ДРТ у жінок І групи ми порівняли результати перебігу вагітності та пологів у них з групою ІІ та КГ, яка показала: перебіг вагітності ускладнився до 22 тижня загрозою переривання вагітності – 6 (10,7%) І група та 19 (34,5%) ІІ група, $p<0,05$; бактеріальним вагінозом – І група 4 (7,8%) випадків проти 11 (20,0%) випадків ІІ група, $p<0,05$ та загостренням соматичної патології–3 (5,3% випадків проти 8 (14,5%) ІІ група, $p<0,05$. Незначну частку становив ранній токсикоз–2 (6,6%) випадки в КГ, 5 (8,9%) випадків в І групі проти 6 (10,9%) випадків в ІІ групі, ІЦН спостерігалася в 6 (10,7%) випадках в І групі проти 9 (16,4%) випадків в ІІ групі і була достовірно нижче, $p<0,05$. Показовою була відсутність рецидиву ІПСШ на тлі запропонованої нами прегравідарної підготовки у жінок І групи, натомість у ІІ групі 18,2% жінок мали рецидиви. За рахунок запропонованої нами методики профілактики та лікування, що також підтверджує її ефективність, вдалося знизити частоту ПД з 17 (37,8%) випадків у ІІ групі до 11 (21,6%) випадків у І групі ($p<0,05$), у структурі якої переважала компенсована (72,7%) і субкомпенсована (27,3%) та відсутні декомпенсовані форми. Важливим є достовірне зменшення рівня прееклампсії: І група – 4 (7,8%) випадки проти 6 (13,3%) випадків в ІІ групі–10%), $p<0,05$. Крім того, у І групі достовірно нижче спостерігалася гестаційна анемія: 13 (25,4%) випадків проти 22 (48,5%), рівень якої вдалося знизити в 1,9 разу ($p<0,05$).

Аналізуючи клінічний перебіг пологів, було виявлено істотне зниження всіх ускладнень розродження: передчасних пологів (І група – 11,7% проти ІІ група – 26,7%,

p<0,05); ПРПО в І групі – 17,6% випадків проти 35,6% випадків ІІ група, p<0,05); дистресу плода – І група (7,8% випадків проти 20,0% випадків ІІ група, p<0,05). Дуже важливою була й зміна частоти пологів за допомогою операції кесаревого розтину, тут спостерігалась аналогічна закономірність: І група – 39 (76,4%) проти ІІ група – 40 (88,9%), хоча в обох групах високий відсоток оперативного розродження за рахунок безпліддя, ДРТ. Високим був ризику перинатальної патології: І група–27 (52,9%) проти в ІІ групі – 21 (52,5%), але у структурі показань зменшилася кількість ургентних оперативних втручань у пацієнток І групи. Аналізуючи кількість дітей, які були оцінені менше 7 балів, у І групі таких було лише 7 (14,0%) випадків, причому менше 3 балів не отримав ніхто, у ІІ групі 15 (27,8%) дітей мали менше 7 балів на першій хвилині життя, з них 2 (3,7%) – менше 3 балів. За оцінкою за шкалою Апгар на п'ятій хвилині життя 87,9% дітей у ІІ групі мали від 7 до 10 балів.

Перинатальні наслідки розродження є інформативними критеріями ефективності запропонованої методики. Аналіз стану новонароджених показав, що в І групі у 85,9% дітей були в задовільному стані, 14,0% дітей народилися з ознаками асфіксії (легкого і середнього ступеня), а загальний рівень дітей, народжених в асфіксії, достовірно зменшився у 1,8 рази (p<0,05). Ані тяжкої асфіксії, ані затримки внутрішньоутробного розвитку плода, ані інтраамніального інфікування, ані, тим паче, антенатальної загибелі плода не було. Показник синдрому ЗРП зменшився з 31,4% у ІІ групі до 19,3% (p<0,05) у І групі. Перинатальні втрати в І групі були відсутні, що також підтверджувало ефективність запропонованої методики профілактики перинатальної патології на тлі ІПСШ в анамнезі, у вагітних жінок після ДРТ.

В І групі вагітних, яким запропоновано алгоритм прегравідарної підготовки перед програмою ДРТ і ведення вагітності за нашим алгоритмом, у неонатальному періоді спостерігалося зниження всіх патологічних станів: постгіпоксичної енцефалопатії – в 2,1 рази (І група – 7,0%, ІІ група – 14,8%); реалізації внутрішньоутробного інфікування (у І групі – не було, ІІ група – 12,9%); геморагічного синдрому – у 3,1 рази (І група – 5,3%, ІІ група – 16,7%) та гіпербілірубінемії – у 2 рази (І група – 5,3%, ІІ група – 11,1%).

За рахунок запропонованої нами прегравідарної підготовки та веденню вагітності вдалося достовірно знизити частоту ПД – з 37,8% у ІІ групі до 21,6% у І групі (p<0,05), у структурі якої переважала компенсована (72,7%) і субкомпенсована (27,3%) та відсутні декомпенсовані форми, рецидиви ІПСШ (І група 5,9% проти ІІ група – 15,6%, p<0,05), бактеріальний вагіноз (І група 11,8% проти ІІ група 26,6%, p<0,05). Важливим стало зменшення рівня прееклампсії (І група 7,8% випадків проти в ІІ групі – 13,3%). Крім того, у ІІ групі досить часто спостерігалася гестаційна анемія (48,5%), рівень якої вдалося достовірно знизити до 25,4% (p<0,05). Комплексне динамічне спостереження і патогенетична терапія виявились ефективними для настання вагітності методом ДРТ і сприятливого результату вагітності у 81,0% жінок; зниження репродуктивних втрат – у 2,4 рази.

Прегравідарна підготовка та планування вагітності в жінок з ІПСШ в анамнезі надали змогу ефективно відновити репродуктивну функцію, знизити частоту акушерських та перинатальних ускладнень у цих жінок, тяжкість перебігу (частоту і тривалість рецидивів) інфекційного процесу під час вагітності, попередити тяжкі форми

неонатальної інфекції, зменшити перинатальну захворюваність і смертність. Перевагою терапії ІПСШ поза вагітністю є попередження тератогенного й ембріотоксичного впливу препаратів на плід, тобто ефективна антенатальна охорона плода.

