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

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

КРОТІК ОЛЕНА ІГОРІВНА

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

ДИСЕРТАЦІЯ

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

в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина
(наукова спеціальність 14.01.01 «Акушерство та гінекологія»)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук.

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

Олена КРОТІК

Київ – 2023

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 інфекціями, що передаються статевих шляхом, 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.

На I етапі було проведено аналіз структури та динаміки захворюваності на інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), всього населення, період з 2014 по 2019рр. згідно даних статистичного відділу МОЗ України. На II етапі проведено клініко-статистичний аналіз амбулаторних карт та історії хвороби 371 жінки, які перенесли запальні захворювання репродуктивної системи; проведено 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. На III етапі лабораторно обстежені 91 вагітна жінка, які завагітніли вперше, їм проведена ПЛР-діагностика наступних інфекцій: Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma parvum, Mycoplasma hominis та Gardnerella vaginalis; визначення частоти поєднань досліджуваних інфекцій у пацієнток та проведене морфологічне дослідження плацентарних порушень при ІПСШ від 80 жінок репродуктивного віку. На IV етапі дослідження 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 I групи й одержували запропоновані нами лікувально-профілактичні заходи; 132 жінкам проведено стандартну прегравідарну підготовку, з них у 51 жінки програма ДРТ завершилися вагітністю, які увійшли до II 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. На заключному етапі було проведено власне клініко-лабораторне обстеження у жінок I та II груп і доведена клінічна ефективність розробленого та впровадженого алгоритму прегравідарної підготовки перед циклами ДРТ та ведення вагітності у жінок із ІПСШ в анамнезі.

Для вирішення поставленої мети були визначені наступні завдання: дослідити та проаналізувати епідеміологію, етіологічну структуру та особливості клінічного перебігу інфекцій, що передаються статевим шляхом у жінок репродуктивного віку при запальних захворюваннях органів малого таза в регіонах України; провести клініко-статистичний аналіз анамнезу жінок репродуктивного віку, які перенесли запальні захворювання репродуктивної системи; вивчити особливості мікробіоценозу вагіни, флори цервікального каналу та порожнини матки у цих жінок; вивчити результати допоміжних репродуктивних технологій при безплідді у подружніх пар із ІПСШ в анамнезі; визначити особливості перебігу вагітності, пологів та стан новонароджених у них; з’ясувати особливості функціонального стану фетоплацентарного комплексу у цих вагітних; вивчити особливості системного і місцевого імунітету та проаналізувати динаміку лабораторних показників функціонування імунної та гемокоагуляційної систем у вагітних з ІПСШ в анамнезі після прегравідарної підготовки перед циклами ДРТ; проаналізувати морфофункціональні та морфометричні зміни в плаценті при ускладненому перебігу вагітності на тлі ІПСШ в анамнезі; розробити, науково обґрунтувати і впровадити алгоритм прегравідарної підготовки, ведення вагітності та практичні

рекомендації, щодо зниження частоти акушерських та перинатальних ускладнень у жінок із ІПСШ в анамнезі і оцінити його ефективність.

Аналіз статистичних даних МОЗ України за 2014-2019рр. показав, що у жінок репродуктивного віку при запальних захворюваннях органів малого таза в регіонах України інфекцією, що передається статевим шляхом хворіють 2,5-3,0 рази частіше місцеві жителі. Аналіз вікової структури хворих з ІПСШ свідчить про стабільно високу захворюваності серед чоловіків та жінок репродуктивного віку, яка досягає 35-40%. Середній рівень захворюваності ІПСШ у жінок репродуктивного віку припадає на 20-29 років, основні групи ризику щодо поширення ІПСШ є жінки у віці 18-25 років; жінки хворіють на тріхомоніаз та урогенітальній мікоплазмоз в 3-4 рази частіше, ніж чоловіки.

Клініко-статистичний аналіз анамнезу жінок репродуктивного віку, які перенесли запальні захворювання репродуктивної системи показав, що структура ІПСШ наступна: уреаплазмоз – 168 (45,3%), хламідіоз – 103 (27,7%), трихомоніаз та гарднерельоз – по 76 (20,5%), мікоплазмоз – 41 (11,1%), гонорея 4 (1,1%) та 2 (0,54%) сифіліс. Частота виникнення безпліддя при трихомоніазі 179 (48,2%), мікоплазмозі 153 (41,2%), хламідіозі 97 (26,1%), уреаплазмозі 64 (17,2%) випадків.

Перебіг вагітності на тлі ІПСШ ускладнюється 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%) характеризується 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 церві-

кальному 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 складає 55 (41,6%) випадків. Вагітність та пологи у них перебігає 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 КР – 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 із ІПСШ, розпочинаючи з 18 тижня характеризується 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 збільшення 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 характеризуються змінами ворсинчатого хоріона з 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 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.

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.

At the I stage, an analysis of the structure and dynamics of the incidence of STIs in the entire population was carried out in the period from 2014 to 2019, according to the data of the statistical department of the Ministry of Health of Ukraine. At the II stage, a clinical and statistical analysis of outpatient charts and medical histories of 371 women who suffered from inflammatory diseases of the reproductive system was carried out; a retrospective analysis of 150 histories of pregnancy and childbirth was carried out: the main group (OG) included 100 pregnant women with a history of sexually transmitted infections (STI) and episodes of manifestations during this pregnancy and 50 pregnant women in the control group (CG) without this pathology. At the III stage, 91 pregnant women who became pregnant for the first time were laboratory examined and PCR-diagnosed for the following infections: Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma parvum, Mycoplasma hominis and Gardnerella vaginalis; the frequency of combinations of the studied infections in female patients was determined and a morphological study of placental disorders in STI from 80 women of reproductive age was conducted. At the IV stage of the study, 247 women with infertility who had a history of STI and planned to participate in

the ART program were examined: 115 women underwent the pre-gravid training offered by us, 56 of whom, in the ART program, ended in pregnancy. Those women entered the 1st group and received our proposed medical and preventive measures; 132 women underwent standard pre-gravid training, 51 of whom completed the ART program with pregnancy. They were included in the II group and received generally accepted medical and preventive measures. The control group (CG) consisted of 30 women who did not have a history of STI and signs of these diseases, without significant somatic pathology, who also became pregnant with the help of ART. At the final stage, a proper clinical and laboratory examination was conducted in women of groups I and II, and the clinical effectiveness of the developed and implemented pregravid preparation algorithm before ART cycles and pregnancy management in women with a history of STI was proven.

In order to achieve the goal, the following tasks were set: to investigate and analyze the epidemiology, etiological structure and features of the clinical course of sexually transmitted infections in women of reproductive age with inflammatory diseases of the pelvic organs in the regions of Ukraine; to conduct a clinical and statistical analysis of the anamnesis of women of reproductive age who suffered from inflammatory diseases of the reproductive system; to study the peculiarities of the microbiocenosis of the vagina, the flora of the cervical canal and the uterine cavity in these women; to study the results of assisted reproductive technologies in infertility in married couples with a history of STI; to determine the peculiarities of the course of pregnancy, childbirth and the condition of their newborns; to find out the features of the functional state of the fetoplacental complex in these pregnant women; to study the peculiarities of systemic and local immunity and nalyze the dynamics of laboratory indicators of the functioning of the immune and hemocoagulation systems in pregnant women with a history of STI after pre-gravid preparation before ART cycles; to analyze the morphofunctional and morphometric changes in the placenta during a complicated course of pregnancy against the background of STI in the anamnesis; to develop, scientifically substantiate and

implement an algorithm of pre-gravid preparation, pregnancy management and practical recommendations, to reduce the frequency of obstetric and perinatal complications in women with a history of STI and evaluate its effectiveness.

Analysis of statistical data of the Ministry of Health of Ukraine for 2014-2019 showed that in women of reproductive age with inflammatory diseases of the pelvic organs in the regions of Ukraine, sexually transmitted infections are 2.5-3,0 times more common than local residents. Analysis of the age structure of patients with STI shows a consistently high incidence among men and women of reproductive age, which reaches 35-40%, the average incidence rate of STI in women of reproductive age is 20-29 years old, the main risk groups for the spread of STI are women aged 18-25 years; women suffer from trichomoniasis and urogenital mycoplasmosis 3-4 times more often than men.

A clinical and statistical analysis of the anamnesis of women of reproductive age who suffered inflammatory diseases of the reproductive system showed that the structure of STI is as follows: ureaplasmosis – 168 (45,3%), chlamydia – 103 (27.7%), trichomoniasis and Gardnereliasis – 76 each (20.5%), mycoplasmosis – 41 (11.1%), gonorrhea 4 (1.1%) and 2 (0.54%) syphilis. Women with different STDs demonstrated different frequency of infertility: trichomoniasis accounted for 179 (48.2%) cases, mycoplasmosis – 153 (41.2%), chlamydia – 97 (26.1%), ureaplasmosis – 64 (17.2%).

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 ≥10^x5 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 10^6-1^{28}.

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.

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.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ 18
ВСТУП 20
РОЗДІЛ 1
СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я ЖІНОК
З ІНФЕКЦІЯМИ, ЩО ПЕРЕДАЮТЬСЯ СТАТЕВИМ ШЛЯХОМ 27
1.1 Загальні питання репродуктивного здоров'я подружньої пари 27
1.2 Епідеміологія інфекцій, шо передаються статевим шляхом,
та їх вплив на репродуктивне здоров'я жінок 33
1.3 Сучасні методи профілактики та лікування інфекцій,
що передаються статевим шляхом 42
РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ 49
2.1 Загальна клінічна характеристика обстежених жінок 49
2.2 Методи дослідження 53
РОЗДІЛ 3
ЧАСТОТА ТА СТРУКТУРА ІНФЕКЦІЙ, ЩО ПЕРЕДАЮТЬСЯ
СТАТЕВИМ ШЛЯХОМ, В УКРАЇНІ 65
РОЗДІЛ 4
РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я ЖІНОК ІЗ ЗАПАЛЬНИМИ
ЗАХВОРЮВАННЯМИ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ 75
4.1 Особливості соматичного та репродуктивного анамнезу жінок,
які перенесли запальні захворювання репродуктивної системи 75
4.2 Особливості перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду 88
РОЗДІЛ 5
ОСОБЛИВОСТІ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я ЖІНОК
З ІНФЕКЦІЯМИ, ЩО ПЕРЕДАЮТЬСЯ СТАТЕВИМ ШЛЯХОМ 92
5.1 Особливості мікробіоценоза вагіни, флори цервікального каналу
та порожнини матки у жінок із ІПСШ в анамнезі 92

5.2 Розповсюдження ІПСШ у молодих жінок, які завагітніли вперше 100
5.3 Оцінка морфологічного субстрату плацентарних порушень при ІПСШ у жінок зі спонтанними абортами та викиднем, який не відбувся, та які народили в терміні пологів 104
5.4 Клінічний перебіг вагітності та пологів після ДРТ на тлі ІПСШ в анамнезі 110
5.5 Стан новонароджених та ранній неонатальний період у дітей від матерів після ДРТ на тлі ІПСШ в анамнезі 119
5.6 Функціональний стан фетоплацентарного комплексу у обстежених вагітних 123
5.7 Особливості системного і місцевого імунітету у обстежених вагітних 126
РОЗДІЛ 6
ПРЕГРАВІДАРНА ПІДГОТОВКА У ЖІНОК З ІПСШ В АНАМНЕЗІ 136
6.1 Клінічна характеристика обстежених вагітних 136
6.2 Ускладнення вагітності та пологів у обстежених жінок 143
6.3 Зміни мікробіоценозу статевих шляхів у обстежених вагітних 154
6.4 Зміни імунної та гемокоагуляційної систем у динаміці гестації 160
6.5 Динаміка показників функціонування системи мати-плацента-плід 168
6.6 Морфологічні та імуногістохімічні особливості плацент 180
РОЗДІЛ 7
КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРЕКОНЦЕПЦІЙНОЇ ПІДГОТОВКИ ЖІНОК ПЕРЕД ПРОГРАМАМИ ДРТ З ІПСШ В АНАМНЕЗІ 187
РОЗДІЛ 8
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ 199
ВИСНОВКИ 243
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 247
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 249
ДОДАТКИ 271

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЧР – активований час рекальцифікації

АЧТЧ – активований частковий тромбопластиновий час

ДВЗ – дисеміноване внутрішньосудинне згортання

ір – пондераловий індекс

ЗПСШ – захворювання, що передаються статевим шляхом

ЗЗРС – запальні захворювання репродуктивної системи

Е2 – эстрадіол

Е3 – эстріол

ІПСШ -інфекції, що передаються статевим шляхом

ІР – індекс резистентності

ІТП – індекс тромбодинамічного потенціалу

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

ПСП – показник страждання плода

РЗ – репродуктивне здоров’я

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

ВСТУП

Актуальність проблеми. Актуальність проблеми впливу інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), зумовлена різким зростанням цієї патології у всьому світі [1, 2]. Згідно даних сучасної літератури у 2016 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 мільйона випадків [3]. 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 [4]. 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 задоволення та задоволення [5].

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 [6, 7]. 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 [7, 8]. Кульмінацією цього стало започаткування ВООЗ та UNFPA ініціативи «Покінчити з материнською смертністю, якій можна запобігти» (ЕРММ) із встановленими цілями, які мають бути досягнуті до 2025 року [9, 10].

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. За даними ВООЗ, близько 50% всіх захворювань, зумовлених ЗПСШ, збільшують зростання патології репродуктивної та сечостатевої системи [11, 12].

Смертність переважає над народжуваністю, скорочується за даними офіційної статистики на 25 000 чоловік в місяць, а в даний час населення України становить менше 40 мільйонів. Від'ємна статистика протягом останніх трьох років: з 45,4 млн (2014рік) до 42.4 млн. осіб (2018 рік) [12].

В Україні 20% шлюбів безплідні. Це дуже високий показник, тому що, рівень безпліддя в нашій країні, сягає 15%, є критичним, бо призводить до погіршення демографічних показників. За умов демографічної кризи, що 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 і показники чоловічого безпліддя в окремих регіонах країни. Дані про причини безпліддя у чоловіків, в тому числі про вплив інфекційно-запальних захворювань сечостатевої системи на чоловічу фертильність, повністю відсутні. Між тим, відомо, що поширеність інфекційно-запальної патології репродуктивної системи у молоді і в осіб дітородного віку дуже велика [12-15]. Виходячи з цього, профілактика і лікування порушень репродуктивного здоров'я набуває особливу соціальну цінність та надзвичайну актуальність.

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 щляхом», 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 такі 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. Вивчити 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 у 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, і оцінити його ефективність.

Об'єкт дослідження: репродуктивне здоров'я жінок, безпліддя, 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 із ІПСШ в анамнезі.

Запропонований в практику 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 і узагальнення сучасних літературних даних за темою дисертації. За даними архіву Київського міського центру репродуктивної та

перинатальної медицини (м. Київ) за період з 2017 по 2019 рр. автором проведено клініко-статистичний аналіз амбулаторних карт та історії 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 по підвищенню ефективності настання вагітності та зниженню акушерських і перинатальних ускладнень у жінок, які мали в анамнезі ІПСШ. Автором проведений набір і підготовку біологічного матеріалу. Лабораторно-функціональні методи дослідження виконані за участю автора. Статистичний аналіз, розділи 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.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається з анотації, змісту, переліку умовних позначень; основної частини, до якої ввійшли вступ, аналіз 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, додатки. 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.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я ЖІНОК З ІНФЕКЦІЯМИ, ЩО ПЕРЕДАЮТЬСЯ СТАТЕВИМ ШЛЯХОМ

1.1 Загальні питання репродуктивного здоров'я подружньої пари

Репродуктивне здоров'я (РЗ) – це найважливіша складова загального здоров'я людини, кожної сім'ї і суспільства в цілому. Однією з перших характеристик репродуктивного здоров'я є можливість сексуальних стосунків, без загрози інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ, сексуально-трансмісивні хвороби). Базою забезпечення РЗ є попередження зараження ІПСШ так як наслідки цих захворювань можуть негативно впливати на репродуктивну функцію, а зараження ІПСШ під час вагітності ускладнює її перебіг та призводить до важких вад плода [2, 9]. Актуальність обраної проблеми зумовлене неухильним зростанням ІПСШ у всьому світі, що призводить до збільшення виникнення негативних наслідків як для конкретної пари так і для суспільства загалом [1, 5, 8]. Відомо, що від стану РЗ населення залежить добробут країни. Народжуваність впливає на продуктивність населення впродовж циклу життя кожної людини.

Реалізація потенціалу сексуального та РЗ передбачена «Планом дій з охорони сексуального і репродуктивного здоров'я в підтримку виконання «Порядку денного в галузі сталого розвитку на період до 2030 р. в Європі – нікого не залишити без уваги»» [16].

В данний час захворюваність на на ІПСШ стабілізувалася: сифіліс і гонорею зменшились але реєструються на високому епідеміологічному рівні [16-19]. За даними ВООЗ, щорічно у світі реєструється 333 млн. нових випадків ІПСШ. У цю групу включені клінічно неоднорідні хвороби, об'єднані переважно статевим шляхом передачі, а також їх високою соціальною значимістю для населення в цілому. На сьогодні існує більше 30 збудників,

здатних передаватися статевим шляхом: 15 видів бактерій, 10 видів вірусів, 3 види найпростіших, 1 вид грибів та 2 види ектопаразитів [11]. Прийнято виділяти групу класичних (венеричних хвороб) та групу інфекцій, «нового покоління». Група класичних ІПСШ включає такі захворювання, як сифіліс, гонорея, м'який шанкр, венеричний лімфогранулематоз, донованоз, а «нові ІПСШ» – хламідіоз, мікоплазмоз, уреаплазмоз, трихомоніаз, кандидоз, гарднерельоз, герпетична інфекція [20, 21]. В Україні несприятлива тенденція стосується хламідіозу, трихомоніазу, ВІЛ/ СНІД і мікоплазмозу [5, 9, 11, 22-24].

Основними проблемами репродуктивного періоду життя людини (20-35 років) переважно є небажана вагітність, аборти, шкідливі звички, хронічні захворювання та хронічні інфекційні захворювання [6, 9]. Частим зверненням до акушерів-гінекологів та репродуктологів є безпліддя, що в переважній більшості випадків виникає після ІПСШ. Згідно ВООЗ, існує дуже багато причин безпліддя подружньої пари з них 40% це жіноче безпліддя [25, 26].

Які ж саме морфологічні основи безпліддя внаслідок ІПСШ? Хламідіоз – часта причина трубної безплідності та позаматкової вагітності [3, 7]. Chlamydia trachomatis була виявлена в периферичній крові в капілярах маткових труб при позаматковій вагітності [24]. Для виявлення та опису морфологічних змін у маткових трубах при хламідійній інфекції було проведено клінічне та гістоморфологічне дослідження 29 жінок із запальними захворюваннями малого таза, викликаними C. trachomatis [7, 25]. Морфологічні зміни в слизовій, м'язовій та серозній оболонках маткової труби являли собою підгостре або хронічне запалення з результатом склерозу. Умовно виділено три ступені тяжкості запального процесу у слизовій оболонці маткових труб. Дистрофічні зміни м'язової оболонки виявлялися атрофією м'язових пучків та поступовим заміщенням сполучною тканиною. Запалення у слизовій оболонці мало хронічний, рецидивуючий характер. Ексудативні та проліферативні процеси мали місце на різних ділянках поздовжніх складок одночасно, що призводило до формування великих вогнищ склерозу та ангіоматозу. У запаль-

ному інфільтраті переважали лімфоцити, які подекуди розташовувалися дифузно, а подекуди формували фолікулоподібні скупчення. Спостерігалася альтерація та десквамація епітеліальних клітин. Епітеліальна вистилка місцями атрофувалася, місцями проліферувала, утворюючи дво- та багатошаровий епітелій, позбавлений війок. Гістохімічні та поляризаційно-оптичні дані вказують на поступове накопичення мукополісахаридів та глікозаміногліканів, утворення рубцевої сполучної тканини. Все це відбувається при тривало збереженому просвіті труби, її поздовжньої складчастості, хоча просвіт зменшувався, а складчастість змінювалася.

Маткові труби з подібними морфологічними змінами не можуть забезпечити прийом та транспортування яйцеклітини. Формально такі труби прохідні при контрастних гістеросальпінгографічних та лапароскопічних обстеженнях, але ймовірність зачаття та імплантації яйцеклітини в таких випадках дуже низька [26]. Згідно з спостереженнями, морфологічні зміни в маткових трубах не завжди відповідали тяжкості сальпінгіту, що перебігає у більшості хворих латентно або малосимптомно. Клінічні (біль, лихоманка, виділення), лабораторні (кількість лейкоцитів у периферичній крові, швидкість осідання еритроцитів, біохімічні показники крові) і навіть лапароскопічні дані (еритема, набряк, рухливість, наявність спайок, фібрину, стан фімбрій) морфофункціональні зміни у трубах. Хламідійний сальпінгіт не завжди проявляється клінічно, може довго залишатися латентним і невиявленим, призводячи зрештою до трубного безпліддя та/або позаматкової вагітності. Тяжкість захворювання може залежати від штаму хламідій, спадковості хворої, реінфекцій, гормонального фону, імунних порушень [26].

Часто у безплідному шлюбі недооцінюється роль чоловіка [4, 5]. У 20% безплідних пар чоловічий фактор є єдиною причиною інфертильності, а ще у 30-40% – вносить певний вклад [27, 28]. При венеричному уретриті у спермі чоловіків збільшується кількість лейкоцитів та з’являються місцеві антитіла, що може призводити до аутоімунної відповіді до сперматозонів та розвитку імунологічної безплідності [7, 25].

На прикладі генітальної інфекції, викликаної Ureaplasma urealyticum, було показано, що при лейкоспермії збільшується кількість супероксидних радикалів, які ушкоджують сперматозони шляхом перекисного окислення ліпідів мембран [28]. Сперматозони можуть пошкоджуватися також протеолітичними ферментами, які є компонентом запального процесу. Рухливість статевих клітин знижується, і вони не в змозі подолати променистий вінець яйцеклітини, що було встановлено в тесті пенетрацій in vitro. Персистентна інфекція C. trachomatis у передміхуровій залозі та придатках яєчок може бути джерелом запальних цитокінів, які потрапляють в еякулят [29]. Доведено, що урогенітальна інфекція впливає на чоловічу фертильність по-різному. З одного боку, вона викликає ушкодження сперматозоонів, порушуючи їх рухову та пенетрувальну здатність, а з іншого – змінює склад насіннєвої плазми внаслідок порушення функцій придаткових статевих залоз. Було встановлено, що тривало персистуюча хламідійна інфекція викликає патоспермію у 20% хворих. Найчастіше (19%) спостерігається підвищення pH, в’язкості еякуляту та зниження рухливості сперматозоїдів. Рідше відбувається зменшення кількості статевих клітин в еякуляті (у 14%) та збільшення частки патологічних форм (у 13%) [20].

Причини спостережуваних змін сперми при урогенітальної інфекції багато дослідників пов’язують з ураженням придатка яєчка, найчастіше змішаної хламідійно-бактеріальної етіології [28]. Це, як правило, недеструктивний проліферативний епідидиміт з перидуктальною інфільтрацією лімфоцитами, плазматичними клітинами та гістіоцитами [28]. Ультраструктурних досліджень еякуляту при урогенітальній інфекції – одиниці [27]. Під час обстеження чоловіків із патологічною спермограмою автори виявили ушкодження сперматозоонів та на ультраструктурному рівні. Однак у клінічній практиці часто трапляються випадки, коли чоловік із нормальною спермограмою та сумісністю з цервікальним слизом не може запліднити фертильну дружину. Така чоловіча безплідність «неясного генезу» не має морфофункціонального прояву на рівні світлової мікроскопії. Ультраструктурні ушкод-

ження зрілих чоловічих статевих клітин, які не виявляються на звичайній спермограмі, можуть бути причиною безпліддя «неясного генезу» у хворих з урогенітальною інфекцією, спричиненою C. trachomatis, T. vaginalis та умовно-патогенною бактеріальною флорою [17]. Можна пояснити низку випадків чоловічої безплідності «неясного генезу», наявності суб'єктивно безсимптомної невиявленої інфекції. Така інфекція, спричинена хламідіями, трихомонадами та іншими збудниками, що передаються статевим шляхом, може призвести до прихованих порушень сперматогенезу та дозрівання сперматозоонів. У поєднанні з жіночою трубно-перитонеальною безплідністю зазначені порушення у чоловіків вносять свій «внесок» у проблему безплідного шлюбу [14].

Варто винести ще таку проблему як сомато-психічні порушення при ІПСШ. Відомий французький венеролог A. Siboulet ще в 1960-х роках писав, що не менше половини хворих, які перенесли гонорею або негонорейний уретрит, страждають на неврози депресивного типу або виявляють особливу схильність до них: «Глибоко нещасні жінки, які все своє життя присвятили хронічному аднекситу або циститу, і настільки ж непохитні у своїх помилках, завзятістю, що відстоюють своє право на хронічний уретрит. Вони лікуються найчастіше від неіснуючих хвороб чи синдромів, помилково витлумачених як пацієнтами, так й лікарями». В даний час недооцінюється питома вага афективних розладів при урогенітальних інфекціях. Стерті прояви депресії, що характеризуються почуттям власної неповноцінності, втратою колишніх інтересів і потягів, часто враховуються венерологами і потрапляють у статистику психічних порушень [18]. Згідно з сучасними даними, у понад 30% хворих на соматичні захворювання виявляють клінічно окреслені депресивні стани, що значно перевищує показник їх поширеності в популяції [30].

У літературі повідомляється про нечисленні дослідження, присвячені вивченню психопатологічних порушень у хворих з хронічними урогенітальними запальними процесами, спричиненими ІПСШ [18, 19, 30]. Так, за зведеною статистикою, у 20-70% хворих із хронічними сечостатевими інфекціями

виявлено іпохондричний, тривожно-депресивний, фобічний синдроми. При цьому зазначено, що основними психотравмуючими факторами, що призвели до їх розвитку, виявилися сексуальні порушення, у тому числі безпліддя, сімейні конфлікти, що виникали на тлі основного захворювання. Слід зазначити, що психосоматичні розлади та порушення психологічного статусу при змішаних, ускладнених урогенітальних інфекціях систематично не вивчалися. У чоловіків після перенесених ІПСШ часто виявляється емоційна слабкість, нестійкість настрою, підвищена психічна та фізична стомлюваність, порушення сну, симптоми вегетосудинної дистонії. У виражених випадках психогеній мали місце коітофобія (страх статевого акту), погіршення пам'яті, психалгії. При цьому у 20-30% хворих спостерігалися сексуальні розлади: прискорена еякуляція, погіршення адекватних ерекцій при збереженні спонтанних ерекцій, зниження статевого потягу та хворобливий оргазм. У жінок після перенесених ІПСШ спостерігається психогенна цисталгія. Клінічна картина (прискорене сечовипускання, тупий біль у поперековокрижової та надлобкової області, постійне нездужання та підвищена стомлюваність) не відрізнялася від такої при гострому уретральному синдромі та хронічному уретроциститі. Психогенії часто посилювалися розвитком дезадаптації шлюбних відносин. Перші спроби статевої близькості після лікування набували хвилюючого характеру, а нерідко і відтінок якогось випробування для подружжя. Пацієнти сприймали будь-яку «невдачу» як доказ безуспішності лікування, втрачали віру у одужання. Це патологічне «хибне коло» включає запалення геніталій, психічні порушення, сімейну (зокрема сексуальну) дисгармонію. Характерно, що за наявності запальних та психічних відхилень в одного з подружжя подібні порушення, як правило, «індукували» і в іншого. Формування психоемоційних порушень призводило до послаблення захисних сил організму, що обтяжувало перебіг хвороби [29-30].

Таким чином, на підставі аналізу психічного статусу хворих з урогенітальними інфекціями та з урахуванням особливостей їх клінічного перебігу, можливості розвитку ускладнень, труднощів у діагностиці та лікуванні

можна зробити висновок про те, що урогенітальні ІПСШ є потужним психотравмуючим фактором, що викликає астенізацію організму, яка стає фоном для формування психопатологічних синдромів. Психогенії при хронічних запальних процесах венеричної етіології часто ускладнюються розвитком дезадаптації шлюбних відносин. Неблагополучний психоемоційний фон ускладнює перебіг основного захворювання, знижує ефективність терапії, що проводиться, і вимагає психофармакологічної та психотерапевтичної корекції [24].

1.2 Епідеміологія інфекцій, шо передаються статевим шляхом, та їх вплив на репродуктивне здоров'я жінок

Дані сучасних досліджень не залишають сумнівів у тому, що неконтрольовані ІПСШ несуть пряму загрозу репродуктивному та сексуальному здоров'ю нації. Поширенню ІПСШ сприяють соціальні та поведінкові фактори: ризикована сексуальна поведінка, урбанізація, збільшення міграції, недоліки у наданні спеціалізованої медичної допомоги [22, 25, 30]. У зв'язку з цим завданням держави є протидія епідемії ІПСШ в Україні шляхом цілеспрямованого та комплексного впливу на епідемічний процес.

Стан здоров'я жінок під час вагітності залежить від багатьох факторів: віку, акушерського анамнезу, наявності та тяжкості супутніх захворювань, характеру харчування, рівня фізичного навантаження, психологічної та екологічної фактору**.** Організм жінки під час вагітності піддається антигенному навантаженню, що у поєднанні з гормональними перебудовами та стресовим впливом може індукувати перехід фізіологічного імунодефіциту у патологічний стан, розвиток чи хронізацію інфекційно-запальних процесів. Поширеність хламідійної інфекції у жінок дітородного віку становить 2-11%. За даними ВООЗ, хламідії виділяють у 50-70% жінок із хронічними запальними захворюваннями геніталій. У 40% жінок урогенітальний хламідіоз призводить до розвитку запальних захворювань органів малого таза, най-

частіше до хронічного ендометриту [6, 7, 8, 9], у кожної четвертої з них – до безпліддя [10, 11, 12]. В 2018 році зареєстровано 1 758 668 випадків цієї інфекції, що відповідає 539,9 випадків на 100 тис. осіб і зростанню частоти на 19%, з 2014 р. – 44% випадків інфікування C. trachomatis мали місце у жінок віком 15-24 років; саме ця когорта найбільше страждає від наслідків інфекції (запальні захворювання органів малого таза, безпліддя, ектопічна вагітність) [2].

Наявність урогенітальної хламідійної інфекції статевих шляхів у матері може призводити до підвищення частоти випадків невиношування вагітності, мертвонароджень, неонатальної пневмонії, передчасних пологів, передчасного розриву плодових оболонок, до розвитку ендометриту та сальпінгіту у післяпологів з низькою масою тіла. Раніше вважалося, що хламідії мають тропність до клітин циліндричного епітелію, проте дані сучасних досліджень вказують на здатність ураження всіх тканин та органів (урогенітальний тракт, органи дихання, кон'юнктиву очей) [7].

Через спільність шляхів передачі з іншими збудниками хламідії можуть зустрічатися в асоціації з такими мікроорганізмами, як гонококи, трихомонади, мікоплазми, уреаплазми, що веде до більш тяжкого перебігу процесу. Захворювання протікає у гострій або хронічній персистуючій формі. Хламідії здатні тривалий час існувати в організмі без клінічних проявів, але при зниженні імунітету вони активно розмножуються, що веде до прояву клінічної картини хламідіозу [6, 7, 24]. Розвиток інфекційного процесу зумовлений проникненням та розмноженням хламідій у слизовій оболонці урогенітального тракту. У жінок джерелом інфекції служить слизова оболонка шийки матки, уретри, епітелій маткових труб. Розвиваються ендоцервіцит, ендометрит, сальпінгіт, сальпінгоофоріт. Запальні процеси спричиняють формування спайок і рубців, що веде до трубної форми безпліддя, ектопічної вагітності, довільного переривання вагітності [17]. Потрапляючи на слизові оболонки, хламідії проникають у кров'яне русло, де захоплюються поліморфноядерними лейкоцитами та розносяться до тканин та органів. Хламидії стають

причиною запальних процесів глотки, прямої кишки, суглобів, легень, бронхів. Характерним є хвороба Рейтера, що характеризується кон'юнктивітом, уретритом, артритом. Важливо відзначити, що стійкий протективний імунітет після перенесеного хламідіозу не формується, повторне зараження значно збільшує ризик розвитку ускладнень. Хронічний перебіг хламідійної інфекція при настанні вагітності може вражати плідне яйце, оболонки, плаценту і призвести до мимовільного переривання вагітності.

Частота інфікування новонародженого при діагностованій хламідійній інфекції в матері становить 40-50%. У вагітної жінки збудник локалізується в цервікальному каналі, ендометрії, маткових трубах, інфікує децидуальну оболонку, викликає хоріоамніоніт. Так створюються умови інфікування плода ще до початку родової діяльності та цілісності плодового міхура. Важливо відзначити, що внутрішньоутробне інфікування плода в порівнянні з інтранатальним призводить до більш тяжкого перебігу захворювання, що нерідко призводить до летальних наслідків [18].

Chlamydia trachomatis дуже впливає протягом вагітності, стан плода і новонародженого. Виразність патогенної дії мікроорганізму безпосередньо залежить від стану імунної системи жінки, наявності гінекологічних захворювань, екстрагенітальної патології. Chlamydia trachomatis має пряму тератогенну та ембріо-токсичну дію, пригнічує інвазію трофобласту в ендометрій. Клінічні прояви цих процесів можуть виявитися у вигляді первинної плацентарної недостатності, затримки внутрішньоутробного розвитку плода. При хламідіозі частіше зустрічаються невиношування вагітності, вагітність, передчасні пологи, плацентарна недостатність, хронічна внутрішньоутробна гіпоксія, затримка внутрішньоутробного розвитку, фетопатії, антенатальна загибель плода, хламідійний кон'юнктив, хламідійний кон'юнктив енцефалопатія, супроводжується судомами та дисфункцією дихального центру, хламідійна пневмонія [31, 32]

Механізмом даних патологій може бути патогенна дія вірусу на фетоплацентарну систему. Спостерігається порушення гестаційної трансформації

трофобласту та ворсин хоріону, відбуваються деструктивні процеси внаслідок активації медіаторів запалення (ІЛ-2). Для епітелію амніону, ендотелію судин, клітин строми ворсин, децидуальних клітин характерні збільшені у розмірах клітини з великою кількістю дрібнозернистої та вакуолізованої цитоплазми [22]. При хламідійній інфекції порушується дозрівання ворсин хоріону, відзначається відкладення фібриноїду в міжворсинчастому просторі та базальній пластині, децидуїт, хоріодецидуїт, хоріоамніоніт. У судинах ворсин відбувається набухання ендотелію, фібриноїдний некроз стінки, у термінальних ворсинах – фіброз строми, редукція капілярного русла, геморагії [7, 31, 32].

Відзначається зміна товщини та ехоструктури хоріону, тенденція до зміни кровотоку в маткових артеріях, що веде до підвищення опору в матковій та пупковій артеріях, зниження кровотоку та оксигенації плода, внутрішньоутробної гіпоксії, фетоплацентарної недостатності, збільшення ризику [7].

Пологи при хламідійній інфекції супроводжуються низкою ускладнень, характерними є передчасний розрив плодового міхура, дискоординація родової діяльності. Хламідійна інфекція безперечно впливає на стан плода та новонародженого. Важливо відзначити, що ймовірність передачі інфекційного агента плода від інфікованої матері підвищується при обтяженому соматичному, акушерсько-гінекологічному, інфекційному анамнезі. Прогноз внутрішньоутробної трансмісії залежить від терміну гестації, на якому стався контакт з інфекцією, стану плода, типу материнської інфекції (первинна, вторинна), стану імунної системи материнського організму, повноцінності матково-плацентарного бар’єру, властивостей мікроорганізму. Ці параметри визначають також ступінь характеру ушкодження плода, вираженість клінічних проявів. Визначальними факторами є термін гестації, на якому відбулося інфікування, та характер інфекційного процесу (первинне інфікування призводить до грубіших патологій). При інфікуванні в ембріональний період реєструються мимовільне переривання вагітності або формування важких вад розвитку плода, несумісних із життям. Контакт з інфекцією в ранній фетальний період тягне за собою розвиток інфекційно-запального процесу, що веде

до фіброзно-склеротичним деформаціям органів. Інфікування у пізній фетальний період характеризує запальним ушкодженням органів та систем (менінгіт, менінгоенцефаліт, кардит, гепатит, патологія кровотворних органів). При антенатальному зараженні клінічні прояви реєструються вже при народженні, при інтранатальному інфікуванні вони можуть проявитися в перші дні життя або післяненатальний період [32].

Найбільш важкі форми хламідійної інфекції виникають при висхідному інфікуванні плода; у таких випадках інфекція протікає генералізовано, виявляючись набряково-геморагічним синдромом, синдромом дихальних розладів, геморагіями в шлуночки мозку. Результатом антенатального інфікування стають антенатальна загибель плода, внутрішньоутробна пневмонія, гіпотрофія та гіпоксія плода. Інтранатальна контамінація веде до кон'юнктивіту, хламідійної пневмонії, генералізованої хламідійної інфекції новонароджених, рецидивуючих бронхітів, бронхообструкції, астми, хронічної дисфункції ШКТ, рецидивуючих захворювань сечостатевої системи. Специфічної профілактики хламидійної інфекції не існує, тому основою профілактики є контроль стану здоров'я жінки та прегравідарна підготовка, що дозволяє попередити ускладнений перебіг вагітності та пологів, тяжкі ураження плода та новонародженого [27, 31].

Інфекція часто розглядається багатьма вченими як унікальний тригер, що запускає зараження практично всіх складових вище зазначеної системи у всіх областях з можливим розвитком на будь-якому етапі вагітності. Інфекційний процес з гострим або хронічним варіантом перебігу може реалізувати різні порушення репродукційного процесу у вигляді вагітності, невиношування або передчасних пологів, що не розвивається, а також викликати загибель новонароджених у ранньому неонатальному періоді. Стан, іменований імуносупресією, у період вагітності здатний дати пояснення високої схильності матерів до інфікування різними патогенами, що створюють морфологічний субстрат у вигляді ембріо- та фетопатій, а також церебральні наслідки внутрішньоутробної інфекції. При цьому спірними залишаються

питання, пов'язані з порушенням розвитку плода при інфекції сифілісу у жінки [10]. Дослідниками встановлено, що головними патологіями для майбутнього немовляти може бути збій у системі кровообігу, порушення гормональної та імунної систем саме при сифілітичній інфекції [33, 32]. У науковому світі є також думка про те, що вагітні, які страждають від сифілітичної інфекції, схильні в першу чергу до різних змін у гемодинамічній сфері, а також у системі мікроциркуляції та різноманітних появ трофічних процесів у матці, наслідком чого, безумовно, є порушення плацентарного формування [10, 33-36]

Гонорея належить до найбільш поширених ІПСШ. За оцінкою експертів ВООЗ, щорічно у світі виявляється близько 200 млн. нових випадків гонококової інфекції. У США щороку відмічають близько 1568 млн. нових випадків інфікування *N. Gonorrhoeae* [5, 6, 11]. Інфекції уретри, спричинені *N. gonorrhoeae*, характеризуються наявністю специфічних симптомів у чоловіків, що змушує їх звернутися за медичною допомогою досить швидко, що запобігає ускладненням, але часто недостатньо швидко, щоб запобігти передачі інфекції [37, 38]. У жінок гонококова інфекція зазвичай має безсимптомний перебіг або може не викликати специфічних симптомів, поки не виникнуть ускладнення. Щорічний скринінг на інфекцію *N. gonorrhoeae* рекомендується всім сексуально активним жінкам віком <25 років і жінкам більш старшого віку з підвищеним ризиком інфікування. Хоча передача від матері до дитини відбувається переважно інтранатально, у жінок з неліко-ваною гонореєю відмічено підвищення частоти передчасних пологів (15–22%). При інтранатальному інфікуванні новонароджених Neisseria gonorrhoeae найчастіше (30-50%) викликає ураження очей – гонококову офтальмію новонароджених, яка може ускладнюватися виразкою рогівки з перфорацією, що призводить до сліпоти [2, 3]. Відзначаються також локалізовані ураження слизових оболонок гортані та сечостатевих шляхів. У недоношених новонароджених може розвинутись дисемінована інфекція з клінікою артриту, менінгіту та сепсису [39].

Частота колонізації мікоплазмами/уреаплазмами сягає 50%. Це факультативні патогенів, здатних за певних умов (при вагітності) викликати інфекційно-запальні процеси урогенітального тракту переважно в асоціації з іншими патогенами та умовно-патогенними мікроорганізмами [21]. Частота виявлення Ureaplasma urealyticum у вагітних становить 50-75%, Mycoplasma hominis – 20-25%. Зазначимо, що вагітність сприяє підвищенню колонізації урогенітального тракту даними патогенами у півтора-два рази, що пояснюється змінами імунного та гормонального статусу жінки [22].

Практично у всіх жінок, інфікованих урогенітальними мікоплазмами, вагітність ускладнюється передчасним перериванням на різних термінах, багатоводдям, ураження плаценти та плодових оболонок, передчасним вилиттям навколоплідних вод, післяпологовим ендометрит та інші форми інфекції. Частота перинатального зараження новонароджених досягає 45% при уреаплазмозі та 3-20% – при мікоплазмозі [1]. При антенатальному інфікуванні плода може розвиватися генералізований патологічний процес із ураженням органів дихання та зору, печінки, нирок, ЦНС, шкірних покривів [21]. При інтранатальному зараженні вхідними воротами інфекції найчастіше є слизові оболонки очей, ротової порожнини, статевих органів та дихальних шляхів. Ризик інтранатального інфікування недоношених новонароджених перевищує такий для доношених утричі. У доношених дітей у разі інтранатальної колонізації мікоплазмами відбувається їхня швидка елімінація в постнатальному періоді. За даними ВООЗ, близько 180 млн. жінок у світі інфіковано Trichomonas vaginalis, при цьому частота інфікування клінічно здорових жінок дітородного віку коливається від 2-10% [40]. Трихомонадна інфекція нерідко поєднується з іншими ІПСШ, особливо з гонореєю та бактеріальним вагінозом (БВ). Статистичні дані свідчать, що трихомоніаз – найпоширеніша невірусна ІПСШ у світі, яка уражує понад 3,7 млн. осіб у США. Оскільки сьогодні відсутні рекомендації щодо скринінгу на трихомо-

ніаз, епідеміологія захворювання отримана відповідно до результатів популяційних досліджень. Більшість осіб, які хворіють на трихомоніаз (70-85%), мають безсимптомний перебіг або мінімальні генітальні симптоми захворювання. У низці зарубіжних досліджень показано, що інфікування T. vaginalis підвищує ризик передчасного відходження навколоплідних вод, передчасних пологів та народження дитини з низькою масою тіла [41].

Лікування трихомоніазу у вагітних (не раніше II триместру) та дітей проводиться препаратами групи метронідазолу. Можливість використання метронідазолу в період вагітності залишається спірною через його потенційний мутагенний та канцерогенний ефект. Водночас підвищений ризик розвитку дефектів плода та тератогенності не підтверджено, тому в низці країн (США, Канада) терапію ТІ метронідазолом проводять у максимально ранні терміни, у тому числі у І триместрі вагітності. Бактеріальний вагіноз характеризується змінами екосистеми піхви у вигляді заміщення домінуючих у мікрофлорі лактобацил асоціацією Gardnerella vaginalis та анаеробних бактерій [41, 42].

Вірус папіломи людини (ВПЛ) є одним із найпоширеніших вірусів, що передаються статевим шляхом, у всьому світі. За даними ВООЗ, ВПЛ є основною причиною розвитку ВПЛ-асоційованих онкологічних захворювань як серед жінок, так і серед чоловіків [43], світова поширеність ВПЛ становить близько 40% [2].

За оцінками ВООЗ, щорічно фіксується 30 млн. нових випадків ВПЛ [44-46]. При цьому, за оцінками, у 2018 р. кількість нових випадків раку шийки матки становила 570 тис., а смертельних випадків у зв’язку з цим захворюванням – 311 тис. Доведено, що жінки з ВПЛ-інфекцією мають у 6 разів меншу ймовірність настання вагітності (1,87%) порівняно з жінками без інфекції ВПЛ (11,4%). У недавньому дослідженні Garolla та співавторів (2021), в якому вивчалося 226 безплідних пар, було сформовано дві групи залежно від присутності ВПЛ у сперматозоїдах, виявлених за допомогою флуоресцентної гібридизації in situ (FISH). Серед пар, що зазнали

внутрішньоутробного запліднення, клінічна вагітність відбулася у 12 із 60 (20%) пар, що належать до неінфікованої групи, та у 2 з 21 (9,5%) пар ВПЛ-позитивної групи [47-50].

За даними Zuo та співавторів (2019), частота передчасних пологів серед ВПЛ-інфікованих жінок (було досліджено 2 480 жінок) становила 27,8%. Виявлення ВПЛ у плацентарній тканині передбачає вертикальний шлях передачі [48].

У дослідженні M. Park та співавторів (2019), в якому взяла участь 291 вагітна жінка з терміном вагітності більше 36 тижнів, частота вертикальної передачі становила 18,2% [36]. Повідомлення про виявлення ВПЛ в амніотичній рідині вагітних насторожують. Канадські дослідники під керівництвом Trottier виявили, що новонароджені у ВПЛ-позитивних матерів мали вірусну поразку в області кон'юнктиви (4,8%), ротової порожнини (8,1%), глотці (1,6%) та в галузі геніталій (4,8%). Загалом сім (11,2% [95% ДІ: 4,7–21,9]) дітей були ВПЛ-позитивними принаймні в одній області, деякі з них дали позитивний результат у кількох областях (рот, ковтка, поверхня геніталій) [47].

Імуногістохімічним методом за допомогою поліклональних антитіл проти ВПЛ дослідники підтвердили гематогенне інфікування. Вагітність спричиняє рецидивування папіломатозних утворень, їх розпушення та збільшення у розмірах. Найчастішим проявом ПВІ у новонароджених є ювенільний папіломатоз гортані, спричинений вірусами типів 6, 11 та 30. Описані випадки папіломатозу гортані у дітей, народжених шляхом операції кесаревого розтину.

За наявності екзофітних висипань лікування вагітних проводять з обережністю, наскільки можна на ранніх термінах, з використанням фізичних методів деструкції (кріодеструкція, лазеротерапія, діатермокоагуляція, електрохірургічне висічення). Аналогічно проводиться лікування дітей. Хоча, за даними ряду джерел, кесарів розтин у кілька разів знижує ризик розвитку респіраторного папіломатозу [49, 50].

1.3 Сучасні методи профілактики та лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом

Підходи до первинної і вторинної профілактики ІПСШ потребують постійного перегляду у зв'язку з впливом на розповсюдженість і перебіг цих захворювань: соціокультурних і соціо-економічних зсувів, взаємодії інфекційних агентів з факторами навколишнього середовища, що призводять до зміни патогенності, вірулентності, чутливості до антибіотиків тощо.

В оновленому гайдлайні Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines (2021) щодо менеджменту пацієнтів із ІПСШ надані рекомендації [51]:

- лікування *Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis* і *Trichomonas vaginalis*;
- лікування запальних захворювань органів малого таза з призначення метотрексату;
- терапія бактеріального вагінозу;
- лікування *Mycoplasma genitalium*;
- вакцинації проти вірусу папіломи людини (ВПЛ);
- скринінгу на сифіліс серед вагітних;
- обстеження на гепатит С;
- скринін гомосексуальних пар;
- скринінг вірусу простого герпесу (ВПГ)

Враховуючи той факт, що раннє лікування сифілісу знижує ймовірність його подальшої передачі, стандарти охорони здоров'я вимагають, щоб медичні працівники лікували будь-якого пацієнта з підозрою на сифіліс під час першого візиту, навіть до отримання результатів тесту. Рекомендовані схеми для лікування шанкроїду: Азитроміцин 1 г перорально одноразово або цефтріаксон 250 мг внутрішньовенно одноразово, або ципрофлоксацин по 500 мг внутрішньо двічі в день 3 дні, або еритроміцин 500 мг 3 рази в день на 7 днів [51].

Рекомендовані схеми лікування генітального герпесу: Ацикловір 400 мг 3 рази в день 7-10 днів, або фамцикловір по 250 мг тричі в день 7-10 днів, або валацикловір по 1 г 2 разив день 7-10 днів. Лікування можна продовжити, якщо загоєння є неповним після 10 днів терапії: Ацикловір 200 мг перорально 5 разів/добу також ефективний, але не рекомендується через частоту дозування. Рекомендовані для пригнічення рецидивуючого генітального герпесу ВПГ-2: Ацикловір по 400 мг 2 в день, або валацикловір 500 мг перорально одноразово, або валацикловір по 1 г внутрішньо одноразово, або фамцикловір 250 мг перорально 2 рази/добу. Рекомендовані схеми епізодичної терапії рецидивуючого генітального герпесу ВПГ-2: Ацикловір по 800 мг двічі на день 5 днів, або ацикловір по 800 мг тричі на добу протягом 2 днів, або фамцикловір по 1 г всередину двічі на день і день 2, або фамцикловір 500 мг перорально 1 раз, потім 250 мг двічі на день, або фамцикловір по 125 мг двічі 2 на день 5 днів, або валацикловір по 500 мг 2 рази на добу 3 днів, або валацикловір по 1 г внутрішньо одноразово 5 днів, Ацикловір 400 мг тричі на день 5 днів також ефективний, але не рекомендується через частоту дозування. Рекомендовані режими лікування генітального герпесу серед ВІЛ-інфікованих: Ацикловір 800 мг 3 рази/день, або фамцикловір по 500 мг перорально двічі на день, або валацикловір по 500 мг двічі на день [51].

Парентеральний пеніцилін G має підтверджену ефективність та безпеку при лікуванні сифілісу. Дані літератури також демонструють, що застосування додаткових доз бензатин бензилпеніциліну, амоксициліну або інших антибіотиків не підсилює ефективність цього режиму при лікуванні первинного і вторинного сифілісу, незалежно від ВІЛ-статусу пацієнта. Рекомендована схема лікування первинного та вторинного сифілісу у дорослих: Бензатин пеніцилін G 2,4 млн. ОД внутрішньом’язово в разовій дозі. Рекомендована схема лікування сифілісу у немовлят і дітей: Бензатин пеніцилін G 50 000 ОД/кг маси тіла внутрішньовенно, до дози для дорослих 2,4 млн. ОД в разовій дозі. Ранній латентний сифіліс у дорослих: бензатин пеніцилін G 2,4 млн. ОД внутрішньовенно в одній дозі. Пізній латентний сифіліс у дорос-

лих: бензатин пеніцилін G 7,2 млн. ОД, що вводять у вигляді 3 доз по 2,4 млн. ОД внутрішньом'язово з інтервалом в один тиждень. Рекомендована схема лікування третинного сифілісу у дорослих: Бензатин пеніцилін G 7,2 млн. ОД, що вводять у вигляді 3 доз по 2,4 млн. ОД внутрішньом'язово з інтервалом в 1 тиждень. Рекомендований режим лікування нейросифілісу, очного сифілісу або отосифілісу у дорослих: Водний кристалічний пеніцилін G 18-24 млн. ОД/добу, введений у вигляді 3-4 млн. ОД внутрішньовенно кожні 4 годин або безперервна інфузія протягом 10-14 днів. Альтернативний режим: Прокаїн пеніцилін G 2,4 млн. ОД внутрішньом'язово один раз на добу плюс пробенецид 500 мг перорально чотири рази/добу, обидва протягом 10-14 днів [51].

Рекомендована схема лікування негонококового уретриту: Доксициклін по 100 мг всередину 2 рази на добу протягом 7 днів. Альтернативні режими: Азитроміцин 1 г перорально одноразово або азитроміцин 500 мг перорально одноразово; потім 250 мг перорально щодня протягом 4 днів [51].

Найбільш поширеними чинниками цервіциту є *C. trachomatis* або *N. gonorrhoeae*. Окрім того, в етіології цервіциту можуть відігравати роль також трихомоніаз, генітальний герпес (особливо первинна інфекція ВПГ-2) або *M. genitalium*. Рекомендований режим лікування цервіциту: Доксициклін по 100 мг всередину 2 рази на добу протягом 7 днів. Альтернативний режим: Азитроміцин 1 г перорально одноразово [51].

Лікування хламідіозу запобігає несприятливим ускладненням та поширенню інфекції. Лікування вагітних зазвичай запобігає передачі *C. trachomatis* новонародженим. Рекомендована схема лікування хламідійної інфекції серед підлітків і дорослих: Доксициклін по 100 мг двічі на день 7 днів. Альтернативні режими: Азитроміцин 1 г перорально одноразово або левофлоксацин 500 мг одноразово на день 7 днів. Рекомендована схема лікування хламідійної інфекції у період вагітності: Азитроміцин 1 г перорально одноразово. Альтернативний режим: Амоксицилін по 500 мг всередину 3 рази на добу протягом 7 днів. Рекомендована схема лікування хламідійної інфекції у ново-

народжених: Еритроміцин або еритроміцин етилсукцинат 50 мг/кг маси тіла/добу перорально, розділений на 4 прийоми щодня протягом 14 днів. Рекомендована схема лікування хламідійної пневмонії у немовлят: Еритроміцин або еритроміцин етилсукцинат 50 мг/кг маси тіла/добу перорально, розділений на 4 прийоми щодня протягом 14 днів. Альтернативний режим: Азитроміцин суспензія 20 мг/кг маси тіла/добу перорально, 1 доза на добу протягом 3 днів. Рекомендовані схеми лікування хламідійної інфекції у немовлят та дітей: для немовлят та дітей з масою тіла <45 кг: еритроміцин або еритроміцин етилсукцинат 50 мг/кг маси тіла/добу перорально, розділена на 4 прийоми щодня протягом 14 днів. Дані щодо ефективності та оптимальної дози азитроміцину для лікування хламідійної інфекції у немовлят та дітей з масою тіла <45 кг обмежені. Для дітей з масою тіла ≥45 кг, але віком <8 років: азитроміцин 1 г перорально в разовій дозі. Дітям віком ≥8 років: азитроміцин 1 г перорально за один прийом або доксициклін по 100 мг всередину 2 рази на добу протягом 7 днів [51].

Рекомендований режим лікування неускладненої гонококової інфекції шийки матки, уретри або прямої кишки у дорослих і підлітків: Цефтріаксон 500 мг* внутрішньом'язово в разовій дозі для осіб з масою тіла <150 кг. Якщо хламідійну інфекцію не виключено, лікувати хламідіоз доксицикліном по 100 мг двічі на день, 7 днів. Особам з масою тіла ≥150 кг рекомендовано ввести 1 г цефтріаксону. Альтернативні схеми, якщо цефтріаксон недоступний: Гентаміцин 240 мг внутрішньовенно одноразово плюс азитроміцин 2 г перорально за один прийом або цефіксим 800 мг перорально за один прийом. Якщо хламідійна інфекція не була виключена, лікарі повинні лікувати хламідіоз доксицикліном по 100 мг перорально 2 рази на добу протягом 7 днів. Альтернативні режими: Цефотаксим 1 г парентеральночерез 8 год або цефтизоксим по 1 г кожні 8 год. Якщо хламідійну інфекцію не виключено, лікарі повинні лікувати хламідіоз доксицикліном по 100 мг перорально 2 рази на добу протягом 7 днів. Рекомендована схема лікування гонококового менінгіту та ендокардиту: Цефтріаксон 1–2 г внутрішньовенно кожні 24 год.

Рекомендована схема лікування гонококової офтальмії новонароджених: Цефтріаксон 25-50 мг/кг маси тіла внутрішньовенно в разовій дозі, не більше 250 мг.

Рекомендовані схеми лікування дисемінованої гонококової інфекції у новонароджених: Цефтріаксон 25-50 мг/кг маси тіла/добу внутрішньовенно або внутрішньом'язово в разовій добовій дозі протягом 7 днів із тривалістю 10-14 днів, якщо виявлено менінгіт або цефотаксим 25 мг/кг маси тіла на добу внутрішньовенно або внутрішньом'язово кожні 12 год протягом 7 днів з тривалістю 10–14 днів, якщо виявлено менінгіт [51].

Рекомендований режим лікування урогенітального мікоплазмозу: при чутливості до макролідів: доксициклін 100 двічі на день 7 днів, потім Азитроміцин 1 г перорально початкова доза, потім 500 мг перорально один раз на добу протягом 3 додаткових днів (всього 2,5 г). При резистентності до макролідів: доксициклін 100 мг двічі на день 7 днів, потім моксифлоксацин 400 мг одноразово в день 7 днів [51].

Призначення адекватного лікування зменшує вираженість симптомів та ознак інфекції *T. vaginalis*. Сучасні рекомендації щодо терапії базуються на результатах метааналізу та мультицентровому дослідженні, які продемонстрували, що терапія метронідазолом у дозі 500 мг перорально 2 рази на добу протягом 7 днів є ефективною стратегією лікування трихомоніазу [17, 18]. Рекомендована схема лікування трихомоніазу у жінок: Метронідазол по 500 мг всередину 2 рази на добу протягом 7 днів. Рекомендована схема лікування трихомоніазу у чоловіків: Метронідазол 2 г перорально за один прийом Альтернативний режим (для жінок та чоловіків): Тинідазол 2 г перорально за один прийом [51].

Таким чином, дані наукової літератури підтверджують, що ІПСШ становлять особливу небезпеку, так як їх перебіг часто безсимптомний, але в подальшому проявляється низкою ускладнень для подальшої запланованої вагітності: дисфункції плаценти, проявами яких є прееклампсія, затримка росту плода,передчасне відшарування плаценти, загрози аборту/передчасних

пологів, завмерлі вагітності, пієлонефрит вагітних, внутрішньоутробне ураження плода і новонародженого [2, 5, 9, 52].

Доведено, що при ураженні ендометрію збудники інфекції порушують процес плацентації і розвитку посліду, яке викликає виникнення плацентарної недостатності. Вони викликають плацентит та хоріонамніоніт, призводять до утворення патогенних імунних комплексів, що викликає порушення функції плаценти та забезпечує плода адекватний ріст та розвиток, що призводить до ретардації плода і до передчасного розвитку пологової діяльності [6, 7, 8, 53].

На тлі безсимптомнної інфекція у вагітної розвиваються патологічні ураження плода та новонародженого. Феномен інфікування значною мірою зумовлений тропізмом збудників до ембріональних тканин, а також тим, що клітини плода і плаценти з їх високим рівнем метаболізму є основою патогенезу для їх розповсюдження. Характер та ступінь інфекційних ушкоджень залежать від вірулентності мікроорганізму, особливостей перебігу інфекційного процесу у матері та стану імунної системи вагітної. Згідно даних сучасної літератури, акушерська та перинатальна патологія зростає на тлі інфекційних факторів до вагітності [52, 53]. Доведено, що у цих жінок протягом трьох років після лікування вагітність закінчилась нормальними пологами у 34,5% пацієнток. Аналіз акушерських та перинатальних наслідків розродження у жінок, що народили після лікування ІПСШ, було встановлені наступні ускладнення вагітності: загроза переривання вагітності – 13,5%, загроза передчасних пологів – 9,3%, передчасні пологи – 5,1%,ПРПО– 27,1%, слабкість пологової діяльності – 3,3%, асфіксія новонароджених – 33,0%, інфікування плода – 26,2%, плацентарна дисфункція – 28,8% та ПВНРП – 4,2%. Висока частота передчасного вилиття навколоплідних вод пов’язана з інфікуванням на тлі перенесених ІПСШ в анамнезі у цих жінок [8-11, 22].

Узагальнюючи вищенаведене, можна стверджувати, що більш поглиблене розуміння проблематики репродуктивного здоров’я в подружній парі, що має в анамнезі перенесені ІПСШ, а саме проблеми безпліддя, причиною якого є захворювання, що передаються статевим шляхом, дозволить знизити

захворюваність жінок і чоловіків репродуктивного віку, а також підвищити якість їхнього життя, розумно підходити до планування і ведення подальшої вагітності та профілактувати акушерські та перинатальні ускладнення у цих пацієнток.

Беручи до уваги велику медико-соціальну значущість проблеми інфекційно-запальних захворювань статевих органів, необхідне розроблення всебічних заходів, спрямованих на попередження цієї патології, якомога раннє її виявлення та адекватне лікування для збереження репродуктивного потенціалу у подружніх пар.

Отримані у даному розділі результати відображено у публікаціях:

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

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Матеріали дослідження

Для вирішення поставленої мети і задач дослідження носили поетапний характер (рис. 2.1). Так 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.

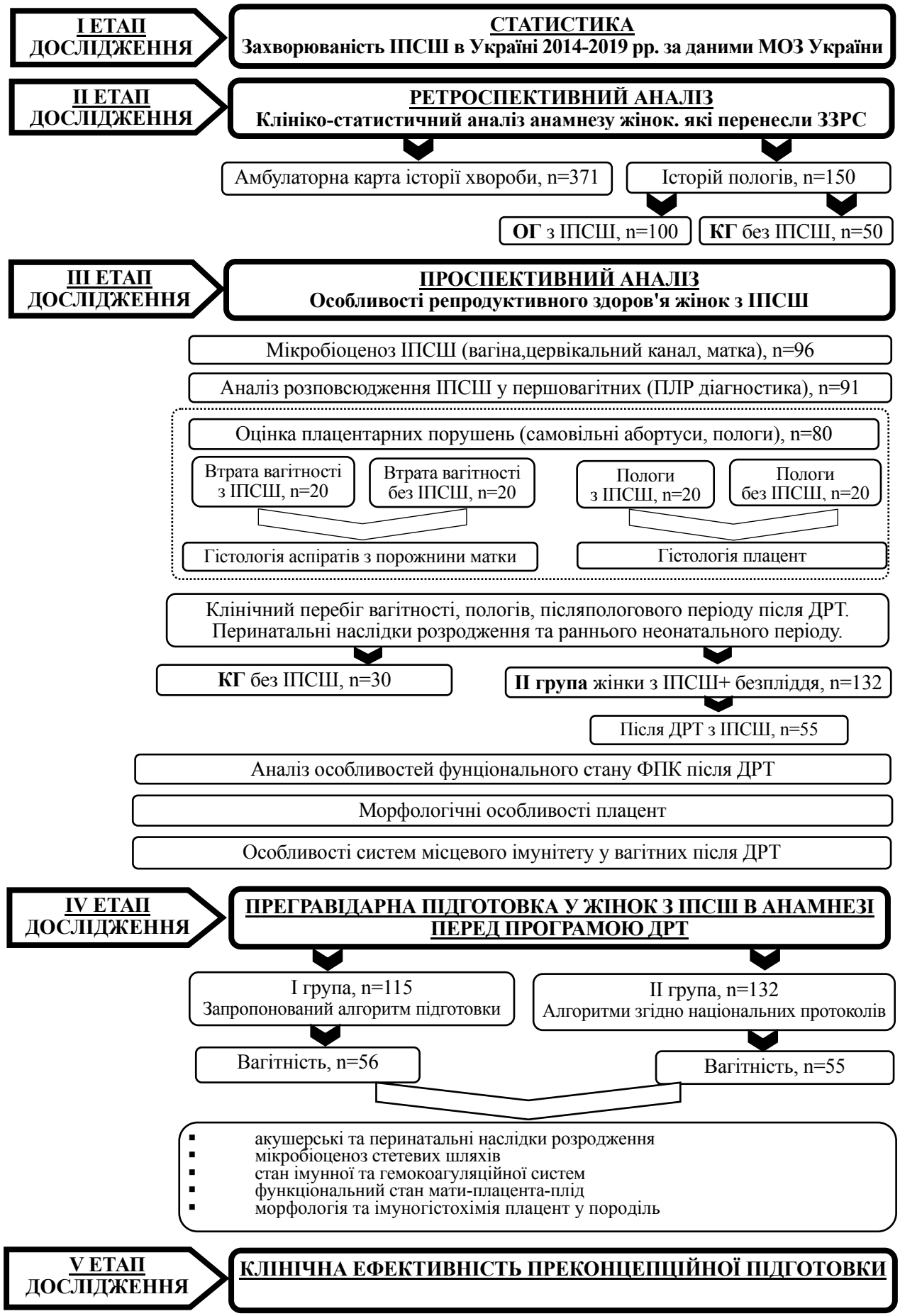


Рис. 2.1. Дизайн дослідження.

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.

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 I 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 II 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.

Критерієм включення пацієнток у дослідження були:

- 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 I та II 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, так саме, як стан новонароджених в ранньому неонатальному періоді, реєстрували в індивідуально розроблених картках спостереження.

2.2 Методи 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 55 жінок (47,8%) 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 55 (41,6%) жінок програма ДРТ завершилися вагітністю, які увійшли до ІІ групи й одержували загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи. Контрольну групу становили 30 жінок, які не мали в анамнезі ІПСШ та ознак цих захворювань, без значної соматичної патології, також завагітніли за допомогою ДРТ.

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-660 A», 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 і 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 (рис. 2.2).

І. 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, а саме:

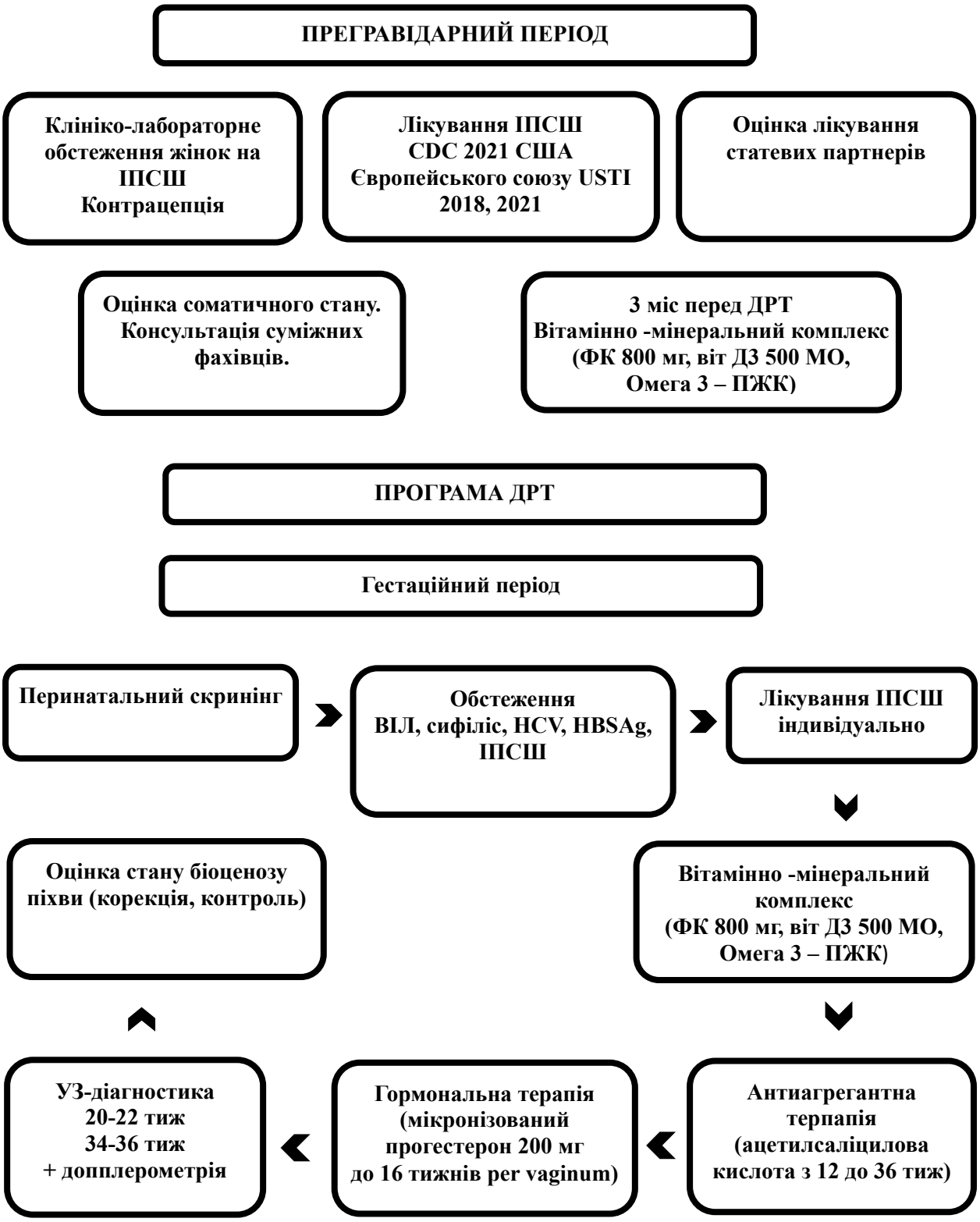


Рис. 2.2. Медико-організаційний алгоритм у жінок з ІПСШ в анамнезі

- *цервіцит та хламідійна інфекція* – доксициклін по 100 мг 2 рази на добу per vaginum 7 днів (або азитроміцин 1 г перорально одноразово);

- *урогенітальний мікоплазмоз* – при чутливості до макролідів: доксациклін 100 мг перорально на добу протягом 7 днів, потім азитроміцин 1 г перорально початкова доза, потім 500мг перорально одноразово 3 дні;

- *бактеріальний вагіноз* – метронідазол по 500 мг всередину двічі в день 7 днів або метранідазол гель 0,75% один повний аплікатор (5 г) інтравагінально, одноразово 5 днів або кліндаміцин крем 2% один повний аплікатор (5 г) інтравагінально перед сном протягом 7 днів;

- *трихомоніаз* – метронідазол по 500 мг всередену 2 рази на добу протягом 7 днів;

- *вульвовагінальний кандидоз* – клотримазол 1% 5 г, per vaginum 7 днів або клотримазол 2%, міканазол 4% 5 г per vaginum 3 дні, флуконазол 150 мг перорально однаразово;

- *герпес-вірусна інфекція* – валацикловір по 0,5 г тричі в день 5-10 дні (терапію підбирали індивідуально з урахуванням форми та тяжкості вірусного захворювання);

- *ЦМВ-інфекція* – профілактика та лікування включали вобензим по 5 драже тричі в день або флогензим по 2-3 таблетки тричі в день,1,0-1,5 міс.;

- *урогенітальний хламідіоз, мікоплазмоз і уреаплазмоз* – лікування включало джозаміцин по 500 мг тричі в день 5-7 днів, азитроміцин по 1,0 г 1 раз на день одноразово;

- *урогенітальний трихомоніаз* – при виявленні препаратами вибору були метронідазол 500 мг внутрішньо 2 рази на день протягом 7 днів або метронідазол 2,0 г внутрішньо одноразово або тінідазол 2,0 г внутрішньо одноразово;

- етіотропну терапію при інфекційній патології репродуктивної системи поєднували з використанням вітамінно-мінерального комплексу; для досягнення гарних результатів ведення вагітності та розродження жінок після ДРТ недостатньо розв’язання тільки однієї окремої проблеми у зниженні акушер-

ських і перинатальних втрат, ситуація потребує тільки комплексного підходу, де великого значення набувають індивідуальні особливості кожної конкретної жінки.

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

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

ІІ. 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, вітаміну D3 500 МО протягом вагітності та в післяпологовому періоді);

- ад'ювантна метаболічна терапія Омега-3-ПНЖК (є одним із найбільш затребуваних мікронутрієнтів, принципово важливих для підтримки фізіологічної вагітності; він не тільки забезпечує фізіологічний перебіг вагітності, але також важливий для профілактики та терапії акушерських ускладнень (звичне невиношування; тромбофілічні порушення з розвитком плацентарної недостатності, надлишкове збільшення маси тіла під час вагітності), патологій розвитку плода (затримка внутрішньоутробного росту, макросомія, аутизм, порушення зору, алергічні захворювання) та в лікуванні післяпологової депресії [54, 55].

ІІІ. Протягом вагітності:

1) перший пренатальний візит –

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

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

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

- антиагрегатна терапія: ацетилсаліцилову кислота 150 мг перорально з 12 тижнів вагітності та до 36 тижня;
- гормональна терапія: мікронізований прогестерон по 200 мг per vaginum з першого дня вагітності до 16 тижня;

2) II та III триместр вагітності:

- виявлення факторів ризику загрози переривання вагітності та проведення її профілактики;
- ад'ювантна 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.

При 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 2017-2019рр.

На етапі проспективного дослідження були проведені наступні методи дослідження.

<u>Морфологічне та імуногістохімічне дослідження</u>. Морфологічне та імуногістохімічне дослідження ендометрію 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 полімеразної ланцюгової реакції (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) та також народили в терміні пологів.

Проведено аналіз морфологічного, імуногістохімічного дослідження та рівня експресії CD34 плацент від породіль із ІПСШ в анамнезі. І (основна) група – 25 плацент від породіль, яким була проведена прегравідарна підготовка перед циклом ДРТ, акушерським та перинатальним супроводженням і розродженням відповідно до розроблених нами медико-організаційних алгоритмів, прогностичної методики та лікувально-профілактичних схем; ІІ група – 25 плацент від породіль, які одержували загальноприйняті прогностичні та лікувально-профілактичні заходи. Загальногістологічним метод виконаний за Ван Гізоном. За допомогою імуногістохімічних методів оцінювали площу експресії та оптичну щільність CD34 у ворсинчастому хоріоні

плацент. Для імуногістохімічної (ІГХ) оцінки експресії в ендотеліальних клітинах судинного компонента ворсинчастого хоріона ендотеліального маркера CD34 використовували мишачі моноклональні антитіла (МАТ) до CD34 (Dako, клон QBEnd-10, титр 1:25). Як вторинні антитіла застосовували антитіла, кон'юговані з пероксидазою (універсальний набір EnVision Flex, High pH, Dako). Мікропрепарати досліджували під мікроскопом AX70 Provis («Olympus», Японія) за допомогою програми аналізу зображення Analysis 3.2 Pro (Soft Imaging, Німеччина) відповідно до рекомендацій виробника програмного забезпечення. Фотозйомку здійснювали цифровим апаратом C200o ZOOM Olympus Dp-Soft. Кількісну оцінку результатів імуногістохімічної реакції проводили в 5 полях зору для кожного мікропрепарата. Оцінювали площу експресії та оптичну щільність CD34 у ворсинчастому хоріоні плацент. Розрахунок відносної площі експресії CD34 проводили як відношення площі, займаної імунопозитивними клітинами, до загальної площі клітин у полі зору і визначали у відсотках. Оптичну щільність експресії виявлених продуктів вимірювали в умовних одиницях. Перший показник показував експресію CD34 у клітинній популяції, другий показник – в окремих клітинах.

Методи оцінки функціонального стану системи мати-плацента-плід. Оцінку гормоносинтетичної функції фетоплацентарного комплексу проводили по дослідженню рівня 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).

Пульсаційний індекс (ПІ) підраховували за формулою R. Gosliug, D. King: ПІ=(С-Д)/М, а індекс резистентності (ІР) – за методикою L. Pourcelot та співавторів: ІР=(С-Д)/С, де С – максимальна систолічна швидкість кровоплину, Д – кінцева діастолічна швидкість кровоплину, а М – середня швидкість кровоплину [56-59].

Спостереження за станом плода проводили за допомогою КТГ апарату «Fetal-Care» фірми Krahsbenler (Німеччина) [60, 61].

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 [62].

Рівні IgG, IgM, IgA визначали за C. Mancini в сироватці кров (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.

За результатами посівів на живильні середовища даних мікроскопії подальшу роботу проводили на автоматизованому робочому місці мікробіолога

«Мікроб-автомат». Програма розроблена для роботи на персональному комп'ютері з поставленою операційною системою Windows 98SE/ME/NT/2000 корпорації Microsoft (США).

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 [63, 64], 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, тобто часу рекальцифікації плазми при додаванні до неї надлишку тромбопластину і оптимальної кількості кальцію, виражене у відсотках, характеризує сумарну активність факторів зовнішньої ланки гемостазу, активність протромбіну і прискорювачів його перетворення – факторів протромбінового комплексу (V, VII, X) і гепариноподібних речовин [65]. Для більш повної характеристики структурної і хронометричної коагуляції та властивостей фібринового згустку використано інтегративний показник «індекс тромбодинамічного потенціалу» (ІТП), який обчислювали за формулою Rabi: ІТП=E_m/(r+k), де E_m – максимальна еластичність тромбу, що підраховували таким чином: E_m=(100×ma)/(100-ma). За наявності гіперкоагуляції r+k зменшується, ma та ІТП – підвищуються. У разі гіпокоагуляції r+k збільшується, ma та ІТП – знижуються [64].

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) [63]. У фізіологічних умовах модуляція агрегації тромбоцитів і відновлення цілісності судинної стінки, тобто судинно-тромбоцитарна взаємодія, контролюється балансом простагландину I_2 (PgI_2, простациклін) і його ендогенного антагоністу тромбоксану A_2 (TxA_2). Визначальним фактором біосинтезу цих ейкозаноїдів є наявність неестерифікованої арахідонової кислоти, джерелом якої може бути ферментний синтез з есенціальних жирних кислот (лінолевої та ліноленової), так само, як її вивільнення з естерифікованих депо (ефірів фосфоліпідів) завдяки ферментній дії фосфоліпази A_2. Далі внаслідок впливу циклооксигенази відбувається утворення простагландину G_2 (PgG_2), який під дією простациклінсинтетази перетворюється на PgI_2, а під впливом тромбоксансинтетази – на $T\times A_2$ відповідно. І простациклін, і тромбоксан швидко гідролізуються у водних розчинах з утворенням їх більш стабільних, але менш біологічно активних метаболітів – 6-кето-$ПГF_{1\alpha}$ та TxB_2, концентрацію яких у сироватці крові досліджено радіоімунним методом із використанням реактивів виробництва фірми «Amersham» (Велика Британія) з дотриманням супровідних рекомендацій [66-68].

<u>Статистичні методи дослідження.</u> 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-критерію 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 допо-

могою 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 $p<0,05$ [69].

РОЗДІЛ 3
ЧАСТОТА ТА СТРУКТУРА ІНФЕКЦІЙ, ЩО ПЕРЕДАЮТЬСЯ СТАТЕВИМ ШЛЯХОМ, В УКРАЇНІ

Боротьба з інфекціями, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), на сучасному етапі є актуальною світовою проблемою охорони здоров'я, зокрема в Україні. Щорічно в світі реєструється більше 3000000 млн. нових випадків ІПСШ. Однак фахівці вважають, що дійсне загальне число ІПСШ на нашій планеті близько 1 млрд. [1-9]. Поширення ІПСШ в останнє десятиліття, за даними ВООЗ, продовжує залишатися в світі істотним і не може не викликати тривоги. Сифіліс, гонорея, трихомоніаз, хламідійна інфекція є найбільш часто зустрічаються хворобами в світі. Щорічно в світі реєструється близько 200 млн. хворих на гонорею, 250 млн. – хламідіозом, 100 млн. – мікоплазмоз і близько 60 млн. Хворих на сифіліс. Ще приблизно у 250 млн. Чоловік реєструються інші сексуально-трансмісивні інфекції. Майже кожен 6 житель планети хворий венеричними захворюваннями та ІПСШ, 500 млн. людей хворіють на виліковні ІПСШ щороку [2, 3, 6, 24, 70-72].

В Україні в останні роки реєструється близько 400 тис. нових випадків захворюваності ІПСШ. Це ставить нашу країну на одне з найвищих місць з поширеності ІПСШ у Європі. Найбільш розповсюдженими захворюваннями є трихомоніаз, сифіліс, гонорея, хламідіоз, урогенітальній мікоплазмоз і ВІЛ інфекція. У 2017 р.в Україні було зареєстровано 95 363 нових випадків ІПСШ (223,9 на 100 тис. населення), усіх форм сифілісу – 2 768 (6,5 на 100 000 населення). Трихомонадна інвазія є найбільш розповсюдженою – зареєстровано 45 414 нових випадків. В нашій країні впадки хламідіозу становлять 43,6 на 100 тис (18 571 випадок); урогенітальний мікоплазмоз – 25 704 (60,4 на 100 тис. випадків) [18, 19, 73].

Головні причини зростання ІПСШ: зниження рівня життя у значної частини населення, безробіття, особливо серед молоді; поширення алкоголізму і наркоманії; зростання злочинності та залучення в кримінальне середо-

вище молоді, що сприяє її розбещенню; неконтрольована державою порнографія і проституція; зменшення зміцнювальної ролі родини, збільшення кількості самотніх, неповних родин, ранній початок статевого життя; відсутність державної програми статевого і сімейного виховання; ослаблення державного підходу в профілактиці венеричних хвороб, неможливість роботи за старими диспансерними методами; міграція населення в зв'язку з війною; неефективність традиційних методів санітарної освіти.

Рівень традиційних венеричних інфекцій – сифілісу, гонореї і трихомоніазу – повільно спадає, хоча і лишається доволі високим. Проникнення сифілісу в більш «благополучні» шари населення, інфікування вагітних – і, як наслідок, небезпека природженого сифілісу змушує переглянути нинішні протиепідемічні заходи [18, 74]. Випадки гонореї стали реєструвати менше, особливо у великих містах. Наскільки це відображає реальну картину, неясно. Доступність антибіотиків, велика кількість популярної медичної літератури (нерідко примітивної), втручання фармацевтів, середніх медпрацівників, сприяють самолікуванню. Внесок у недооблік випадків гонореї роблять і лікарі приватної практики. Є дані, що гонорея, як і раніше, поширена серед певних груп населення, зокрема серед підлітків 14-17 років, що активно практикують секс. Нині в більшості випадків гонорея має торпідний (безсимптомний) перебіг [19, 75].

Хламідіоз також поширений в Україні. За деякими оцінками, 8-12% населення інфіковані хламідіями [73-77]. Приблизно в 60% випадків інфекція не викликає занепокоєння, аж до ускладнень у вигляді запалення органів малого таза, позаматкової вагітності, безплідності, простатиту, епідидиміту або артриту [73, 75].

Досліджень, у яких було б оцінено економічний збиток ІПСШ для суспільства в Україні, проведено мало. Точні цифри витрат, спричинених ІПСШ не відомі. Стосовно цього є дані США. В цій країні щороку реєструють понад 12 мільйонів нових випадків зараження ІПСШ. У цінах 1994 року повна вартість лікування ІПСШ у США оцінюється в 17 млрд.

доларів щорічно. Сума включає загальну вартість ІПСШ (крім ВІЛ і СНІД) і їхніх ускладнень (10 млрд. доларів), а також вартість лікування переданого статевим шляхом ВІЛ і СНІДу (6,7 млрд. доларів) [78]. Цим даним 16 років. Відтоді реальна вартість долара і ціни на енергоносії зросли приблизно вдвічі.

Багато видів цих інфекцій мають значний патогенний потенціал і клінічно протікають часто в малосимптомній або безсимптомній формі. Відсутність вираженої клінічної симптоматики, визначає наявність в популяції великої кількості інфікованих людей, що своєчасно не звертаються за медичною допомогою. Ця обставина ускладнює з'ясування епідеміологічної ситуації. Згідно з даними вітчизняних і зарубіжних досліджень щодо епідеміології ІПСШ, захворюваність особливо висока в групі людей працездатного і репродуктивного віку. Вік 25-40 років є встановленим чинником ризику захворювань, що передаються статевим шляхом. Клініко-епідеміологічні дані по акушерсько-гінекологічній патології при ІПСШ представлені в різних дослідженнях чи не найбільшим розділом. В основному це роботи, присвячені трубному безплідді і ектопічній вагітності хламідійної етіології. Діагностика ІПСШ у вагітних вимагає безумовної економічної обґрунтованості тотального скринінгу вагітних на цю групу інфекцій. Відсоток інфікованих вагітних є важливим критерієм, оскільки саме він визначає багато в чому активну вертикальну передачу інфекційних захворювань в популяції: з'ясовано, що переважна більшість дітей (до 85%), які перенесли внутрішньоутробну інфекцію, згодом відносяться до категорії часто хворіючих дітей. У половини дітей народилися з будь-яким видом ВУІ відзначаються риніти і назофарингіти, вульвіти, кон'юнктивіти, захворювання шлунково-кишкового тракту, отити і пневмонії [6, 8, 39].

Епідеміологічні дослідження щодо ІПСШ при вагітності в даний час утруднені відсутністю обов'язкового скринінгу. Використання різних діагностичних тестів, включаючи ІФА, ПІФ, ПЛР, культуральні методи не дозволяють систематизувати дані, результати серологічного скринінгу на предмет ІПСШ у вагітних публікуються рідко, хоча мають велику цінність в клінічній

практиці. Це пов'язано з тим, що виявлення антитіл до антигенів збудників цих інфекцій може бути інформативним при тих формах і локалізації інфекції коли виявлення збудника утруднено. З огляду на можливість міксінфекцій доцільно паралельне вивчення противірусного гуморального імунітету [31, 39].

Регіональні та вікові аспекти, епідеміології ІПСШ відображають відмінності варіантів патогенезу, даної інфекції. Оцінка епідеміологічної ситуації в конкретному регіоні важлива для оптимізації скринінгових програм.

Нами були вивчені структура і динаміка показників захворюваності ІПСШ населення України за період 2014-2019 рр. згідно даних статистичного відділу МОЗ України. Слід підкреслити, що за цей період на території України частота ІПСШ рік за роком зменшувалася.

Епідеміологічну характеристику частоти ІПСШ в Україні в період 2014-2019 рр. демонструють дані таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Захворюваність ІПСШ населення України (на 100 тис. осіб) за даними МОЗ України (2014-2019 рр.)