При оцінці похідного стану клітинного імунітету на початку гестації (І триместр) імунорегуляторний коефіцієнт (співвідношення CD4+/CD8+) у вагітних із ІПСШ в анамнезі (І та ІІ група) дорівнював 2,20-2,17 і був достовірно вищим, ніж у КГ ($p<0,05$). Рівень CD56+ клітин у периферичному кровообігу в І групі становив 12,1±1,4%, у ІІ групі – 12,3±1,7%, а в КГ – 8,6±1,4% ($p<0,05$). Загальна гемолітична активність класичного шляху активації комплементу в жінок із зони радіаційного контролю на початку гестації (5-8 тижнів) у ІІ групі становила 117±5.8 у.о., у І групі– 101±4,3 у.о., що в 1,7 рази та 1,4 рази перевищувало аналогічні показники вагітних КГ. В першій половині вагітності в групі вагітних, які отримували запропоновану нами прегравідарну підготовку, спостерігалося вірогідне зменшення ($p<0,05$) імунорегуляторного коефіцієнта з 2,17 до 1,87 порівняно з вагітними ІІ групи – 2,20-2,19. Звертало на себе увагу достовірне зниження ($p<0,05$) рівня лімфоцитів протягом гестації у вагітних І групи (CD56+) (11,2±1,4 і 8,9±1,3%) проти даних ІІ групи (15,1±1,7 і 13,9±1,7). Рівень CH50 у І групі вагітних повільно збільшувався зі збільшенням терміну вагітності (104±3,2 і 134±5,2 у.о. відповідно). Серед вагітних, які отримували загальноприйняту медикаментозну терапію, наприкінці ІІ триместру відбувалося достовірне зниження рівня CH50 з 117±5,8 до 93±6,3 у.о. В терміні 38-40 тижнів вагітності рівень CH50 у ІІ групі знову зростав і становив 23±6,7 у.о., але в І групі цей показник залишався вірогідно вищим–134±5,2 у.о ($p<0,05$). Отримані нами результати свідчать про безпосередню участь імунної системи в регуляції материнсько-плодових взаємозв'язків, забезпеченні адекватного функціонування ФПК, тому прегравідарна підготовка та корекція дисбалансу протягом гестації між окремими ланками імунітету нормалізує механізми фізіологічної адаптації та запобігає передчасному виснаженню компенсаторних можливостей системи мати-плацента-плід.

У динаміці гестації на тлі застосованої у вагітних І групи комплексної прегравідарної підготовки та коригуючої терапії показники гемокоагуляційної системи мали явні розбіжності порівняно з даними ІІ групи, в якій вагітні отримували загальноприйняті методи лікування. Так, АЧТЧ у 16-18 тижнів у вагітних І групи повільно подовжувався (31,3±1,6 с – у другому триместрі, 34,3±2,9 с – у третьому триместрі) зі збільшенням гестаційного терміну і вірогідно відрізнявся від показників у ІІ групі (27,6±3,0 і 30,2±1,7 с відповідно, $p<0,05$), що могло бути відображенням адаптаційних компенсаторно-пристосувальних реакцій організму вагітної при збільшенні площі материнсько-плацентарної взаємодії та зменшенні периферичного судинного опору для забезпечення адекватної плацентарної гемоперфузії та задоволення зростаючих метаболічних потреб плода. У проведенні коригувальної терапії дизадаптаційних порушень у ФПК вагітних І групи з ранніх термінів гестації вже з початку другого триместру відбувалося поступове зменшення рівня ПДФФ ($5,8\pm0,27\times10^{-2}$ і $5,1\pm0,22\times10^{-2}$ г/л), на відміну від рівня ПДФФ у ІІ групі, де спостерігалося поступове збільшення цього показника ($9,4\pm0,17\times10^{-2}$ і $11,6\pm0,27\times10^{-2}$ г/л), що свідчило про нормалізацію функціонального стану згортальної системи крові та її фізіологічне пристосування в умовах

гемодилюції та загального підвищення коагуляційного потенціалу плазми. Відмінності між групами були достовірними (p<0,01).

Гормональні порушення під час вагітності, змінена імунологічна реактивність можуть позначатися на клінічній картині захворювання, активувати інфекцію, чинити несприятливий вплив на весь гестаційний період і його наслідки (Семенюк Л.М., 2022; Корнацька А.Г., 2020). Ми проаналізувати динаміку функціональних та лабораторних показників роботи ФПК із ІПСШ в анамнезі після проведеної прегравідарної підготовки перед циклами ДРТ. Так, вже в першому триместрі гестації достовірно рідше (p<0,05) у вагітних І групи діагностували гіпоплазію хоріону у 12 (21,4%) випадках, стовщення «decidua basalis» в 17 (30,3%), в порівняні з вагітними ІІ групи, де частота цієї патології становила 21 (38,1%) випадок та 28 (50,9%) випадків відповідно (p<0,05). Протягом ІІ триместру вагітності ми спостерігали помірне потовщення плаценти (31,2-34,2 мм), дифузну гіперехогенность – у 17 (33,3%) у вагітних основної групи проти 21 (46,6%) випадку в групі порівняння; багатоводдя–в 7 (13,7%) випадках в І групі та в 8 (17,7%) випадках в ІІ групі, але треба відмітити, що серед жінок І групи наприкінці другого триместру вагітності розміри «кишені» в більшості випадків складали 72-75 мм, в той час як в ІІ групі жінок–переважно 82-86 мм. Також ми спостерігали вірогідне (p<0,05) зменшення гіпоплазії плаценти серед жінок І групи 8 (15,6%) проти 11 (24,4%) відповідно в ІІ групі, що може вказувати на підвищення компенсаторної спроможності пристосувально-захисних механізмів в плаценті і, в свою чергу, свідчило про ефективність застосованої нами комплексної прегравідарної підготовки та медикаментозної корекції в основній групі. Що стосується антропометричних показників плода відносно прийнятих нормативів для даного строку гестації, при динамічному УЗ спостереженні і порівнянні з результатами отриманими в ІІ групі, виявлено в 24-27 тижнів вагітності в 4 (7,8%) та 9 (20,0%) випадків в І та ІІ групах відповідно. Пондераловий індекс (ір) складав в 1,9, а відношення передньо-заднього діаметру живота до поперечного наближалось до 1 і складало 0,9 в основній групі проти 1,8±0,02 в групі порівняння. В І групі проявлялася достовірна тенденція до зменшення синдрому ЗРП майже в 2,2 рази.