Інфекція	Рік					
	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Сифіліс	8,65	7,68	7,67	6,59	6,08	6,01
Гонорея	14,85	13,87	12,88	11,58	9,94	7,97
Хламідіоз	53,02	46,27	42,93	39,80	37,19	32,54
Трихомоніаз	128,77	117,78	112,50	125,51	93,84	79,79
Урогенітальний мікоплазмоз	71,88	64,40	58,59	57,95	57,35	51,94
Разом	277,17	250,00	234,57	241,43	204,40	178,25

У 2014-2019 рр. найбільше реєструвалося хворих на сифіліс у віці 18-29 років, в 2019 році – 40 років і старше. Найменша захворюваність спостерігалася

в 2014 році у віковій групі від 15 до 17 років. З чого була виявлена тенденція до зниження числа хворих з року в рік. У 2014 році кількість чоловіків, хворих на сифіліс, було більше (9,76 проти 7,53 у жінок). У чоловіків найчастіше реєстрували сифіліс у віці 35-39 років і старше, у жінок – від 18 до 29 років. У 2015 році така тенденція була збережена: більш висока захворюваність на сифіліс відзначалася у чоловіків, особливо у віці 35-39 років (22,64).

Кількість хворих на сифіліс серед чоловіків і жінок в 2016 році склало 9,20 проти 6,14. Найбільше пацієнтів відзначалося у віці 35-39, найменше – від 15 до 17 років. У 2017 році кількість пацієнтів серед чоловіків і жінок було приблизно однакові (7,54 проти 5,65). Максимальна кількість хворих відзначалося у віці 35-39 років. В 2018 році кількість хворих чоловіків склала 7,18 проти 4,98 у жінок. У 2019 році ця тенденція зберігалася (7,29 проти 4,74). Таким чином, частота захворюваності на сифіліс серед населення України протягом 5 років (2014-2019 рр.) знизилась майже в 1,5 рази, але згідно таблиці 3.2 зберігалась значно високою у репродуктивному віці серед жінок і чоловіків.

Таблиця 3.2

Захворюваність ІПСШ репродуктивного населення України (на 100 тис. осіб) за даними МОЗ України (2014-2019 рр.)

Інфекція	Рік					
	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Сифіліс	13,25	9,15	17,87	11,72	10,10	9,56
Гонорея	37,26	34,98	32,27	28,25	27,84	24,12
Хламідіоз	143,90	124,51	117,98	104,75	105,94	95,80
Трихомоніаз	320,87	239,99	283,40	262,64	246,03	210,78
Урогенітальний мікоплазмоз	201,70	150,91	165,88	159,55	130,05	147,44
Разом	716,98	559,54	617,40	566,91	519,96	487,70

Аналізуючи дані захворюваності на гонококову інфекцію також треба відмітити значне зниження частоти цього захворювання з 14,85 до 7,97 на 100 тис. осіб, в 1,8 рази, але серед чоловіків та жінок репродуктивного віку вона була в 2,5 та 3 рази більше (37,26 та 24,12 на 100 тис. осіб). Згідно отриманих даних, гонококовою інфекцією в 2 рази частіше хворіють чоловіки.

Протягом 2014-2019 рр. випадки виявлення хламідійної інфекції зменшувалися з 53,02 до 32,54 на 100 тис. осіб населення, в 2014 році була виявлена високая захворюваність. За весь цей період найчастіше інфекції реєстрували у віковій групі 18-39 років (143,90 в 2014р та 95,80 в 2019р.). Хламідійна інфекція більш поширена серед чоловіків.

З 2014 по 2019 рік випадки виявлення трихомоніазу знизилися в 1,6 рази – з 128,77 до 79,79 на 100 тис. осіб населення. Захворюваність на трихомоніаз найвища спостерігалася в репродуктивному віці – 320,87 в 2014 р. та 210,78 в 2019 р). за всі роки з 2014 по 2019 рр. трихомонадна інфекція частіше виявлялася у жінок.

Що стосується урогенітального мікоплазмозу то частота його також знижувалась протягом 5 років з 71,88 до 51,94 на 100 тис. осіб населення, в 1,3 рази. Але серед населення репродуктивного віку зберігається тенденція високих цифр цього захворювання: в 2014 році 201,70 випадків проти 147,44 на 100 тис. осіб населення і частіше хворіють жінки.

Аналіз порівняльних даних захворюваності ІПСШ з 2014 по 2019 рр. у чоловіків та жінок репродуктивного віку з частотою цих захворювань у всього населення України на 100 тис. осіб представлено на рисунку 3.1. Аналіз вікової структурі хворих з ІПСШ свідчить про стабільно високу захворюваності серед осіб репродуктивного віку, яка досягає 35-40%. Як демонструють наші спостереження змінюється тривалість інкубаційного періоду і клінічна симптоматика інфекцій. Частішають випадки стертого і безсимптомного перебігу, зустрічаються частіше мікст-інфікування, що підтверджують дані вітчизняної та зарубіжної літературі [8, 11, 24, 79-81].

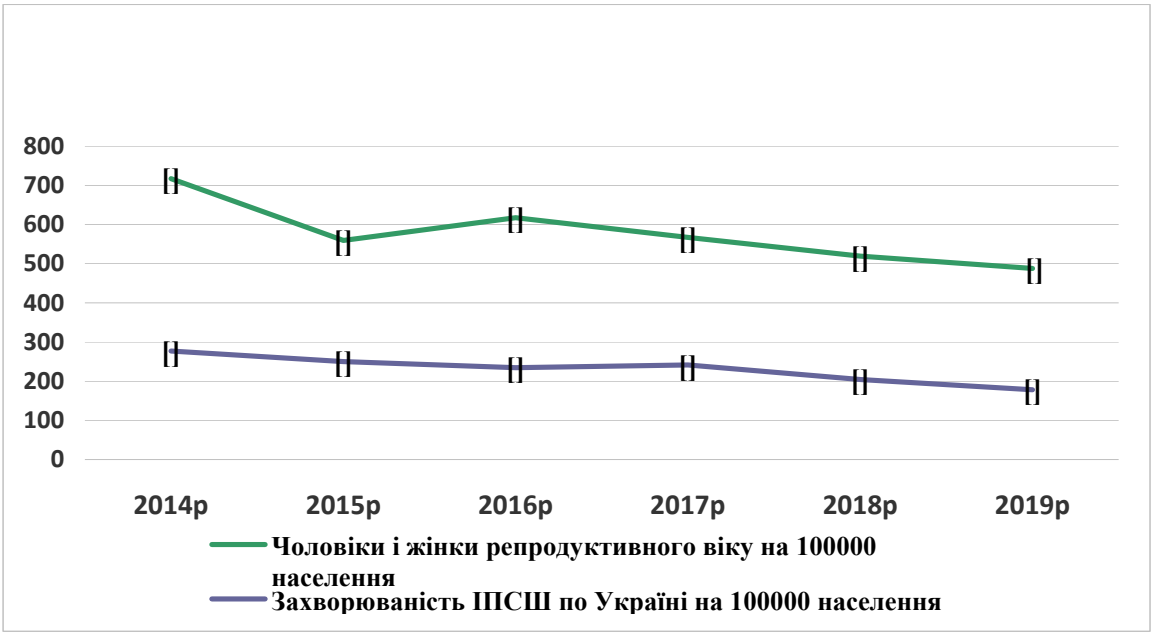


Рис. 3.1. Захворюваність ІПСШ в Україні з 2014-2019 рр. на 100 тис. осіб.

Аналіз розподілу ІПСШ за соціальним статусом показав, що основна частка припадала на осіб, які не працювали і не навчалися. Далі слідували особи, що знаходилися в місцях позбавлення волі і різноробочі. Певну епідеміологічну значимість мала учнівська молодь.

Згідно даним таблиці 3.3, ми спостерігаємо, що захворюваність ІПСШ в абсолютних числах серед міського та сільського населення протягом останніх 5 років в Україні зберігається приблизно в однакових співвідношеннях, а саме: міське населення хворіє ІПСШ в 2,5-3,0 рази більше порівняно з сільським населення. Ця тенденція зберігається з 2014 по 2019 рр. ІПСШ можуть мати важкі наслідки для репродуктивного здоров’я і навіть представляти загрозу для життя. Вони можуть привести до запальних захворювань органів малого таза (ЗЗОМТ), безпліддя (у чоловіків і жінок), позаматкової вагітності, несприятливим наслідків вагітності, включаючи мимовільні викидні, мертвонародження, передчасні пологи і важкі вроджені інфекційні ураження у дітей. ІПСШ також збільшують ризик зараження ВІЛ. Більшість ІПСШ негативно відбиваються на репродуктивне здоров’ї подружніх пар , хоча у жінок їх наслідки зустрічаються частіше і перебігають в більш важкій формі, ніж у чоловіків (ВООЗ 2004).

Таблиця 3.3

Захворюваність міського та сільського населення ІПСШ (2014-2019 рр.)

ІПСШ	2014 рік				2019 рік			
	Міські жителі		Сільські жителі		Міські жителі		Сільські жителі	
	абс.	на 100 тис.	абс.	на 100 тис.	абс.	на 100 тис.	абс.	на 100 тис.
Сифіліс	2384	8,1	1290	9,6	1822	5,9	664	5,1
Гонорея	4587	15,8	2565	8,6	2505	8,6	758	5,8
Хламідіоз	19245	65,2	3889	25,0	11256	38,8	2561	20,5
Трихомо-ніаз	37082	125,7	20439	152,5	22739	78,4	12109	93,4
Урогені-тальний мікоплаз-моз	28009	94,9	3654	27,3	19509	67,2	2914	22,5
Разом	91307	309,7	31837	223,0	57831	198,9	19006	147,3

В сучасному світі ІПСШ та порушення репродуктивної системи нерозривно пов’язані між собою. В Україні зареєстровано 40,1 тисяча випадків жіночого безпліддя (77,4%) і 11,8 тісяч випадків чоловічого безпліддя (22,6%). Частота жіночого безпліддя складає 40-50%, чоловічого – 30%. Згідно з офіційною інформацією ВООЗ, близько 10% подружніх пар кожної країни світу страждають безпліддям, із них 30% причин безпліддя цих пар – ІПСШ [1, 2, 5, 6].

З одного боку, ми спостерігаємо останні роки зниження ІПСШ в світі, в тому числі й в Україні. Зниження дійсно є, причому в декілка разів порівнянно з 70-80 роками. Але на зміну стандартним ІПСШ прийшли інфекції, які важко лікувати і ускладнення від яких, важко прогнозувати. Йдеться про мікоплазмові, уреаплазмові, хламідійні і вірусні інфекціях. А ці інфекції, як і люди пристосовуються до життя, та стають стійкими і призводить до важких

ускладнень, в тому числі є причиною безпліддя, ускладнень вагітності, пологів та хвороби новонароджених. Якби ці захворювання діяли опосередковано, не діяли зовсім, або не завдавали шкоди плода під час вагітності, держава не витрачала б таких великих грошей на їх профілактику. ІПСШ впливають не тільки на майбутнє потомство, вони впливають на здоров'я майбутньої жінки і на здоров'я майбутнього чоловіка. Необхідно ще пам'ятати про те що сучасні ІПСШ тільки в 12% випадків дають клініку. Решта % інфекції може не проявлятися зовсім або мати торпідний перебіг. Причин безпліддя у жінок багато, але основна форма це трубно-перитоніальне – 50-60% (найчастіше розвивається в результаті запальних захворювань матки і придатків), а у чоловіків – порушення сперматогенезу пов'язане з ІПСШ становить 30-40% [1, 11].

Частота захворюванності на ІПСШ протягом п'яти років (2014-2019 рр.) змінилась таким чином: на сифіліс знизилась майже в 1,5 рази (з 8,65 до 6,01 на 100 000 осіб), але зберігалась значно високою у репродуктивному віці (13,25 проти 9,56 на 100 000), частіше хворіють чоловіки. Значне зниження частоти захворювання на гонококову інфекцію з 14,85 до 7,97 на 100 000, в 1,8 рази, але серед чоловіків та жінок репродуктивного віку в 2,5 та 3,0 рази більше (37,26 та 24,12 на 100 000), частіше хворіють чоловіки. Випадки хламідійної інфекції зменшувалися з 53,02 до 32,54 на 100 000, і частіше виявлялись у віковій групі 18-39 років (143,90 в 2014 р. та 95,80 в 2019 р. на 100 000), частіше хворіють чоловіки.

Випадки виявлення трихомоніаза знизилися в 1,6 рази з 128,77 до 79,79 на 100 000. Захворюваність на трихомоніаз найвища спостерігалася в репродуктивному віці – 320,87 в 2014 р. та 210,78 в 2019 р. на 100 000, частіше виявлено у жінок. Частота урогенітального мікоплазмозу також знижувалась протягом 5 років з 71,88 до 51,94 на 100000, в 1,3 рази. Серед населення репродуктивного віку (2014р 201,70 проти 147,44 в 2019 р. на 100 000 осіб і частіше хворіють жінки). Міське населення хворіє ІПСШ в 2,5-3,0 рази більше порівняно з сільським населення.

Захворюваність на ІПСШ поступово знижувалася з 2014 по 2019 рр.. ІПСШ хворіють майже 2,5-3,0 рази частіше місцеві жителі. Аналіз вікової структури хворих з ІПСШ свідчить про стабільно високу захворюваності серед чоловіків та жінок репродуктивного віку, яка досягає 35-40%.

Висновки: на підставі проведеного дослідження можна зробити висновок, що захворюваність на ІПСШ поступово знижувалася з 2014 по 2019 рр. ІПСШ хворіють майже 2,5-3,0 рази частіше місцеві жителі. Аналіз вікової структури хворих з ІПСШ свідчить про стабільно високу захворюваності серед чоловіків та жінок репродуктивного віку, яка досягає 35-40%. Середній рівень захворюваності 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.

Отримані у даному розділі результати відображено у публікаціях:

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

РОЗДІЛ 4
РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я ЖІНОК ІЗ ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ

Серед гінекологічних захворювань хронічні хронічні інфекції репродуктивних органів займають особливе місце у житті жінок репродуктивного віку – вони займали та займають провідне місце серед гінекологічних захворювань [1]. Особливості клініки та перебігу хронічних запальних захворювань надають негативні впливи на організм жінки. Тривалий перебіг, часті загострення хронічних процесів органів малого таза негативно впливають на репродуктивну функцію жінок, протягом вагітності, результат пологів і здоров'я новонароджених [2, 3, 82, 83].

Запальні захворювання репродуктивної системи (ЗЗРС) належать до найбільш соціально значущих захворювань. Їх особливостями є як стала вельми поширеною, і важкі наслідки для організму хворого й у суспільства загалом [6, 8, 83-86].

Соціальна значущість ІПСШ визначається низкою факторів, серед яких можна виділити такі [2, 6, 24, 83]:

- етіологія інфекційної патології репродуктивної системи у жінок, що призводять до розвитку безплідності та інших порушень репродуктивної функції, у 60-70% спостережень обумовлена такими ІПСШ, як хламідійна або гонококова інфекції;

- ІПСШ становлять небезпеку для плода та новонародженого, викликаючи тяжкі захворювання, нерідко несумісні з життям;

- переконливо доведено роль онкогенних типів вірусу папіломи людини, що передаються статевим шляхом, у розвитку раку шийки матки.

Однією з провідних причин безплідного шлюбу є інфекційно-запальні процеси статевих органів, які становлять генітальну патологію у 38,2% жінок, у 43,3% чоловіків та у 2/3 випадків діагностуються у подружжя. При цьому щонайменше 60% випадків інфекцій репродуктивної системи у жінок

пов'язані з інфікуванням збудниками ІПСШ, нерідко в асоціації з облігатними мікроорганізмами, що входять до складу нормальної вагінальної мікрофлори [5, 11, 17, 22, 87-90].

4.1 Особливості соматичного та репродуктивного анамнезу жінок, які перенесли запальні захворювання репродуктивної системи

Нами проведено клініко-статистичний аналіз амбулаторних карт та історій хвороби 371 жінки репродуктивного віку, які перенесли запальні захворювання репродуктивної системи. Ми використовували дані архіву Київського міського центру репродуктивної та перинатаольної медици за період з 2017-2019 рр.

Вік пацієнток варіював від 22 до 40 років, у середньому становив 26,01±5,2 роки. Згідно даних рис. 4.1 запальні захворювання репродуктивної системи переважали у віковій групі 22-34 років (60,9%).

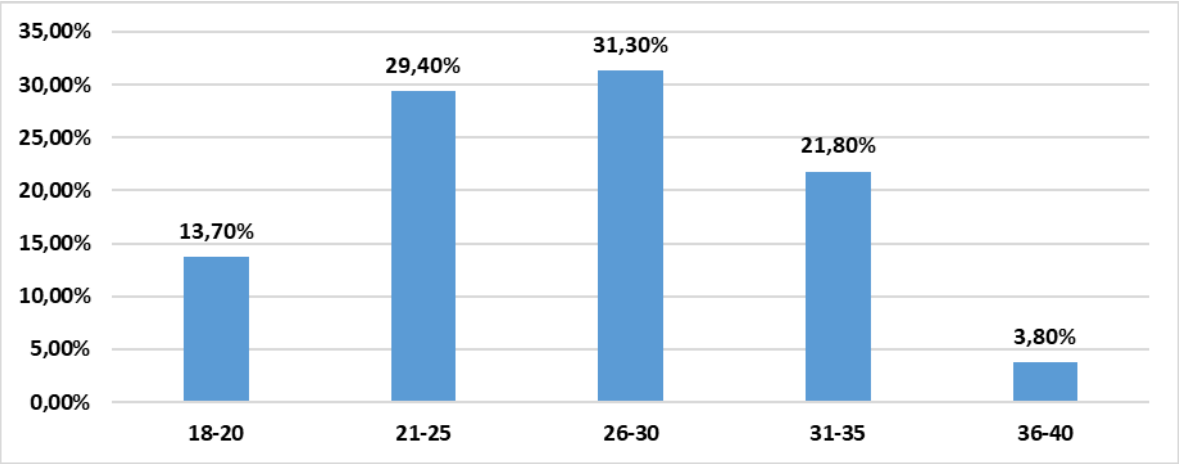


Рис. 4.1 Вік пацієнток (%)

Дитячі інфекційні захворювання перенесли 349 (94,1%) жінок: вітряну віспу – 328 (88,4%), гепатит А – 57 (15,4%), краснуху – 71 (19,1%), кір – 43 (11,6%), скарлатину – 7 (1,9%), інфекційний паротит – 29 (7,8%)). Найчастіше відзначалася моноінфекція – 223 (60,1%), мікстінфекція – у 126 (33,9%).

Екстрагенітальна патологія (рис. 4.2) 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 219 (59%) обстежених жінок спостерігалась екстрагенітальна патологія.

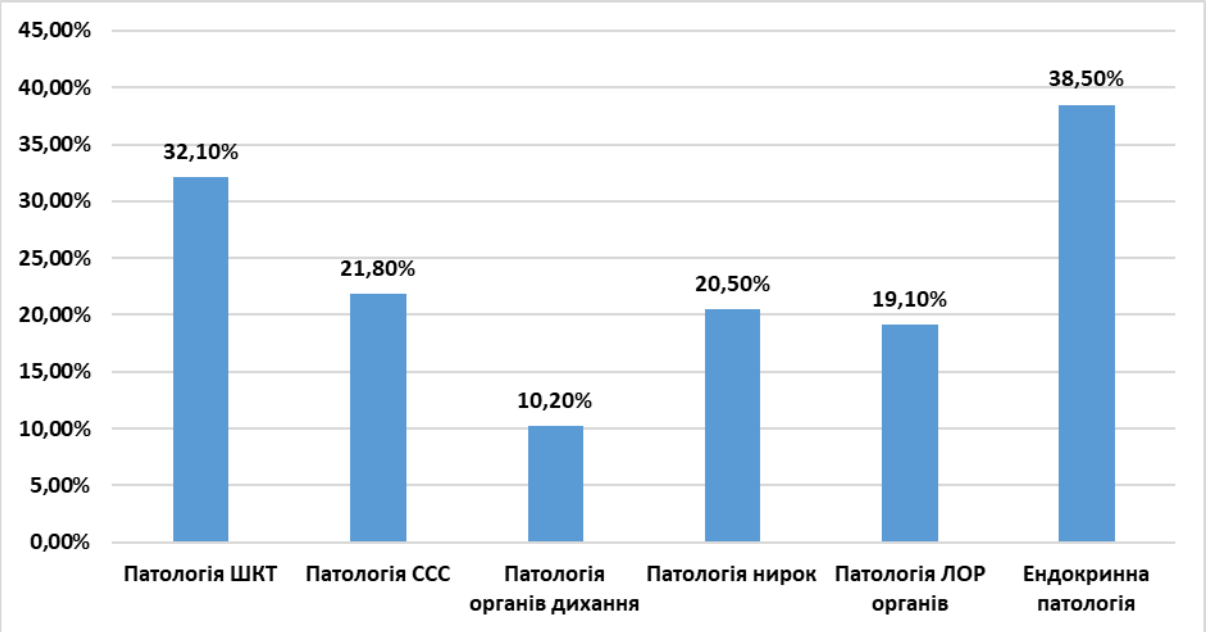


Рис. 4.2 Екстрагенітальна патологія у пацієнток (%)

У жінок, які перенесли запальні захворювання репродуктивної системи, спостерігалась: патологія шлунково-кишкового тракту – 119 (32,1%), ендокринна патологія – 143 (38,5%), хірургічні операції перенесли 59 (15,9%) з 371 обстежених пацієнток. Вік настання менархе у пацієнток становив 13,3±1,4 років; ранній початок менструації у 3 (0,8%) жінок, пізній початок у 57 (15,4%). Раннє статеве життя спостерігалось у 24 (6,5%) пацієнток, у 16-18 років – 245 (66%), у 19 років та старше – 83 (22,4%). 269 жінок (72,5%) почали жити статевим життям до 15 років, 145 (39,1%) з 371 обстежуваних жінок використовували методи контрацепції: гормональна контрацепція – 55 (14,8%), бар'єрна – 88 (23,7%), внутрішньо маточне – 19 (5,1%), перерваний статевий акт та календарний метод – 10 (2,7%). Не користувалися контрацепцією 226 (60,9%) жінок. З 371 обстежених один статевий партнер був у 57 (15,4%) жінок, 2 у 99 (26,7%), 3 у 120 (32,3%), 4 та більше у 95

(25,6%). 84,6% жінок, які перенесли запальні захворювання репродуктивної системи мали два і більше статевих партнерів.

У жінок, які перенесли запальні захворювання репродуктивної системи, ми спостерігається ранній початок статевого життя у 72,5%, два і більше статевих партнерів – у 84,6% випадків, статеве життя поза шлюбом – 94,9% випадків, невикористання контрацепції – 60, 9% випадків.

При аналізі гінекологічної патології встановлено: частота перенесеного ендометриту – у 111 (29,9%) жінок, перенесений сальпінгоофорит – у 104 (28%), бактеріальні вагінози – у 211 (56.9%), дисплазія слизової оболонки – у 178 (48%) (лікування останньою методом ДЕК здійснювалося – у 43 (24,2%), порушення менструального циклу – у 126 (34%), міоми – у 63 (17%), безпліддя – у 85 (22,9%). Операції на органах малого таза перенесли 41 (11,1%) пацієнтки (рис. 4.3).

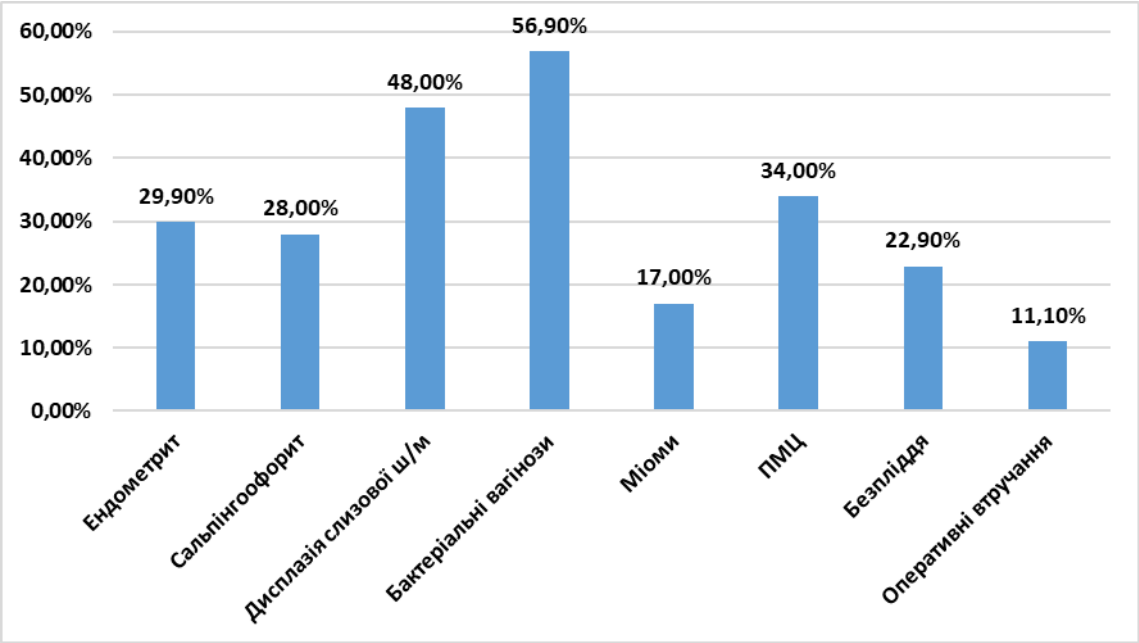


Рис. 4.3 Гінекологічна патологія (%)

Репродуктивний анамнез пацієнток представлений рис. 4.4. Аналіз репродуктивного анамнезу показав, що медичні аборти у минулому були 177 (47,7%) жінок. Різні після абортні ускладнення перенесли 45 (12,1%) жінок: ендометрит – 19 (5,1%), перфорацію матки – 3 (0,8%), повторне вишкрібання

порожнини матки – 23 (6,2%). У 66 (17,8%) жінок ми спостерігали наявність самовільних викиднів: ранні – 45 (12,1%) випадків, пізні – 21 (5,7%) випадків; вагітність що завершила свій розвиток у 31 (8,4%), з них у I триместрі – 21 (5,7%), у II триместрі 9 (2,4%) випадків. Таким чином, хірургічні втручання в порожнину матки відмічені в 60,2% випадків.

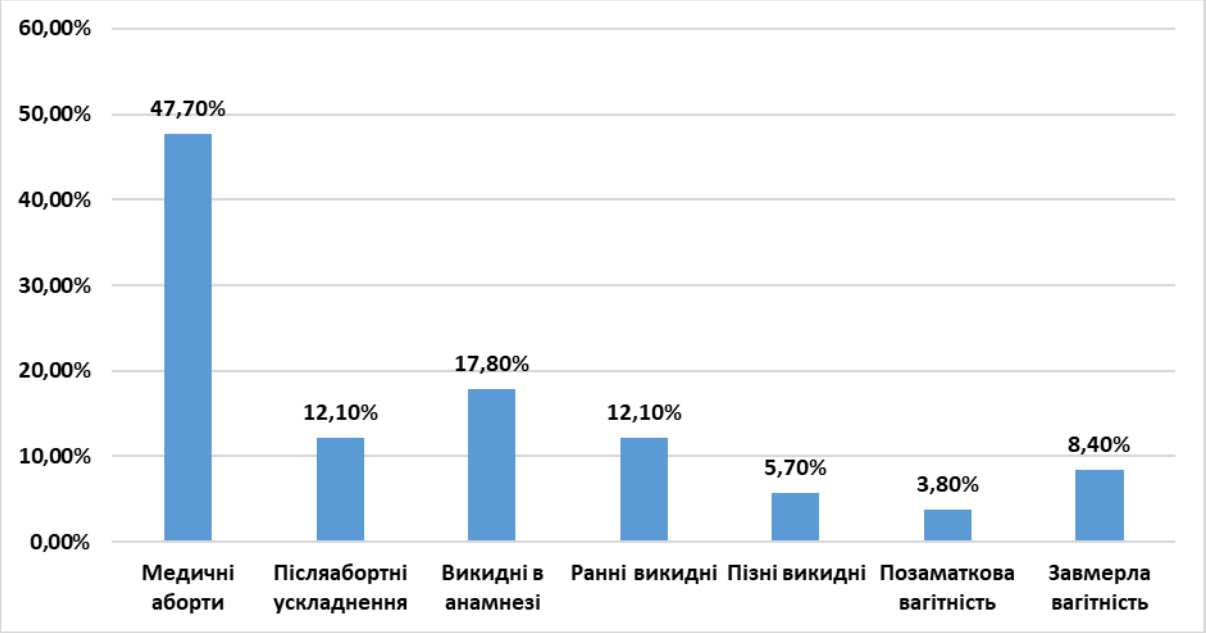


Рис. 4.4 Репродуктивний анамнез пацієнток (%)

Передчасні пологи в анамнезі у 50 (13,5%)випадків, аномалії пологової діяльності у 31 (8,4%), передчасний розрив плодових оболонок у 55 (14,8) %), розриви м’яких тканин, епізіотомія у 45 (12,1%), ПВНРП та атонічні маткові кровотечі у 12 (3,2%) (рис. 4.5).

У жінок, які перенесли запальні захворювання репродуктивної системи, спостерігаються виражені порушення репродуктивної функції, які виявляються 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%). Термінові пологи відбулися у 126 (34%) випадках (рис. 4.6).

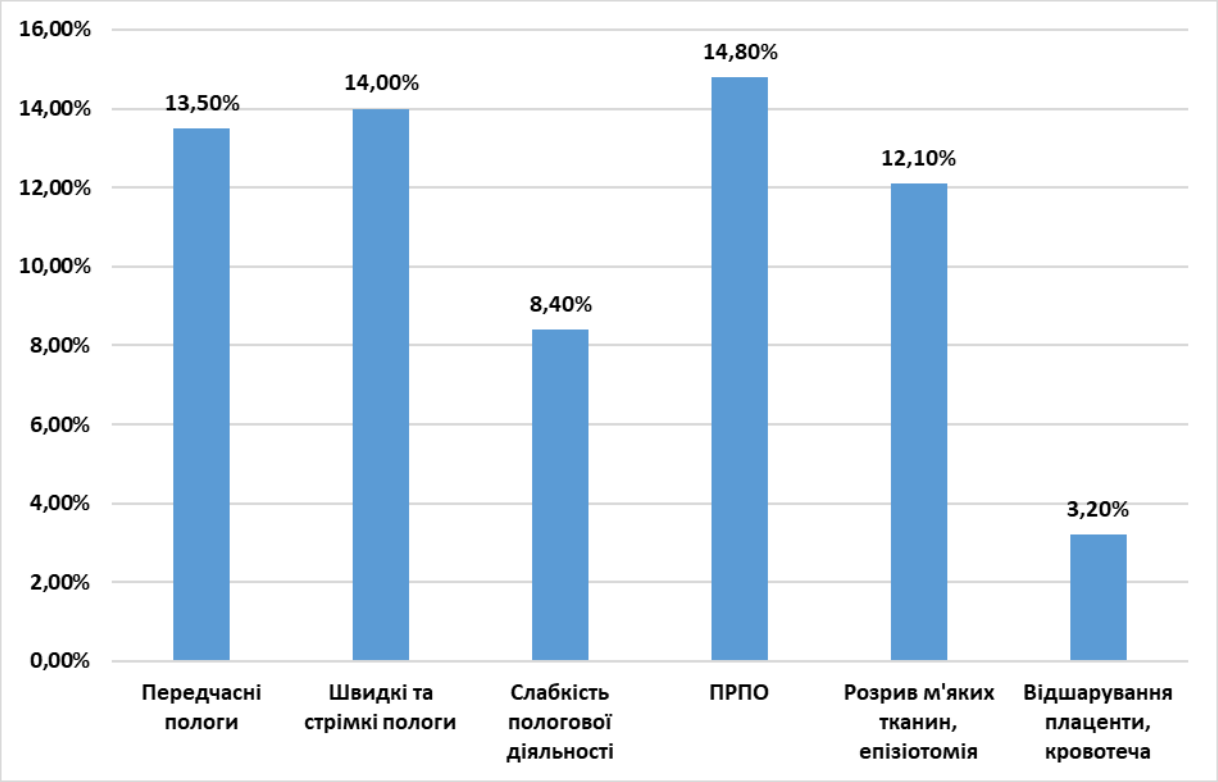


Рис. 4.5 Перебіг пологів (%)

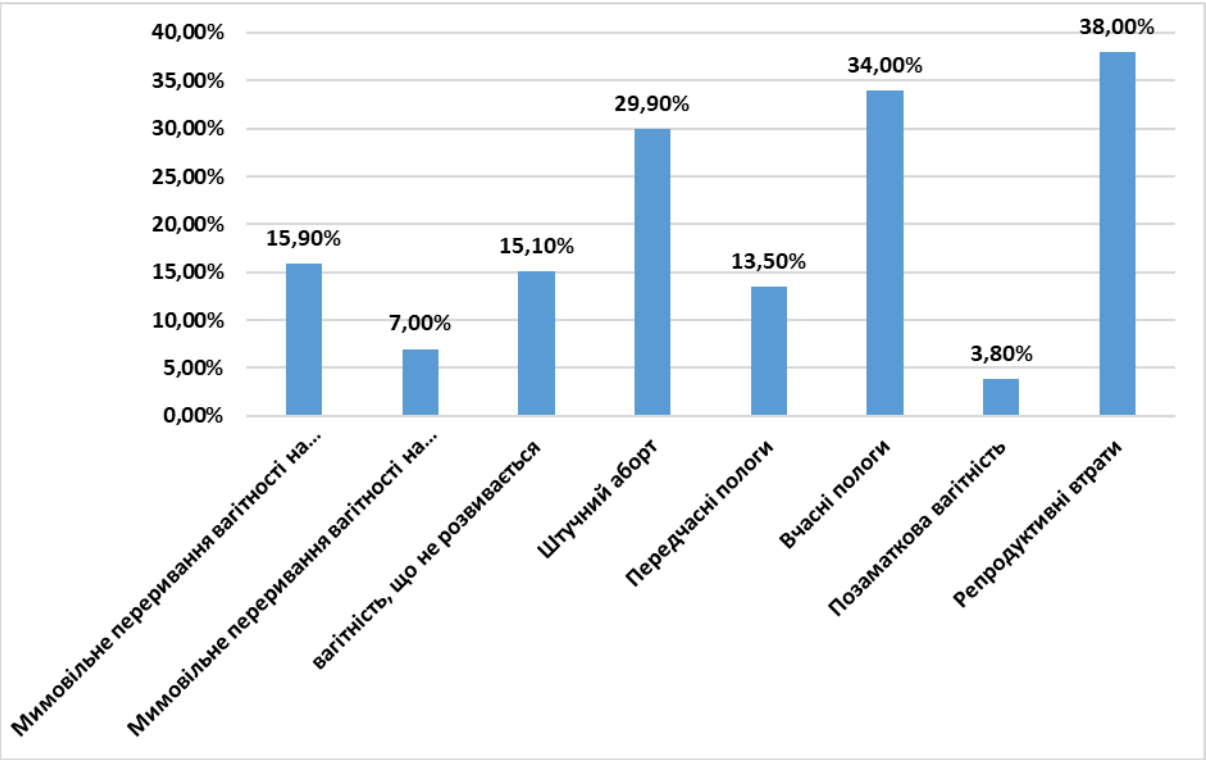


Рис. 4.6 Репродуктивний анамнез (%)

При аналізі структури запальних захворювань репродуктивної системи у жінок виявлено, що перше місце посідає захворюваність на уреаплазмоз, що становить 45,3%. На другому місці – захворюваність на хламідіоз 28%, 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 (рис. 4.7).

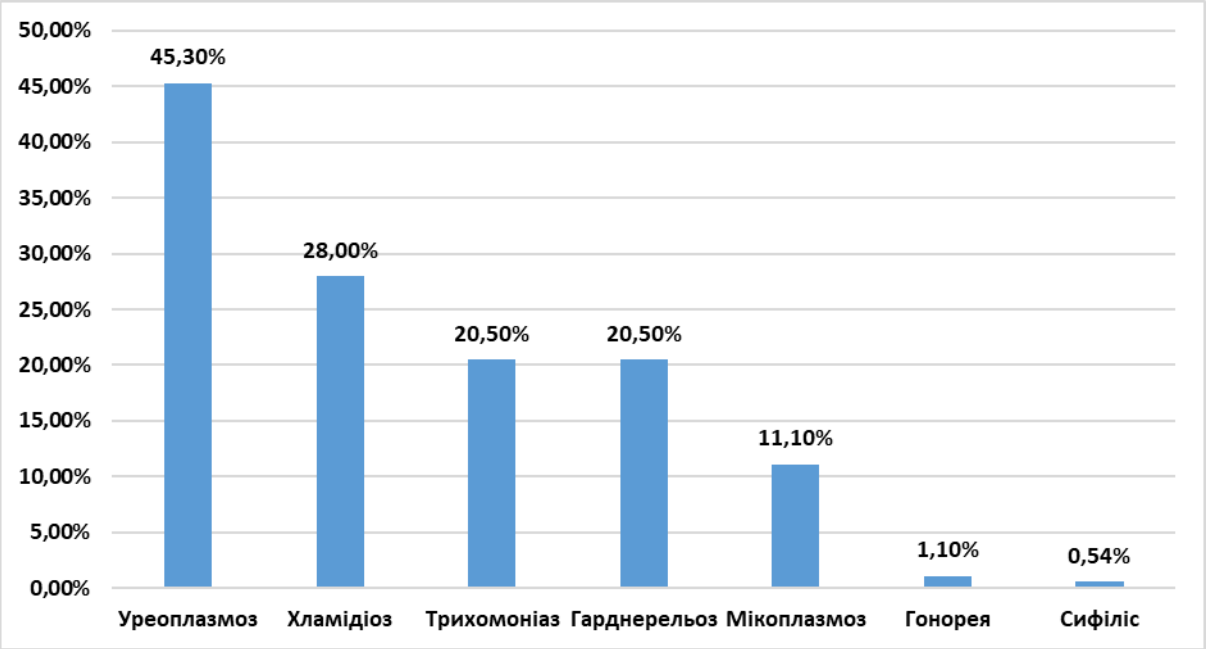


Рис. 4.7 Структура запальних захворювань репродуктивної системи (%)

Слід наголосити на тому факті, що частина цих збудників виявилася в асоційованих формах. Так, у 8,1% випадків хламідіоз поєднувався з гонореєю, у 6,7% жінок хламідіоз поєднувався з трихомоніазом і у 3,2% жінок відзначалося поєднання гонореї, хламідіозу з трихомоніазом та асоціація аеробів з анаеробами. У 38% обстежених жінок зіставлення клінічних даних з результатами бактеріологічного дослідження дозволило зробити висновок, що у 40-45% обстежених мало місце асоціювання патогенних та умовно-патогенних бактерій, у 35% – асоціація аеробів та анаеробів, у 2,0-3,0% – патогенних бактерій і дріжджових грибів. Висівання умовно-патогенних бактерій та грибів спостерігалися у 1,0-1,8% хворих.

Вірусні інфекції виявлялися рідше – ЦМВ було виявлено у 12 (3.2%) жінок, причому у 5 (1,4%) випадках поєднувався з вірусом простого герпесу 1 і 2 типу, вірусом папіломи людини було заражено 2,7% хворих. Нами було зазначено, що у 48% випадків спостерігалася мікст-інфекція. Найчастіше зустрічалися такі поєднання як трихомоніаз та хламідіоз, поєднання мікоплазмозу та уреаплазмозу. У 13% уреаплазмоз мав перебіг, схожий на бактеріальний вагіноз.

ВПЛ зустрічався тільки у поєднанні з іншими ІПСШ, з найбільшою частотою у хворих з мікоплазмозом та уреаплазмозом, а також у хворих з гарднерельозом. Вірус герпесу 1 та 2 типу у 65% випадків поєднувався з ЦМВ.

Аналізуючи скарги, які пред'являються хворими, при зверненні до клініки ми виявили таку закономірність. При гарднерельозі та уреаплазмозі, в більшості випадків, жінки пред'являли скарги на рясні білі з неприємним запахом, свербіж – 28,3% випадків. Або інфекції було виявлено при плановому обстеженні в жінок за відсутності будь-яких проявів захворювання – 17% випадків. Жінок, які страждають на хламідіоз, трихомоніаз і мікоплазмоз, частіше турбували порушення менструального циклу (альгодисменорея, гіперполіменорея, метрорагія, пройоменорея) – 28,3%, безплідність – 17%.

Наслідки запальних захворювань репродуктивної системи ми розділили на ранні та віддалені. До ранніх наслідків ми віднесли гострі запальні захворювання жіночих статевих органів, фонові захворювання шийки матки, порушення менструального циклу. До групи віддалених наслідків ми віднесли 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 при гарднерельозі – 33,2% (рис. 4.8).

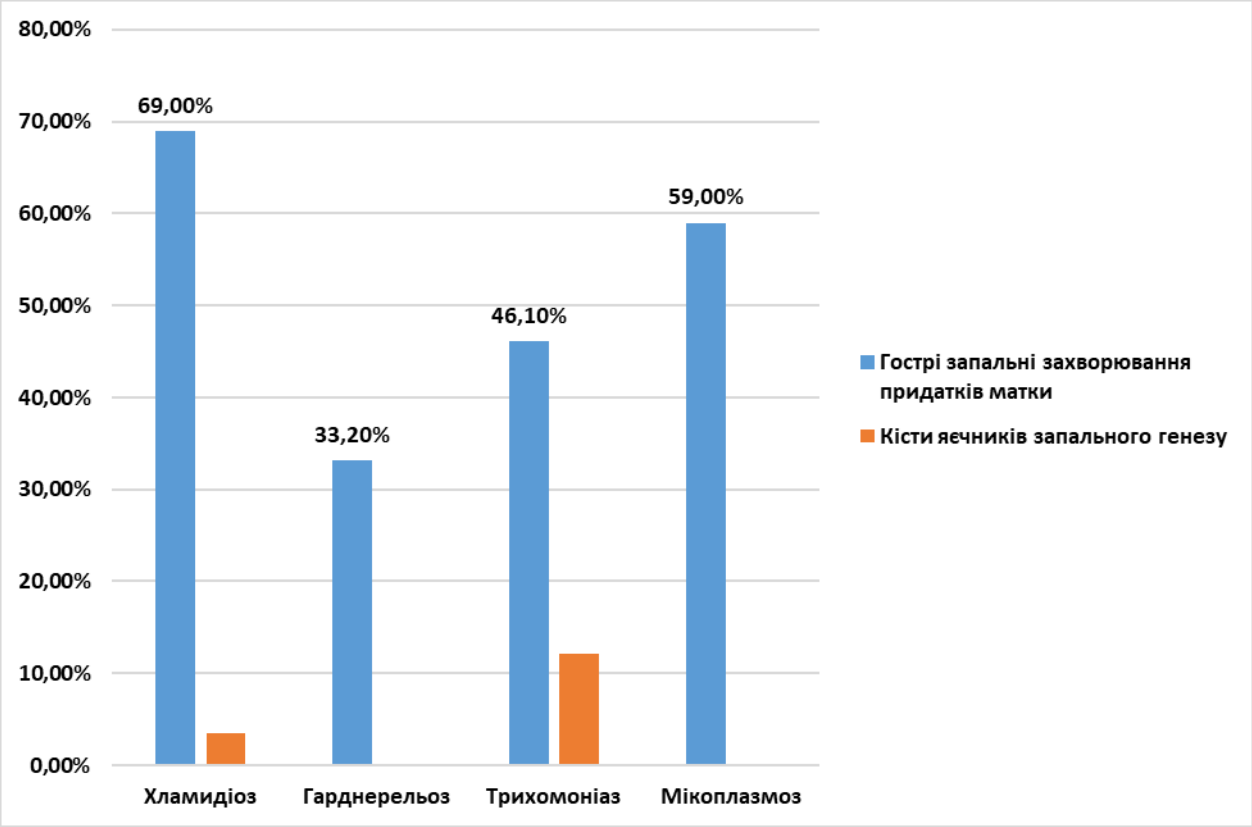


Рис. 4.8 Частота гострих запальних захворювань придатків матки на тлі ІПСШ (%).