З другого триместру вагітності були наявні достовірні розбіжності стану ФПК серед обстежених вагітних. У вагітних основної групи ми спостерігали компенсаторну гіперплазію плаценти, стабілізацію внутрішньоутробного розвитку плода, при загальній активації регуляторних процесів, які повноцінно забезпечували метаболічні потреби плода. У третьому триместрі вагітності ми спостерігали достовірне зменшення випадків гіпоплазії та деструктивних змін в плаценті (в 3 рази) у вагітних основної групи (p<0,05). В 7 (13,7%) випадків в І групі вагітних мало місце маловоддя, а в 11 (21,6%) випадках – ультразвукові ознаки ЗРП. Аналогічні показники в ІІ групі становили 15 (33,3%) та 17 (37,8%) випадків. Пондераловий індекс (ір) в основній групі залишався в межах 1,9-2,0, а в ІІ групі дорівнював 1,6-1,8 (p<0,05). Передчасне старіння плаценти ми спостерігали в 4 (7,8%) випадках в І групі проти 12 (26,6%) випадків в ІІ групі. У 40 (78,4%) вагітних основної групи не виявлено ознак порушення зрілості плаценти.

Згідно отриманих даних, вагітні І групи демонстрували стан нестійкої напруги гормональної функції плаценти до пологів, а у вагітних групи порівняння в більшості

випадків відбувалось виснаження гормональної функції плаценти. Це підтверджує ефективність нашого алгоритму ведення цих вагітних.

Згідно отриманих нами морфологічних та імуногістологічних даних, плацентарно-плодовий коефіцієнт (ППК) у жінок I групи був вірогідно вищим, ніж у жінок II групи, і складав 0,17, проти 0,15. В деяких судинах середнього калібру виявлялись тромби, відкладеннй кальцій та ущільненням навколишньої плацентарної тканини, яка характеризувалась затримкою структурно-функціональної спеціалізації синцитіотрофбласту. Мало місце зменшення розгалуження кровоносних судин. Встановлено, що ендотелій капілярів ворсинчастого хоріона у жінок основної групи більше залучений в експресію CD34, ніж в групі порівняння. Ми спостерігала найбільшу експресію CD34 у ворсинчастому хоріоні плацент основної групи, яка склала 9,49±0,47 проти 7,34±0,15%, p<0,01. Найбільша оптична щільність експресії CD 34 у ворсинчастому хоріоні плацент відмічалася в плацентах групи порівняння – 0,22±0,01 ум. од. і перевищувала аналогічну у пацієнток основної групи в 1,25 рази – 0,20±0,01 ум. од. (p<0,01). Таким чином, зміни в плацентах жінок I групи були максимально наближенні до компенсаторно-пристосувальних при компенсованій формі ПН і характеризувалися збільшенням отвору строми ворсинок, розширенням міжворсинчастого простору, збільшенням кількості котиледонів та наближенням їх до субепітеліальної поверхні ворсинок, збільшенням кількості синцитіальних вузликів та бруньок. Зниження площі експресії CD34 з інтенсивністю, яка не відрізняється від фізіологічної, спостерігалась в плацентах основної групи, проти зниження площі і збільшення інтенсивності експресії CD34 в плацентах групи порівняння.

Адекватна патогенетична прегравідарна підготовка значно знижує ризики для життя й здоров'я конкретної жінки з інфекцією, що передається статевим шляхом в анамнезі, та її майбутньої дитини. З урахуванням вищенаведеного найважливішим і невід'ємним етапом є ефективність проведеної предгравідарної підготовки жінок із безпліддям, які мали в анамнезі ІПСШ. Мета нашої прегравідарної підготовки полягала в підготовці пари до успішного зачаття методом ДРТ, нормальному перебігу вагітності та народженні здорової дитини, шляхом оцінки факторів ризику та їх усунення або зменшення їхнього впливу на підставі впровадження комплексу діагностичних, профілактичних і лікувальних заходів. Ефективність ДРТ у жінок I групи склала 56 (48,6%) випадків проти 55 (41,6%) випадків у жінок II групи, p<0,05.

При допплерометричному дослідженні матково-плацентарно-плодового кровообігу у 4 (7,8%) вагітних I групи виявлено підвищення систоло-діастолічного (С/Д) шуму в обох маткових артеріях (МА), що статистично менше, ніж у пацієнток групи II – у 20 (44,4%) пацієнток, p<0,05. Рання діастолічна виїмка в МА була зафіксована у 3 (5,3%) пацієнтів I групи відповідно, що статистично значуще менше, ніж у вагітних групи II – 16 (33,6%) відповідно, p<0,05. Нульовий або реверсний кровоплин в артерії пуповини (АП) не був зафіксований у жінок I групи і спостерігався у 5 (11,1%) випадків у II групі вагітних. При виявленні декомпенсації кровообігу все пацієнтки були розроджені в ургентному порядку. Зниження С/Д відношення в середній мозковій артерії (СМА) плода у вагітних обох груп зафіксовано не було. При КТГ задовільний стан плода визначали у 40 (78,4%) вагітних I групи, що статистично значуще більше, ніж 23 (51,1%) в II групі вагітних (p<0,05). Ми спостерігали сумнівний стан плода у

10 (19,6%) пацієнток групи I проти 15 (33,3%) випадків у вагітних групи II, p<0,05. Патологічні дані КТГ були зареєстровані у 1 (2,0%) у I групі вагітних проти 7 (15,6%) випадків у вагітних II групи, p<0,05. Всім пацієнткам з патологічним характером КТГ додатково було проведено допплерометричне дослідження матково-плацентарно-плодового кровотоку. Ризик розвитку дистресу у вагітних I групи склав 13,9% (95% ВІ 7,8-20,0). RR=0,5 (95% ВІ 0,16-0,66), p=0,002.

В результаті проведених досліджень виявлено, що структурні зміни плаценти, порушення матково-плацентарно-плодового кровотоку та зниження адаптаційних і компенсаторних можливостей внутрішньоутробного плода, виявлені при КТГ, дистрес плода статистично значуще рідше зустрічаються у вагітних I групи, які отримували розробленийнами прегравідарний комплекс лікувальних і профілактичних заходів. Показники функціонування матково-плацентарно-плодового кровотоку і стану внутрішньоутробного плода були достовірно кращими у вагітних, які отримували розроблений комплекс лікувально-профілактичних заходів.

При морфометричному та макроскопічному дослідженнях плацент жінок досліджуваних груп встановлено, що середній показник маси плацент і плацентарно-плодовий коефіцієнт у жінок I групи був статистично більшим–0,17 проти 0,15 в групі порівняння, p<0,001.

Патогенетично обґрунтований алгоритм діагностики та лікування в прегравідарний період та протягом гестації виявились ефективним для настання вагітності методом ДРТ та сприятливого результату вагітності у 48,6% жінок; зниження репродуктивних втрат – вдвічі, загрози переривання вагітності – в 3,2 рази, загрози передчасних пологів– в 1,6 рази, прееклампсії та затримки росту плода– в 1,5 рази і дистресу плода в пологах– в 2,2 рази.

Перевагою терапії ІПСШ поза вагітністю є попередження тератогенного та ембріотоксичного впливу препаратів на плід, тобто ефективна антенатальна охорона плода. Проведення ранньої діагностики, профілактики та лікування інфекційної патології жінок до настання вагітності, прегравідарна підготовка та планування вагітності в жінок з ІПСШ в анамнезі дає змогу ефективно відновити репродуктивну функцію, знизити частоту ускладнень гестаційного періоду, тяжкість перебігу (частоту і тривалість рецидивів) інфекційного процесу під час вагітності, попередити тяжкі форми неонатальної інфекції, зменшити перинатальну захворюваність і смертність. Прегравідарна патогенетична терапія відновлює репродуктивну функцію жінки, сприяє зниженню ускладнень вагітності та народженню здорового життєздатного новонародженого, а також зменшенню втрат вагітності.

ВИСНОВКИ

У дисертації представлено дані та новий напрямок у вирішення наукової проблеми сучасного акушерства – відновлення репродуктивної функції у жінок з безпліддям на тлі запальних захворювань органів малого таза, які спричиненні ІПСШ в анамнезі, шляхом оптимізації, розробки та впровадження науково обґрунтованого медико-організаційного алгоритму діагностики та лікування в прегравідарний період перед програмами допоміжних репродуктивних технологій та під час вагітності для зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень.

1. Дані світової літератури свідчать що урогенітальні інфекції на цей час є актуальною проблемою сучасного акушерства, гінекології та репродуктології. Поглиблене розуміння проблематики репродуктивного здоров'я в подружній парі, що має в анамнезі захворювання, що передаються статевим шляхом, а саме проблеми безпліддя, причиною якого і є ці інфекції, дозволять знизити захворюваність жінок і чоловіків репродуктивного віку, а також підвищити якість їхнього життя, розумно підходити до планування і ведення подальшої вагітності.

2. У жінок репродуктивного віку при запальних захворюваннях органів малого таза в регіонах України, спричинених ІПСШ, хворіють в 2,5-3,0 рази частіше місцеві жителі. Аналіз вікової структури хворих з ІПСШ свідчить про стабільно високу захворюваність серед чоловіків та жінок репродуктивного віку, яка сягає 35-40%. Середній рівень захворюваності ІПСШ у жінок репродуктивного віку припадає на 20-29 років, основні групи ризику щодо поширення ІПСШ – жінки у віці 18-25 років. Жінки хворіють на тріхомоніаз та урогенітальній мікоплазмоз в 3-4 рази частіше, ніж чоловіки.

3. Клініко-статистичний аналіз анамнезу жінок репродуктивного віку, які перенесли запальні захворювання репродуктивної системи, показав, що структура ІПСШ наступна: уреаплазмоз – 45,3%, хламідіоз – 27,7%, трихомоніаз та гарднерельоз – по 20,5%, мікоплазмоз – 11,1%, гонорея – 1,1%, сифіліс– 0,54%. Частота виникнення безпліддя при мікоплазмозі–41,2%, хламідіозі–26,1%, уреаплазмозі–17,2%.

4. Видовий склад мікрофлори піхви у пацієнток з безпліддям на тлі ІПСШ в анамнезі характеризувався у 70,8% достовірним зниженням частоти лактобактерій, збільшенням росту умовно-патогенної мікрофлори в титрах $\geq 10^5$ КОЕ/мл; цервікального каналу – у 21,4% монокультурами Streptococcus гр. В, у 19,8% – Enterococcus faecalis; в цервікальному каналі достовірно вища частота Mycoplasma genitalium – 19,8 проти 3,3% відповідно (χ^2=7,9; p<0,01), Ureaplasma urealyticum – 17,7 проти 6,7% відповідно (χ^2=7,9; p<0,01); в порожнині матки в 60,2% випадків превалювала персистуюча урогенітальна інфекція, в 71,8% пацієнток спостерігалася асоціація облігатних анаеробів та Chlamydia trachomatis; 30,2% – мікроаерофіли, 14,6% – комбінація різних видів умовно-патогенної мікрофлори, у 19,8%–їх зростання в титрах 10^6-10^8.

5. Перебіг вагітності на тлі ІПСШ ускладнився загрозою переривання при трихомоніазі в 17,2%, при мікоплазмозі – в 12,1%, при уреаплазмозі – в 7,8% випадків, при CMV інфекції звичне невиношування склало 35,0%, при інфекції HSV-2 – 18,6%, трихомоніазі – 8,4%, мікоплазмозі – 6,2%, уреаплазмозі – 5,7%, хламідіозі – 4,3%, гарднерельозі–0,8% випадків.

6. Ефективність ДРТ у досліджених пацієнток становила 41,6% випадків. Вагітність та пологи у них мали перебіг з достовірно високою частотою таких ускладнень: загроза переривання вагітності – 34,5%; репродуктивні втрати в першій половині вагітності – 18,2%; у всіх вагітних – носійство хронічної вірусної і бактеріальної інфекції в першій половині вагітності; ранній розвиток прееклампсії–13,3%, плацентарної дисфункції із синдромом ЗРП–37,8%, дистресом плода–20,0; передчасні пологи–26,7% та висока частота кесарського розтину–88,9%.

7. Аналіз перинатальних наслідків розродження у жінок із ІПСШ в анамнезі показав наявність високої частоти асфіксії різного ступеня тяжкості у 22,7% випадків,

важкого – у 3,7%. Захворюваність новонароджених у ранньому неонатальному періоді становила 38,0% випадків, частота розвитку синдрому ЗРП – 37,8%, реалізація внутрішньоутробної інфекції – 12,9% випадків ($p<0,05$).

8. Функціональний стан ФПК у вагітних з ІПСШ, розпочинаючи з 18 тижня, характеризувався достовірним зниженням секреції Пг (160,8±15,9 проти 202,4±5,5 нмоль/л, $p<0,05$), ПЛ (77,5±13,2 проти 91,3±23,8 нмоль/л); з 28 тижня вагітності спостерігалося збільшення швидкості кровообігу у венозній протоці (62,54±2,35 проти 28,58±1,623 см/с, $p<0,05$), підвищення пульсового індексу в маткових артеріях (1,612±0,023 проти 1,245±0,032, $p<0,05$), підвищення ПІ та ІР в СМА (1,534±0,043 проти 1,246±0,020 та 0,792±0,012 проти 0,686±0,023 відповідно, $p<0,05$). В 38-40 тижнів задовільний стан ФПК спостерігався в 22,2% випадків, компенсовані ехографічні зміни зустрічалися в 44,5% випадків; субкомпенсовані – в 22,2% і декомпенсовані – відповідно в 11,1% спостережень, що спричинило високу частоту ускладнень протягом вагітності в цій групі жінок.