Гострі запальні захворювання придатків матки стали етіологічним фактором для утворення кіст яєчників у 12,1% жінок при трихомоніазі, а 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 (рис. 4.9).

Аналізуючи частоту виникнення безпліддя, як первинного, так і вторинного, у жінок, які перенесли ІПСШ, ми виявили, що найбільший відсоток припав на трихоманіаз – 48,3%, на мікоплазмоз – 41,2%, та хламідіоз – 26,2%. . У 17,3% безплідність виникла після перенесеного уреаплазмозу (рис. 4.10).

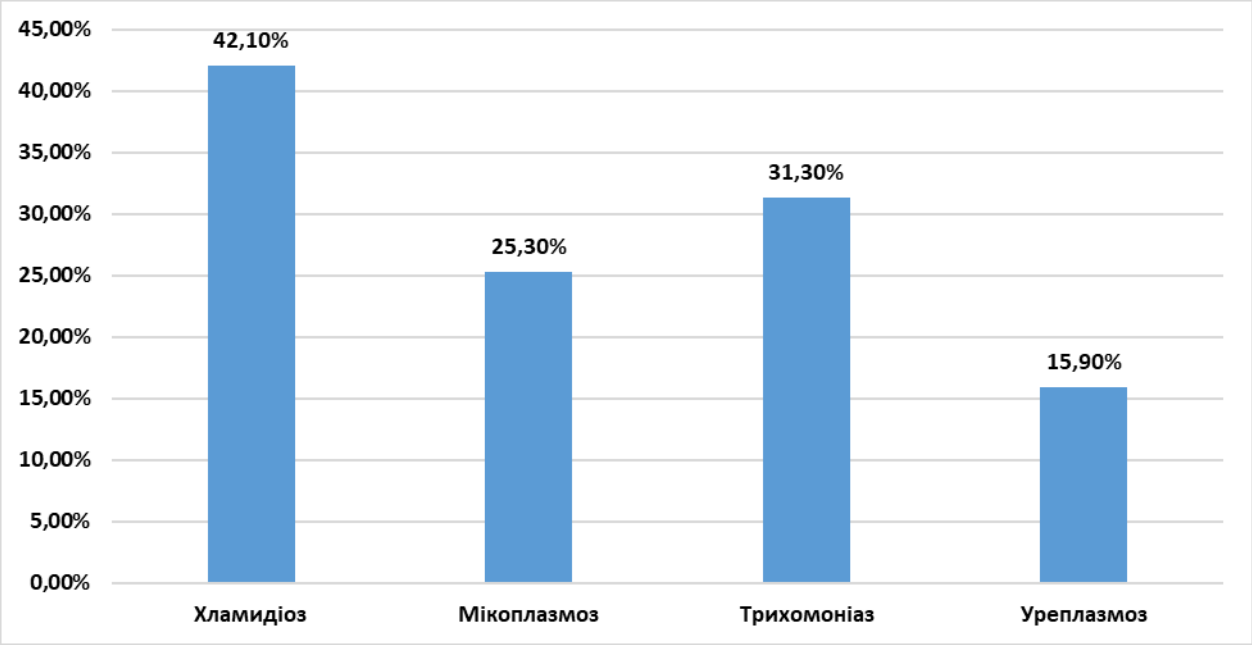


Рис. 4.9 Частота хронічних запальних захворювань додатків матки на тлі ІПСШ (%)

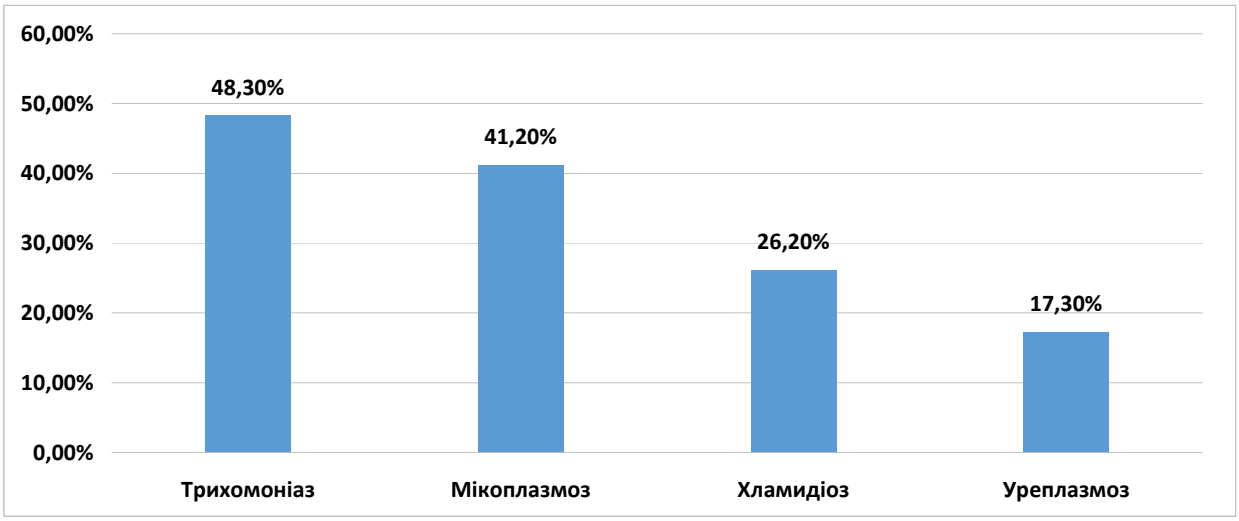


Рис. 4.10 Частота безпліддя при ІПСШ (%)

Вивчаючи вплив ІПСШ протягом вагітності, ми зазначили, що найчастіше зустрічаються 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 (рис. 4.11).

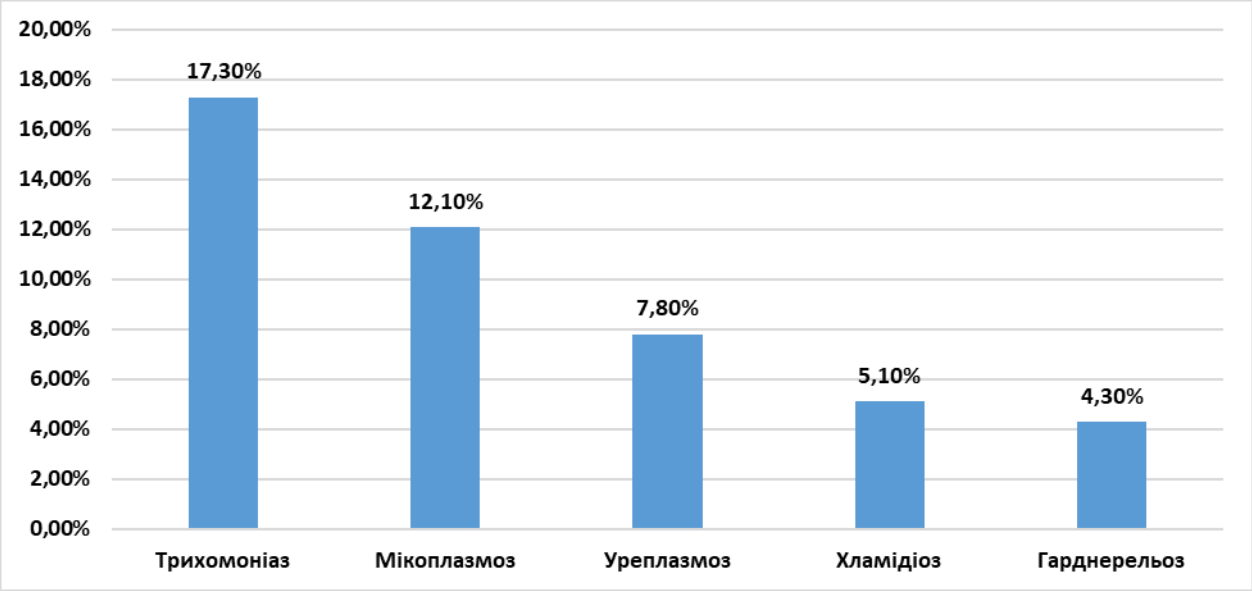


Рис. 4.11 Вплив ІПСШ на перебіг вагітності (%).

Аналізуючи частоту виникнення вагітності, що не розвивається, було виявлено, що найбільш несприятливий вплив має наявність вірусних інфекцій, причому, частіше зупинка розвитку вагітності спостерігалася в першому триместрі вагітності. Вірус простого герпесу 1 і 2 типу став причиною вагітності, що не розвивається, в 32,9% випадків, при трихомоніазі в 7,3% випадків, при мікоплазмозі в 4,3%, при уреаплазмозі в 2,4%, при хламідіозі в 5,9% випадків (рис. 4.12).

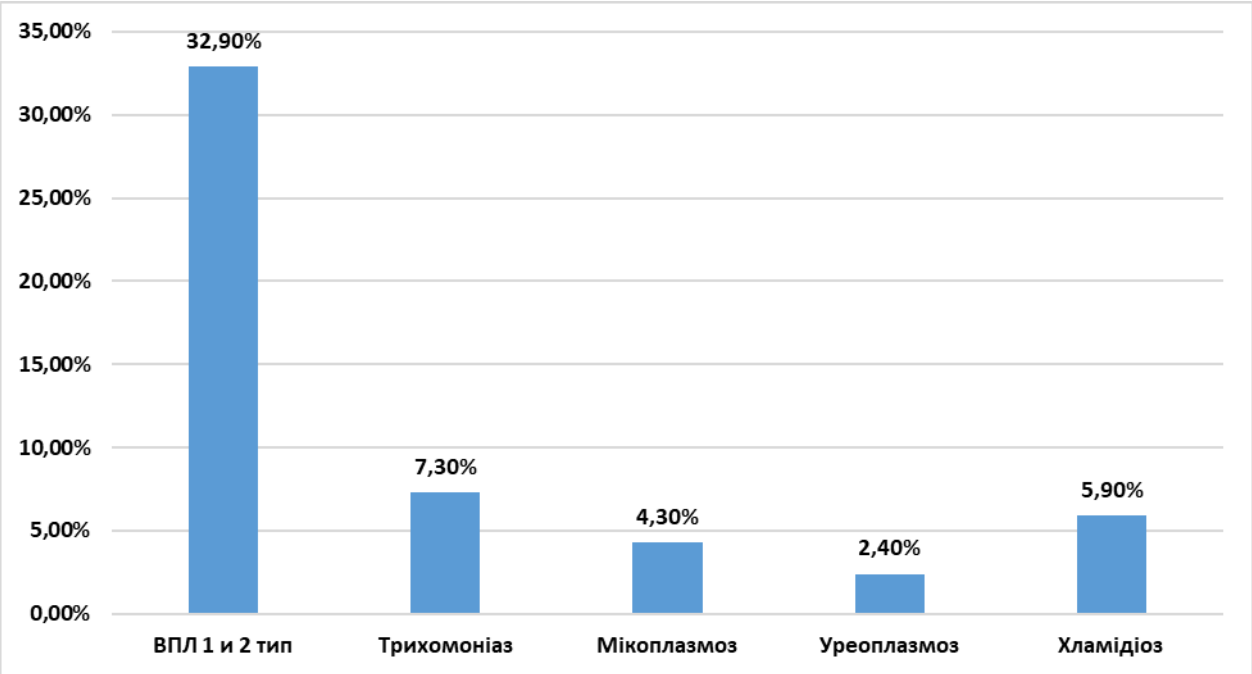


Рис. 4.12 Частота виникнення вагітності, що не розвивається на тлі ІСПШ (%).

У однієї з вагітних жінок, за наявності хламідіозу, уреаплазмозу, мікоплазмозу у поєднанні з ЦМВ-інфекцією ми спостерігали внутрішньо-утробне інфікування плода, що призвело до антенатальної загибелі.

Звичне невиношування також виявилося прерогативою вірусних інфекцій. Так, при ЦМВ невиношування склало 35%, а 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 (рис. 4.13).

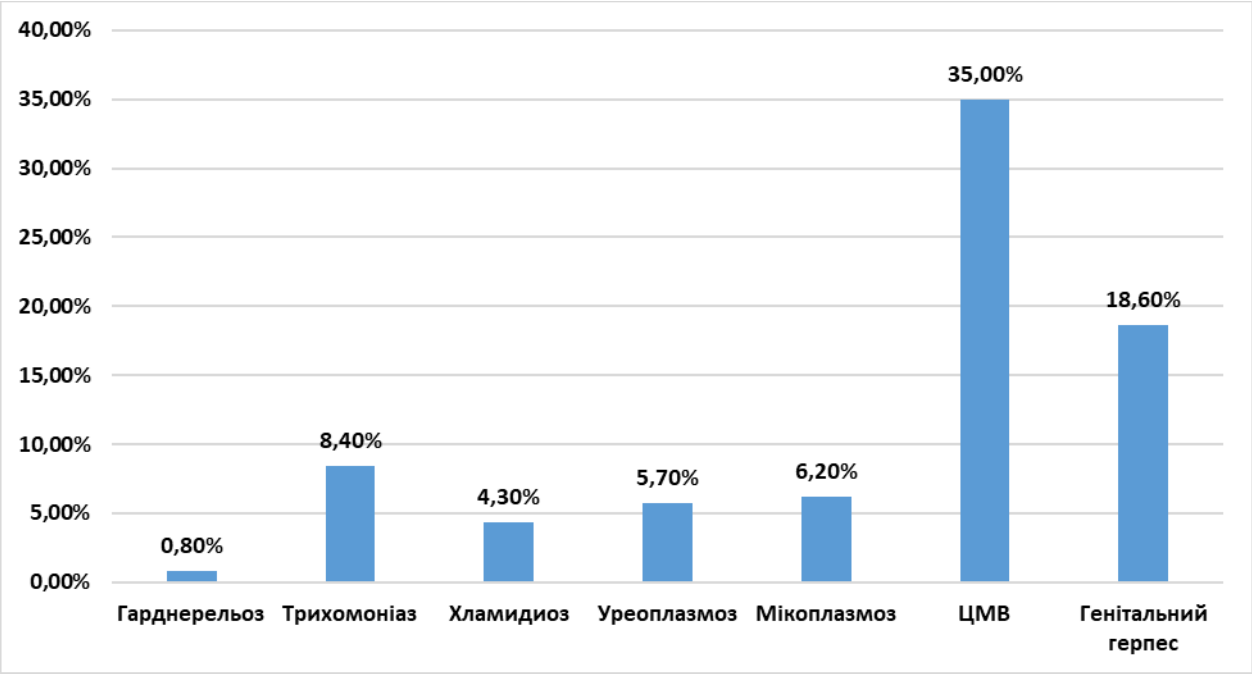


Рис. 4.13 Частота звичного невиношування вагітності на тлі ІПСШ (%)

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%).

Етіологічна структура запальних захворювань репродуктивної системи у жінок певною мірою умовна, проте її вивчення дозволило виділити два моменти:

- провідна роль розвитку патологічного процесу, безумовно, належить збудникам інфекції, які передаються переважно статевим шляхом;
- умовно-патогенні та патогенні бактерії є основними видами збудників цих інфекцій. Слід зазначити, що збудники зазвичай присутні у вигляді різних за мікробним пейзажем асоціацій, тобто захворювання часто має мультибактеріальну природу.

Підсумовуючи проведену нами роботи, 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.

Висновки. Провідна роль розвитку запальних захворювань репродуктивної системи безумовно, належить збудникам інфекції, передані переважно статевим шляхом. Умовно-патогенні та патогенні бактерії є основними видами збудників цих інфекцій. Слід зазначити, що збудники зазвичай

присутні у вигляді різних за мікробним пейзажем асоціацій, тобто захворювання часто має мультибактеріальну природу.

При аналізі структури захворюваності ІПСШ у жінок виявлено, що на першому місці стоїть захворюваність на уреаплазмоз, що становить 45,3%, на другому місці – захворюваність на хламідіоз (28%), третє місце розділили трихомоніаз та гарднерельоз, частота склала по 20,5%. Частота мікоплазмозу становила 11,1%. Також було виявлено 4 (1,1%) випадку гонореї, 2 (0,54%) випадку сифілісу.

Можна дійти висновку, що гострі запальні захворювання придатків матки з досить високою частотою викликають усі 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.

Збереження репродуктивної функції у жінок та чоловіків є одним із пріоритетних завдань сучасної медицини. Однією з головних причин порушення репродуктивного здоров’я є ураження ІПСШ.

4.2. Особливості перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду

Нами проведено аналіз архівних даних 150 історій та пологів: основну групу (ОГ) склали 100 вагітних з ІПСШ в анамнезі та 50 вагітних контрольної групи (КГ) без даної патології. Розподіл виявлених ІПСШ представлено на рис 4.14.

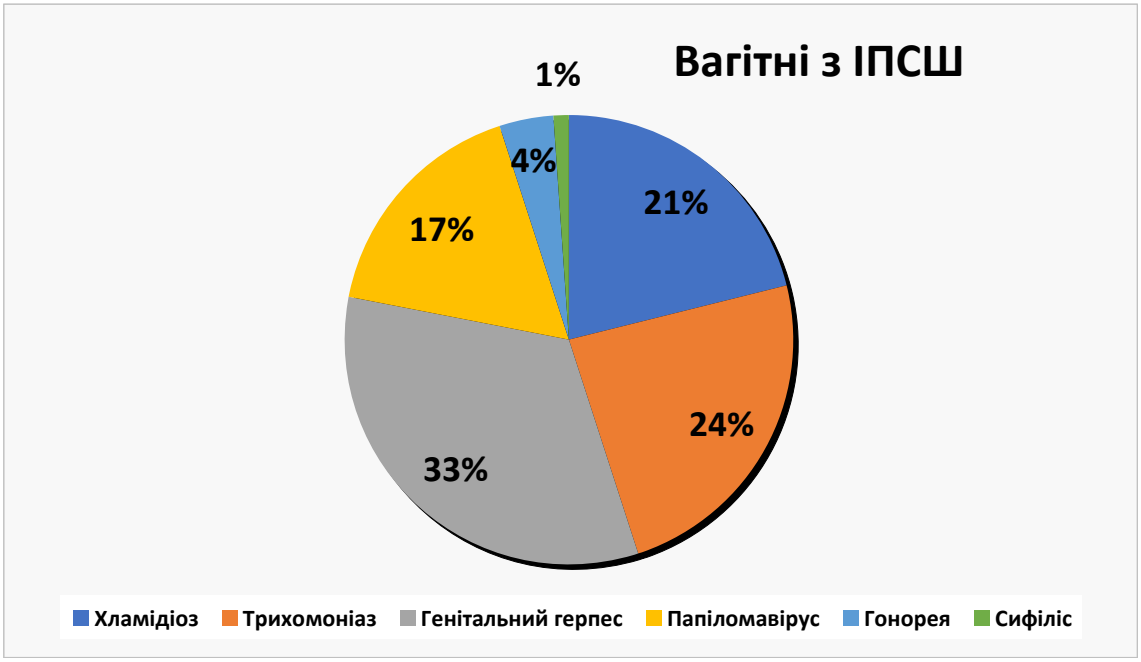


Рис. 4.14 Виявлені ІПСШ у вагітних досліджуваної групи.

Першовагітні склали 29% в ОГ, 33% – КГ. Кількість медикаментозних абортів в анамнезі були майже однакові: 26% і 31%, відповідно.

Втрати вагітності в ОГ спостерігались в 25% випадків, що вище за показників спорадичних викиднів в популяції (13 18%), в контрольній – 18%. позаматкова вагітність 9% проти 5% пацієнток відповідно досліджуваним групам, завмерла вагітність 12% проти 9%.

Частота екстрагенітальної захворювання у обстежених жінок не мала достовірної відмінності.

На рис 4.15 представлені дані про негативний вплив на перебіг вагітності на тлі ІПСШ.

Згідно даних, предствлених на рис. 4.15, спостерігали загрозу аборту у жінок ОГ в 45% проти 26% КГ (ВШ 2,43; 95% ДІ1,15 5,1); олігогідро-амніон – 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.

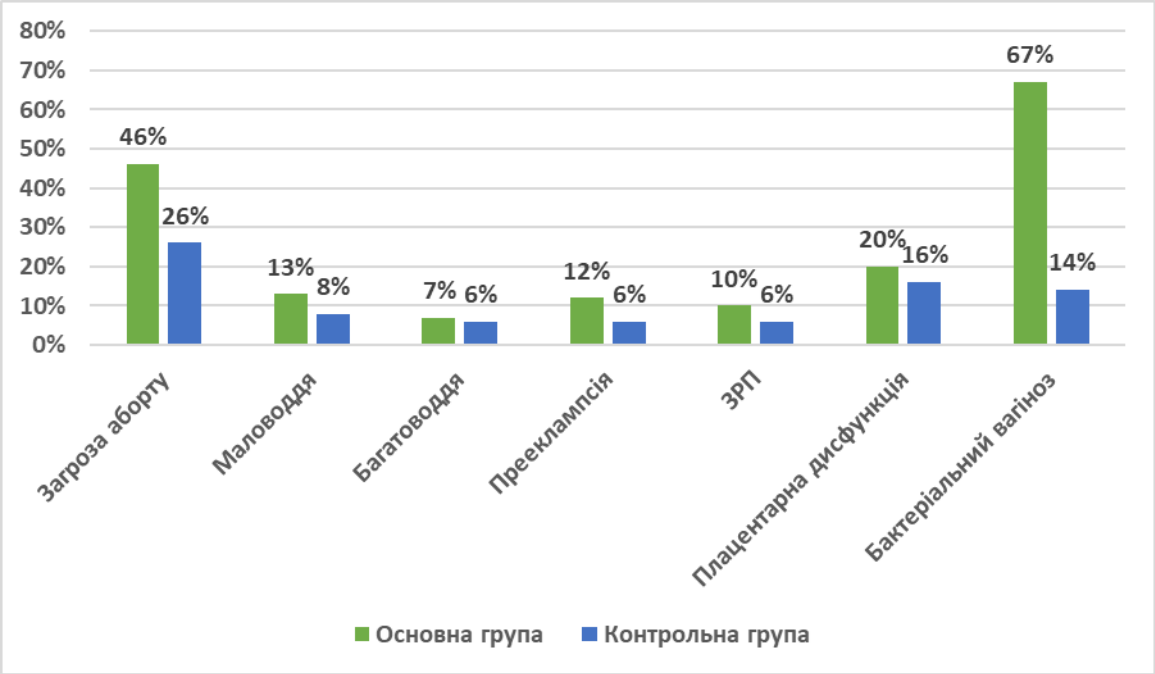


Рис. 4.15 Особливості перебігу вагітності у жінок з ІПСШ (абс.ч., %)

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). Післяпологовий період у жінок ОГ в 9% випадків ускладнився субінволюцією матки та 2% випадки ендометриту, порівняно з КГ де цих ускладнень не було.

Основна кількість новонароджених у обстежених жінок народились з масою тіла від 2500 до 3499 г ($p>0,05$). Середня маса тіла доношених дітей в основній групі склала 2428,48±79,05 г, передчасно народжених – 2037,5±63,8 г проти – 3455,17±53,19 і 2250,0±9,13 г КГ. 90% новонароджених ОГ були в задовільному стані; 10% в стані асфіксії. В контрольній групі в задовільному стані народилися 49 немовлят (98%), в стані асфіксії народилася одна дитина (2%).

Висновки. Велика кількість акушерських ускладнень у жінок з ІПСШ в анамнезі (загроза аборту – 46%, маловоддя –13%, прееклампсія – 12%, ЗРП – 10%, дисфункція плаценти – 20%, бактеріальнийо вагіноз – 67%, ризик невиношування вагітності та передчасних пологів – 20%, ПРПО – 33% випадків) свідчить про необхідність прегравідарної підготовки при плануванні вагітності у цих жінок.

Отримані у даному розділі результати відображено у публікаціях:

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

2. 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.

РОЗДІЛ 5
ОСОБЛИВОСТІ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я ЖІНОК З ІНФЕКЦІЯМИ ЩО ПЕРЕДАЮТЬСЯ СТАТЕВИМ ШЛЯХОМ

5.1 Особливості мікробіоценозу піхви, цервікального каналу та порожнини матки у жінок із ІПСШ в анамнезі

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 [1, 3, 5, 9, 37, 91-93].

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 жінок репродуктивного віку соматично та гінекологічні здорові, без ІПСШ в анамнезі. Проводилася оцінка мікрофлори мазка із піхви, пофарбованого за Грамом та культуральне дослідження (таблиці 5.1 та 5.2). У пацієнток КГ в 25 (83,3%) спостереженнях мікроекологічні параметри вагінального мазка відповідали нормам репродуктивного вікового діапазону: при оцінці мікрофлори визначалася I ступінь чистоти мазка вагінального відокремлюваного, число лейкоцитів було менше 10 в полі зору, епітелій представлений клітинами поверхневого і проміжного.

Таблиця 5.1

Мікробіоценоз піхви у обстежених пацієнток (абс. ч., %)

Стан мікробіоценозу	КГ, n=30		ОГ, n=96		χ^2	p
	абс.ч	%	абс.ч	%		
Нормоценоз	25	83,3	6	6,2	80,1	<0,001
Проміжний тип	2	6,7	5	5,2	29,4	<0,001
Бактеріальний вагіноз	2	6,7	5	5,2	0,78	>0,1
Неспецифічний вагініт	1	3,4	63	63,6	31,6	<0,001
Вульвовагінальний кандидоз	-	-	17	17,7	-	-

Мікрофлора була однорідна за складом (превалювали лише морфотипи лактобацил) та помірна за кількістю (у полі зору до 100 мікробних клітин). 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 пацієнток КГ при культуральному дослідженні вагінального виділення домінують лактобактерії порівняно з результатами ОГ 96,7% і 39,6% відповідно (χ^2=20,3; p<0,001). Серед пацієнток КГ у 6 (20,0%) лактобактерії було виділено з монокультури, у 23 (76,7%) – молочнокислі бактерії було виділено в асоціації з умовно-патогенною флорою, титр якої за результатами бактеріального посіву не перевищував 10^3 КУО/мл: ентерококи реєстровані у 11 (36,7%) пацієнток, коринебактерії – у 17 (56,7%), стафілокок – у 9 (30,0%), стрептококи групи В – у 10 (33,3%).

Результати дослідження мікрофлори представлено в таблиці 5.2. 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.

Таблиця 5.2

Мікрофлора піхви у обстежених пацієнток (абс.ч., %)

Мікрофлора	КГ, n=30		ОГ,. n=96		χ^2	p
	абс.ч	%	абс.ч	%		
Lactobacillus sp.	29	96,7	28	29,1	20,3	<0,001
Corynebacterium sp.	17	56,7	34	35,4	4,62	<0,05
Candida albicans	-	-	10	10,4	-	-
Bacteroides sp.	7	23,3	44	45,8	4,5	<0,05
Staphylococcus sp.	9	30,0	53	55,2	4,48	<0,05
Gardnerella vaginalis	10	33,3	56	58,3	4,35	<0,05
Mobyluncus	3	10,0	25	26,0	3,94	<0,05
N. gonorrhoea	-	-	2	2,1	-	-
Prevotella	10	33,3	43	44,8	5,5	<0,05
Peptostreptococcus sp.	6	20,0	45	46,9	5,9	<0,05
Streptococcus sp. B	10	33,3	54	56,25	3,97	<0,05
Enterococcus sp.	11	36,7	44	45,8	4,07	<0,05
Enterococcus faecalis	11	36,7	41	42,7	5,62	<0,05
E. coli	-	-	9	9,4	-	-
Atopobium vaginae	-	-	9	9,4	-	-

Факультативні анаероби становлять умовно-патогенну мікрофлору (стафілококи, стрептококи, БВ-асоційовані мікроорганізми (гарднерельоз, мобілінкус, атопобіум вагіналіс) і облігатних анаеробів (бактероїди, пепто-стрептококи, фузобактерії) у підвищених титрах, при цьому титри умовно-патогенної мікрофлори не перевищували 10^3 КУО/мл. У 2 (2,1%) пацієнток ОГ виявлено N. gonorrhoeae, чого не було виявлено в жодному зі спостережень у жінок КГ.

Комплексне мікробіологічне дослідження цервікального каналу, що відокремлюється, у пацієнток обох груп складалося з мікроскопічного, культурального дослідження та оцінки видового складу збудників за допомогою використання ПЛР-тесту. У таблицях 5.3 та 5.4 представлені результати мікроскопічної оцінки секрету цервікального каналу, сумарної частоти виділення мікроорганізмів, якісний та кількісний склад мікрофлори цервікального каналу.

Таблиця 5.3

Мікрофлора цервикального каналу у обстежених пацієнток (абс.ч., %)

Мікросокпічне дослідження	КГ, n=30		ОГ, n=96		χ^2	p
	абс.ч	%	абс.ч	%		
Лейкоцити до 10 в полі зору	27	90,0	37	38,5	26,4	<0,001
Лейкоцити >25 в полі зору	3	10,0	59	61,5	6,75	<0,01

Таблиця 5. 4

Мікрофлора цервикального каналу у пациєнток основної групи (абс.ч., %)

Види мікроорганізмів	ОГ, n=96	
	абс.ч	%
Streptococcus гр. B	19	19,8
Enterococcus faecalis	21	21,9
Streptococcus гр. B + Enterococcus faecalis	23	23,9
Prevotella melaninogenica	28	29,1
Peptostreptococcus sp.+Prevotella melaninogenica	31	32,3
Chlamydia trachomatis	11	11,4

Продовження табл. 5.4

Види мікроорганізмів	ОГ, n=96	
	абс.ч	%
Ureaplasma urealyticum	49	51,0
Mycoplasma genitalium	18	18,7
N.gonorrhoeae	2	2,1

Таким чином, у 59 (61,5%) жінок з безпліддям на фоні ІПСШ в анамнезі виявлено виражену лейкоцитарну реакцію проти 27 (90,0%) КГ ($p<0,001$). Культуральне дослідження цервікального каналу, що відокремлюється, показало, що у всіх зразках матеріалу у жінок КГ зростання мікрофлори не виявлено. У 21 (21,4%) пацієнтки мікрофлора цервікального каналу представлена монокультурами Streptococcus гр. В, у 19 (19,8%) – Enterococcus faecalis, у 21 (21,9%) у складі асоціацій умовно-патогенних мікроорганізмів. Кількісна оцінка показала, що у 35 (36,5%) жінок ОГ ступінь колонізації вмісту каналу шийки матки цими збудниками коливалася від 10^3 до 10^6 КУО/мл, у 61 (63,5%) – титри умовно-патогенної мікрофлори були підвищені (>10^6 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 І групи визначалися Chlamydia Trachomatis, у 2 (2,1%) – N. gonorrhoeae.

У пацієнток ОГ при ПЛР-тесті цервікального каналу виявлено висока частота 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. Частота

реєстрації вірусу папіломи людини у жінок обох груп не відрізнялася (p>0,05), дані представлено в таблиці 5.5.

Таблиця 5.5

ПЛР-тест цервікального каналу у обстежених пацієнток (абс.ч., %)

Мікрофлора	КГ, n=30		ОГ, n=96		χ^2	p
	абс.ч	%	абс.ч	%		
Trichomonas vaginalis	-	-	6	6,25	-	-
Chlamydia trachomatis	-	-	11	11,5	-	-
Ureaplasma urealyticum	2	6,7	17	17,7	7,9	<0,01
Mycoplasma genitalium	1	3,3	19	19,8	7,9	<0,01
N.gonorrhoeae	-	-	2	2,1	-	-
Herpes simplex virus I, II	-	-	4	4,2	-	-
Cytomegalovirus	-	-	3	3,1	-	-
HRV	2	6,7	18	18,7	3,4	>0,05

Мікроценоз біоптату ендометрію в основній групі оцінювався за допомогою культурального дослідження та ПЛР-тесту. При оцінюванні результатів мікробіологічного дослідження у жінок з безпліддям та наявністю ІПСШ в анамнезі, у зразках ендометрію у всіх спостереженнях виявлено внутрішньоматкову урогенітальну інфекцію, але видовий склад мікроорганізмів різнився з мікроорганізмами, які були виявлені при дослідженні мікробіоценозу відокремлюваного каналом шийки матки та піхви.

При проведенні культурального аналізу вмісту порожнини матки (таблиця 5.6), 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□-10□ КУО/мл. У 8 (8,3%) виявлено збільшення монокультури Streptococcus гр. В, у 12 (12,5%) – Enterococcus faecalis, у 17 (17,7%) – Mycoplasma genitalium. Слід зазначити, що у порожнини матки суворі анаероби, і навіть Chlamydia trachomatis, зустрічалися лише у складі асоціацій.

Під час проведення комплексного мікробіологічного аналізу в ОГ виявлено мікрофлору вірусно-бактеріального походження. Тоді як при в бактеріальному посіві відзначалося домінування представників умовно-патогенної мікрофлори в титрах, що перевищують 10^3 КУО/мл.

Таблиця 5. 6

Мікрофлора порожнини матки у пацієнток основної групи (абс.ч., %)

Мікроорганізми	ОГ, n=96	
	абс.ч	%
Streptococcus гр. В	8	8,3
Enterococcus faecalis	12	12,5
Streptococcus гр. В + Enterococcus faecalis	14	14,6
Prevotella melaninogenica	23	23,9
Peptostreptococcus sp. + Prevotella melaninogenica	19	19,8
Chlamydia trachomatis	27	28,1
Ureaplasma urealyticum	12	12,5
Mycoplasma genitalium	17	17,7
N. gonorrhoeae	2	2,1

Слід зазначити переважання ВПГ-інфекції над ЦМВ: 7 (7,3%) та 2 (2,1%) відповідно ($p<0,05$), дано предствлено в таблиці 5.7.

1Таблиця 5.7

ПЛР-тест з порожнини матки у пацієнток основної групи (абс.ч., %)

Мікроорганізми	ОГ, n=96	
	абс.ч	%
Trichomonas vaginalis	-	-
Chlamydia trachomatis	28	29,2
Ureaplasma urealyticum	19	19,8
Mycoplasma genitalium	24	25,0
N.gonorrhoeae	2	2,1
Herpes simplex virus I, II	7	7,3
Cytomegalovirus	2	2,1
HRV	-	-

Результати мікробіологічного та вірусологічного досліджень свідчать про провідну роль інфекційного фактора у генезі безпліддя у пацієнток ОГ. Це підтверджується виявленням підвищеного титру умовно-патогенної та патогенної флори піхви при порівнянні з даними КГ ($p<0,05$), також позитивним зростанням збудників за результатами бактеріальних посівів з цервікального каналу та порожнини матки, а також виділенням персистуючої вірусу матки за даними ПЛР-тесту у цих жінок, що диктує призначення відповідних етіотропних антибактеріальних, протигрибкових та противірусних препаратів при підготовці їх до програм ДРТ.

Висновки. Жінки із безпліддям на тлі ІПСШ в анамнезі складають групу з високим індексом персистуючої інфекції при аналізі мікробіоценозу піхви, флори цервікального каналу, порожнини матки в порівнянні з КГ. Встановлено, що тривалість персистування мікробного агента, що ушкоджує, в ендометрії є основним фактором, що визначає ступінь пошкодження

тканини і вираженість функціональних порушень ендометрія. Порушення механізмів локальної резистентності сприяє персистенції мікробних агентів в ендометрії, ініціюючи хронічний перебіг запального процесу. Таким чином, вищенаведені дані показують необхідність проведення антибактеріальної, противірусної терапії в залежності від етіологічних факторів в період планування вагітності у жінок з безпліддям на тлі ІПСШ, перед програмами ДРТ.

5.2 Розповсюдження ІПСШ умолодих жінок, які завагітніли вперше

Тривалий перебіг, часті загострення хронічних процесів органів малого таза негативно впливають на репродуктивну функцію жінки, перебіг вагітності, результат пологів і здоров'я новонародженого [3,5,9,37,93-98]. Запальні захворювання також є однією з причин розвитку плацентарної дисфункції, затримки росту плода, внутрішньоутробне інфікування плода. Частота внутрішньоутробного інфікування плода зустрічається у межах 6,0-53,6%, серед недоношених дітей – до 70%. У структурі перинатальної смертності питома вага інфекції становить 2-65%. Глибокі гормональні зрушення 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 [7-9, 83, 93].

Зростання значущості внутрішньоутробних інфекцій у перинатології пов'язане з розширенням спектра досліджуваних збудників останніми роками і з появою інформативніших методів діагностики. З іншого боку, значне збільшення частоти цієї патології може бути обумовлене зростанням уро-генітальною інфекцією у жінок репродуктивного віку. Відповідно до ряду досліджень, інфекційні захворювання виявляють у 50-60% госпіталізованих доношених і в 70% недоношених дітей [10, 38, 70]. Багато інфекційно-

запальних захворювань під час вагітності мають загальні риси: по-перше, інфікування плода і немовляти може бути викликане як гострою інфекцією матері, так і активацією хронічної інфекції під час вагітності; по-друге, значна частка захворювань вагітних, що призводять до внутрішньо-маткової інфекції, перебігає в латентній чи субклінічній формі; по-третє, активація персистентної інфекції можлива при будь-якому порушенні гомеостазу в організмі вагітної [99, 100]. Існують такі шляхи проникнення збудників до плода і немовляти: трансплацентарний шлях (через плацентарний бар'єр до плода), що сходить (через шийку матки й оболонки плодового яйця), що низходить (через маткові труби); трансмуральний (через міометрій та децидуальну оболонку); а також інтранатальний (при проходженні плода через інфіковані пологові шляхи) [3,10, 100-103]. За наявності в матері інфекції, що передається статевим шляхом (ІПСШ) під час вагітності від 10 до 84%, інфікування плода і новонародженого може відбутися будь-яким вищезазначеним шляхом [8,17, 104, 105]. Особливості клініки та перебігу хронічних запальних захворювань чинять негативний вплив на організм жінки. Тривалий перебіг, часті загострення хронічних процесів органів малого таза негативно впливають на репродуктивну функцію жінки, перебіг вагітності, результат пологів і здоров'я новонародженого [104-108].

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.

Нами були лабораторно обстежені 91 вагітна жінка (які завагітніли вперше) віком від 20 до 28 років протягом 2021 р. В роботі проведена ПЛР-діагностика наступних інфекцій: Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma parvum, Mycoplasma hominis та Gardnerella vaginalis; визначена частота 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.

При обстеженні вагітних, які завагітніли вперше відсутність інфекцій встановлено у 13 вагітних, що складає 14,3% випадків. Число інфікованих вагітних становило 78 (85,7%). Розподіл обстежених у відсотках (%) за збудником інфекції представлений на рис. 5.1.

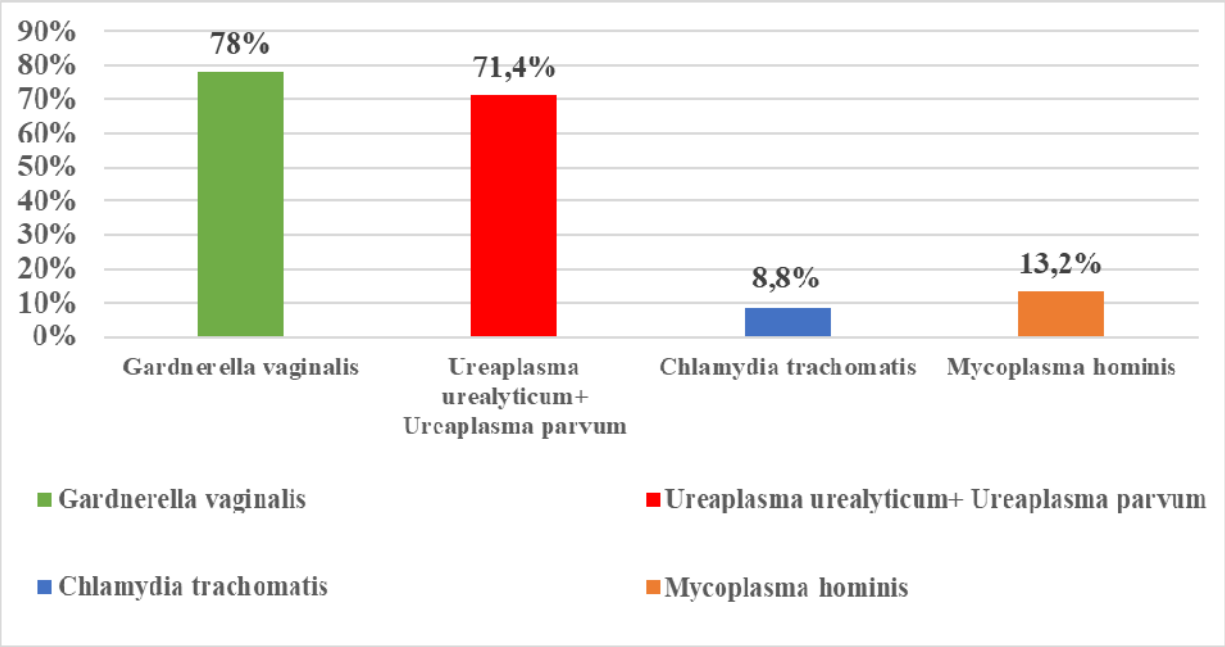


Рис 5.1. Збудники інфекцій у обстежених вагітних (%)

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 (таблиця 5.8), 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 та Ureaplasma urealyticum + Ureaplasma parvum и Mycoplasma hominis – 1 (1,1%)

Таблиця 5.8

Поєднання ІПСШ у обстежених вагітних (абс.ч.,%)

Збудник інфекції	Кількість вагітних, n=91	
	абс.ч	%
Ureaplasma urealyticum + Ureaplasma parvum та Gardnerella vaginalis	47	51,6
Ureaplasma urealyticum + Ureaplasma parvum та Mycoplasma hominis и Gardnerella vaginalis.	8	8,7
Chlamydia trachomatis та Ureaplasma urealyticum + Ureaplasma parvum	6	6,5
Chlamydia trachomatis та Ureaplasma urealyticum + Ureaplasma parvum та Gardnerella vaginalis	5	5,4
Ureaplasma urealyticum + Ureaplasma parvum	3	3,2
Chlamydia trachomatis та Ureaplasma urealyticum + Ureaplasma parvum та Mycoplasma hominis та Gardnerella vaginalis	2	2,1
Ureaplasma urealyticum + Ureaplasma parvum та Mycoplasma hominis	2	2,1
Chlamydia trachomatis та Gardnerella vaginalis	1	1,1
Chlamydia trachomatis та Ureaplasma urealyticum + Ureaplasma parvum и Mycoplasma hominis	1	1,1
Mycoplasma hominis та Gardnerella vaginalis.	1	1,1

Проведений скринінг ІПСШ у молодих вагітних, які завагітніли вперше, показав наявність різних ІПСШ в 78 (85,7%) досліджуваних вагітних; Chlamydia trachomatis виявлена у 8 вагітних (8,8%), Ureaplasma urealyticum+Ureaplasma parvum – у 3 (3,2%), Mycoplasma hominis – у 12 (13,2%), Gardnerella vaginalis – у 71 вагітних (71,8%);- найбільш часто зустрічаються наступні поєднання Ureaplasma urealyticum+ Ureaplasma parvum і Gardnerella vaginalis – у 47 вагітних (51,6%); – поєднання 4 збудників (Chlamydia trachomatis та Ureaplasma urealyticum+ Ureaplasma parvum та Mycoplasma hominis та Gardnerella vaginalis) виявлено у 14 вагітних (15,3%).

Висновок. 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.

5.3 Оцінка морфологічного субстрату плацентарних порушень при ІПСШ у жінок зі спонтанними абортами та викиднем, який не відбувся та які народили в терміні пологів

Щорічно 357 мільйонів людей у віці 15-49 років хворіють чотирма виліковними уро-генітальними інфекціями: Chlamydia trachomatis (131 млн), Neisseria gonorrhoeae (78 мільйонів), сифілісом (6 мільйонів) або Trichomonas vaginalis (142 мільйони).

Настільки ж широко поширеними є деякі ІПСШ, вірусного походження: згідно з оцінками, 417 мільйонів чоловік мають вірус простого герпесу другого типу, а близько 291 мільйона жінок – вірус папіломи людини

[3, 7, 20]. Вплив ІПСШ на здоров'я жінок репродуктивного віку полягає у розвитку ускладнень у вигляді запальних захворювань органів малого таза, що в свою чергу асоційовані із серйозними порушеннями репродуктивної функції, зокрема, трубним безпліддям, позаматковою вагітністю [24, 32]. Також не піддається сумніву безумовний вплив їх на внутрішньоутробний розвиток плода, результат пологів і перебіг післяпологового періоду [4, 109-114].

Клінічні прояви ІПСШ у жінок значною мірою варіюють від безсимптомного носійства до виражених запальних явищ. Це обумовлює значні труднощі як для адекватного діагностичного пошуку, так і ефективного лікування даної патології. Зокрема, багато вчених відзначають такі моменти у перебігу ІПСШ: тривале носійство; наявність атипових або безсимптомно протікаючих форм; полісимптоматика; схильність до тривалого хронічного перебігу, часто латентного; рецидивуючий характер захворювання; висока контагіозність; відсутність стійкого імунітету; тяжкість ускладнень; можливість трансплацентарної передачі цих інфекцій плода і новонародженому [111-114]. При цьому вказують, що перебіг захворювання визначається імунним статусом людини, масивністю інфікування, безпосередньо такими властивостями збудника, як патогенність та вірулентність тощо. Ускладненнями ІПСШ, які, до того ж, часто викликається саме асоціацією збудників, а не одним ізольованим патогеном, є виражені порушення імунорегуляції, що пов'язані з пригніченням рівня Т-лімфоцитів, Т-хелперів, зниженням рівня інтерферонів у хворої людини [112, 113].

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

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.

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.

Нами проводилося органометричне та гістостереометричне дослідження плацент, тому 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 група – від жінок, що були неінфіковані (n=20) та також народили в терміні пологів.

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%). В 25% зішкребків (5 зразків) виявлена морфологічна картина некробіозу. Окрім того, були виявлені: амніоніт (6 зразків – 30%), віллізит (4 зразки – 20%) та базальний децидуїт (3 зразки – 15%). Високим був відсоток повнокров’я ворсин і наявності крові у міжворсинчатому просторі (8 зразків – 40%).

На противагу цим даним у неінфікованих жінок (2 група) за сукупністю патоморфологічних змін абортусів встановлені наявність: відносної незрі-

лості ворсин, відставання у розвитку ворсинчастого дерева, варіанти патологічної незрілості плацентарної тканини, низька васкуляризація і варіанти хаотичних склерозованих ворсин, порушення синхронного розвитку сполучнотканинного та капілярного компонентів строми в хаотичних склерозованих ворсинах, недостатня децидуалізація у вигляді неповного диференціювання децидуальних клітин, атрофія епітелію маткових залоз та ознаки зниження їх секреторної функції. Відповідно, при урогентіальній інфекції характерними є зміни, пов'язані із запальними проявами в абортусах, а в групі неінфікованих жінок – з ознаками незрілості плаценти та змінами васкуляризації та склерозування ворсин.

З метою вивчення структурних змін плаценти за умов наявності інфекційної патології було виконано морфометричне дослідження 20 плацент від жінок із ІПСШ (3 група) та 20 плацент від неінфікованих жінок (4 група).

Відповідно до вимог стандартизованої програми (Мілованов А.П., Брусиловський А.І., 1986) в отриманих у результаті термінових пологів плацент визначені органометричні показники: маса, об'єм, а також плацентарно-плацентарний коефіцієнт (ППК) (таблиця 5.9).

Таблиця 5.9

Органометричні показники плаценти при ІПСШ (M±m)

Показники	3 група, n=20	4 група, n=20	p
Маса плаценти, г	481,46±35,18	535,38±46,83	>0,05
Об'єм плаценти, $см^3$	456,87±44,56	589,54±38,43	>0,05
ППК	0,143±0,02	0,162±0,03	>0,05

Примітка. Статистична значимість відмінностей при p<0,05.

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 капіля-

рів 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 з 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 у майже 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 проведенні гістостереометрії (таблиця 5.10) виявлені значні відмінності в структурі плацент жінок 3 та 4 групами.

Таблиця 5.10

Морфометричні показники плаценти при хронічній урогенітальній інфекції у жінок (M±m)

Морфометричні показники, %	3 група, n=20	4 група, n=20	p
Хоріальна пластинка	7,31±0,54	8,31±0,67	>0,05
Базальна пластинка	3,67±0,45	3,48±0,23	>0,05
Міжворсинчастий простір	30,52±0,57	31,02±0,48	>0,05

Продовження табл. 510

Морфометричні показники, %	3 група, n=20	4 група, n=20	p
Материнський фібриноїд	5,73±0,66	3,57±0,40	<0,05
Строма ворсин	24,3±0,72	20,82±0,46	<0,05
Фібриноїд плода	0,79±0,04	0,33±0,03	<0,05
Судинне русло	7,98±0,65	8,24±0,78	>0,05
Хоріальний епітелій	10,7±0,54	13,32±0,55	<0,05
Периферійний трофобласт	3,26±0,43	4,62±0,64	>0,05
Синцитіальні бруньки	3,02±0,45	1,17±0,28	<0,05
Ділянки мікропатології	9,05±0,86	3,22±0,54	>0,05

Примітка: статистична значимість відмінностей при p<0,05.

Як видно з таблиці 5.10, питома вага хоріальної і базальної пластинок в досліджуваних групах достовірно не відрізнялася. Питомий об’єм межворсинчатого простору мав тенденцію до зменшення, однак відмінності статистично недостовірні. При наявності урогенітальної інфекції в плацентах відзначалося достовірне збільшення материнського і плодового фібриноїду, а також строми ворсин.

При цьому відзначалося зменшення об’єму хоріального епітелію в 3 групі у порівнянні з 4 групою. Кількість синцитіальних бруньок в 3 групі, навпаки, було достовірно вищим, 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 бруньки) дозволяє хоріальному епітелію підтримати свою функцію на достатньому рівні. В плацентах жінок з ІПСШ відзначалося достовірне збільшення питомої ваги мікропатології (враховувалася лише наявність кальцинатів).

Таким чином, дослідження показало, що в основному порушення при ІПСШ у матері стосувалися не макроструктури плаценти, а функціональних та мікроструктурних параметрів.

Висновки. Визначним фактором, що формує репродуктивне здоров'я жінки, є її спосіб життя, зокрема, відповідальне ставлення до статевого аспекту. В 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.

5.4 Клінічний перебіг вагітності та пологів після ДРТ на тлі ІПСШ в анамнезі

Незважаючи на значні досягнення в репродуктології, відсоток ускладнень під час вагітностей, що настали внаслідок ДРТ, залишається досить високим [115-118]. 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 [119-120]. Так, 2/3 таких вагітностей протікає із загрозою переривання, а кожна друга закінчується спонтанним абортом в першій половині [115, 121-124].

Ускладнення на ранніх термінах вагітності після ДРТ також включають позаматкову вагітність, аномальний розвиток плода та хромосомні аберації [114, 118]. За даними різних авторів, при вагітності після ДРТ число спостережень прееклампсії досягає 40%, плацентарної недостатності (ПН) – 70%, затримки розвитку плода (ЗРП) – 30% [117-124].

Встановлено, що запліднення in vitro на 60% збільшує ризики прееклампсії, особливо ранньої, що пов'язана з набагато вищим ризиком короткострокової та довгострокової материнської та перинатальної захворюваності та смертності [116-118] та малої для гестаційного віку ваги плода [120]. Крім того, встановлено, що вагітність при ДРТ має 5-кратний ризик відшарування плаценти [120-123]. Висока частота невиношування вагітності після застосування ДРТ істотно знижує загальну ефективність лікування безпліддя [116, 124].

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 [121].

Лікування безплідності шляхом ДРТ супроводжується загрозою переривання вагітності (48,8%), передчасних пологів (56,0%), плацентарною дисфункцією (41,5%), передчасним розривом навколоплідних оболонок (41,5%), при цьому кожна друга жінка (58,5%) має поєднання кількох ускладнень і неодноразово перебувала на стаціонарному лікуванні (53,7%). Питома вага оперативного розродження становила 90%, з них у 16,2% випадків пологи ускладнились кровотечею. Кількість передчасних пологів становила 17,1%, при цьому перинатальні втрати становили 11,3 ‰. Серед доношених новонароджених гіпотрофію I ст. мали 21,3% дітей, гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС було у 17%. Тобто, вагітність, пологи та післяпологовий період у жінок з ожирінням перебігають зі значною частотою ускладнень, переважно поєднаних [115-124].

Стимуляція яєчників і введення прогестерону в лютеїновій фаза циклу модифікує мікробіоту вагіни та ендометрія жінок, які перебувають на заплідненні in vitro з перенесенням свіжого ембріона. Лактобактерії були найпоширенішими мікроорганізмами у вагінальних зразках, хоча їх частка роце дещо зменшеною (27,4±34,5 проти 25,0±29,9%, відповідно). Спостерігалося збільшення патогенних видів: Prevotella (3,4±9,5 проти 4,7±7,4%, відповідно) та Escherichia coli-Shigella spp (0,7±1,5 проти 5,8±1,2%, відповідно). Подібні зміни спостерігались й в піхві пацієнток, в ендометрії після ДРТ нестабільність мікробіоти була більш вираженою. Отримані авторами дані свідчать, що заплідненні in vitro суттєво змінює склад мікробіоти піхви та ендометрія, що може вплинути як на сприйнятливість ендометрія, так і на плацентацію, що є ще однією причиною для підтримки стратегії запліднення in vitro замороженими ембріонами (FET) [119]. Інші автори теж вважають вагінальний мікробіом предиктором результату IVF та ICSI запліднення [122].

Однією з провідних причин, що зумовлюють несприятливий перебіг вагітності, що настала в результаті ДРТ, є інфекційна патологія, особливо вірусні інфекції, що є причиною великого спектру антенатальної патології: інфекційних захворювань плода, вад розвитку плода, мертвонародженості, передчасних пологів, розвитку ПН, ЗРП [125-130].

Отже, перебіг гестації у жінок після ДРТ характеризується високим ризиком, з превалюванням загрози переривання вагітності і передчасних пологів, хронічної ПН, високої частоти виникнення преекслампсії, затримки росту плода. Ускладнений перебіг вагітності після 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.

Нами 132 жінкам з безпліддям на тлі ІПСШ в анамнезі, проведено стандартну підготовку до програми ДРТ, з них у 55 жінок програма ДРТ завершилися вагітністю, які увійшли до групи порівняння (ІІ група) 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, але також завагітніли за допомогою ДРТ.

Ефективність ДРТ у жінок ІІ групи склала 55 (41,6%) випадків.

При оцінці гестаційних ускладнень І половини вагітності (таблиця 5.11) першу позицію в групах займає загроза переривання вагітності і діагностується в 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, рецидивуючої впродовж всієї вагітності загрози переривання у жінок ІІ групи ($p<0,05$).

Таблиця 5.11

Ускладнення І половини вагітності в досліджуваних жінок (абс.ч, %)

Показник	Група жінок	
	КГ, n=30	ІІ, n=55
Ранній токсикоз	2 (6,6)	6 (10,9)
Загроза переривання вагітності	3 (10,0)	19 (34,5)*
Завмерла вагітність	-	7 (12,7)
Самовільний викидень	-	3 (5,4)
Загроза пізнього аборту	2 (6,6)	12 (26,7)*
Бактеріальний вагіноз	2 (6,6)	11 (20,0)*
Загострення соматичної патології	-	8 (14,5)

Продовження табл. 5.11

Показник	Група жінок	
	КГ, n=30	II, n=55
Загострення ІПСШ	-	10 (18,2)
ІЦН	-	9 (16,4)

Примітка. * – достовірність відносно КГ p<0,05;

Всі вагітні із загрозою переривання вагітності госпіталізувалися в стаціонар цілодобового перебування на ранніх термінах гестації. Жінкам II групи початково призначалася гормональна монотерапія до 20 тижнів. Дана вагітність ускладнилася раннім токсикозом різного ступеня тяжкості в 6 (10,9%) у вагітних II групи проти 2 (6,6%) вагітних КГ. Важкий ступінь раннього токсикозу вагітних (блювання 8-10 разів на добу, виражена гіперсалівація, втрата ваги на 3-5 кг лабораторні ознаки метаболічного ацидозу, було діагностовано лише у 1 (1,8%) пацієнтки II групи.

Істміко-цервікальну недостатність (ІЦН) у пацієнток II 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 I половині вагітності мало місце практично у всіх жінок II групи та поодинокі випадки у жінок КГ (табл. 5.12), при цьому, найчастіше у жінок II 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 обумовлено 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 «хибне » коло передумов для загибелі і відторгнення плодового яйця.

Таблиця 5.12

Частота хронічної вірусної та бактеріальної інфекції (абс.ч., %)

Показник	Групи жінок		
	КГ, n=30	II, n=55	p
ЦМВ	1 (3,3)	18 (32,7)	<0,05
ВПГ	2 (6,7)	11 (20,0)	<0,05
Неспецефічний вульвовагініт	4 (13,3)	9 (16,4)	>0,05
Кандидозний вульвовагініт	2 (6,7)	6 (10,9)	>0,05
Ureaplasma urealit/Mycoplasma genit. >10□	-	16 (29,1)	<0,05
Всього випадків	9 (30,0)	60 (109,0)	<0,05

Згідно з результатами багаточисельних досліджень для вагітних після ДРТ характерні ранні репродуктивні втрати, більше, ніж у середньому в популяції, що підтверджується і нашими даними. Так, ранні продуктивні втрати в II група склали 10 (18,1%) випадків і вагітних під спостереженням залишилося n=45, а в КГ втрат не було (p<0,001). Репродуктивні втрати в II групи виявилися у вигляді вагітності, що не розвивається 7 (12,7%) випадків та самовільному перериванні вагітності 3 (5,4%), що може бути обумовлене «матковим чинником», який представлений гіпоплазією і «незрілістю» ендометрія, порушенням гемодинаміки в судинному руслі матки.

Частота та структура акушерських ускладнень в II половині вагітності у досліджуваних вагітних представлена в таблиці 5.13. Розвиток прееклампсії вже з 26 тижня вагітності був діагностований в 6 (13,3%) вагітних II 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 ваги.

Таблиця 5.13

Ускладнення ІІ половини вагітності в досліджуваних жінок (абс.ч., %)

Показник	Група жінок	
	КГ, n=30	ІІ, n=45
Загроза передчасних пологів	3 (10,0)	8 (17,8)*
Бактеріальний вагіноз	2 (6,7)	12 (26,6)*
Загострення соматичної патології	-	8 (17,7)
Загострення ІПСШ	-	7 (15,6)
Плацентарна дисфункція, ЗРП	4 (13,4)	17 (37,8)**
Гестаційна анемія	6 (20,0)	22 (48,5)*
Прееклампсія	2 (6,7)	6 (13,3)**
Дистрес плода	2 (6,7)	9 (20,0)*

Примітка. * – достовірність відносно КГ $p<0,05$; **- достовірність відносно КГ $p<0,001$.

Обтяження акушерсько-гінекологічного анамнезу, тривале безпліддя, вихідна виснаженість яєчників, високе гормональне навантаження, преекламсія, стійка, рецидивуюча загроза переривання вагітності у пацієнток ІІ групи з'явилися причинами розвитку плацентарної дисфункції (ПД) вже з другої половини вагітності вона складала 17 (37,8)% випадків проти 4 (13,4%) в КГ, $p<0,001$ і, як наслідок, формуванням синдрому затримки росту плода (ЗРП) – 17 (37,8%) при відсутності цього ускладнення в КГ відповідно ($p<0,05$).

Клінічними проявами ПД є також і дистрес плода який складав 9 (20,0%) випадків в ІІ групі проти 2 (6.6%) в КГ, $p<0,05$.

Дані КТГ показали нормальний стан плода в ІІ групі 23 жінок (51,1%) проти 25 (83,3%) в КГ (), сумнівний стан плода 16 (35,5%) випадків проти 5 (16,7%) в КГ (p<0,05),, патологічний стан спостерігався тільки у жінок ІІ групи і складав 6 (13,3%) випадків.

Частота загрози передчасних пологів склала в в ІІ групі склала 8 (17,8%), а в КГ – 3 (10,0%)1 випадків, p<0,05.

Ускладнення клінічного перебігу гестаційного періоду представлені в таблиці таблиці 5.14.

Таблиця 5.14

Клінічний перебіг пологів (абс.ч., %)

Показник	Група жінок	
	КГ, n=30	ІІ, n=45
Термінові пологи	27 (90,0)	33 (73,3)
Передчасні пологи	3 (10,0)	12 (26,7)*
ПРПО	3 (10,0)	16 (35,6)*
Аномалії пологової діяльності	2 (6,7)	2 (4,4)
Дистрес плода	1 (3,3)	9 (20,0)*
Акушерські кровотечі	2 (6,7)	4 (8,9)
КР	12 (40,0%)	40 (88,9)*

Примітка*:* * – достовірність відносно КГ p<0,05.

Всі ускладнення пов’язані між собою: передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО) – 16 (35,6%) випадків проти 3 (10,0%), p<0,05; передчасні пологи – 12 (26,7%) проти 3 (10.0%) випадків в КГ, p<0,05; дистрес плода – 9 (20,0) проти 1 (3,3%). випадку в КГ –1 (3,3%), p<0,05. У вагітних ІІ групи на тлі високого ступеня перинатального ризику ми спостерігали високий рівень оперативного розродження 40 (88,9%) ІІ групи проти 12 (40,0%) КГ, p<0,05.

Згідно даних, представлених на рис. 5.2, в КГ 2 випадки (16,6%) показань до кесарського розтину з приводу дистресу плода, 4 (33,3%) випадки тяжкої прееклампсії і 1 випадок (8,3%) аномалії пологової діяльності відповідно, то у вагітних ІІ групи були наступні показання: високий ступень перинатального ризику у 21 жінки (52,2%) випадків, прогресуючий дистрес плода у 9 (22,5%) випадків, аномалії пологової діяльності у 2 (5,0%) та тяжка прееклампсія 4 (10,0%) випадків.

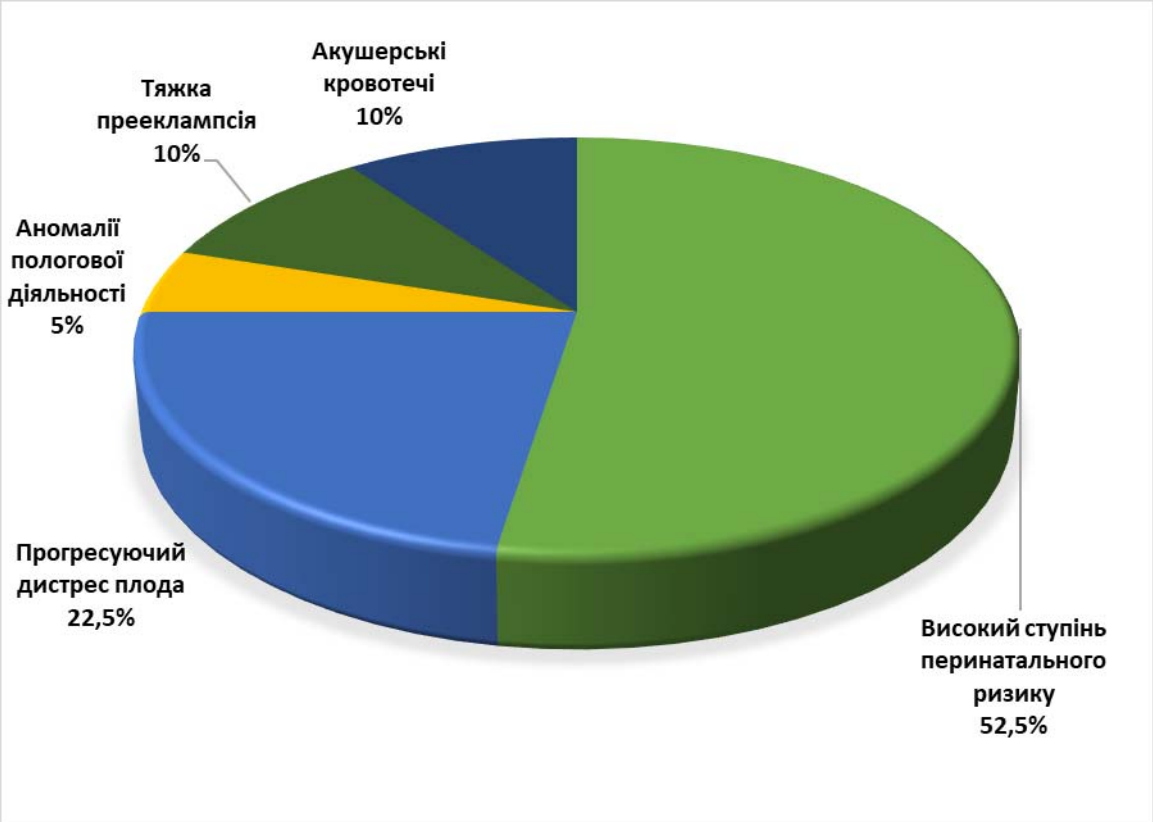


Рис. 5.2 Структура показань до операції кесарева розтину у вагітних ІІ групи (%), (n=40).

Післяпологовий період протікав відносно сприятливо і характеризувався достовірном збільшенням частоти порушень субінволюції матки в ІІ групі – 8 (17,8%) проти КГ – 2 (6,6%); раньової інфекції – 9 (20,0%) проти 1 (3,3%); випадки післяпологового ендометриту в КГ були відсутні, а ІІ групі досліджуваних жінок 6 випадків (13,3%), анемії – 21 (46,7%) проти 8 (26,7%), гіпогалактії – 19 (42,2%) проти 4 (13,3%) відповідно, $p<0,05$.

Висновки. Акушерські та перинатальні наслідки розродження у жінок з безпліддям на тлі ІПСШ в анамнезі, після програм ДРТ, перебігають з достовірно високою частотою таких ускладнень: загроза переривання вагітності 19 (34,5%); репродуктивні втрати в І половині вагітності 10 (18,2%); у всіх вагітних носійство хронічної вірусної і бактеріальної інфекції в першій половині вагітності; раннім розвитком прееклампсії – 6 (13,3%); плацентарної дисфункції- 17 (37,8%); синдрому ЗРП -17 (37,8%); дистресу плода – 9 (20,0%), передчасними пологами – 12 (26,7) та високою частотою КР – 40 (88,9%).

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.

5.5 Стан новонароджених та ранній неонатальний період у дітей від матерів після ДРТ на тлі ІПСШ в анамнезі

Зростання значущості внутрішньоутробних інфекцій у перинатології зв’язано з розширенням спектра досліджуваних збудників в останні роки і з появою більш інформативних методів діагностики [131-134]. З іншого боку, значне збільшення частоти цієї патології може бути обумовлено зростанням інфікованої частки жінок репродуктивного віку [132, 134].

Відповідно до ряду досліджень, інфекційні захворювання виявляють у 50-60% госпіталізованих доношених і в 70% недоношених дітей [5,9,133]. За результатами розтинів немовлят в 37,5% інфекційна патологія явилася основною причиною смерті, чи супроводжувала або ускладнювала перебіг основного захворювання [132-134].

Багато ІПСШ під час вагітності мають загальні риси: інфікування плода і немовляти може бути викликане як гострою інфекцією матері, так і активацією хронічної інфекції; велика частина захворювань вагітних, що призво-

дять до внутрішньо-маткової інфекції, протікає в латентній чи субклінічній формі; при порушенні гомеостазу в організмі вагітної можлива активація персистентної інфекції [135-139].

Існують наступні шляхи проникнення збудників до плода і немовляти: трансплацентарний шлях (через плацентарний бар'єр до плода), що сходить (через шийку матки й оболонки плодового яйця), що низходить (через маткові труби), трансмуральний (через міометрій та децидуальну оболонку), а також інтранатальний (при проходженні плода через інфіковані пологові шляхи) [134, 136, 139]. При наявності у матері ІПСЩ, яка зустрічається при вагітності від 10 до 84%, інфікування плода і новонародженого може відбутися будь-яким перерахованим вище шляхом [133-136].

У літературі зустрічаються різні дані про роль і поширеність окремих збудників внутрішньоутробного інфікування плода. Особливе місце у формуванні перинатальної патології займають такі інфекції як генітальний герпес, цитомегаловірусна інфекція, хламідіоз, мікоплазмоз і уреаплазмоз, тобто ІПСШ [3, 5-7, 11, 16, 17, 134, 135, 136].

Діагностика внутрішньоутробного інфікування (ВУІ) через неспецифічність його клінічних проявів під час вагітності надзвичайно важка. Діагноз внутрішньоутробного інфікування в новонародженого встановлюється на підставі виділення збудника з клітин крові, ліквору та інших джерел і виявлення підвищеного рівня антитіл класу М на патоген у пуповинній крові [80, 136, 138, 139]. Однак внутрішньоутробне інфікування ще не означає неминучого розвитку специфічної інфекції. Для постановки діагнозу природженої інфекції необхідне поєднання даних лабораторного дослідження з клінікою інфекційного захворювання [135, 136]. Можливий діагноз допомагають поставити непрямі методи – визначення в матері інфекційного захворювання, специфічної імунної відповіді, метаболічних зрушень в організмі, а також ультразвуковий і інші інструментальні методи дослідження [136-149].

Таким чином, вивчення стану новонароджених від матерів, із ІПСШ в анамнезі, є на даний час сучасним і актуальним.

Ми провели аналіз перинатальних наслідків розродження та раннього неонатального періоду від матерів, із ІПСШ в анамнезі. Згідно даних таблиці 5.15 у ІІ групі народилися 39 дітей здоровими (всього новонароджених було 54, з них 9 двієнь ДХ ДА), що становлять 72,2% випадків; p<0,05.

Таблиця 5.15

Стан новонароджених (абс.ч.,%)

Показник	Група	
	КГ, n=30	ІІ, n=54
Задовільний	27 (90,0)	39 (72,2) *
Легка асфіксія	2 (6,7)	7 (12,7)*
Асфіксія середня	1 (3,3)	6 (11,1)
Тяжка асфіксія	-	2 (3,7)
ЗРП	4 (13,4)	17 (37,8)*

Примітка. * – достовірність відносно КГ p<0,05.

Звертає на себе увагу висока частоту інтранатальної асфіксії різного ступеня тяжкості – 15 дітей (27,7%), у тому числі і важкого – 2 дітей (3,7%). Синдром затримки розвитку плода (ЗРП) становить у цих пацієнток 17 (37,8%), а макроскопічні ознаки інфікування були майже в кожному третьому спостереженні 7 (12,9).

У народжених від жінок ІІ групи, захворюваність у ранньому неонатальному періоді становить 30 (55,5%), p<0,05) випадків проти 5 випадків (16,6%) в КГ. Ми спостерігали 2 випадки перинатальних втрат у вагітних ІІ групи – 40,0‰. В КГ перинатальні втрати відсутні.

Дистрес плода зустрічався у жінок КГ в 1 (3,3%) випадку а у жінок ІІ групи 10 (18,5%), (p<0,05 за критерієм χ^2). Середня оцінка по шкалі Апгар

у жінок КГ 7,9±1,4, а у жінок ІІ групи – 6,2±1,8 відповідно (p<0,05).

Синдром ЗРП у жінок ІІ групи складав 17 (37,8%), що було достовірно вище з КГ (p<0,05 за критерієм χ^2).

Ускладнення неонатального періоду представлені в таблиці 5.16.

Таблиця 5.16

Ускладнення неонатального періоду (абс.ч., %)

Показник	Група жінок	
	КГ, n=30	ІІ, n=54
Постгіпоксична енцефалопатія	2 (6,7)	8 (14,8) *
Реалізація інфікування	-	7 (12,9)
Геморагічний синдром	1 (3,3)	9 (16,7) *
Гіпербілірубінемія	2 (6,7)	6 (11,1) *
Разом	5 (16,6)	30 (55,5)

Примітка. * – достовірність відносно КГ p<0,05.

Частота цієї патології у новонароджених від жінок з КГ не спостерігалася, а у новонароджених від жінок ІІ групи була 8 (14,8%) випадків проти 2 (6,7%) випадків в КГ, p<0,05. Частота РДС у КГ 1 (3,3%) на відміну від новонароджених жінок ІІ групи – 4 (7,4%), відповідно (p<0,05 за критерієм χ^2).

Також у новонароджених від жінок з КГ кон'югаційної жовтяниця складала у 1 (3,3%) новонароджених, а у новонароджених від жінок ІІ групи у 6 (11,1%) випадків, відповідно.

Реалізація внутрішньоутробної інфекції не спостерігалися у новонароджених від жінок з КГ, а частота цієї патології у новонароджених від жінок ІІ групи відповідно становила 7 (12,9%) (p<0,05 за критерієм χ^2). Серед даної категорії новонароджених частіше усього відмічалися запальні процеси шкіри 3 (42,8%), інфекції сечових шляхів 2 (28,5%), пневмонії 2 (28,5%).

Тяжких вроджених вад розвитку плода з вираженими морфофункціональними порушеннями встановлено не було

Аналіз перинатальних наслідків розродження у досліджуваних жінок II групи показав наявність високої частоти асфіксії різного ступеня тяжкості – 15 дітей (22,7%), важкого – 2 дітей (3,7%).

Захворюваність новонароджених у ранньому неонатальному періоді, народжених жінками цієї групи, становила 38,0%, $p<0,05$) випадків проти 13,3% в КГ. Частота виявлення синдрому ЗРП у пацієнток, у жінок II групи достовірно вище порівняно з КГ до 37,8%, $p<0,05$ за критерієм χ^2. Прояви внутрішньоутробної інфекції спостерігалися у новонароджених від жінок з II групи 12,9% випадках, що було статистично достовірним ($p<0,05$ за критерієм χ^2).

Висновки. Таким чином, результати порівняльного аналізу перинатальних наслідків розродження та раннього неонатального періоду від матерів, при наявністі ІПСШ в анамнезі несприятливо впливає на перинатальні наслідки. Це проявлялося достовірним зростання частоти асфіксії, ураженням ЦНС, кон'югаційної жовтяниці, внутрішньоутробним інфікуванням і його реалізацією в ранньому неонатальному періоді. Забезпечення якісної допомоги даній категорії новонароджених потребує особливої уваги неонатологів для створення прогнозу неонатальних ускладнень внутрішньоутробного інфікування.

5.6 Функціональний стан фетоплацентарного комплексу у обстежених вагітних

Згідно з отриманих даних у вагітних II групи, розпочинаючи з 18 тижня відзначалось достовірне зниження секреції Пг (160,8±15,9 проти 202,4±5,5 нмоль/л відповідно, $p<0,05$). З 18 тижня вагітності рівень Е3 у вагітних II групи статистично не відрізнялася 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 нмоль/л 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 нмоль/л проти 98,6±2,9 нмоль/л; (p<0,05), ПЛ до 164,5±11,8 нмоль/л проти 235,1±18,5 нмоль/л; p<0,05) на тлі одночасного збільшення вмісту Кр до 742,6±16,4 нмоль/л проти 626,8±18,2 нмоль/л в КГ; p<0,05).

Дані допплерометричного дослідження в 38-40 тижнів гестації (рис. 5.3) продемонстрували 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). В ІІ групі вагітних ПК був нижче по відношенню до КГ – 0,178±0,032 проти 0,186±0,003.

Рівень гормонів плацентарного комплексу продемонстрував порушення у бік достовірного зменшення рівня естріолу – до 28,5±2,0 проти 58,6±1,8 нмоль/л, p<0,01; ПЛ – до 201,2±12,47 проти 263,3±18,7 нмоль/л, p<0,05; П – до 499,3±11,2 проти 604,4±16,5 нмоль/л, p<0,05; достовірного збільшення вмісту Кр – до 812,6±16,9 проти 651,4±14,5 нмоль/л, p<0,01.

Оцінка функціонального стану ФПК в 38-40 тижнів: задовільний стан ФПК спостерігався в 10 (22,2%) випадків, компенсованний стан ФПК зустрічалися в 20 (44,5%) випадків; субкомпенсовані – в 10 (22,2%) та декомпенсовані – відповідно в 5 (11,1%) спостережень (рис. 5.4).

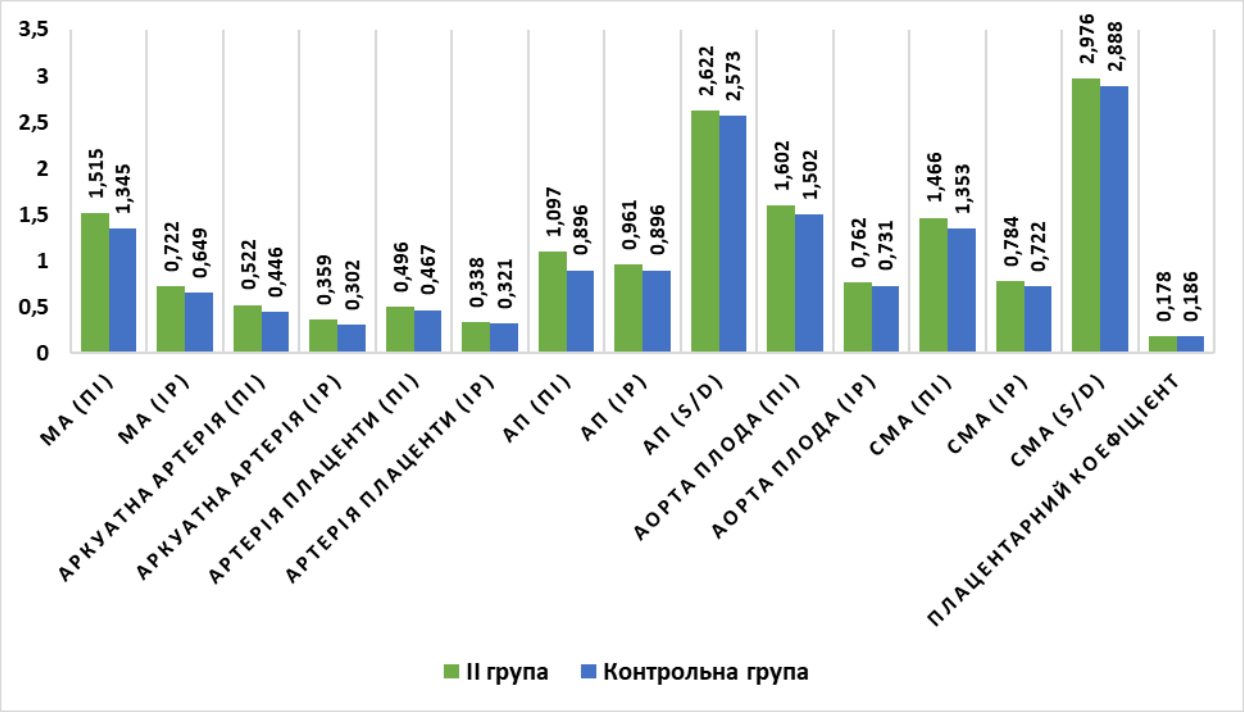


Рис. 5.3. Допплерометрічне дослідження в 38-40 тижнів.

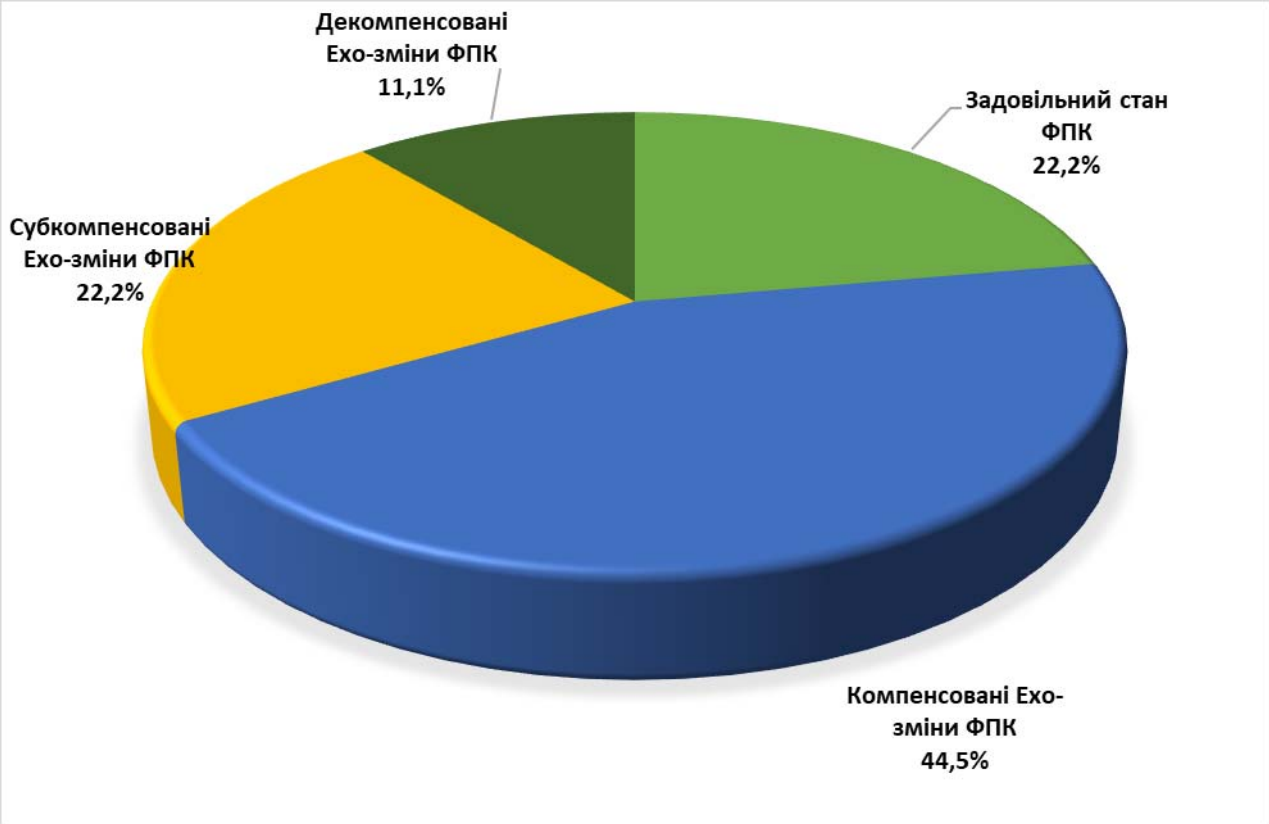


Рис. 5.4. Функціональний стан у 38-40 тижнів у ІІ групі ФПК(%).

Згідно з отриманими даними, у вагітних II 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.

5.7 Особливості системного і місцевого імунітету у обстежених 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 призводять 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 постіно присутні в організмі, викликають активацію ендотелію протягом тривалого часу [150-153].

Таким чином, вивчення маркерів ендотеліопатії у вагітних із 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 [150, 154, 155].

Не дивлячись на інтенсивні дослідження патогенезу плацентарної дисфункції, імунні порушення при цій патології залишаються недостатньо вивченні. В літературі відсутні дані про діагностичну значущість імунологічних маркерів, які могли бути предікторами розвитку цієї патології. Проведенні нами дослідження були спрямовані на вивчення особливостей імуного гомеостазу у вагітних із групи високого інфекційного ризику щодо розвитку ранньої плацентарної дисфункції інфекційного генезу та внутрішньоутробного інфікування.

Еволюційно-пристосувальні механізми, що дозволяють жінці виношувати алогенний плід, реалізуються шляхом встановлення і підтримки складних взаємостосунків між імунною системою матері, плодом та плацентою на рівні клітинних і гуморальних факторів, до яких належать різного рода антитіла, медіатори міжклітинної взаємодії, білки та гормони. Не зважаюи на числені спроби, реальних доказів генералізованого імунодефіциту під час фізіологічної вагітності отримано не було. Показники клітинного і гуморального імунітету у вагітних з фізіологічним перебігом гестації, в цілому, не відрізняються від норми. Плід попереджує можливу імунну атаку з боку матері шляхом редукції власної імуногенності на тлі імуномодулюючої та імунопротекторної дії плацентарного бар’єру. В свою чергу, супресія та модуляція ефекторних ланок материнської імунної активності, які відіграють певну роль в підтримці нормального плину гестації, відбувається, за звичай, також на децидуально-трофобластичному рівні [152, 157].

З метою всебічної оцінки функціонального стану фетоплацентарного комплексу та його адаптаційних резервів у вагітних досліджуваних груп,

поруч з загальноклінічними методами, 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 І триместрі в І групі середня кількість лейкоцитів складала $6{,}9x10^9$/л, а в групі контролю $7{,}2x10^9$/л, в ІІ 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 ($p>0{,}05$).