9. Морфофункціональні та морфометричні особливості в плаценті при ускладненому перебігу вагітності на тлі ІПСШ в анамнезі характеризувалися змінами ворсинчатого хоріона із залученням до патологічного процесу ворсин різного калібру, достовірним збільшенням питомої ваги мікропатології та зниженням об'єму хоріального епітелію ($p<0,05$).

10. Аналіз показників рівня прозапальних та протизапальних цитокінів у вагітних з ІПСШ показав достовірне збільшення вмісту в сироватці ІЛ-1 (58,99±2,76 проти 21,64±2,93 пг/мл, $p<0,05$), ІЛ-2 (85,32±4,17 проти 61,2±6,94 пг/мл, $p<0,05$) і ФНП-α (15,48±2,2 проти 9,84±1,21 пг/мл, $p<0,05$) при одночасному зниженні рівня ІЛ-4 (5,14±0,32 проти 13,56±0,87 пг/мл, $p<0,05$), ІФН-γ (0,12±0,01 проти 0,24±0,03 пг/мл, $p<0,01$) і ІЛ-10 (7,89±1,85 проти 10,89±1,44 пг/мл, $p<0,05$).

11. Зміни в імунній та коагуляційній системах показали, що рівень СН50 у вагітних після впровадженої прегравідарної підготовки зі збільшенням терміну вагітності повільно зростав (104±3,2 і 134±5,2 у.о. відповідно). Серед вагітних, які отримували стандартну терапію, наприкінці другого триместру відбувалося достовірне зниження рівня СН50 з 117±5,8 до 93±6,3 у.о; в терміні 38-40 тижнів вагітності рівень СН50 становив 23±6,7 у.о., але в основній групі цей показник залишався вірогідно вищим – 134±5,2 у.о., $p<0,05$. Зміни в коагуляційній системі характеризувалися підвищенням ІТП, подовженням АЧР, скороченням АЧТЧ, збільшенням концентрації ПДФФ, зменшенням рівня TxB_2 в 2 рази; та підвищенням 6-кето-ПГ$F_{1\alpha}$, що призвело до зростання в основній групі балансу PgI_2/TxA_2 і відповідало фізіологічним потребам гемодинаміки.

12. Розроблений, науково-обґрунтований та впроваджений алгоритм прегравідарної підготовки та ведення вагітності у жінок із ІПСШ в анамнезі перед програмами ДРТ продемонстрував свою клінічну ефективність: настання вагітності методом ДРТ – у 48,6% жінок проти 41,6%, $p<0,05$; зниження репродуктивних втрат – у 2 рази, загрози переривання вагітності – в 3,2 рази, загрози передчасних пологів – в 1,6 рази, прееклампсії та затримки росту плода – в 1,5 рази і дистресу плода в пологах – в 2,2 рази.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

На етапі планування вагітності:

1) ретельне клініко-лабораторне обстеження жінок для виявлення осіб із безсимптомною та симптомною ІПСШ; ефективна діагностика (не менше ніж двома сучасними методами лабораторної діагностики), лікування та адекватна контрацепція на цей період;

2) проведення комплексного лікування, що має включати як етіотропні види терапії (комплекс антибактеріального або противірусного лікування), так і лікування супутніх захворювань, згідно з останніми рекомендаціями спеціалістів з ІПСШ–CDC 2021 США та Європейського Союзу IUSTI 2018;

3) оцінка, лікування та консультація статевих партнерів, які інфіковані ІПСШ;

4) комплексна оцінка соматичного статусу з консультацією суміжних фахівців, лікування екстрагенітальної патології;

5) комплекс вітамінів та мікроелементів обом партнерам за три місяці до програми ДРТ (з вмістом фолієвої кислоти 800 мкг, вітаміну D3 500 МО протягом вагітності та в післяпологовому періоді);

6) аґювантна метаболічна терапія Омега-3-ПНЖК.

Протягом вагітності:

1) перший пренатальний скринінг–обов'язково;

2) обов'язкове обстеження на ВІЛ, сифіліс, ВГВ, ВГС, хламідіоз, гонорею, трихомоніаз, бактеріальний вагіноз;

3) лікування ІПСШ під час вагітності: хламідіоз, трихомоніаз і БВ треба лікувати під час вагітності, план лікування та препарати обирає лікар індивідуально в кожному випадку;

4) комплекс вітамінів та мікроелементів з вмістом фолієвої кислоти 800 мкг, вітаміну D3 500 МО протягом вагітності та в післяпологовому періоді;

5) антиагрегантна терапія: ацетилсаліцилову кислота 150 мг перорально з 12 тижнів вагітності до 36 тижня;

6) гормональна терапія: мікронізований прогестерон по 200 мг per vaginum з першого дня вагітності до 16 тижня.

Другий та третій триместри вагітності:

1) виявлення факторів ризику загрози переривання вагітності та проведення її профілактики;

2) аґювантна метаболічна терапія Омега-3-ПНЖК;

3) оцінка стану біоценозу піхви з його корекцією та контролем результатів;

4) в 20-22 та 34-36 тижнів гестації–проведення ультразвукового та допплерометричного дослідження з оцінкою параметрів фетометрії, плаценти, навколоплідних вод, ознак внутрішньоутробного інфікування, довжини шийки матки, а також показників матково-плацентарно-плодового кровообігу.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Кротік ОІ. Сучасний стан репродуктивного здоров'я подружньої пари з урогенітальними інфекціями в анамнезі. Здоров'я жінки. 2019;10(146):45-54.

2. Кротик ЕИ. Клинико-статистический анализ анамнеза женщин, перенесших воспалительные заболевания репродуктивной системы. Reproductive Health. Eastern Europe. 2020;10(3):268-80.

3. Кротік ОІ. Особливості перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду на тлі інфекцій, що передаються статевим шляхом. Здоров'я жінки. 2020;5-6(151-152):63-5.