Рівні Т-лімфоцитів (СД3+) в І триместрі вагітності складали: в ІІ групі – 61,6±1,98 проти 71,2±2,12% в КГ; в ІІ триместрі – 58,4±3,76 проти 69,4±1,8%; в ІІІ триместрі – 52,6±2,83 проти 62,4±1,7% і були достовірно нижчими в основній групі, порівняно з групою контролю ($p<0{,}05$). Показники абсолютної кількості вмісту субпопуляцій СД3+: Т-хелперів (СД4+) та Т-супресорів (СД8+), які вважаються головними регуляторами імунної системи, між досліджуваними групами майже не відрізнялися. Виявлені розбіжності у відсотковому вмісті СД4+ і СД8+ – лімфоцитів були вірогідні ($p<0{,}05$). Так, в І та ІІ триместрах вагітності в обстежуваних групах спостерігалась тенденція до зниження як СД4+ (51,8±2,5 і 48,9±1,6; 58,4±2,3 і 55,6±2,6%), так і СД8+ (24,6±2,4 і 21,2±1,2%; 31,3±2,5 і 30,9±2,7%), причому останні знижувались значно більше, що призводило до зростання імунорегуляторного індекса (СД4+/СД8+) в ІІ групі, порівняно з КГ (2,1 і 2,3, 1,9 і 1,8). В ІІІ триместрі вагітності зниження СД4+ та СД8+ (45,5±1,8 і 47, ±±1,4%; 20,7±1,1 і 29,9±2,8%) в ІІ групі, порівняно з КГ, було достовірне і призводило до зростання співвідношення СД4+/СД8+ ($p<0{,}05$). Таким чином, зниження

СД8+ призводить до перевантаження стимулюючого впливу СД4+, в тому числі і на В – лімфоцити (СД19+), які продукують аутоантитіла. Щодо рівней СД19+, протягом гестації було виявлено збільшення їх відносної кількості в ІІ групі (13,6±0,98; 16,4±2,03 і 21,1±2,01%) по відношенню до даних, отриманих в КГ (9,1±1,3; 14,6±1,56 і 17,7±1,38%). Особливої уваги заслуговувало значне переважання відсоткового вмісту СД56+-лімфоцитів, що мають властивості природних кілерів, у вагітних ІІ групи, порівняно з жінками КГ групи в динаміці гестації (12,3±1,7; 15,1±1,7 і 13,9±1,73% проти 8,6±1,4; 8,1±1,18 і 7,2±0,98%, $p<0,05$).

Отже, 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 антиген-репрезентуючі клітини трофобласта і стан локального імуного балансу в формуючому фетоплацентарному комплексі [152, 154]. 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 [150-157].

Для оцінки гуморальної ланки імунної системи жінок досліджуваних груп, ми вивчали вміст основних класів імуноглобулінів, загальну гемолітичну активність класичного шляху активації комплементу. Відомо, що імуноглобуліни утворюються імуноцитами в процесі кооперації імунокомпетентних клітин, внаслідок антигенного подразнення, і відіграють роль головних ефекторів гуморальної імунної відповіді [153, 154]. Завдяки зв'язуванню не тільки прониклих ззовні чужерідних антигенів, але й реагуванню зі зміненими речовинами і клітинами власного походження, імуноглобуліни виконують важливу захисну функцію та, поруч з клітинними ефекторними ланками, гарантують цілісність і індивідуальність організму. Імуноглобуліни, які виконують функції специфічних антитіл, істотних якісних змін під час фізіологічної гестації не мають, але, коливання їх кількісного вмісту в крові матері набуває важливого практичного значення, з огляду на перебіг і можливі наслідки вагітності, пологів, а також, стан плода та новонародженого. При ускладненому плині гестації, відбуваються значні зміни вмісту основних класів імуноглобулінів, особливо в III триместрі. Критеріями імунних порушень вважають відхилення досліджуваних показників від нормативних величин на 30% та більше в бік їх збільшення або зменшення [156].

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 ($p<0,05$).

Це 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 дизімуно-глобулінемію. До цього слід додати, що в процесі гестації, особливо наприкінці III триместру, відбувається зростання цього дизбалансу.

Інфекція супроводжується 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, стосуючих неспецифічних гуморальних факторів 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. Система комплементу – це комплекс білків сироватки крові, здатних до самоорганізації під час опосередкування реакцій гуморального імунітету та фагоцитозу. При фізіологічному перебігу вагітності на поверхні трофобласта виявляються моноклональні антитіла до мембранних комплемент-регуляторних протеїнів, що перешкоджає адсорбції і активації комплементу та захищає трофобласт від комплемент-залежних цитотоксичних реакцій [153, 158, 159]. Для механізму класичного шляху активації комплементу необхідно утворення достатньої кількості специфічних імуноглобулінів (IgG або IgM) та імунних комплексів. Враховуючи отримані нами результати, виявлені функціональні порушення клітинної та гуморальної ланок імунної системи у вагітних групи високого інфекційного ризику, нам 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 ІІ групи, порівняно з вагітними КГ, ($p<0,05$) в період формування ФПК комплексу, підсилювала гіперсенсибілізацію, що відіграє додаткову пошкоджуючу роль на розвиток плацентарної тканини. В ІІ триместрі гестації рівень СН50 в ІІ групі становив 93±6,3 у.о. та був достовірно нижчим ($p<0,05$), ніж в КГ (101±7,2 у.о.). Наприкінці вагітності, цей показник становив в основній групі 123±6,7 проти 139±6,8 у.о. в КГ і не мав вірогідних розбіжностей ($p>0,05$).

Підвищення показників гемолітичної активності комплементу впродовж І триместру гестації у вагітних ІІ групи, відображало напруження ефекторної ланки імунної системи і, в ІІ триместрі, змінювалось суттєвим зниженням рівня СН50. На нашу думку, це можна пояснити підвищенням локального споживання компонентів комплементу під час про-запальних та гіпер-коагуляційних реакцій в мікроциркуляторному руслі плаценти, при її неспроможності нейтралізувати існуючу гіперкомплементемію в периферичному кровообігу.

Поступове підвищення рівня СН50 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 (таблиця 5.18), що напередодні розродження достовірне збільшення в ІІ 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 ($p<0,05$) та фактор некрозу пухлин альфа – ФНП-α (15,48±2,2 проти 9,84±1,21пг/мл) ($p<0,05$) при одночасному зниженні рівня ІЛ-4 (5,14±0,32 проти 13,56±0,87 пг/мл), інтерферон гама – 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.

Таблиця 5.18

Рівень цитокінів до лікування (M±m)

Показник (пг/мл)		Групи	
		II, n=45	КГ, n=30
Кров	ФНП-α	45,19±11,6*	0,61±0,05
	ІФН-γ	6,33±0,03*	52,9±12,4
	IL-I	58,99±2,76**	21,64±2,93
	IL-IV	98,7±14,9*	139,6±25,2
Цервікальний слиз	ФНП-α	34,19±9,77*	0,65±0,06
	ІФН-γ	2,34±0,2*	11,9±1,97
	IL-1	122,748,4±4,3**	48,4±2,2
	IL-4	2,9±0,2*	18,6±4,9

Примітка. *– різниця достовірна відповідно КГ p<0,05; ** p<0,01.

На нашу думку, прогностичними критерії ускладнень перебігу вагітності може бути рівень прозапальних цитокінів ІЛ-1, ІЛ-2, ФНП-α та протизапальних цитокінів ІЛ-4, ІЛ-10 та ІФН-γ в сироватці крові і піхвову 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 (12,3±1,7; 15,1±1,7 і 13,9±1,73% проти 8,6±1,4; 8,1±1,18 і 7,2±0,98%, p<0,05). За даними дослідження також виявили достовірне збільшення IgG у вагітних II групи у порівнянні з вагітними КГ (p<0,05).

Висновки. 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, комплименту, вмісту ІЛ-1, ІЛ-2, ФНП-α та дисбалансом цитокінового профілю у піхвовому вмісті з збільшенням рівня ФНП-α, ІЛ-2, IgG на тлі дефіциту ІФН-γ, ІЛ-10, ІЛ-4.

Отримані у даному розділі результати відображено у наступних публікаціях:

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

2. 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.

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

4. 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.

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

6. 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

7. 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

8. 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

9. 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.

РОЗДІЛ 6
ПРЕГРАВІДАРНА ПІДГОТОВКА У ЖІНОК З ІПСШ, В АНАМНЕЗІ

6.1 Клінічна характеристика обстежених вагітних

Особливості клініки та перебігу хронічних запальних захворювань мають негативний вплив на організм жінки. Тривалий перебіг, часті загострення хронічних процесів органів малого таза чинять негативний вплив на репродуктивну функцію жінок, на перебіг вагітності, результат пологів і на здоров'я новонароджених [1-3, 6-9, 140-146, 156-159].

Соціальна значущість ІПСШ визначається цілою низкою чинників, серед яких можна виділити наступні: етіологія запальних захворювань органів малого таза у жінок, що призводять до розвитку безпліддя та інших порушень репродуктивної функції, в 60-70% спостережень зумовлена такими ІПСШ, як хламідійна або гонококковая інфекції; ІПСШ становлять небезпеку для плода та новонародженого, викликаючи важкі захворювання, нерідко несумісні з життям; переконливо доведена роль онкогенних типів вірусу папіломи людини, що передаються статевим шляхом, у розвитку раку шийки матки [3, 6, 13].

Однією з провідних причин безплідного шлюбу є інфекційно-запальні процеси статевих органів, які складають генітальну патологію у 38,2% жінок, у 43,3% чоловіків і в 2/3 випадків діагностуються у обох подружжя. При цьому, щонайменше, 60% випадків запальних захворювань органів малого таза жінок пов'язані з інфікуванням збудниками ІПСШ, нерідко в асоціації з облігатними мікроорганізмами, що входять до складу нормальної вагінальної мікрофлори [11-15].

Вищевикладене свідчить про актуальність вивчення проблеми репродуктивного здоров'я жінок з інфекціями, що передаються статевим шляхом в анамнезі як з наукових, так і з практичних позицій.

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 планують настання вагітності за програмою ДРТ, у довільному порядку були поділені на дві групи. 115 жінкам із них проведено запропоновану нами прегравідарну підготовку, з них у 56 жінок програма ДРТ завершилися вагітністю, які увійшли до І (основної) групи та 132 жінкам проведено стандартну прегравідарну підготовку, із них у 51 жінки програма ДРТ завершилися вагітністю, які увійшли до ІІ групи (порівняння) 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.

Розподіл обстежених жінок за віковим складом представлено в таблиці 6.1. Середній вік пацієнток КГ становить 26,2±2,1 року, а в І групі та ІІ групі цей показник був 31,5±2,8 року та 32,6±2,7р.

Таблиця 6.1.

Вік досліджуваних жінок (абс. ч., %)

Вік	Групи жінок		
	КГ, n=30	І група, n=56	ІІ група, n=55
20-25	12 (40,0)	7 (12,5)*	6 (10,9)*
26-30	9 (30,0)	12 (21,4)	9 (16,3)
31-35	7 (23,3)	21 (37,5)*	23 (41,8)*
36-40	2 (6,7)	10 (18,5)*	12 (21,8)*
Середній вік	26,2±2,1	31,5±2,8	32,6±2,7

Примітка. * – різниця достовірна по відношенню до КГ (p<0,05)

У кожної другої жінки І та ІІ груп, та у кожної четвертої в КГ спостерігався ранній початок статевого життя. Аналіз становлення менструальної функції у пацієнток досліджуваних груп показав високий рівень раннього початку менархе у обстежених жінок (КГ – 3,3 %; І група – 7,1 % і ІІ

група – 9,0 %; p<0,05); пізнє менархе (КГ – 6,7%; I група -8,9% і II група – 7,2%; p<0,05); аномальних маткових кровотеч в анамнезі – тільки в I групі – 7,1% та II групі – 9,0%; p<0,05 (таблиця 6.2).

Таблиця 6.2

Особливості менструальної функції у обстежених жінок (абс. ч., %)

Показник	Групи жінок		
	КГ, n=30	I група, n=56	II група, n=55
Раннє menarche	1 (3,3%)	4 (7,1)*	5 (9,0)*
Пізнє menarche	2 (6,7)	5 (8,9)	4 (7,2)
АМК в анамнезі	-	4 (7,1)*	5 (9,0)*
Нормальний МЦ	27 (90,0)	43 (76,7)*	41 (74,5)*

Примітка. * – різниця достовірна по відношенню до КГ (p<0,05).

Частота гінекологічних захворювань на одну жінку в I та II групах становила 1,3, а у КГ – 0,3; запальні захворювання статевих органів – 56 (100,0%) та 55 (100,0%) відповідно; p<0,05).

Таблиця 6.3

Гінекологічні захворювання у обстежених жінок (абс., %)

Показник	Групи жінок		
	КГ, n=30	I група, n=56	II група , n=55
Патологія ш/матки	4(13,3)	19 (33,9) *	18 (32,7) *
Запальні захворювання	3 (10,0)	56 (100,0) *	55 (100,0) *
Лейоміома матки	2 (6,7)	7 (12,5)	5 (9,0)
Ендометріоз	-	4 (7,1)	3 (5,4)
Кісти яєчників	-	2 (3,5)	1 (1,8)
Хронічний аднексит	-	23 (41,0) *	24 (43,6) *
Хронічний ендометрит	-	11 (19,6) *	12 (21,8) *

Примітка. * – різниця достовірна по відношенню до КГ (p<0,05).

Ми спостерігали високий рівень патологічних змін на шийці матки – КГ – 13,3%; І група -33,9% і ІІ група – 32,7% випадків; p<0,05); лейоміоми матки (КГ – 6,7%; І група – 12,5% і ІІ група – 9,0%).

Аналіз збудників ІПСШ представлено в таблиці 6.4.

Таблиця 6.4

Збудники інфекції, що передається статевим шляхом в анамнезі (абс. ч., %)

Показник	Групи жінок		
	КГ, n=30	І група, n=56	ІІ група, n=55
Trichomonas vaginalis		26 (46,4)	28 (50,9)
Chlamydia trachomatis	-	5 (8,9)	4 (7,2)
Ureaplasma urealyticum	-	2 (3,5)	2 (3,6)
Mycoplasma genitalium	-	3 (5,3)	4 (7,2)
Бактеріальний вагіноз	5 (16,7)	22 (39,2)*	24 (43,6)*
Вульвовагинальный кандидоз.	4 (13,3)	26 (46,4)*	28 (50,9) *
Herpes simplex virus I, II	-	6 (10,7)	5 (9,0)
Cytomegalovirus	-	16 (28,5)*	14 (25,4)*
Неспецифічні інфекції	4 (13,3)	18 (32,1)*	16 (29,0)*

Примітка. * – різниця достовірна по відношенню до КГ (p<0,05).

Згідно представлених даних в таблиці у жінок І групи та ІІ групи виявлялися грибки роду Candida (46,4% проти 50,9%; p<0,05), бактеріальний вагіноз (39,2% проти 43,6%; p<0,05), генітальний герпес (10,7% проти 9,0%; p<0,05) та неспецифічні інфекції (32,1% проти 29,0%; p<0,05).

Аналіз акушерського анамнезу у обстежених жінок представлено в таблиці 6.5. У всіх групах дослідження переважали жінки, які вперше народжують 26 (86,7%) – КГ, 32 (57,2%) – І група, 34 (61,8%) випадків ІІ група. Відсоток

штучних абортів становить 11 (19,6%) випадків в І групі та 10 (18,1%) випадків в ІІ групі, проти 10,0% в КГ; p<0,05; самовільні викідні склали 5 (8,9%) випадків в І групі та 3 (5,4%(випадків в ІІ групі. Позаматкова вагітність становила по 2 випадки – 3,5% та 3,6% в І групі та у ІІ групі. Синдром ЗРП мав місце в І групі – 5 (8,9%) випадків та 6 (10,9%) в ІІ групі; анте- та інтранатальна втрати в І та ІІ групі становила 1 (1,7%) випадок та 2 (3,6%) випадки. Ці дані будуть враховані при плануванні наступної вагітності у цих групах пацієнток.

Таблиця 6.5

Акушерський анамнез у досліджуваних жінок (абс. ч., %)

Показник	Групи жінок		
	КГ, n=30	І група, n=56	ІІ група, n=55
Вагітні вперше	23 (76,7)	21 (37,5)*	23 (41,8)*
Народжують вперше	26 (86,7)	32 (57,2)	34 (61,8)
Народжують повторно	4 (13,3)	24 (42,8)	21 (38,2)
Медичні аборти	3 (10,0)	11 (19,6)*	10 (18,1)*
Самовільні викидні	-	5 (8,9)	3 (5,4)
Безпліддя	-	24 (42,8)	26 (47,2)
Позаматкова вагітність	-	2 (3,5)	2 (3,6)
Анте- та інтранатальна загибель	-	1 (1,7)	2 (3,6)
ЗРП при попередній вагітності	-	5 (8,9) *	6 (10,9) *

Примітка. * – різниця достовірна по відношенню до КГ (p<0,05).

Проаналізовано соматичні захворювання в групах досліджуваних жінок (таблиця 6.6). 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 І групі та 65,4% у пацієнток ІІ групи, проти 33,3% в КГ, p<0,05; тонзиліт в анамнезі – у 37,50% жінок І групі і 34,5% вагітних ІІ групи проти 10,0% в КГ, p<0,05; хронічний бронхіт 16,1% та 20,0% проти 6,7% в КГ 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 (ЩЗ) – 13,3%, хронічний гастрит – 6,7%.

Таблиця 6.6.

Екстрагенітальна патологія (абс. ч., %)

Показник	Групи жінок		
	КГ, n=30	І група, =56	ІІ група, n=55
Дитячі інфекції	10 (33,3)	38 (67,8) *	36 (65,4) *
Хронічний тонзиліт	3 (10,0)	21 (37,5) *	19 (34,5) *
Хронічний бронхіт	2 (6,7)	9 (16,1) *	11 (20,0) *
Серцево-судинні захворювання: - ГХ - НЦД - ревматизм - вади серця	 - 2 (6,7) - 	 6 (10,10,77) 16 (28,5) * 2 (3,5) 3 (5,3)	 8 (14,5) 14 (25,4) * 3 (5,4) 2 (3,6)
- Захворювання сечовидільної системи: пієлонефрит гломерулонефрит сечокам'яна хвороба цистит	 - - - 2 (6,7)	 11 (19,6) 3 (5,3) 3 (5,3) 13 (23,2) *	 9 (16,4) 2 (3,6) 2 (3,6) 11 (20,0) *
Захворювання ЩЗ	4 (13,3)	12 (21,4)	14 (25,5)
Захворювання ШКТ: - дискинизія жовчного міхура - гастрит - жовчнокам'яна хвороба	 - 2 (6,7) -	 2 (3,5) 9 (16,1) * 4 (7,1)	 3 (5,5) 11 (20,0) * 3 (5,5)
Всього	25 (83,3)	152 (271,4)	148 (269,1)

Примітка. * – різниця достовірна по відношенню до КГ (p<0,05).

Як видно з представленої таблиці, у досліджуваних нами пацієнток не спостерігалася важка соматична патологія. Гіпертонічна хвороба (ГХ) – 10,7% та 14,5% випадків, НЦД мала місце у 28,5% випадків в І групі та 25,4% в ІІ групі, проти 6,7% в КГ, p<0,05.

Патологія сечовидільної системи: пієлонефрит у19,6% випадків у вагітних І групи та 16,4% у вагітних ІІ групи, цистит – 23,2% та 20,0% відповідно по групам проти 6,7% в КГ, p<0,05.

Основні фактори ризику розвитку акушерської та перинатальної патології представлені на рис. 6.1.

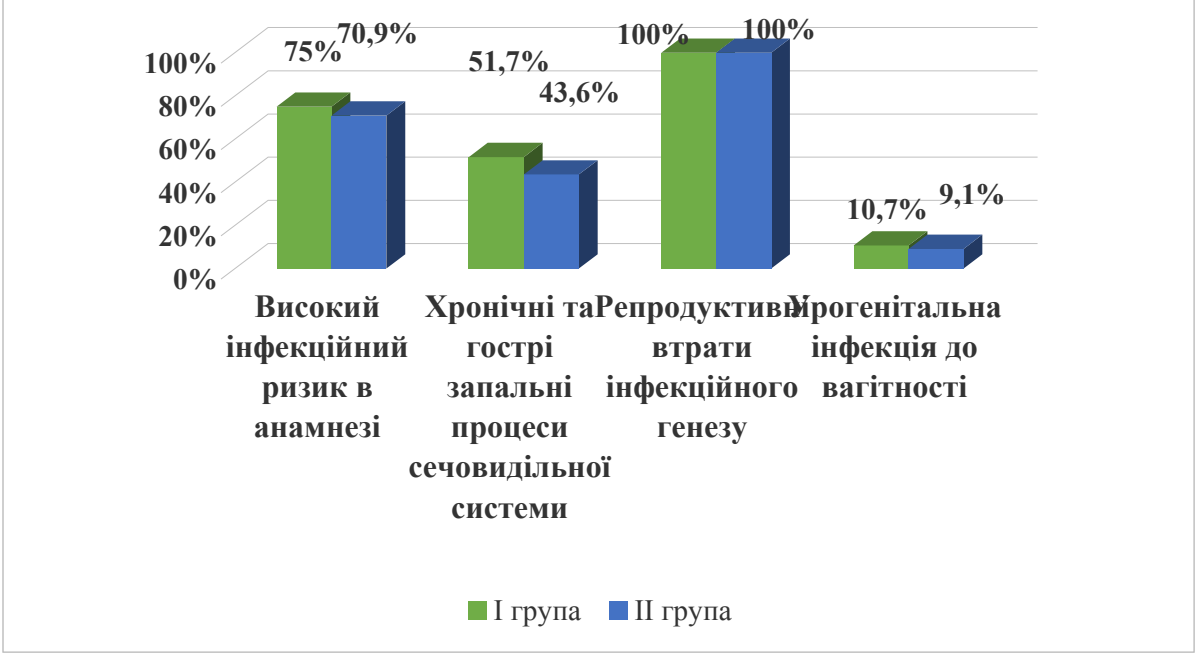


Рис. 6.1 Фактори ризику розвитку акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних І та ІІ груп (%).

Основними факторами ризику розвитку ускладнень вагітності у досліджуваних жінок І та ІІ груп є: 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.

Висновки. При співставленні отриманих даних після проведеного аналізу преморбідного фону, соматичного та репродуктивного анамнезу в обстежених вагітних суттєві розбіжності між основною та групою порівняння були відсутні, що дає нам змогу порівнювати їх між собою в подальшому дослідженні.

6.2 Ускладнення вагітності та пологів у обстежених вагітних

Урогенітальні інфекції в жінок призводять до інфекційних ускладнень у вигляді запальних захворювань органів малого таза і до серйозних порушень репродуктивної функції: трубного безпліддя і позаматкової вагітності, а також впливають на внутрішньоутробний розвиток плода, результат пологів і перебіг післяпологового періоду [1-3, 6-9, 140-146, 156-159]. Зростання значущості внутрішньоутробних інфекцій у перинатології пов’язане з розширенням спектра досліджуваних збудників останніми роками і з появою інформативніших методів діагностики [130-134]. З іншого боку, значне збільшення частоти цієї патології може бути обумовлене зростанням інфікованості жінок репродуктивного віку [8, 9].

Відповідно до ряду досліджень, інфекційні захворювання виявляють у 50-60% госпіталізованих доношених і в 70% недоношених дітей [156-158]. За результатами розтинів немовлят, у 37,5% інфекційна патологія була основною причиною смерті чи супроводжувала або ускладнювала перебіг основного захворювання [2, 8, 9, 24, 49, 152].

Багато інфекційно-запальних захворювань під час вагітності мають загальні риси: по-перше, інфікування плода і немовляти може бути викликане як гострою інфекцією матері, так і активацією хронічної інфекції під час вагітності; по-друге, значна частка захворювань вагітних, що приводять до внутрішньоматкової інфекції, перебігає в латентній чи субклінічній формі; по-третє, активація персистентної інфекції можлива при будь-якому порушенні гомеостазу в організмі вагітної [152, 153, 157].

Існують такі шляхи проникнення збудників до плода і немовляти: трансплацентарний шлях (через плацентарний бар'єр до плода), що сходить (через шийку матки й оболонки плодового яйця), що низходить (через маткові труби); трансмуральний (через міометрій та децидуальну оболонку); а також інтранатальний (при проходженні плода через інфіковані пологові шляхи) [154, 156, 159]. За наявності в матері ІПСШ під час вагітності від 10% до 84%, інфікування плода і новонародженого може відбутися будь-яким вищезазначеним шляхом [152-159].

Особливості клініки та перебігу хронічних запальних захворювань чинять негативний вплив на організм жінки. Тривалий перебіг, часті загострення хронічних процесів органів малого таза негативно впливають на репродуктивну функцію жінки, перебіг вагітності, результат пологів і здоров'я новонародженого [2, 3, 6-9, 33, 140-146, 156-159]. Різко зросла роль збудників захворювань, що передаються статевим шляхом, анаеробної інфекції, грибків. Частота інфекцій, залежно від віку, серед жінок із запальними захворюваннями у віці від 18 до 21 року у 66,6% випадків виявлено хламідійну та вірусну інфекцію, у віці 22-39 років у кожної п'ятої – уреаплазму [7, 24, 31, 160]. Запальні захворювання також є однією з причин загрози переривання вагітності та невиношування. Частота цієї патології серед вагітних становить 10-40%. Однією з причин невиношування вагітності є урогенітальні інфекції та внутрішньоутробне інфікування плода. Частота внутрішньоутробного інфікування плода зустрічається у межах 6,0-53,6%, серед недоношених дітей – до 70%. У структурі перинатальної смертності питома вага інфекції становить 2-65%. Глибокі гормональні зрушення 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 до 70%. Частота перинатальної смертності плода серед групи жінок із хламідіозом становить 5-45%, а латентні ендометрити хламідійної етіології можуть

бути причиною антенатального інфікування плода, мимовільних викиднів, завмерлих вагітностей, передчасних пологів [142, 147, 150, 152, 156, 160-165].

Проте роботи, присвячені питанням підготовки до вагітності жінок з ІПСШ в анамнезі, украй не численні 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 (див. розділ 2.2), ми порівняли результати перебігу вагітності та пологів у них з групою ІІ та КГ.

Оцінка клінічного перебігу результати проведених досліджень показала розбіжності між І та ІІ групою (таблиця 6.7).

Таблиця 6.7

Ускладнення І половини вагітності в досліджуваних жінок (абс.ч, %)

Показник	Група жінок		
	КГ, n=30	І, n=56	ІІ, n=55
Ранній токсикоз	2 (6,6)	5 (8,9)	6 (10,9)
Загроза переривання вагітності	3 (10,0)	6 (10,7)*	19 (34,5)**
Завмерла вагітність	-	3 (5,3)	6 (10,9)
Самовільний викидень	-	2 (3,5)	4 (7,3)
Загроза пізнього аборту	2 (6,6)	4 (7,8)	12 (26,7)**
Бактеріальний вагіноз	2 (6,6)	4 (7,8)*	11 (20,0)**
Загострення соматичної патології	-	3 (5,3)*	8 (14,5)
Загострення ІПСШ	-	-	10 (18,2)
ІЦН	-	6 (10,7)*	9 (16,4)
Втрати вагітності	-	5 (8,9)*	10 (18,2)

Примітка: * – достовірність відносно ІІ групи $p<0,05$;** – достовірність відносно КГ$p<0,05$

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, істміко-цервікальна недостатность (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 є відсутність рецидиву ІПСШ, на тлі запропонованої нами прегравідарної підготовки, у жінок І групи, натомість у ІІ групі 18,2% жінок мали рецидиви.

В першій половині вагітності ми спостерігали репродуктивні втрати у обстежених нами вагітних, а саме: завмерла вагітність у жінок І групи склала 3 (5,3%) проти 6 (10,9%) випадків у пацієнток ІІ групи. Самовільне переривання в І триместрі вагітності відбулося у пацієнток І групи в 2 (3,5%) проти 4 (7,3%) випадків у жінок ІІ групи. У вагітних І групи репродуктивні втрати склали 5 (8,9%) проти 10 (18,2%) випадків у вагітних ІІ групи, p<0,05. Тому в І половині вагітності під нашим спостереженням в І групі залишилось 51 вагітна, в ІІ групі 45 вагітних.

У другій половині вагітності (таблиця 6.8) у КГ 6,7% ускладнень становили БВ, 10,0% випадків – загроза передчасних пологів, 13,4% випадків – плацентарної дисфункції без синдрому ЗРП, 20,0% випадків – гестаційна анемія та 6,7% випадків – помірна прееклампсія.

Основним ускладненням у вагітних І грпупи, була плацентарна дисфункція, яку за рахунок запропонованої нами методики профілактики та лікування, що також підтверджує її ефективність, вдалося знизити 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 (рис. 6.2), Важливим є достовірне зменшення рівня прееклампсії: І група – 4 (7,8%) проти 6 (13,3%) випадків

в II групі – 10%), p<0,05. Крім того, у I групі достовірно нижче спостерігалася гестаційна анемія: 13 (25,4%) випадків проти 22 (48,5%), рівень якої вдалося знизити і 1,9 рази (p<0,05).

Таблиця 6.8

Ускладнення II половини вагітності в досліджуваних жінок (абс.ч., %)

Показник	Група жінок		
	КГ, n=30	I , n=51	II, n=45
Загроза передчасних пологів	3 (10,0)	5 (9,8)*	8 (17,8)**
Бактеріальний вагіноз	2 (6,7)	6 (11,8)*	12 (26,6)**
Загострення соматичної патології	-	4 (7,8)*	8 (17,7)
Загострення ІПСШ	-	3 (5,9)*	7 (15,6)
Плацентарна дисфункція, ЗРП	4 (13,4)	11 (21,6)*	17 (37,8)**
Гестаційна анемія	6 (20,0)	13 (25,4)*	22 (48,5)**
Прееклампсія	2 (6,7)	4 (7,8)*	6 (13,3)**
Дистрес плода	2 (6,7)	4 (7,8)*	9 (20,0)**

Примітка. * – достовірність відносно II групи p<0,05;** – достовірність відносно КГ p<0,05.

Рис. 6.2. Структура плацентарної дисфункції (n=11) у I групі (%)

Аналізуючи клінічний перебіг пологів (таблиця 6.9), нами було виявлено істотне зниження всіх ускладнень розродження: передчасних пологів (I група – 11,7% проти II група – 26,7%, p<0,05); передчасного розриву плодових оболонок ПРПО) – I група 17,6% випадків проти 35,6% випадків II група, p<0,05); дистресу плода – I група – 7,8% випадків проти 20,0% випадків II група, p<0,05), що пов'язано з вираженим зниженням основних ускладнень гестаційного періоду.

Таблиця 6.9

Ускладнення пологів (абс.ч.,%)

Показник	Група жінок		
	КГ, n=30	I, n=51	II, n=45
Термінові пологи	27 (90,0)	45 (88,3)	33 (73,3)
Передчасні пологи	3 (10,0)	6 (11,7)*	12 (26,7)**
ПРПО	3 (10,0)	9 (17,6)*	16 (35,6)**
Аномалії пологової діяльності	2 (6,7)	2 (3,9)	2 (4,4)
Дистрес плода	1 (3,4)	4 (7,8)*	9 (20,0)**
Акушерські кровотечі	2 (6,7)	4 (7,8)	4 (8,9)
КР	12 (40,0%)	39 (76,4)*	40 (88,9)**

Примітка. * – достовірність відносно II групи p<0,05; ** – достовірність відносно КГ p<0,05.

Дуже важливою є і зміна частоти пологів за допомогою операції кесаревого розтину, тут спостерігалась аналогічна закономірність: I група – 39 (76,4%) проти II група – 40 (88,9%), хоча в обох групах високий відсоток оперативного розродження, за рахунок безпліддя, ДРТ, високому ризику перинатальної патології: I група – 27 (52,9%) проти в II групі – 21 (52,5%), але у структурі показань зменшилася кількість ургентних оперативних втручань у пацієнток I групи (рис. 6.3).

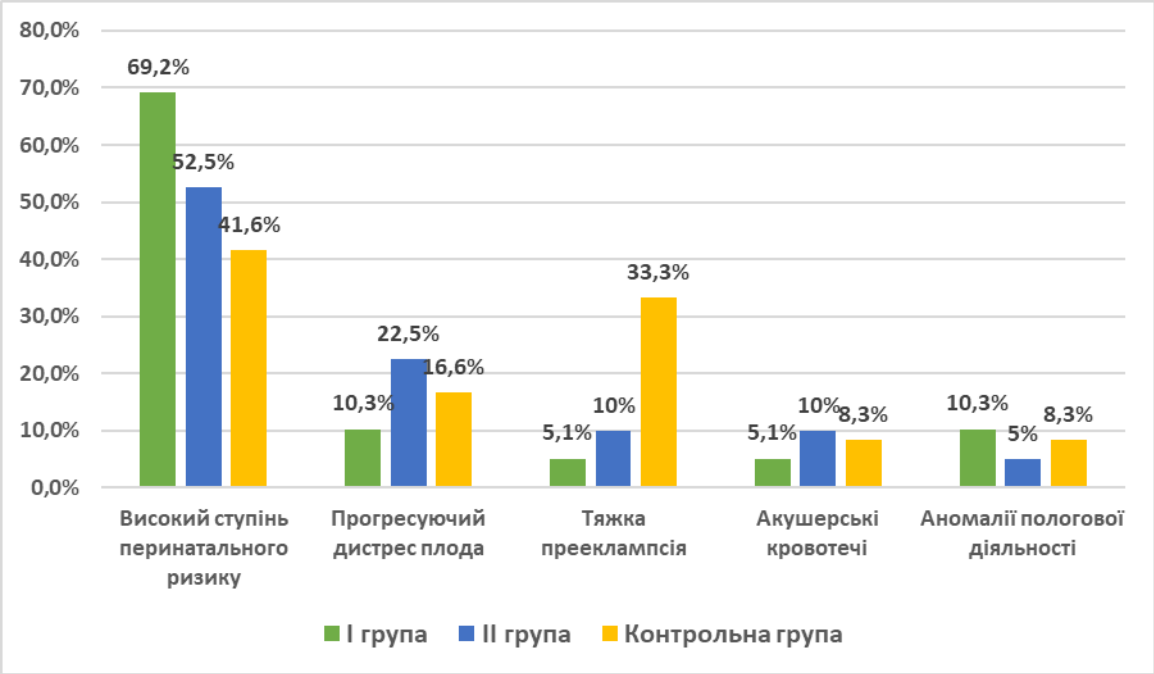


Рис. 6.3. Структура показань до операції кесаревого розтину (%)

Прогресуючий дистрес плода був показанням до оперативного розродження шляхом кесаревого розтину в 4 вагітних І групи, що становило 10,2% випадків проти 9 вагітних жінок ІІ групи, що становило 22,5% випадків.

У 51 жінки І групи народилося 57 немовлят (6 двієнь, дихоріальні диамніотичні), у 45 жінок ІІ групи народилося 54 немовлят (9 двієнь, дихоріальні диамніотичні).

Маса тіла і зріст новонароджених, оцінка за шкалою Апгар наочно засвідчили про суттєві відмінності між малюками, які народилися від жінок І та ІІ груп.

Випадків народження дітей з масою тіла до 2000 г було лише 3 (5,3%) випадки проти 6 (11,1%) випадків у ІІ групі (таблиця 6.10) та 27 (89,4%) дітей народилося з масою тіла понад 2500 г від жінок І групи порівняно з жінками ІІ групи 33 (61,1%) дітей, $p<0,05$).

Таблиця 6.10

Маса тіла новонароджених від досліджуваних жінок (абс.ч.,%)

Маса тіла	Група жінок		
	КГ, n=30	I, n=57	II, n=54
До 1000 г	-	-	1 (1,8)
1001-1500 г	-	1 (1,7)	1 (1,8)
1501-2000 г	1 (3,3)	2 (3,5)*	4 (7,4)**
2001-2500 г	2 (6,7)	3 (5,3)*	6 (11,1)**
Понад 2500 г	27 (90,0)	51 (89,4)*	33 (61,1)**

Примітка. * – достовірність відносно II групи p<0,05;** – достовірність відносно КГ p<0,05.

Стан новонароджених після пологів, безсумнівно, був кращим. За оцінкою по шкалі Апгар на першій хвилині життя в I групі 85,9% дітей мали від 7 до 10 балів (рис. 6.4), і цей показник був наближеним до показника КГ (90,0%), тоді як у II групі він ледве сягав 59,2%.

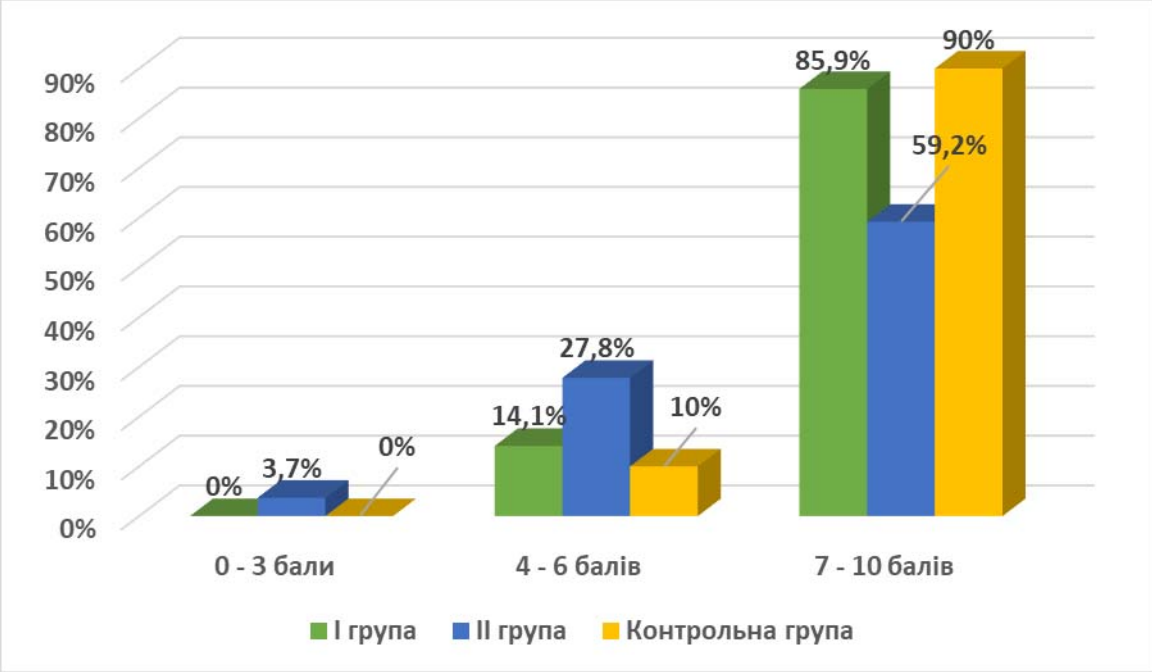


Рис. 6.4. Оцінка за шкалою Апгар на першій хвилині життя (%)

Аналізуючи кількість дітей, які були оцінені менше 7 балів, становлено: 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, із 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 (рис. 6.5).

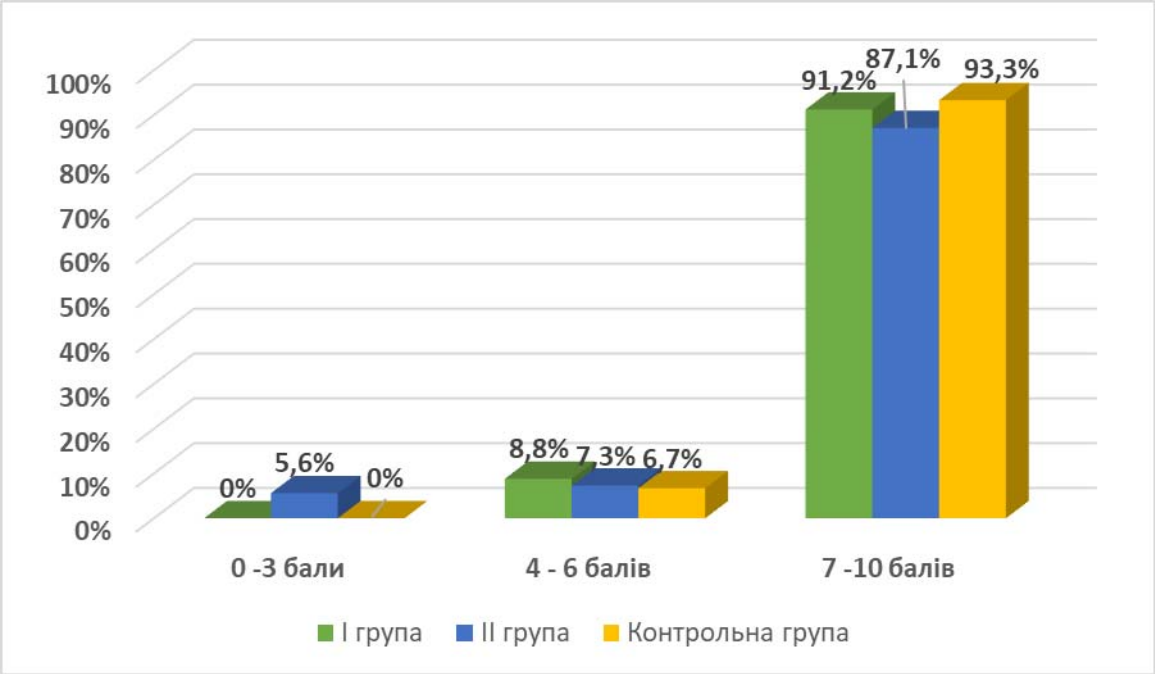


Рис. 6.5. Оцінка за шкалою Апгар на 5 хвилині життя (%)

У ІІ групі 27,4% дітей мали менше 7 балів за шкалою Апгар, із них 5,8% мали менше 3 балів, при тому, що в І групі менше 3 балів не мав жоден малюк.

Перинатальні наслідки розродження є інформативними критеріями ефективності запропонованої методики (табл. 6.11). Аналізуючи стан новонароджених після пологів, можна сказати, що в І групі у 85,9% випадків стан дітей був задовільним, 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 затримки розвитку плода зменшився з 31,4% у ІІ групі до 19,3% ($p<0,05$) у І групі.

Таблиця 6.11

Стан новонароджених (абс.ч., %)

Показник	Група		
	КГ, n=30	I, n=57	II, n=54
Задовільний	27 (90,0)	49 (85,9) *	32 (59,2) **
Легка асфіксія	2 (6,7)	4 (7,0)*	7 (12,9)**
Асфіксія середня	1 (3,3)	4 (7,0)*	6 (11,1)
Тяжка асфіксія	-	-	2 (3,7)
ЗРП	4 (13,4)	11 (19,3)*	17 (31,4)**

Примітка/ * – достовірність відносно II групи $p<0,05$; ** – достовірність відносно КГ $p<0,05$.

Перинатальні втрати в I групі були відсутні, що також підтверджувало ефективність запропонованої методики профілактики перинатальної патології на тлі ІПСШ в анамнезі, у вагітних жінок після ДРТ, у II групі було 2 випадки смерті в ранньому неонатальному періоді: дистрес плода на тлі вродженої пневмонії, внутрішньошлуночкові крововиливи на тлі глибокої недоношеності та реалізація внутрішньоутробного інфікування в сепсис).

У групі вагітних, яким запропоновано алгоритм прегравідарної підготовки перед програмою ДРТ і ведення вагітності за нашим алгоритмом, у неонатальному періоді (таблиця 6.12) спостерігалося зниження всіх патологічних станів: постгіпоксичної енцефалопатії – в 2,1 раза (I група – 7,0%, II група – 14,8%); реалізації внутрішньоутробного інфікування (у I групі – не було, II група – 12,9%); геморагічного синдрому – у 3,1 рази (I група – 5,3%, II група – 16,7%) та гіпербілірубінемії – у 2 рази (I група -5,3%, II група – 11,1%). Усі ці поліпшення відбулися завдяки комплексному підходу до вирішення поставленого завдання.

Таблиця 6.12

Ускладнення неонатального періоду (абс.ч., %)

Показник	Група жінок		
	КГ, n=30	I, n=57	II, n=54
Постгіпоксична енцефалопатія	2 (6,7)	4 (7,0)	8 (14,8) **
Реалізація інфікування	-	-	7 (12,9)
Геморагічний синдром	1 (3,3)	3 (5,3)*	9 (16,7) **
Гіпербілірубінемія	2 (6,7)	3 (5,3)*	6 (11,1) **

Примітк. * – достовірність відносно II групи $p<0,05$; ** – достовірність відносно КГ $p<0,05$.

За результатами проведених клінічних досліджень, прегравідарна підготовка та ведення вагітності за запропонованими нами методиками дали змогу знизити частоту акушерської та перинатальної патології та ускладнень у в жінок із ІПСШ в анамнезі, вагітність у яких наступила в результаті застосуванні ДРТ.

Основним ускладненням у вагітних I групи була плацентарна дисфункція, яку за рахунок запропонованої нами прегравідарної підготовки та веденню вагітності вдалося знизити з 37,8% у II групі до 21,6% у I групі ($p<0,05$), у структурі якої переважала компенсована (72,7%) і субкомпенсована (27,3%) та відсутні декомпенсовані форми, рецидиви ІПСШ (I група 5,9% проти II група – 15,6%, $p<0,05$), бактеріальний вагіноз (I група 11,8% проти II група 26,6%, $p<0,05$). Важливим стало зменшення рівня прееклампсії (I група 7,8% випадків проти в II групі 13,3%). Крім того, у II групі досить часто спостерігалася гестаційна анемія (48,5%), рівень якої вдалося достовірно знизити до 25,4% ($p<0,05$). Проведений аналіз клінічного перебігу пологів показав достовірне зниження всіх ускладнень розродження: перед-

часних пологів (І група – 11,7% випадків проти 26,7%, p<0,05); передчасного розриву плодових оболонок – І група 17,6% випадків проти 35,6%, p<0,05); дистресу плода в І групі 7,8% випадків проти 20,0%, p<0,05). Стан новонароджених після пологів у І групі задовільний стан становив 85,9% при 14,0% дітей народилися з ознаками асфіксії різного ступеню, а загальний рівень дітей, народжених в асфіксії, зменшився у 1,8 рази. Показник синдрому ЗРП достовірно зменшився з 31,4% у ІІ групі до 19,3% у І групі. 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,

Висновки. Прегравідарна підготовка та планування вагітності в жінок з ІПСШ в анамнезі дають 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 та ембріотоксичного впливу препаратів на плід, тобто ефективна антенатальна охорона плода.

6.3 Зміни мікробіоценозу статевих шляхів у обстежених вагітних

Статевим шляхом передаються понад 30 бактеріальних, вірусних та паразитарних патогенних збудників. Щорічно у всьому світі більше 340 мільонів чоловіків і жінок у віці 15-49 років хворіють на ІПСШ [6-9,т73-74, 167-172]. Ці інфекції відіграють значну роль у розвитку захворювань, які негативно впливають на результат вагітності і стан новонароджених, призводячи до анте та перинатальних втрат, тим самим погіршуючи демографічну ситуацію. Найбільша роль у розвиток ускладнень, викликаних ІПСШ відводиться хламідійної, гонококової, трихомонадної, мікоплазмової, інфекціях, які часто призводять до невиношування, передчасних пологів, мертвонародженню, допологового розриву навколоплідних оболонок, народження

дитини з низькою масою тіла, внутрішньоутробними інфекціями, ендометриту після пологів [2-4, 6-11, 24, 32, 134, 154, 160-163, 173].

У молодих вагітних жінок виявлено високу частоту первинного виявлення інфекцій, що передаються статевим шляхом (близько 33%) (з переважанням мікоплазмової та уреаплазмової інфекції), причому слід зробити акцент на нерідкому поєднанні двох, трьох , або навіть чотирьох інфекцій [160-165, 172-174].

Існує величезний перелік наслідків інфікування плода або новонародженого з ІПСШ. Серед них мертвонародження, низька маса тіла дитини при народженні, запалення слизових оболонок очей (кон'юнктивіт), системне зараження крові новонародженого (неонатальний сепсис), ураження нервової системи у вигляді пошкоджень мозку та/або рухових порушень (судоми, паралічі тощо), вроджені аномалії різних органів, які можуть спричинити сліпоту, глухоту, інші розлади; гострі та хронічні запальні захворювання печінки (гепатити) з результатом цирозу; гостре запалення мозкових оболонок (менінгіт) [150-155, 165].

Виявлено статистично значущі відмінності показників мікробіоценозу піхви, що негативно впливають на перебіг та результат вагітності у жінок при ДРТ [7-11]. Внутрішньоутробне інфікування плода є однією з важливих проблем акушерства та перинатології. Частота його коливається від 6 до 53%, досягаючи 70% недоношених дітей [1, 2, 150-153, 166]. У структурі перина тальної смертності питома вага внутрішньоутробної інфекції становить від 2 до 65,6% [152-160,174].

Внутрішньоутробне інфікування плода є однією з причин невиношування вагітності. Частота цієї патології коливається від 10 до 25-30% до вагітності [6, 9, 150] Серед вагітних, а також у плода та новонароджених, найчастіше виявляються збудники захворювань, що передаються статевим шляхом (хламідій, мікоплазма, уреаплазма), вірусних інфекцій (вірус простого герпесу, цитомегаловірус), анаеробної інфекції грибків [4, 7, 136, 139, 160-169].

Таким чином, вивчення особливостей мікробіоценозу піхви у вагітних після ДРТ, з ІПСШ в анамнезі, підвищить ефективність прегравідарної підготовки перед циклами ДРТ з метою відновлення репродуктивного здоров'я у цієї групи пацієнток.

Ми дослідити зміни мікробіоценозу статевих шляхів у обстежених вагітних, після прегравідарної підготовкою перед циклами ДРТ.

В таблиці 6.13 представлені результати мікробіологічних досліджень. У вагітних І групи порівняно з вагітними ІІ групи у 18-20 тижнів вагітності, що у досліджуваних вагітних І групи після ДРТ на тлі ІПСШ в анамнезі, переважали лактобацили – 49 (87,5%) проти 38 (69,1%); p<0,05), біфідобактерії – 42 (75,0%) проти 31 (56,4%); p<0,05) та молочнокислі стрептококи – 29 (51,8% проти 18 (32,7%); p<0,05).

Таблиця 6.13

Стан мікробіоценозу піхви у 18-20 тижнів вагітності у обстежених жінок (абс.ч., %)

Показник	Групи		
	КГ, n=30	І група, n=56	ІІ група, n=55
Лактобацили	28 (93,3)	49 (87,5)*	38 (69,1)
Біфідобактерії	23 (76,6)	42 (75,0)*	31 (56,4)
Молочнокислі стрептококи	19 (63,3)	29 (51,8)*	18 (32,7)
E.coli	1 (3,3)	2 (3,6)	8 (14,5)
Proteus vulgaris	-	3 (5,4)	10 (18,2)
Гриби роду Candida	2 (6,6)	4 (7,1)*	12 (21,8)
Staphilococcus	7 (23,3)	9 (18,0)	20 (36,4)
Mycoplasma hominis	-	1 (1,9)*	6 (10,9)
Ureaplasma urealiticum	-	2 (3,6)*	7 (12,7)
Chlamidia thrachomatis	-	1 (1,9)*	5 (9,1)

Примітка. Достовірність p відносно ІІ групи – *<0,05.

Підсумкова оцінка мікробіологічного та вірусологічного обстеження, показала поодинокі випадки загострення хронічної ІПСШ у пацієнток І групи порівняно з пацієнтками ІІ групи: Mycoplasma hominis – 1 (1,9%) проти 6 (10,9%), p<0,05; Ureaplasma urealiticum – 2 (3,6%) проти 7 (12,7%), p<0,05; Chlamidia thrachomatis –1 (1,9%) проти 5 (9,1%), p<0,05.

В І групі дослідження вагітність зберіглася у 51 жінки, а в ІІ групі у 45 вагітних. Репродуктивні втрати склали в І групі 5 (8,9%) випадків проти 10 (18,2%) в ІІ групі, p<0,05.

В таблиці 6.14 представлені результати зміни мікробіоценозу в обстежених вагітних.

Таблиця 6.14

Стан мікробіоценозу піхви у 28 – 30 тижнів вагітності у обстежених жінок (абс.ч., %)

Показник	Групи		
	КГ, n=30	І група, n=51	ІІ група, n=45
Лактобацили	21 (70,0)	29 (54,9)*	18 (40,0)
Біфідобактерії	26 (86,6)	31 (60,8)*	20 (44,4)
Молочнокислі стрепто-коки	24 (80,0)	24 (47,1)*	17 (37,8)
E.coli	-	2 (3,9)	7 (15.6)
Proteus vulgaris	-	2 (3,9)	9 (20,0)
Гриби роду Candida	-	4 (7,8)	11(22,0)
Staphilococcus	10 (33,3)	15 (29,4)*	32 (71,1)
Mycoplasma hominis	-	-	4 (8,9)
Ureaplasma urealiticum	-	-	6 (13,3)
Chlamidia thrachomatis	-	-	5 (11,1)

Примітка. Достовірність p відносно ІІ групи *< 0,05.

Завдяки розробленої та впровадженої прегравідарної підготовки вдалося збільшити у вагітними І групою кількість лактобацил – 29 (54,9%) проти ІІ групи – 18 (40,0%); p<0,05); біфідобактерій – І група 31 (60,8%) проти ІІ – 20 (44,4%); p<0,05) і молочнокислих стрептококів – І група 24 (47,1%) проти ІІ – 32,0%; p<0,05) при одночасному зниженні кількості штамів стафілокока (І група – 30,0% проти ІІ – 17 (37,8%); p<0,05) та інших патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів. Крім того, у вагітних в другій половині вагітності ми не діагностували загострення хронічних ІПСШ, а у вагітних ІІ групи, без нашого алгориту прегравідарної підготовки спостерігали загострення наступних ІПСШ: Mycoplasma hominis – 4 (8,9%), Ureaplasma urealiticum – 6 (13,3%), Chlamidia thrachomatis – 5 (11,1%), простого герпес-вірусу – 6 (13,3%), цитомегаловірусу – 5 (11,1%), p<0,05.

У жінок І групи після ДРТ, із ІПСШ в анамнезі, після застосування розробленої прегравідарної підготовки, перед розродженням достовірно зросла абсолютна і відносна кількість лактобацил – 35 (68,6%) проти 20 (44,4%) випадків; p<0,001; біфідобактерій – 38 (74,5%) проти 17 (37,7%) випадків; p<0,001) та молочнокислих стрептококів – 19 (37,2%) проти 12 (26,6%) випадків, p<0,05; грибів роду Candida – 3 (5,8%) проти 10 (22,2%) випадків та достовірно знизилась кількость штамів стафілококів – 14 (27,4%) проти 39 (86,6%) випадків, p<0,05 (таблиця 615).

Таблиця 6.15

Стан мікробіоценозу піхви в 38-40 тижнів вагітності у обстежених жінок (абс.ч.,%)

Показник	Групи жінок		
	КГ, n=30	І група, n=51	ІІ група, n=45
Лактобацили	29 (96,6)	35 (68,6)**	20 (44,4)
Біфідобактерії	25 (83,3)	38 (74.5)**	17 (37,7)
Молочнокислі стрептококи	16 (53,3)	19 (37,2)*	12 (26,6)

Продовження табл. 6.15

Показник	Групи жінок		
	КГ, n=30	I група, n=51	II група, n=45
E.coli	-	1 (1,9)	6 (13,3)
Proteus vulgaris	-	-	8 (17,7)
Грибки роду Candida	-	3 (5,8)*	10 (22,2)
Staphilococcus	13 (43,3)	14 (27,4)*	39 (86,6)
Mycoplasma hominis	-	-	6 (13,3)
Ureaplasma urealiticum	-	-	5 (11,1)
Chlamidia thrachomatis	-	-	4 (8,9)

Примітка. Достовірність р відносно II групи *<0,05; **< 0,001.

Сумарна оцінка мікробіологічного та вірусологічного дослідження перед розродженням у жінок після ДРТ з ІПСШ в анамнезі, свідчить про переважання носійства основних показників ІПСШ у вагітних, які не отримували розроблену нами прегравідарну підготовку. Отримані результати мікробіологічного і вірусологічного дослідження у жінок I групи, які отримували розроблену нами прегравідарну підготовку перед програмою ДРТ, вказують на позитивний вплив її стосовно змін стану мікробіоценозу статевих шляхів і носійства основних видів ІПСШ.

У жінок I групи з ІПСШ в анамнезі, після проведеної прегравідарної підготовки перед програмою ДРТ, характеризується протягом гестаційного періоду достовірно більшою кількістю лактобацил – перша половина вагітності: 49 (87,5%) проти 38(69,1%), p<0,05; друга половина вагітності: 35 (68,6%) проти 20 (44,4%) випадків, p<0,001; біфідобактерій – перша половина вагітності: 42 (75,0%) проти 31 (56,4%) випадків, p<0,05; друга половина вагітності – 38 (74,5%) проти 17 (37,7%) випадків, p<0,001; молочнокислих стрептококів – перша половина вагітності: 29 (51,8%) проти 18 (32,7%) ви-

падків, p<0,05; друга половина вагітності: 19 (37,2%) проти 12 (26,6%) випадків, p<0,05; на фоні одночасного достовірного зменьшення рівня штамів стафілококу – перша половина вагітності: 9 (18,0%) проти 20 (36,4%) випадків, p<0,05; друга половина вагітності: 14 (27,4%) проти 39 (86,6%) випадків, p<0,05 та інших мікроорганізмів (уреа- і мікоплазми, хламідії, ешерихії і протей).

Висновки. Результати проведених досліджень показали, що у жінок із ІПСШ в анамнезі, після прегравідарної підготовки перед програми ДРТ, стан мікробіоценозу піхви протягом вагітності майже відповідає показниками при фізіологічній вагітності, що позитивно впливає на акушерські та перинатальні наслідки розродження в цій групі вагітних.

6.4. Зміни стану імунної та гемокоагуляційної систем у динаміці гестації

На сьогодні добре відомо про негативний вплив ІПСШ на збереження вагітності, так само, як і те, що значне місце в порушенні імунологічної толерантності і рівноваги належить наявність в організмі інфекційних факторів [3, 9, 11, 21, 25, 70-75, 150-156]. З нормалізацією імунних взаємовідносин пов’язане вирішення проблем, зумовлених несприятливою дією на організм вагітної ІПСШ. Однією з чисельних причин альтеративного впливу на систему мати-плацента-плід, безсумнівно, можуть бути ІПСШ в анамнезі у вагітних. Інфекційне ураження імунокомпетентних клітин призводить до формування вторинного імунодефіциту, структура та ступінь вираженості якого залежить від характеру збудника, а також від похідного фізіологічного стану [6, 8, 9, 26, 160-163, 173-175]. Доведений взаємозв’язок імунних і соматичних компонентів діяльності організму дає змогу судити про загальний стан здоров’я вагітної жінки, спираючись на зміни показників її імунного статусу. Порушення імунологічної рівноваги в системі мати-плацента-плід призводить до збільшення репродуктивних невдач, акушерської та перина-

тальної патології. Це відбувається не лише через імунну дисфункцію, але також унаслідок порушень функціонального стану та компенсаторної неспроможності інших гомеостатичних систем (нервової, ендокринної, гемокоагуляційної), щільно пов'язаних у своєму функціонуванні з імунною [150, 174-179]. ІПСШ є однією з причин розвитку плацентарної дисфункції, затримки росту плода, внутрішньоутробного інфікування плода. Частота внутрішньоутробного інфікування плода становить 6,0-53,6%, серед недоношених дітей – до 70%. У структурі перинатальної смертності питома вага інфекції дорівнює 2-65%. Глибокі гормональні зрушення під час вагітності, змінена імунологічна реактивність можуть позначатися на клінічній картині захворювання, активувати інфекцію, чинити несприятливий вплив на перебіг, результат вагітності, а також на плід і новонародженого [74, 77, 82, 101, 150-159, 162-171, 177-181].

Ми проаналізувати динаміку лабораторних показників функціонування імунної та гемокоагуляційної систем у вагітних з ІПСШ в анамнезі після прегравідарної підготовки перед циклами ДРТ. Враховуючи запропоновану нами систему прегравідарної підготовки для профілактики раннього розвитку дизадаптаційних порушень у фетоплацентарному комплексі вагітних з ІПСШ в анамнезі, було цікавим дослідити зміни основних прогностичних імунологічних і гемокоагуляційних показників у динаміці вагітності залежно від прегравідарної підготовки та медикаментозної корекції.

Отримані результати моніторингу функціонального стану імунної системи в I та II групах, порівняних між собою та з КГ, протягом вагітності наведено в таблиці 6.16. При оцінці похідного стану клітинного імунітету на початку гестації (I триместр) імунорегуляторний коефіцієнт (співвідношення CD4+/CD8+) у вагітних із ІПСШ в анамнезі (I та II група) дорівнював 2,20-2,17 і був достовірно вищим, ніж у КГ ($p<0,05$). Рівень CD56+-клітин у ериферичному кровообігу в I групі становив 12,1±1,4%, у II групі – 12,3±1,7%, а в КГ – 8,6±1,4% ($p<0,05$). Загальна гемолітична активність класичного шляху активації комплементу у обстежених жінок на початку геста-

ції (5-8 тижнів) у II групі становила 117±5.8 у.о., у I групі – 101±4,3 у.о., що в 1,7 рази та 1,4 рази перевищувало аналогічні показники вагітних КГ.

Таблиця 6.16

Динаміка імунологічних показників протягом вагітності

Показник/термін		Група жінок		
		I, n=56/51	КГ, n=30	II, n=55/45
CD4+/CD8+	I триместр	2,17*	1,86	2,20*
	II триместр	1,91°	1,79	2,32
	III триместр	1,87°	1,60	2,19
CD56+ (%)	I триместр	12,1±1,4*	8,6±1,4	12,3±1,7*
	II триместр	11,2±1,4°	8,1±1,2	15,1±174
	III триместр	8,9±1,3°	7,2±0,9	13,9±1,9
CH50 (у.о.)	I триместр	101±4,3	69±6,2	117±5,8
	II триместр	104±3,2	101±4,3	93±6,3
	III триместр	134±5,2°	139±6,8	123±6,7

Примітки. * – достовірність $p<0,05$ щодо КГ; ° – достовірність $p<0,05$ щодо II групи.

Протягом II та III триместрів гестації в групі вагітних, які отримували запропоновану нами прегравідарну підготовку, спостерігалося вірогідне зменшення ($p<0,05$) імунорегуляторного коефіцієнта з 2,17 до 1,87 у результаті адекватної корекції похідних імунологічних розладів порівняно з вагітними II групи – 2,20-2,19 (рис. 6.6). Звертало на себе увагу достовірне зниження ($p<0,05$) рівня лімфоцитів із властивостями природних кілерів (CD56+) протягом гестаційного періоду у вагітних I групи (11,2±1,4% і 8,9±1,3%) проти даних у вагітних II групи (15,1±1,7% і 13,9±1,7).

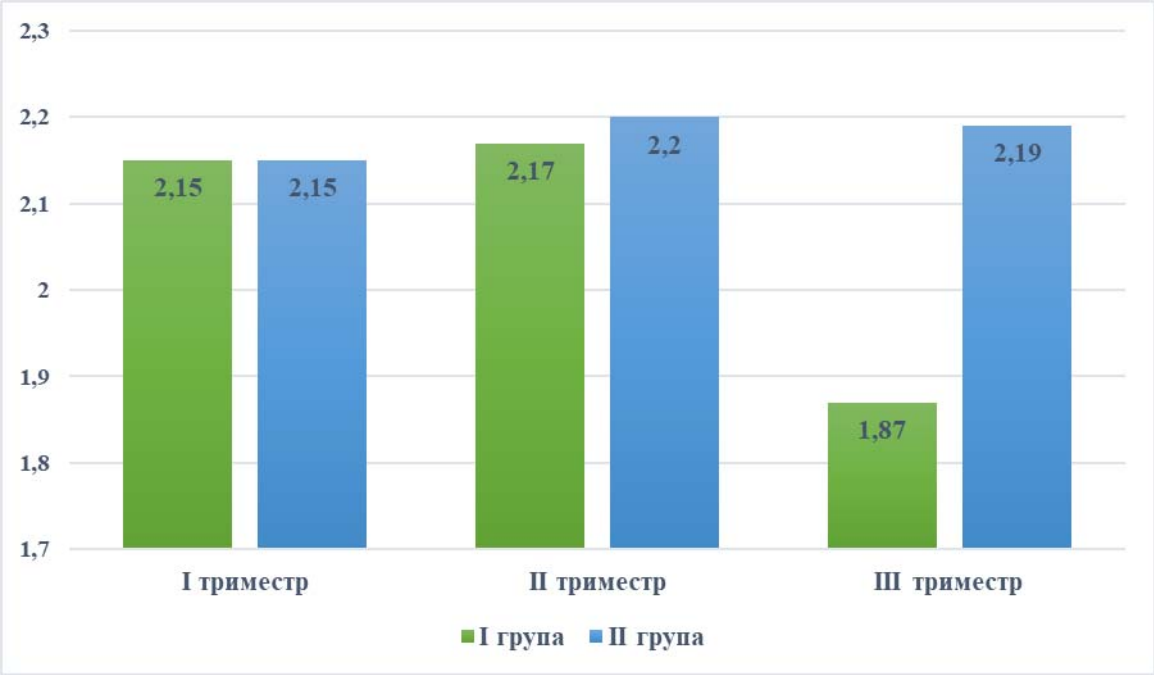


Рис. 6.6 Імунорегуляторний коефіцієнт у динаміці гестації

Рівень СН50 у І групі вагітних повільно зростав зі збільшенням гестаційного терміну (104±3,2 і 134±5,2 у.о. відповідно). Серед вагітних, які отримували загальновживану медикаментозну терапію, наприкінці ІІ триместру відбувалося достовірне зниження рівня СН50 з 117±5,8 до 93±6,3 у.о. У ІІІ триместрі вагітності рівень СН50 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.

Динаміку змін показників гемокоагуляційної системи в досліджуваних групах протягом гестаційного періоду наведено в таблиці 6.17. Оцінюючи показники похідного стану гемокоагуляційної системи у вагітних із ІПСШ в анамнезі, слід відмітити: скорочення АЧТЧ спостерігалося в більшості вагітних І та ІІ групи та становило відповідно 28,9±2,1 і 29,6±2,2 с, що

вказувало на підвищення коагуляційного потенціалу плазми та схильність до гіперкоагуляції.

Достовірних розбіжностей у тривалості АЧТЧ між вагітними I та II груп не було, а наявна різниця з вагітними контрольної групи носила цілком певний характер ($p<0,05$). Подовження АЧР до 73,1±3,4 та 74,6±3,4 с у вагітних I та II груп показало однакову наявність дисрегуляторних змін у загальному стані плазменного гемостазу на тлі помірного скорочення АЧТЧ. Індекс тромбодинамічного потенціалу (ІТП) в обох досліджуваних групах на початку гестації демонстрував наявність у вагітних I та II груп хронометричної та структурної гіперкоагуляції і відображав існування хронічного тромбофілічного стану: ІТП в I групі становив 28,3±1,5 у.о., у II групі – 26,4±1,6 у.о., що майже в 2,2 раза перевищувало його значення в контрольній групі (12,6±1,8 у.о.).

Таблиця 6.17

Динаміка змін показників гемокоагуляційної системи в динаміці гестації

Показник/термін		Група жінок		
		I, n=56/51	КГ, n=30	II, n=55/45
АЧТЧ (с)	I триместр	28,9±2,1*	36,4±2,4	29,6±2,2*
	II триместр	31,3±1,6°	38,6±2,6	27,6±3,0
	III триместр	34,3±2,9°	35,4±2,8	30,2±1,7
АЧР (с)	I триместр	73,1±3,4	64,2±4,3	74,6±3,4
	II триместр	63,1±2,8	61,4±3,8	54,2±2,7
	III триместр	59,3±2,8	56,8±4,8	50,2±3,4
ПДФФ ($x10^{-3}$ г/л)	I триместр	6,6±0,12	1,8±0,02	6,8±0,08
	II триместр	5,8±0,27°°	2,4±0,17	9,4±0,17
	III триместр	5,1±0,22°°	4,7±0,31	11,6±0,27

Продовження табл. 6.17

Показник/термін		Група жінок		
		I, n=56/51	КГ, n=30	II, n=55/45
ІТП (у.о.)	I триместр	28,3±1,5	12,6±1,8	26,4±1,6
	II триместр	18,7±1,4	17,6±2,2	35,2±1,8
	III триместр	21,1±2,4°	22,4±1,6	33,4±1,7
PgI_2/ TxA_2	I триместр	0,34±0,02	1,18±0,08	0,36±0,02
	II триместр	0,98±0,3	1,13±0,07	0,31±0,03
	III триместр	1,16±0,04	1,10±0,06	0,30±0,01

Примітки: * – достовірність $p<0,05$ щодо КГ; ° – достовірність $p<0,05$ щодо II групи; °° – достовірність $p<0,01$ щодо II групи.

Поява в крові більшості вагітних із ІПСШ в анамнезі ПДФФ свідчила про активацію механізмів фібринолізу. Концентрація ПДФФ у вагітних I групи становила $6,6±0,12×10^{-2}$ г/л, а у вагітних II групи – $6,8±0,08×10^{-2}$ г/л та вірогідно не відрізнялася ($p>0,05$), але майже в 3,6 рази перевищувала показники фізіологічної норми, що було ознакою субклінічного перебігу хронічної форми ДВЗ-синдрому. Отже, похідний стан гемокоагуляційної системи в I та II групах на початку вагітності не мав достовірних відмінностей (див. табл 6.17).

У динаміці гестації на тлі застосованої у вагітних I групи комплексної прегравідарної підготовки та коригуючої терапії показники гемокоагуляційної системи мали явні розбіжності порівняно з даними II групи, в якій вагітні отримували загальновживані методи лікування. Так, АЧТЧ у період остаточного формування плацентарного бар’єру у вагітних I групи повільно подовжувався (31,3±1,6 с. – у II триместрі, 34,3±2,9 с – у III триместрі) зі збільшенням гестаційного терміну і вірогідно відрізнявся від показників

у II групі (27,6±3,0 с 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. Повільне скорочення АЧР протягом II та III триместрів гестації у вагітних I групи (63,1±2,8 та 59,3±2,8 с відповідно) також свідчило про компенсацію змін у плазменній ланці гемостазу при проведенні відповідної корекції похідних гемокоагуляційних розладів, вже з ранніх термінів гестації. Нормалізацію структурної та хронометричної коагуляції у вагітних I групи підтверджували дані тромбоеластограми. ІТП серед жінок I групи в II триместрі становив 18,7±1,4 у.о., у III триместрі – 21,1±2,4 у.о. проти відповідно 35,2±1,8 та 33,4±1,7 у.о. у II досліджуваній групі, тобто був більш ніж в 1,5 раза нижчим ($p<0,05$). У проведенні коригувальної терапії дизадаптаційних порушень у ФПК вагітних I групи з ранніх термінів гестації вже з початку II триместру відбувалося поступове зменшення рівня ПДФФ ($5,8\pm0,27\times10^{-2}$ г/л, $5,1\pm0,22\times10^{-2}$ г/л), на відміну від рівня ПДФФ у II групі, де спостерігалося поступове збільшення цього показника ($9,4\pm0,17\times10^{-2}$ г/л, $11,6\pm0,27\times10^{-2}$ г/л). Це 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 ($p<0,01$).

Під час прогресування вагітності у вагітних I групи, які отримували розроблену нами прегравідарну підготовку та коригувальну терапію, рівень стабільного метаболіту тромбоксану (TxB_2) у II триместрі зменшувався майже в 2 рази і виявлявся нижчим ($p<0,05$), ніж у II досліджуваній групі. Рівень стабільного метаболіту простацикліну (6-кето-$ПГF_{1\alpha}$) підвищувався, і в III триместрі це підвищення набувало вірогідності ($p<0,05$). Це, своєю чергою, призводило до зростання в I групі балансу PgI_2/TxA_2 від 0,34±0,02

до 1,16±0,03, що відповідало фізіологічним потребам системної й органної гемодинаміки під час вагітності та забезпечувало повноцінну плацентарну перфузію, що показано при допплерометричному дослідженні у вагітних I групи.

Висновки.

1. Показано зниження рівнів лімфоцитів із властивостями природних кілерів (CD56+) протягом гестаційного періоду у вагітних I групи проти II групи; рівень загальної гемолітичної активності класичного шляху активації комплементу (CH50) у I групі вагітних повільно зростав зі збільшенням гестаційного терміну; наприкінці II триместру відбувалося зниження рівня CH50; у III триместрі вагітності рівень CH50 у II групі становив 123±6,7 у.о., але в I групі цей показник залишався вищим. Протягом II та III триместрів гестації в I групі вагітних спостерігалося зменшення імунорегуляторного коефіцієнта внаслідок адекватної корекції похідних імунологічних розладів порівняно з вагітними II групи. У період остаточного формування плацентарного бар'єру у вагітних I групи повільно подовжувався активований частковий тромбопластиновий час зі збільшенням гестаційного терміну і відрізнявся від показників у II групі; відбувалося повільне скорочення активованого часу рекальцифікації протягом II та III триместрів гестації у вагітних I групи; поступове зменшення рівня продуктів деградації фібрину та фібриногену, на відміну від аналогічного показника в II групі, у якій відмічалося поступове його збільшення. Рівень стабільного метаболіту тромбоксану (TxB_2) у II триместрі зменшувався в 2 рази та був нижчим, ніж у II групі; рівень стабільного метаболіту простацикліну (6-кето-$ПГF_{1\alpha}$) підвищувався і в III триместрі. Це призводило до зростання в I групі балансу PgI_2/TxA_2, що відповідало фізіологічним потребам системної й органної гемодинаміки під час вагітності.

2. У вагітних, які мають ІПСШ в анамнезі, спостерігається імунна дизадаптація, що прогресивно збільшується в динаміці гестації і проявляється надмірною активацією природних кілерів (CD56+), збільшенням імуно-

регуляторного коефіцієнта (CD4+/CD8+), підвищенням відсоткового вмісту В-лімфоцитів (CD19+), дизімуноглобулінемією, яка супроводжується високими показниками загальної гемолітичної активності класичного шляху активації комплементу (CH50).

3. Наявність дизрегуляторних змін у гемокоагуляційній системі, зокрема, в її ендотеліально-тромбоцитарній ланці та збільшення загального коагуляційного потенціалу крові характеризується підвищенням ІТП, відносним подовженням АЧР на тлі помірного скорочення АЧТЧ, зростанням концентрації ПДФФ, тромбоксану та продуктів його метаболізму, порушенням балансу між простацикліном і тромбоксаном, що в цілому є ознакою субклінічного перебігу ДВЗ-синдрому, який призводить до раннього розвитку перфузійних розладів у системі мати-плацента-плід.

Розроблення та впровадження ефективної прегравідарної підготовки перед циклами ДРТ у жінок із ІПСШ в анамнезі, а також медикаментозна корекція протягом вагітності сприяють підвищенню адаптаційного компенсаторно-пристосувального потенціалу в імунному та гемокоагуляційному гомеостазі матері та в перинатальній охороні плода.

6.5 Динаміка показників функціонування системи мати-плацента-плід

ІПСШ є однією з причин розвитку плацентарної дисфункції, затримки розвитку плода, внутрішньоутробне інфікування плода. Частота внутрішньоутробного інфікування плода зустрічається у межах 6-53,6%, серед недоношених дітей – до 70%. У структурі перинатальної смертності питома вага інфекції становить 2-65%. Глибокі гормональні зрушення 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 [6, 11, 24, 36, 41-44, 71, 95-97, 105, 141, 144, 147, 159, 160].

Ми проаналізувати динаміку функціональних та лабораторних показників функціонування системи мати-плацента-плід у вагітних із ІПСШ в анамнезі, після проведеної прегравідарної підготовки перед циклами ДРТ.

Серед ехографічних ознак, виявлених під час динамічного ультразвукового спостереження (рис. 6.7) в досліджуваних групах спостерігались певні відмінності між вагітними, що отримували запропоновану прегравідарну підготовку та коригуючу терапію (І група), та вагітними, лікування яких здійснювалось загальними методами (ІІ група).

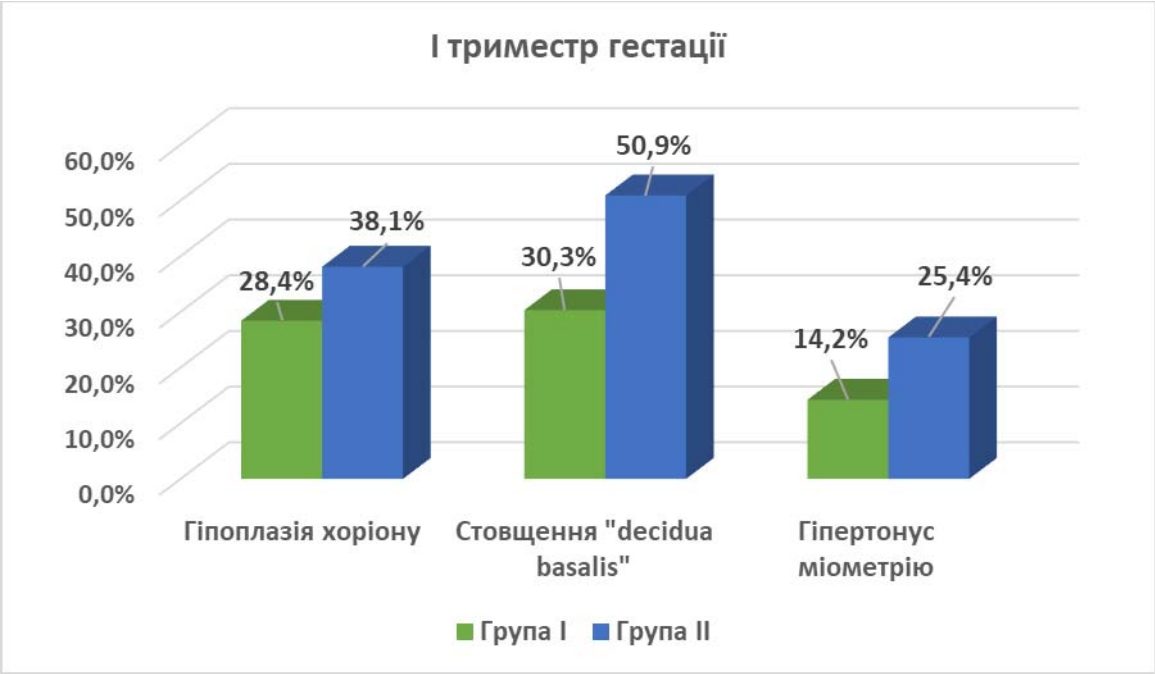


Рис. 6.7 Ультразвукові особливості ФПК в І триместрі (%)

Так, вже в І триместрі гестації достовірно менше ($p<0,05$) 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. Підвищений тонус міометрію (особливо в місці розташування хоріону), також, в достовірно меншому відсотку спостережень виявлявся серед жінок І групи 8 (14,2%), ніж серед жінок ІІ досліджуваної групи 14 (25,4%). При цьому, в першому випадку з достовірністю $p<0,05$, а в другому – $p<0,01$, виявлені розбіжності між групами І та ІІ були цілком певними. Менша

частота гіпоплазії хоріону та стовщення «decidua basalis», веріфікована під час ультразвукого обстеження у вагітних І групи, могла свідчити про фізіологічні тенденції в місці майбутньої плацентації, внаслідок збереження загального гомеостазу материнського організму.

Протягом ІІ триместру (рис. 6.8) вагітності ми спостерігали помірне потовщення плаценти (31,2-34,2 мм), водночас з підсиленням дифузної гіперехогенності у 17 (33,3%) вагітних з І групи та у 21 (46,6%) вагітної з ІІ групи. На нашу думку, це свідчить про активацію гіперпластичних процесів хоріальних ворсин та компенсаторно-адаптаційних реакцій в плаценті. Гіпертрофія плаценти в 7 (13,7%) випадках в І групі та в 8 (17,7%) випадках в ІІ групі супроводжувалась ознаками багатоводдя, але треба відмітити, що серед жінок І групи, наприкінці ІІ триместру вагітності, розміри «кишені» в більшому відсотку випадків складали 67-77 мм, в той час як в ІІ групі жінок, переважно – 79-89 мм. Привертає до себе увагу вірогідне ($p<0,05$) зменшення випадків гіпоплазії плаценти серед жінок І групи 8 (15,6%), порівняно з ІІ досліджуваною групою 11(24,4%). Зменшення цього показника в І групі, може вказувати на підвищення компенсаторної спроможності пристосувально-захисних механізмів в плаценті. Це, в свою чергу, свідчило про ефективність застосованої нами комплексної прегравідарної підготовки та медикаментозної корекції в І групі жінок. Помірне маловоддя помічено в 3 (5,9%) спостереженнях в І групі, що було майже в 2,5 рази нижче аналогічних даних 6 (13,3%) в групі вагітних із загальною методикою ведення ($p<0,05$). Ознаки часткової плацентарної деструкції, у вигляді підвищення ехогенності строми, поруч з окремими ехонегативними ділянками в центральній частині котиледонів, оточених гіперехогенними зонами «незрілості» плацентарної тканини, були наявні у 4 (7,8%) вагітних І групи, проти 8 (17,7%) – в групі порівняння, $p<0,05$. Підвищення тонусу міометрію протягом ІІ триместру виявлялось у 7 (13,7%) вагітних І групи, проти 15 (33,3%) випадків в ІІ групі, у яких ультразвукові ознаки гіпертонусу частіше локалізувались в місці розташування плацентарної площадки та супроводжувались клінічними ознаками загрози переривання вагітності ($p<0,05$).

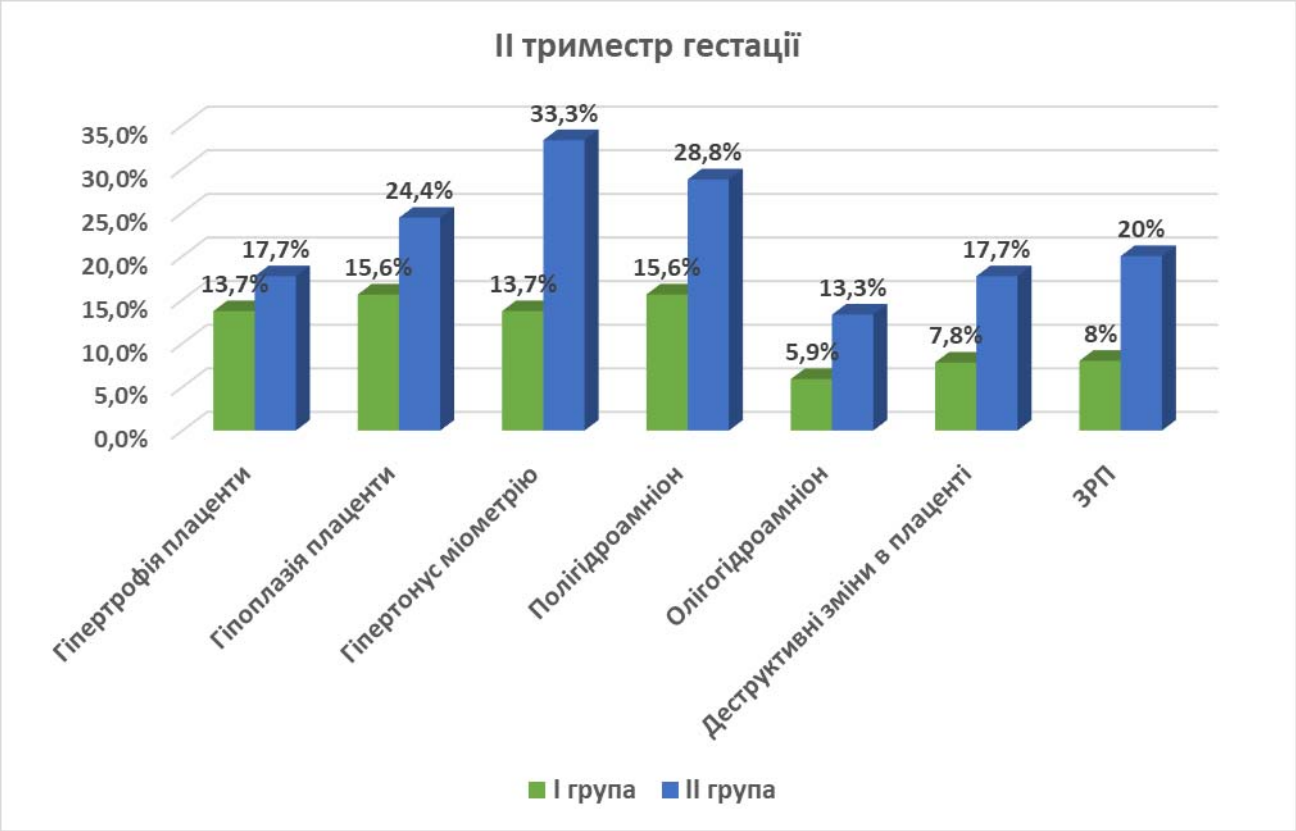


Рис 6.8. Ультразвукові особливості ФПК в II триместрі (%)

Що стосується антропометричних показників плода відносно прийнятих нормативів для даного сроку гестації при динамічному УЗ спостереженні і порівнянні з результатами отриманими в II групі, виявлено в 24-27 тижнів вагітності в 4 (7,8%) та 9 (20,0%) випадків в I та II групах відповідно. Пондераловий індекс (ір) складав в 1,9, а відношення передньо-заднього діаметру живота до поперечного приближалось до 1 і складало 0,9 в I групі, на відміну від даних II групи, де ці показники складали 1,8±0,02 та менше 0,8 відповідно.

Тобто, в обох досліджуваних групах діагностована рання ЗРП на тлі розвитку первинної ПН, але в I групі проявляється достовірна тенденція до зменшення цієї патології майже в 2,2 рази.

Отже, вже починаючи з II триместру вагітності, були наявні веріфіковані розбіжності стану ФПК серед жінок КГ, I та II груп. У вагітних I групи, з розробленою нами прегравідарної підготовки та корекції дизадап-

таційних порушень в ФПК, ми спостерігали компенсаторну гіперплазію плаценти, стабілізацію внутрішньоутробного розвитку плода, при загальній активації регуляторних процесів, спрямованих на підтримку компенсаторно-пристосувальних механізмів в ФПК та повноцінне забезпечення метаболічних потреб плода.