4. Тутченко ТМ, Бурка ОА, Самілик ВС, Кротік ОІ. Час зменшити відсоток звичного невиношування вагітності неясного генезу. Репродуктивна ендокринологія. 2020;5(55):21-8 (*внесок здобувача полягає в аналізі літературних даних з проблеми, розробці дизайну дослідження, зборі даних, їх аналізі та статистичній обробці, формулюванню висновків та рекомендацій, підготовці матеріалів до публікації).*

5. Krotik OI. Epidemiology of sexually transmitted infections in Ukraine. Reprod Endocrinol. 2020;6(56):8-12.

6. Кротік ОІ. Морфологічні особливості системи мати-плацента-плід на фоні інфекцій, що передаються статевим шляхом. Здоров'я жінки. 2020;7(153):19-22.

7. Кротік ОІ. Ранній неонатальний період новонароджених від матерів з інфекціями, що передаються статевим шляхом, в анамнезі. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. 2021;3:16-24.

8. Кротік ОІ. Клінічний аналіз соматичного і репродуктивного анамнезу у вагітних з інфекціями, що передаються статевим шляхом, в анамнезі. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. 2021;4:24-34.

9. Кротік ОІ. Особливості системного і місцевого імунітету у вагітних з урогенітальними інфекціями в анамнезі. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;4:70-5.

10. Krotik OI. Characteristics of the vaginal microbiota, cervical and uterine flora in women with the past history of sexually transmitted infections. Wiad Lek. 2021;74(4):896-901.

11. Кротік ОІ. Особливості функціонального стану фетоплацентарного комплексу у вагітних із урогенітальними інфекціями в анамнезі. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;5:43-7.

12. Кротік ОІ. Акушерські та перинатальні наслідки розродження після ДРТ в жінок з інфекціями, що передаються статевим шляхом, в анамнезі. Український журнал «Здоров'я жінки». 2022;1(158):25-33. DOI: 10.15574/HW. 2022.158.25

13. Кротік ОІ. Стан імунної та гемокоагуляційної систем у динаміці вагітності після ДРТ у жінок з інфекціями, що передаються статевим шляхом, в анамнезі. Український журнал «Здоров'я жінки». 2022;3(160):24-30. DOI: 10.15574/HW.2022. 160.24

14. Кротік ОІ. Динаміка показників функціонування системи мати-плацента-плід у вагітних з інфекціями, що передаються статевим шляхом, в анамнезі. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;3:40-8. DOI: 10.30841/ 2708-8731.3.2022.262375

15. Кротік ОІ. Морфологічні та імуногістохімічні особливості плацент у породіль з інфекціями, що передаються статевим шляхом, в анамнезі. Український журнал «Здоров'я жінки». 2022;4(161):21-6. DOI: 10.15574/ HW.2022.161.21

16. Krotik OI. Clinical effectiveness of preconception training in women with sexually transmitted infections after an IVF program. Reproductive Health of Woman. 2022;7:41-6. DOI: https://doi.org/10.30841/2708-8731.7.2022.272471.

17. Кротік ОІ. Клінічний перебіг вагітності та пологів після допоміжних репродуктивних технологій на тлі інфекцій, що передається статевим шляхом. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2023;1(93):19-25. DOI: 10.15574/PP.2023.93.19.

18. Кротік ОІ. Зміни мікробіоценозу статевих шляхів у вагітних після прегравідарної підготовки перед програмою допоміжних репродуктивних технологій. Український журнал «Здоров'я жінки». 2022;5(162):22-7. DOI: 10.15574/HW.2022.162.22

19. Кротік ОІ. Скринінг на інфекції, що передаються статевим шляхом у жінок, які завагітніли вперше. Український журнал «Здоров'я жінки». 2022;6(163):21-6. DOI: 10.15574/HW.2022.163.22.

20. Кротік ОІ. Зміни в імунній системі у вагітних, після прегравідарної підготовки перед програмою ДРТ, з інфекціями, що передаються статевим шляхом, в анамнезі після прегравідарної підготовки перед програмою допоміжних репродуктивних технологій. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. 2023;1:19-28. DOI: 10.52705/2788-6190-2023-01-0

21. Кротік ОІ. Зміни в коагуляційній системі після прегравідарної підготовки перед програмою ДРТ у вагітних з інфекціями, що передаються статевим шляхом, в анамнезі. Український журнал «Здоров'я жінки». 2023;1(164):28-33. DOI: 10.15574/HW.2023.164.28

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

22. Кротік ОІ. Клінічна ефективність преконцепційної підготовки у жінок з інфекціями, що передаються статевим шляхом, після програми ДРТ. В: Матеріали Пленуму Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: нові реалії», 2022 Жовт 27-28; Київ. Київ: ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України»; 2022, с. 53-4.

23. Кротік ОІ. Сучасний стан репродуктивного здоров'я подружньої пари з урогенітальними інфекціями. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасного акушерства та гінекології», 2021 Квіт 8-9, Київ. Стендова доповідь.

24. Кротік ОІ. Епідеміологія інфекцій, що передаються статевим шляхом, в Україні. В: Матеріали XV міжнародного симпозіуму «Теорія та практика репродукції людини», 2020 Жовт 09-10, Чернівці. Стендова доповідь.

25. Кротік ОІ. Стан гемокоагуляційної системи, після прегравідарної підготовки перед програмою ДРТ у вагітних з інфекціями, що передаються статевим шляхом, в анамнезі. В: Матеріали IV Міждисциплінарного наукового конгресу з міжнародною участю «Невідкладні стани та анестезіологічне забезпечення в акушерстві, гінекології та перинатології», 2019 Лист 6-8, Київ. Стендова доповідь.

26. Кротік ОІ. Клінічний аналіз соматичного і репродуктивного анамнезу у вагітних із інфекціями, що передаються статевим шляхом, в анамнезі. В: Матеріали XV з'їзду Асоціації акушерів-гінекологів України «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: актуальні та дискусійні питання», 2021 Жовт 21-22, Київ. Стендова доповідь.

АНОТАЦІЯ

Кротік О.І. Репродуктивне здоров'я жінок на тлі інфекцій, що передаються статевим шляхом. Кваліфікаційна наукова робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціальність 14.01.01 «Акушерство та гінекологія»). Київ: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика; 2023.

Дисертаційна робота присвячена відновленню репродуктивної функції у жінок з ІПСШ в анамнезі шляхом оптимізації, розробки та впровадження науково обґрунтованого медико-організаційного алгоритму діагностики та лікування в прегравідарний період перед програмами допоміжних репродуктивних технологій та під час вагітності для зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень.

Перебіг вагітності на тлі ІПСШ ускладнювався загрозою переривання при трихомоніазі в 64 (17,2%), при мікоплазмозі в 45 (12,1%), при уреаплазмозі в 29 (7,8%) випадках, при CMV інфекції звичне невиношування склало 130 (35,0%), при інфекції HSV-2 – 69 (18,6%), при трихомоніазі 31 (8,4%), при мікоплазмозі 23 (6,2%), при уреаплазмозі 21 (5,7%), при хламідіозі 16 (4,3%), при гарднерельозі 3 (0,8%) випадків. Видовий склад мікрофлори у пацієнток з безпліддям, на тлі ІПСШ в анамнезі, піхви у 68 (70,8%) характеризувався достовірним зниженням частоти лактобактерій, збільшенням росту умовно-патогенної мікрофлори в титрах $\geq 10^5$ КОЕ/мл; цервікального каналу у 21 (21,4%) монокультурами Streptococcus гр. В, у 19 (19,8%) – Enterococcus faecalis, у 21 (21,9%) випадку; в цервікальному каналі (ПЛР) достовірно вища частота Mycoplasma genitalium – 19 (19,8%) проти 1 (3,3%) відповідно (χ^2=7,9; p<0,01), Ureaplasma urealyticum – 17 (17,7%) проти 2 (6,7%) відповідно (χ^2=7,9; p<0,01); в порожнині матки в 59 (60,2%) випадків превалює персистуюча урогенітальна інфекція, в 69 (71,8%) пацієнток спостерігається асоціація облігатних анаеробів та Chlamydia trachomatis; 29 (30,2%) – мікроаерофіли; 14 (14,6%) – комбінація різних видів умовно-патогенної мікрофлори; у 19 (19,8%) – їх ріст в титрах 10^6-10^8. Ефективність ДРТ у пацієнток із ІПСШ в анамнезі склала 55 (41,6%) випадків. Вагітність та пологи мали перебіг з достовірно високою частотою таких ускладнень: загроза переривання вагітності (16,4%); репродуктивні втрати в І половині вагітності – 10 (18,2%); носійство хронічної вірусної і бактеріальної інфекції в І половині вагітності у всіх жінок; раннім розвитком прееклампсії – 6 (13,3%); плацентарної дисфункції – 26 (57,8%); синдрому ЗРП – 17 (37,8%); дистресу плода – 10 (22,2%), передчасними пологами – 12 (26,7); та високою частотою кесарського розтину – 40 (88,9%). Аналіз перинатальних наслідків розродження у жінок із ІПСШ в анамнезі, показав наявність високої частоти асфіксії різного ступеня тяжкості – 15 дітей (22,7%), важкого – 2 дітей (3,7%). Захворюваність новонароджених у ранньому неонатальному періоді становить 38,0%, (p<0,05) випадків; частота розвитку синдрому ЗРП – 37,8%, (p<0,05 за критерієм χ^2); реалізація внутрішньоутробної інфекції – 12,9% випадках (p<0,05 за критерієм χ^2). Функціональний стан фетоплацентарної системи у вагітних з ІПСШ, розпочинаючи з 18 тижня характеризувався достовірним зниженням секреції Пг (160,8±15,9 проти 202,4±5,5 нмоль/л відповідно, p<0,05), ПЛ (77,5±13,2 проти 91,3±23,8 нмоль/л; з 28 тижня вагітності мають місце порушення плодової гемодинаміки, про що свідчить достовірне збіль-

шення швидкості кровообігу у венозній протоці – (63,74±3,55 проти 38,55±1,954 см/с, p<0,05), достовірне підвищення пульсового індексу в маткових артеріях – (1,515±0,052 проти 1,345±0,074, p<0,05), та підвищення пульсового індексу та індексу резистентності в мозкових артеріях – 1,466±0,051 проти 1,353±0,040 (p<0,05) та 0,784±0,025 проти 0,722±0,032 (p<0,05), що свідчить про початок напруження компенсаторних реакцій; плацентарний коефіцієнт знижується до 0,178±0,032 проти 0,186±0,003), що вказує на достовірне зниження плацентарної перфузії та збільшення значних порушень показників матково-плацентарного кровообігу та деяких змін у стані плода. Аналіз морфофункціональних та морфометричних змін в плаценті при ускладненому перебігу вагітності на тлі ІПСШ в анамнезі характеризувався змінами ворсинчатого хоріона із залученням до патологічного процесу ворсин різного калібру, достовірним збільшенням питомої ваги мікропатології та зниженням об'єму хоріального епітелію (p<0,05). Показники рівня прозапальних та протизапальних цитокінів у вагітних із ІПСШ, продемострували достовірне збільшення вмісту в сироватці ІЛ-1 (58,99±2,76 проти 21,64±2,93 пг/мл), ІЛ-2 (85,32±4,17 проти 61,2±6,94пг/мл (p<0,05) і ФНП-α (15,48±2,2 проти 9,84±1,21 пг/мл) (p<0,05) при одночасному зниженні рівня ІЛ-4 (5,14±0,32 проти 13,56±0,87 пг/мл), ІФН-γ (0,12±0,01 проти 0,24±0,03 пг/мл) (p<0,01) і ІЛ-10 (7,89±1,85 проти 10,89±1,44 пг/мл) (p<0,05).

Розроблений науково-обґрунтований та впроваджений алгоритм прегравідарної підготовки та ведення вагітності у жінок з ІПСШ в анамнезі, перед програмами ДРТ, продемонстрував свою клінічну ефективність: настання вагітності методом ДРТ у 48,6% жінок проти 41,6%, p<0,05; зниження репродуктивних втрат – у 2,0 рази, загрози переривання вагітності в 3,2 рази, загрози передчасних пологів в 1,6 рази, прееклампсії та затримки росту плода в 1,5 рази і дистресу плода в пологах в 2,2 рази.

Ключові слова: репродуктивне здоров'я, запальні захворювання репродуктивної системи, інфекції, що передаються статевих шляхом, безпліддя, допоміжні репродуктивні технології, вагітність на тлі інфекцій, що передаються статевим шляхом, прегравідарна підготовка, профілактика акушерських та перинатальних ускладнень.

ANNOTATION

Krotik O.I. Reproductive health of women against the background of sexually transmitted infections. Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Medical Sciences in the field of study 22 Healthcare by Program Subject Area 222 Medicine (14.01.01 Obstetrics and Gynecology). Kyiv: Shupyk National Healthcare University of Ukraine; 2023.

The dissertation is devoted to the restoration of reproductive function in women with a history of sexually transmitted infections by optimizing, developing and implementing a scientifically based medical and organizational algorithm for diagnosis and treatment in the pre-gravid period before programs of assisted reproductive technologies and during pregnancy to reduce the frequency of obstetric and perinatal complications.

The course of pregnancy against the background of STI is complicated by the threat of termination for women with trichomoniasis in 64 (17.2%), mycoplasmosis – 45 (12.1%), ureaplasmosis in 29 (7,8%) cases. With CMV infection, the usual miscarriage was 130 (35.0%), HSV-2 infection – 69 (18.6%), with trichomoniasis – 31 (8.4%), with mycoplasmosis – 23

(6.2%), with ureaplasmosis – 21 (5.7%), with chlamydia – 16 (4.3%), with gardnerellosis – 3 (0.8%) cases. The species composition of the microflora in patients with infertility, against the background of STIs in the anamnesis: in the vagina, 68 (70.8%)cases, is characterized by a significant decrease in the frequency of lactobacilli, an increase in the growth of opportunistic microflora in titers $\geq 10^{x}5$ CFU/ml; of the cervical canal in 21 (21.4%) monocultures of Streptococcus gr. B, in 19 (19.8%) – Enterococcus faecalis, in 21 (21.9%) cases; in the cervical canal (PCR), the frequency of Mycoplasma genitalium is significantly higher – 19 (19.8%) versus 1 (3.3%), respectively (χ^2=7.9; p<0.01), Ureaplasma urealyticum – 17 (17,7 %) versus 2 (6.7%), respectively (χ^2=7.9; p<0.01); in persistent urogenital infection prevails in the uterine cavity in 59 (60.2%) cases, in 69 (71.8%) patients there is an association of obligate anaerobes and Chlamydia trachomatis; 29 (30.2%) – microaerophiles; 14 (14.6%) – a combination of different types of conditionally pathogenic microflora; in 19 (19.8%) – their growth in titers 10^6-10^8. The effectiveness of ART in patients with a history of STI is 55 (41.6%) cases. Their pregnancy and childbirth occur with a significantly high frequency of the following complications: threat of abortion (16.4%); reproductive losses in the first half of pregnancy – 10 (18.2%); carrier of chronic viral and bacterial infection in the first half of pregnancy in all women; early development of preeclampsia – 6 (13.3%); placental dysfunction – 26 (57.8%); fetal growth retardation syndrome – 17 (37.8%); fetal distress – 10 (22.2%), premature birth – 12 (26.7); and high frequency of caesarean section – 40 (88.9%). Analysis of the perinatal consequences of childbirth in women with a history of STI showed a high frequency of asphyxia of varying degrees of severity – 15 children (22.7%), severe – 2 children (3.7%). The incidence of newborns in the early neonatal period is 38.0% (p<0.05) of cases; the frequency of development of fetal growth retardation syndrome – 37.8%, (p<0.05 according to the χ^2 criterion); implementation of intrauterine infection – 12.9% of cases (p<0.05 according to the χ^2 criterion). The functional state of the fetoplacental system in pregnant women with STIs, starting from the 18th week, is characterized by a significant decrease in the secretion of Pg (160.8±15.9 vs. 202.4±5.5 nmol/l, respectively, p<0.05), PL (77.5±13.2 vs. 91.3±23.8 nmol/l; from the 28th week of pregnancy, fetal hemodynamic disturbances occur, as evidenced by a significant increase in blood circulation speed in the ductus venosus – (63.74±3, and resistance index in cerebral arteries – (1.466±0.051 vs. 1.353±0.040, p<0.0; and 0.784±0.025 vs. 0.722±0.032, p<0.05), which indicates the beginning of the stress of compensatory reactions; the placental coefficient decreases to 0.178±0.032 against 0.186±0.003), which indicates a significant decrease in placental perfusion and an increase in significant violations of uteroplacental blood circulation indicators and some changes in the condition of the fetus. Analysis of morphofunctional and morphometric changes in the placenta during complicated pregnancy against the background of STIs in the anamnesis are characterized by changes in the villous chorion with the involvement of villi of different caliber in the pathological process, a significant increase in the specific gravity of micropathology and a decrease in the volume of the chorionic epithelium (p<0.05). Indicators of the level of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in pregnant women with STIs demonstrated a significant increase in serum levels of IL-1 (58.99±2.76 vs. 21.64±2.93 pg/ml), IL-2 (85.32±4.17 vs. 61.2±6.94 pg/ml (p<0.05) and αTNF (15.48±2.2 vs. 84±1.21 pg/ml) (p<0.05) with a simultaneous decrease in the level of IL-4 (5.14±0.32 vs.

13.56±0.87 pg/ml), γIFN (0.12±0.01 vs. 0.24±0.03 pg/ml) ($p<0.01$) and IL-10 (7.89±1.85 vs. 10.89±1.44 pg/ml) ($p<0.05$).

The developed, scientifically based and implemented algorithm of pre-gravid preparation and management of pregnancy in women with a history of STIs, before DRT programs, demonstrated its clinical effectiveness: the onset of pregnancy by the DRT method in 48.6% of women versus 41.6%, $p<0.05$; reduction of reproductive losses by 2 times, threats of abortion by 3.2 times, threats of premature birth by 1.6 times, preeclampsia and fetal growth retardation by 1.5 times, and fetal distress during childbirth by 2.2 times.

Key words: reproductive health, inflammatory diseases of the reproductive system, sexually transmitted infections, infertility, assisted reproductive technologies, pregnancy against the background of sexually transmitted infections, pre-gravid preparation, prevention of obstetric and perinatal complications.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЧР–активований час рекальцифікації
АЧТЧ–активований частковий тромбопластиновий час
ір–пондераловий індекс
ЗПСШ–захворювання, що передаються статевим шляхом
Е2–эстрадіол
Е3–эстріол
ІПСШ–інфекції, що передаються статевим шляхом
ІР–індекс резистентності
ІФН-γ–інтерферон гама
Кр–кортизол
КТГ–кардіотокографія
ПДФФ–продукти деградації фібріну/фібріногену
ПН–плацентарна недостатність
ПД–плацентарна дисфункція
ПЛ–пролактин
Пг–прогестерон
ППК–плацентарно-плодовий коефіцієнт
ПІ–пульсаційний індекс
СЗРП–синдром затримки росту плода
CD19+–В-лімфоцити
CD3+–загальна популяція Т-лімфоцитів
CD4+–Т-лімфоцити хелпери
CD56+–природні кілери
CD8+–Т-лімфоцити супресори
CH50–загальна гемолітична активність класичного шляху активації компліменту
TxA2–тромбоксан
PgI2–простациклін
ХГ–хоріонічний гонадотропін
ФНП-α–фактор некрозу пухлин альфа