Найбільше виражені зміни, виявлені під час ультразвукового спостереження в III триместрі вагітності (рис. 6.9). Так, слід відмітити достовірне зменшення випадків гіпоплазії (в 3 рази) та деструктивних змін (в 3 рази) плаценти серед жінок I групи відносно вагітних II групи ($p<0,05$). При цьому, в 7 (13,7%) випадків в I групі вагітних мало місце маловоддя, а в 11 (21,6%) випадках ультразвукові ознаки ЗРП. Аналогічні показники в II групі становили 15 (33,3%) випадків та 17 (37,8%) випадків відповідно. Пондераловий індекс (ір), у випадках наявної пізньої ЗРП, в I групі залишався в межах 1,9-2,0, а в II групі дорівнював 1,6-1,8. Наявні відмінності між групами були достовірними ($p<0,05$).

Рис. 6.9. Ультразвукові особливості ФПК в III триместрі (%)

При визначенні ступеня зрілості плаценти, вагітні І групи вірогідно рідше демонстрували невідповідність плацентарної ехоструктури гестаційному терміну, так ІІІ ступінь зрілості плаценти (передчасне старіння) помічено в 4 (7,8%) випадках в І групі проти 12 (26,6%) випадків в ІІ групі). У 40 (78,4%) вагітних із І групи не виявлено порушення ехографічної зрілості плаценти, як наслідку неблагоприємного впливу факторів, які порушують процеси утворення, розвитку та функціонування плацентарної тканини.

Дослідження в системі мати-плацента-плід, проведені за допомогою ультразвукової доплерометрії, в досліджуваних групах у термінах вагітності 33-34 та 37-38 тижнів (таблиця 6.18).

Таблиця 6.18

Показники кровообігу системи мати-плацента-плід

Показник			Групи жінок	
			І n=51	ІІ n=45
Маткова артерія	ПІ	33-34 тижні	1,336+0,092*	1,618+0,081
		37-38 тижнів	1,279+0,036*	1,751+0,107
	ІР	33-34 тижні	0,631+0,039*	0,724+0,037
		37-38 тижнів	0,614+0,026*	0,748+0,052
Артерія пуповини	ПІ	33-34 тижні	0,985+0,032*	1,131+0,068
		37-38 тижнів	0,879+0,025*	0,989+0,073
	ІР	33-34 тижні	0,624+0,028*	0,682+0,036
		37-38 тижнів	0,583+0,034*	0,664+0,033
Аорта плода	ПІ	33-34 тижні	1,706+0,086*	1,742+0,063
		37-38 тижнів	1,681+0,088*	1,818+0,086
	ІР	33-34 тижні	0,721+0,074*	0,789+0,026
		37-38 тижнів	0,739+0,041*	0,861+0,062

Продовження табл. 6.18

Показник			Групи жінок	
			I n=51	II n=45
Середньомозкова артерія	ПІ	33-34 тижні	1,358±0,032	1,348±0,034
		37-38 тижнів	1,324±0,044	1,316±0,026
	ІР	33-34 тижні	0,739±0,068	0,718±0,026
		37-38 тижнів	0,711±0,041	0,708±0,038

Примітка. Достовірність р відносно ІІ групи *<0,05.

В термінах гестації 37-38 тижнів в І групі вагітних ПІ в матковій артерії був на 36,9%, а ІР – на 21,8% меншим, ніж серед жінок ІІ досліджуваної групи. В артерії пуповини та аорті плода ці показники становили 8,2 і16,5% та 12,5% і 13,8%. Наявні розбіжності при допплерометрії в І та ІІ групах у всіх випадках були достовірні (р<0,05). Суттєвих розбіжностей стосовно показників кровоплину в СМА плода між групами не було.

Всім досліджуваним жінкам в динаміці ІІІ триместру (33-34 тижні, 37-38 тижнів) вагітності проводили непряму КТГ. Перевагу ми віддали інтегративному показнику страждання плода (ПСП), як найбільш інформативному маркеру його внутрішньоутробного стану (рис. 6.10). Як свідчать представлені дані, якщо в І групі вагітних ПСП знаходився в межах 0,98 – 1,02 та майже не перевищував контрольних нормативів (р>0,05), то в ІІ досліджуваній групі, вже на початку ІІІ триместру, він був в 1,7 рази більшим, що свідчило про наявність суб-компенсованого дистресу плода. В 37-38 тижнів вагітності ПСП в І групі дорівнював 1,02 і був в 2,5 рази меншим, ніж серед жінок І групи (2,58; р<0,05). Отже, обстеження вагітних за допомогою метода непрямої кардіотокографіїї виявило адекватну адаптаційну спроможність серцево-судинної системи плода в групі жінок, яким була застосована комплексна прегравідарна підготовка.

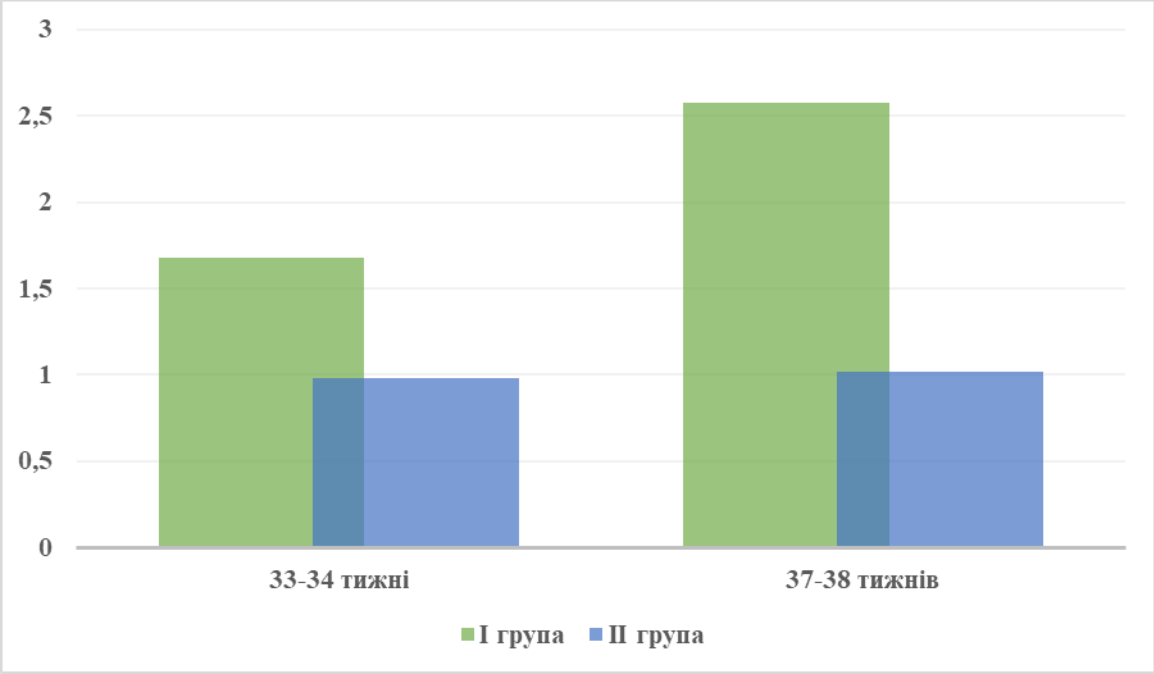


Рис. 6.10. ПСП в динаміці ІІІ триместру гестації

Вагомою діагностичною інформацією, для уявлення метаболічної діяльності та функціональної активності фетоплацентарного комплексу, слід вважати основні ендокринологічні показники, які ми, також, досліджували в динаміці гестаціії, для встановлення ефективності застосованої корекції дисадаптаційних порушень в ФПК.

Згідно отриманих результатів (таблиця 6.19), на початку гестаційного періоду (І триместр) у вагітних І групи, виявлено помірну гормональну дисфункцію, у вигляді вірогідного зниження рівней ПЛ, Е3 ($p<0,05$), Пг та ХГЛ ($p<0,01$), водночас зі збільшенням рівня Кр ($p<0,05$), відносно вагітних КГ. При цьому, жінки з І групи демонстрували дещо вищі показники вмісту ПЛ (4,18±1,3 нмоль/л), Пг (76,45±6,3 нмоль/л), ХГ (108,4±6,3 мМЕ/мл) та Е3 (2,14±1,2 нмоль/л), порівняно з аналогічними показниками в ІІ групі. Рівень Кр, напроти, був дещо нижчим у вагітних І групи (456,4±12,3 нмоль/л), ніж у вагітних ІІ групи (540,18±14,3 нмоль/л). Проте, виявлені розбіжності в функціональному стані гормональної регуляції плаценти між групами ІІ та І не носили достовірний характер ($p>0,05$).

Таблиця 6.19

Динаміка гормональної функції ФПК протягом вагітності

Показник/термін		Групи жінок		
		I група, n=56/51	КГ, n=30	II група, =55/45
ПЛ (нмоль/л)	5-8 тижнів	4,18±1,3*	4,56±1,2	3,22±1,7*
	15-19 тижнів	77,9±13,6	98,6±14,3	65,29±11,7
	24-27 тижнів	133,4±11,4	176,5±12,6	108,4±9,3
	33-36 тижнів	190,7±14,8°	264,9±24,3	138,18±11,4
Пг (нмоль/л)	5-8 тижнів	76,45±6,3**	98,64±7,8	64,72±5,7**
	15-19 тижнів	178,8±11,6	173,6±12,3	108,7±11,6
	24-27 тижнів	301,5±18,7	321,6±23,5	260,4±15,4*
	33-36 тижнів	596,4±56,4°	618,9±71,7	501,6±51,6
ХГ (мМЕ/мл)	5-8 тижнів	108,4±6,3**	142,9±7,3	102,2±6,8**
	15-19 тижнів	51,4±4,8	53,8±5,3	37,3±5,1
	24-27 тижнів	19,9±2,7	21,7±3,1	15,3±2,9
	33-36 тижнів	-	-	-
Кр (нмоль/л)	5-8 тижнів	456,4±12,3	396,9±11,6	540,18±14,3
	15-19 тижнів	561,1±16,3°	504,6±17,1	724,6±15,7
	24-27 тижнів	539,4±26,4	518,7±43,6	565,3±21,6*
	33-36 тижнів	655,5±31,3°	712,4±36,3	546,8±24,3
Е3 (нмоль/л)	5-8 тижнів	2,14±1,2*	2,55±1,4	1,82±0,9*
	15-19 тижнів	21,9±2,3	27,8±2,8	18,8±3,2
	24-27 тижнів	69,8±4,6	72,7±4,9	67,8±4,1
	33-36 тижнів	98,5±6,9°	102,6±7,3	77,6±5,4

Примітка. Достовірність р відносно КГ: *<0,05; **<0,01; достовірність р відносно II групи: °<0,05.

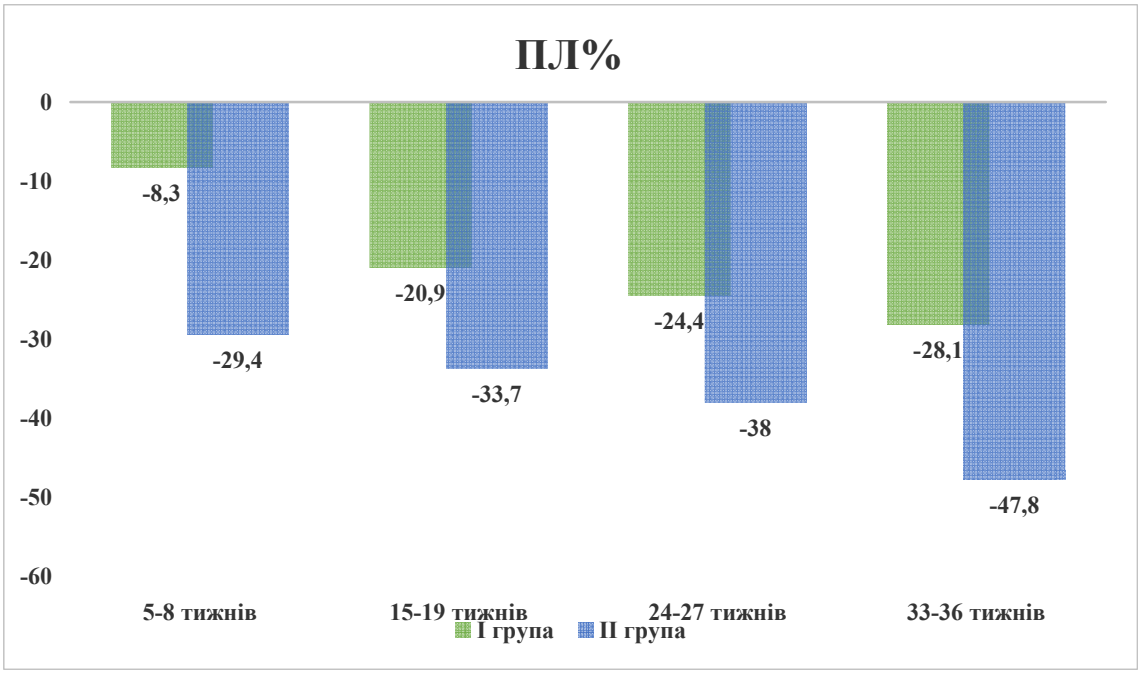
Протягом ІІ триместру вагітності визначення гормонального статусу системи мати-плацента-плід демонструвало в І групі жінок відносну стабілізацію та помірне напруження гормоносинтетичної функції плаценти. У вагітних, що отримували розроблену нами комплексну прегравідарну підготовку, на початку ІІ триместру гестації спостерігалось незначне підвищення синтезу ПЛ та Е3 відносно ІІ групи жінок (p>0,05). Вміст Пг та ХГ, також, був вище у жінок І групи, порівняно з вагітними з ІІ групи (p>0,05). Рівень Кр становив 561,1-16,3 нмоль/л та певним чином відрізнявся (p<0,05) від аналогічного показника серед жінок IV групи (724,6-15,7 нмоль/л).

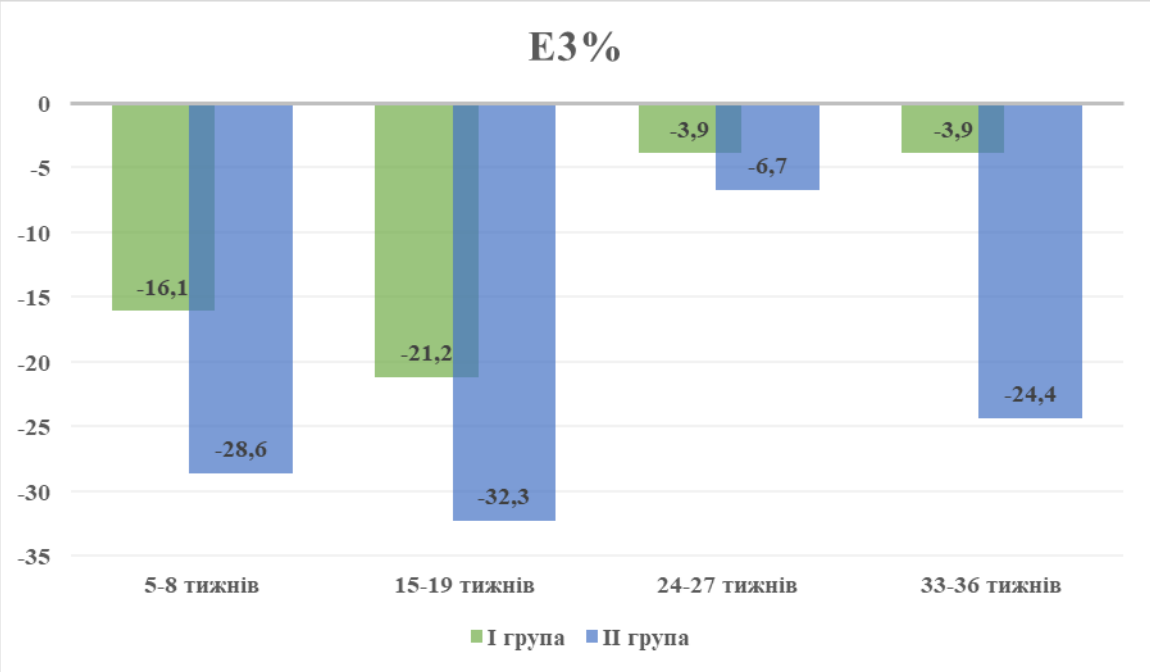
Наприкінці ІІ триместру, майже не було розбіжностей відносно концентрації ПЛ, ХГ та Е3 між жінками І групи та КГ. Кількість Пг залишалась помірно меншою (p<0,05), а Кр – більшою (p<0,05) серед вагітних ІІ групи, порівняно з КГ. Тобто, у жінок ІІ групи поглиблювалась гормональна дисфункція протягом другого триместру, рівні всіх гормонів у них були нижчими, ніж в КГ (p<0,05), та вірогідно відрізнялись від показників І основної групи. Серед жінок, які отримували запропоновану нами комплексну корекцію, протягом першого триместру спостерігалась відносна стабілізація синтезу ключових регуляторних гормонів ФПК.

Визначення гормональної активності ФПК протягом ІІІ триместру вагітності продемонструвало відсутність розбіжностей (p>0,05) між функціональною спроможністю гормональної регуляції плаценти в І групи та КГ. В ІІ групі жінок, гормональна спроможність ФПК демонструвала поглиблення змін, характерних для виснаження гормоносинтетичної та метаболічної функції плаценти. Так, вміст Пг в ІІ групі складав 501,6±51,6 нмоль/л проти 596,4±56,4 нмоль/л в І групі (p<0,05); рівень Кр та Е3 – 546,8±24,3 та 77,6±5,4 нмоль/л проти 655,5±31,3 та 98,5±6,9 нмоль/л (p<0,05). Наявні розбіжності між групами ІІ та І у всіх випадках були достовірними (p<0,05).

Для визначення типу гормональної регуляції плаценти в досліджуваних групах, ми використовували відсоткове відхилення рівней ПЛ, Е3 та Кр в ІІ та І групах по відношенню до КГ в динаміці гестації. Згідно отриманих

даних (рис. 6.11), жінки I групи, які під час вагітності отримували запропоновану нами комплексну медикаментозну корекцію, демонстрували стан нестійкої напруги гормональної регуляції плаценти до кінця вагітності, а в II групі вагітних, в більшості випадків, ми спостерігали наприкінці гестації виснаження секреції плацентарних та плодових гормонів. Тобто, запропонована нами прегравідарна підготовка, яка була застосована у вагітних і групи, призводить до стабілізації гормональної функції ФПК.





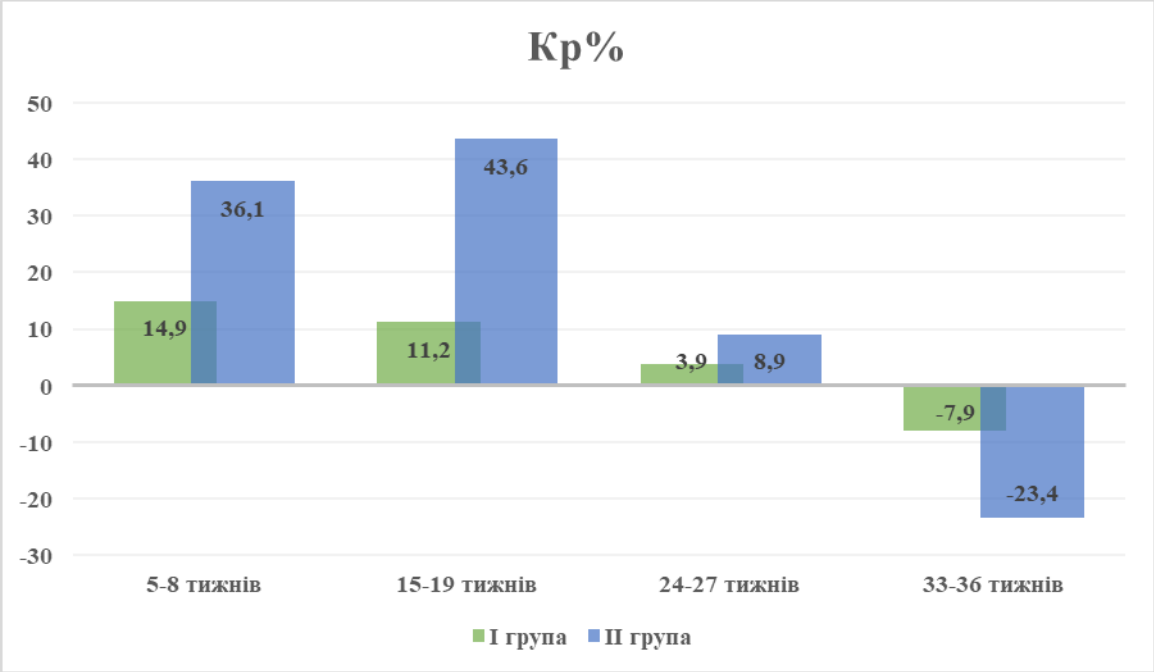


Рис. 6.11. Відсоткове відхилення рівня гормонів ФПК по відношенню до контрольної групи (%)

В I триместрі гестації вірогідно рідше (p<0,05) у вагітних I групи діагностували гіпоплазію хоріону (23,0%)та стовщення «decidua basalis» (32,0%) проти 39,0 і 51,0% відповідно в II групі. Підвищений тонус міометрію (особливо в місці розтошування хоріону) серед жінок I групи 16,0%, проти 26,0% в II (p<0,05). Протягом II триместру – помірне потовщення плаценти, з підсиленням дифузної гіперехогенності у 35,0% вагітних I та – 48,0% II груп; гіпертрофія плаценти в 14,0% (I група) та 18,0% (II група) випадків супровод-жувалась ознаками багатоводдя. Привертає до себе увагу вірогідне (p<0,05) зменшення випадків гіпоплазії плаценти серед жінок I групи (17,0%), проти 26,0% в II групі. В III триместрі гестаціїї значне зменьшення випадків гіпоплазії та деструктивних змін (в 3 рази) плаценти серед жінок I групи проти вагітних II групи (p<0,05). В 14,0% випадків в I групі вагітних мало місце маловоддя, а в 15,0% ультразвукові ознаки пізньої ЗРП проти 34,0% та 39,0% випадків відповідно в II групі. Пондераловий індекс (ір), у випадках наявної пізньої ЗРП, в I групі залишався в межах 1,9-2,0, а в II групі дорівнював 1,6-1,8. В динаміці III триместру (33-34 тижні, 37-38 тижнів) вагітності при

проведені непрямої КТГ показник страждання плода (ПСП) в І групі вагітних знаходився в межах 0,98 – 1,02 та майже не перевищував контрольних нормативів (p>0,05), то в ІІ досліджуваній групі, вже на початку ІІІ триместру, він був в 1,7 рази більшим, що свідчило про наявність субкомпенсованого дистресу плода. В 37-38 тижнів вагітності ПСП в І групі дорівнював 1,02 і був в 2,5 рази меншим, ніж серед жінок І групи (2,58; p<0,05).

Гормональна активность ФПК протягом ІІІ триместру вагітності продемонструвало в ІІ групі вагітних поглиблення змін, характерних для виснаження гормоносинтетичної та метаболічної функції плаценти. Так, вміст Пг в ІІ групі складав 501,6±51,6 проти 596,4±56,4 нмоль/л в І групі (p<0,05); рівень Кр та Е3 – 546,8±24,3 та 77,6±5,4 нмоль/л проти 655,5±31,3 та 98,5±6,9 нмоль/л (p<0,05).

Висновки. Згідно отриманих даних вагітні жінки, які отримували запропоновану нами комплексну прегравідарну підготовку (І група), демонстрували стан нестійкої напруги гормональної регуляції плаценти до кінця вагітності, а в ІІ групі вагітних ми спостерігали виснаження секреції плацентарних та плодових гормонів. Запропонована нами прегравідарна підготовка перед циклами ДРТ у досліджуваних жінок, призводить до стабілізації гормональної та метаболічної функції плаценти.

6.6 Морфологічні та імуногістохімічні особливості плацент

Дані літератури заперечують ствердження про трансплацентарну передачу інфекції плода без ушкодження структур плаценти. Таке спрощене уявлення про зміни фето-плацентарного комплексу при інфекції може бути пояснено неадекватністю використаних методів дослідження, в першу чергу – неповним виявленням збудників або їх антигенів, а також недостатнє використання лабораторних методів, які дозволяють вивчити інфекційний процес параллельно в плаценті, організмі матері, плода та новонародженого [4, 5, 23, 54, 156, 159]. Залежні від багатьох чинників і мінливі взаємовідносини

в системі мати-плацента-плід уявляються нам досить складними та багатофакторними, а фізіологічні механізми їх формування і реалізації доведеться, мабуть, вивчати ще багатьом поколінням дослідників. Плацента виконує практично всі функції, притаманні організму матері: дихальну, поживну, гормональну, захисну та ін. Під впливом неблагоприємних факторів в ній відбуваються два протилежно спрямованих процеси: порушення структури та функції, з одного боку, та розвиток компенсаторно-захисних механізмів – з іншого [2, 7, 101, 124, 156, 181-183]. Фізіологічний перебіг гестації, стан плода під час вагітності та пологів у великій мірі залежить від спроможності плаценти підтримувати на достатньому рівні свої функціональні здібності. Морфологічне та імуногістохімічне дослідження плаценти, в цьому зв'язку, можна використовувати, як маркер впливу хронічного інфекційного фактору на фетоплацентарний комплекс в цілому [141, 144, 148, 150, 182].

Зниження експресії маркера CD34 спостерігали в плацентах при пролонгованій та істинно переношеній вагітності, що свідчило про виражені патоморфологічні порушення в плацентарному комплексі. Одним із важливих параметрів функціональної активності плаценти є васкуляризація ворсинчастого хоріона, яка оцінюється за характером експресії ендотеліального маркера CD34. CD34 – маркер раннього диференціювання клітин-попередників гемопоезу, ендотеліальних клітин. Доведена індукуюча роль ендотеліальних молекул адгезії в процесі цитотрофобластичної інвазії [183]. Підвищення або зменшення експресії цього маркера свідчить про патологічні зміни в мікроциркуляторному руслі ворсинчастого хоріона. CD34 візуалізує ендотеліальне вистелення судин усіх типів: широких артеріол та венул у складі опорних ворсин, другого і третього порядку та проміжних гілок. У проміжних і термінальних гілках в 25-30% ворсин виявляють так звані синцитіокапілярні мембрани. Ворсини характеризуються зближенням, синцитіотрофобласт при цьому стоншений і формує найтонші ділянки плацентарного бар'єру, які забезпечують максимальну дифузійну здатність плаценти наприкінці вагітності [80,145,149,183].

Ми дослідити та оцінити макроскопічні, гістологічні, морфологічні та імуногістохімічні зміни плацент, вивчити особливості експресії маркера ендотеліальних клітин CD34 в судинному руслі вілльозного дерева плаценти у досліджуваних породіль, після проведеної прегравідарної підготовки перед циклами допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

При гістологічному дослідженні плацент від жінок I групи, переважали прояви компенсаторних процесів і відмічалась значно менша вираженість патологічних змін. Морфологічний субстрат компенсаторно-пристосувальних реакцій в нормі і при патології – подібний. При хронічній плацентарній недостатності рівень цих реакцій в плаценті знижується, хоча в периферичних відділах плаценти деякі показники її функціональної активності виявляються іноді навіть більш високими, ніж у нормі. Очевидно, периферична частина плаценти є своєрідною резервною зоною для здійснення компенсаторних реакцій.

Плацентарно-плодовий коефіцієнт (ППК) у жінок I групи був вірогідно вищим, ніж у жінок II групи, і складав 0,17, проти 0,15. Особливості морфологічного вивчення плацент у жінок досліджуваних груп представлені в таблиці 6.20. При гістологічному дослідженні плацент від жінок I групи мала місце, в основному, морфологічна картина, характерна для початкової форми хронічної плацентарної недостатності. В деяких судинах середньогу калібру виявлялись тромби з наступним відкладенням кальцію та ущільненням навколишньої плацентарної тканини, яка характеризувалась нерівномірним дозріванням котиледонів у вигляді варіантів гіповаскуляризованих ворсинок та затримки структурно-функціональної спеціалізації синцитіотрофбласту. Мало місце зменшення розгалуження кровоносних судин. Дистрофічні та некротичні процеси, з заміною хоріального епітелію фібриноїдними масами, виявлялись у невеликій кількості кінцевих ворсин, що, ймовірно, було проявом імунного захисту і відносилось до пристосувальних механізмів. На материнській частині плаценти виявлялись невеликі петрифікати.

Таблиця 6.20

Морфологічна оцінка структурних компонентів плаценти (бали)

Показник	Групи жінок	
	I, n=25	II, n=25
Міжворсинчатий фібриноїд	1,2±0,02**	3,0±0,01
Псевдоінфаркти	2,1±0,01**	4,2±0,02
Афункціональні зони	1,4±0,02**	3,2±0,02
Міжворсинчасті крововиливи	0,8±0,02**	2,6±0,02
Ангіоматоз	1,2±0,01**	2,2±0,01
Синцитіальні бруньки	0,8±0,03**	2,6±0,01
Морфофункціональна активність синцитіотрофобласту	0,4±0,02**	2,8±0,01
Активність периферичного цитотрофобласту	0,6±0,03**	2,6±0,01
Судини опорних ворсин	0,8±0,02**	2,4±0,02
Термінальні спеціалізовані ворсини	1,2±0,02**	3,2±0,02
Кальцифікати	4,2±0,03	1,6±0,03**

Примітка. Достовірність р відносно II групи: *<0,05; **<0,01; ***<0,001.

Компенсаторні зміни морфологічно були представлені субепітеліальним розташуванням капілярів дрібних ворсин; ангіоматозом середніх та дрібних ворсинок; розширенням отворів центрально розташованих капілярів; достовірним збільшенням відсоткового вмісту спеціалізованих термінальних ворсинок; синусоїдальним розширенням отворів капілярів дрібних ворсинок; достовірним зменшенням об’єму строми.

В плацентах від жінок I групи переважали компенсаторно-пристосувальні процеси у вигляді помірного розширення та повнокрів’я судин і

набряку строми окремих ворсин, разом із ознаками їх функціональної гіперплазії, новоутворенням великої кількості термінальних ворсин малого діаметру, деякі з котрих виявлялись недостатньо васкулярізованими. Більшість ворсин малого діаметру були вкриті синцитіотрофобластом, разом з підвищенням кількості синцитіальних вузлів в термінальних хоріальних ворсинах. Строма ворсин містила помірну кількість фібробластичних елементів, вогнища фіброзу та пучки сполученотканинних і колагенових волокон. При збереженні плацентарної архітектоніки, інколи зустрічались відкладання фібриноїду на поверхні трофобласту і в міжворсинчастому просторі, що, на нашу думку, носило адаптаційно-пристосувальний характер і забезпечувало захист елементів плодового походження від материнської імунної агресії. Суттєве зменшення межворсинчастого простору в усіх випадках було відсутнє, що разом з наявністю повноцінної розгалуженої хоріальної структури, зумовлювало достатню площу ефективної поверхні для адекватного метаболічного обміну між матір'ю та плодом. Ознаки дистрофії децидуальних клітин та амніотичного епітелію не носили геніралізованого характеру та супроводжувались збільшенням кількості периферичних трофобластичних елементів в децидуальній оболонці, внаслідок другої хвилі їх міграції в спіральні артерії.

Встановлено, що ендотелій капілярів ворсинчастого хоріона у жінок із II групи був менше залучений в експресію CD34, ніж у I групі. Найбільша площа експресії CD34 у ворсинчастому хоріоні плацент спостерігалася в I групі і склала 9,49±0,47%, у II групі вона була меншою в 1,29 раза 7,34±0,15%, $p<0,01$) Найбільша оптична щільність експресії CD 34 у ворсинчастому хоріоні плацент відмічалася в жінок II групи – 0,22±0,01 ум. од., яка перевищувала аналогічну у пацієнток I групи – 0,20±0,01 ум. од.), тобто в 1,25 раза ($p<0,01$).

У зв'язку із застосуванням великої кількості гормональних препаратів та активацією інфекційних процесів, виникають патологічні зміни процесів імплантації, васкуляризації, а потім і плацентації, що може призвести до

формування плацентарної дисфункції. Одним із важливих параметрів функціональної активності плаценти є васкуляризація ворсинчастого хоріона, яка оцінюється за характером експресії ендотеліального маркера CD34. Отримані в проведеному дослідженні дані свідчать про більш інтенсивне накопичення CD34 у ворсинчастому хоріоні плацент при зменшенні площі експресії, що особливо проявляється при первинному безплідді. Статистично значуще збільшення площі експресії маркера CD34 в I групі при зіставленні з II групою, найімовірніше, свідчить про компенсацію процесів васкуляризації ворсинчастого хоріона і що могло розглядатися як показник збереження ростової і функціональної активності хоріона, а в подальшому – про збільшення функціональної активності плаценти у породіль I групи.

При гістологічному дослідженні плацент від жінок I групи, переважали прояви компенсаторних процесів і відмічалась значно менша вираженість патологічних змін. Плацентарно-плодовий коефіцієнт (ППК) у жінок I групи був вірогідно вищим, ніж у жінок II групи, і складав 0,17, проти 0,15. Найбільша площа експресії CD34 у ворсинчастому хоріоні плацент спостерігалася в I групі і склала (9,49±0,47)%, у II групі вона була меншою в 1,29 раза 7,34±0,15%, $p<0,01$) Найбільша оптична щільність експресії CD 34 у ворсинчастому хоріоні плацент відмічалася в жінок II групи – 0,22±0,01 ум. од., яка перевищувала аналогічну у пацієнток I групи – 0,20±0,01 ум. од. в 1,25 раза ($p<0,01$).

Висновки. Морфологічні зміни в плацентах жінок I групи були максимально наближенні до компенсаторно-пристосувальних при компенсованій формі ПН. Вони характеризувались збільшенням про’єму строми ворсинок, розширенням міжворсинчастого простору, збільшенням кількості котиледонів та приближенням їх до субепітеліальної поверхні ворсинок, збільшенням кількості синцитіальних вузликів та бруньок. Особливостями експресії CD34 у ворсинчастому хоріоні плацент від породілей із I групи – зниження площі експресії CD34 з інтенсивністю, яка не відрізняється від фізіологічної, а в плацентах із когорті жінок II групи зафікиовано одночасне зниження площі і збільшення інтенсивності експресії CD34.

Отримані у даному розділі результати відображено у публікаціях:

1. Тутченко ТМ, Бурка ОА, Самілик ВС, Кротік ОІ. Час зменшити відсоток звичного невиношування вагітності неясного генезу. Репродуктивна ендокринологія. 2020;5(55):21–8.

2. 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

3. 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.

4. 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

5. 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

6. 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

РОЗДІЛ 7
КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРЕКОНЦЕПЦІЙНОЇ ПІДГОТОВКИ ЖІНОК ПЕРЕД ПРОГРАМАМИ ДРТ З ІПСШ В АНАМНЕЗІ

Тривалий перебіг, часті загострення хронічних процесів органів малого таза негативно впливають на репродуктивну функцію жінки, перебіг вагітності, результат пологів і здоров'я новонародженого [1-3, 6-9, 140-146, 156-159]. Запальні захворювання також є однією з причин розвитку плацентарної дисфункції, затримки росту плода, внутрішньоутробне інфікування плода. Частота внутрішньоутробного інфікування плода зустрічається у межах 6-53,6%, серед недоношених дітей – до 70%. У структурі перинатальної смертності питома вага інфекції становить 2-65%. Глибокі гормональні зрушення 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 [6-9, 140-146, 156-159]. Урогенітальні інфекції в жінок призводять до інфекційних ускладнень у вигляді запальних захворювань органів малого таза і до серйозних порушень репродуктивної функції: трубного безпліддя і позаматкової вагітності, а також впливають на внутрішньоутробний розвиток плода, результат пологів і перебіг післяпологового періоду [147,156]. Зростання значущості внутрішньоутробних інфекцій у перинатології пов'язане з розширенням спектра досліджуваних збудників останніми роками і з появою інформативніших методів діагностики. З іншого боку, значне збільшення частоти цієї патології може бути обумовлене зростанням урогенітальних інфекцій у жінок репродуктивного віку. Відповідно до ряду досліджень, інфекційні захворювання виявляють у 50-60% госпіталізованих доношених і в 70% недоношених дітей [6, 9, 23, 24, 35, 76, 89, 160-165, 183]. Багато інфекційно-запальних захворювань під час вагітності мають загальні риси: по-перше, інфікування плода і немовляти може бути викликане як гострою інфекцією матері, так і активацією хронічної інфекції під час вагітності; по-

друге, значна частка захворювань вагітних, що приводять до внутрішньоматкової інфекції, перебігає в латентній чи субклінічній формі; по-третє, активація персистентної інфекції можлива при будь-якому порушенні гомеостазу в організмі вагітної [15, 145, 147-149]. Існують такі шляхи проникнення збудників до плода і немовляти: трансплацентарний шлях (через плацентарний бар'єр до плода), що сходить (через шийку матки й оболонки плодового яйця), що низходить (через маткові труби); трансмуральний (через міометрій та децидуальну оболонку); а також інтранатальний (при проходженні плода через інфіковані пологові шляхи) [183]. За наявності в матері інфекції, що передається статевим шляхом (ІПСШ) під час вагітності від 10 до 84%, інфікування плода і новонародженого може відбутися будь-яким вищезазначеним шляхом. Особливості клініки та перебігу хронічних запальних захворювань чинять негативний вплив на організм жінки. Тривалий перебіг, часті загострення хронічних процесів органів малого таза негативно впливають на репродуктивну функцію жінки, перебіг вагітності, результат пологів і здоров'я новонародженого [146, 156-159, 164, 176, 178].

Адекватна патогенетична прегравідарна підготовка значно знижує ризики для життя й здоров'я конкретної жінки із 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. Ми довели в своєму дослідженні клінічну ефективність преконцепційної підготовки в жінок із інфекціями, що передаються статевих шляхом, (ІПСШ) в анамнезі після проведеної прегравідарної підготовки перед циклами допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

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 50 жінок програма ДРТ завершилися вагітністю, вониі увійшли до І групи; 132 жінкам проведено стандартну прегравідарну підготовку, із них у 50 жінок програма

ДРТ завершилися вагітністю, вони увійшли до ІІ групи. Контрольну групу становили 50 жінок, які не мали в анамнезі ІПСШ та ознак цих захворювань, без значної соматичної патології, також завагітніли за допомогою ДРТ.

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.

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. Алгоритм прегравідарної підготовки та ведення вагітності у жінок І групи представлена в підрозділі 2.2.

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 І групи склала 56 (48,6%) випадків проти 55 (41,6%) випадків у жінок ІІ групи, $p<0,05$. Ускладнення вагітності у обстежених пацієнток І та ІІ груп, яке зустрічалося найбільше була загроза переривання в І триместрі (табл. 7.1).

Таблиця 7.1

Особливості перебігу вагітності у обстежених вагітних (абс.ч., %)

Показники	I група, n=56/51	II група, n=55/45	p
Загроза переривання	6 (10,7%)	19 (34,5%)	<0,001.
Завмерла вагітність	3 (5,3%)	6 (10,9%)	>0,05
ІЦН	6 (10,7%)	9 (16,4%)	>0,05
Самовільний викидень	2 (7,1%)	4 (7,3%)	>0,05
Загроза пізнього аборту	4 (7,8%)	12 (26,7%)	<0,05
Загроза ПП	5 (9,8%)	8 (17,8%)	<0,001
Гестаційна анемія	13 (25,4%)	22 (48,9%)	<0,001
Прееклампсія	4 (7,8%)	6 (13,3%)	<0,001
ЗРП	11 (21,6%)	17 (37,8%)	<0,05
Дистрес плода	4 (7,8%)	9 (20,0%)	<0,05

Однак слід зазначити, що до кінця I триместру тільки у 6 (10,7%) пацієнток групи I, які отримували прегравідарний комплекс та лікування, ми спостерігали явища загрози переривання, що статистично значуще рідше, ніж у жінок групи II –19 (34.5%), p<0,001. Завмерла вагітність у жінок I групи склала – 3 (5,3%) випадків проти 6 (10,9%) випадків у пацієнток II групи. Самовільне переривання в I триместрі вагітності відбулося у пацієнток I групи в 2 (7,1%) випадків проти 4 (7,3%) випадків у жінок II групи. Істміко - цервікальну недостатність (ІЦН) у пацієнток I групи, які отримували розроблений комплекс прегравідарної підготовки та лікування, ми діагностували у 6 (10,7%) вагітних проти 9 (16,4%) вагітних II групи , але ця різниця виявилась не достовірною p>0,05. Таким чином, на початок II триместра вагітності кількість вагітних жінок в досліджуваних групах склала: I група – 51 вагітна, II група – 45 вагітних. Вагітність була перервана у 5 (8,9%) випадках в I групі та відповідно у 10 (18,2%) випадках у II групі вагітних, p<0,05. Загрозу пізнього аборту у жінок I групи виявляли достовірно рідше, ніж у пацієнток

групи II, 4 (7,8%) проти 12 (26,7%) p<0,05. Синдром затримки росту плода (ЗРП) у вагітних I групи спостерігався достовірно рідше, ніж у вагітних II групи – 11 (21,6%) проти 17 (37,8%) , p<0,05. При аналізі ризику розвитку загрози аборту у пацієнток I та II групи даний показник склав 22,6% (95% ВІ 10,7-34,5). Відносний ризик (RR) виникнення загрози аборту у вагітних I групи склав 0,35 (95% ВІ 0,22-0,55) в порівнянні з групою контролю, p<0,001. Отриманий результат показує, що частота розвитку даного ускладнення у вагітних I групи втричі нижча, ніж частота даної події у пацієнток I групи, підтверджує статистично значущий вплив прегравідарного комплексу лікувально-профілактичних заходів на частоту загрози переривання вагітності в I триместрі. Ризик невиношування вагітності до 12 тижнів (завмерла вагітність, самовільний викидень) у пацієнток I та II груп склав 15,3% (95% ВІ 12,4-18,2), RR=0,5 (95% ВІ 0,27-0,55), p=0,038, що підтверджує вплив комплексу лікувально-профілактичних заходів на зниження частоти невиношування в I триместрі.

При аналізі ризику розвитку загрози передчасних пологів у вагітних I та II групи ризик розвитку даного ускладнення склав 13,8% (95% ВІ 9,8-17,8). RR=0,7 (95% ВІ 0,05-0,24), p<0,001, що підтверджує вплив комплексу лікувально-профілактичних заходів на зниження ризику виникнення даного ускладнення. Ризик розвитку прееклампсії у вагітних I та II групи склав 9,35% (95% ВІ 7,8-10,9). RR=0,7 (95% ВІ 0,21-0,65), p<0,001, що підтверджує вплив прегравідарного комплексу лікувально-профілактичних заходів на зниження частоти прееклампсії у вагітних I групи.

Таким чином, встановлено, що пацієнтки, які отримували розроблений комплекс заходів, мали достовірно менше ускладнений перебіг вагітності.

При оцінці результатів УЗД в першій групі, вагітні яких отримували прегравідарний комплекс лікувально-профілактичних заходів, ехографічні зміни структури плаценти, патологію в продукції навколоплідних вод виявляли статистично значуще рідше, ніж вдругій групі вагітних, p<0,05 (рис. 7.1).

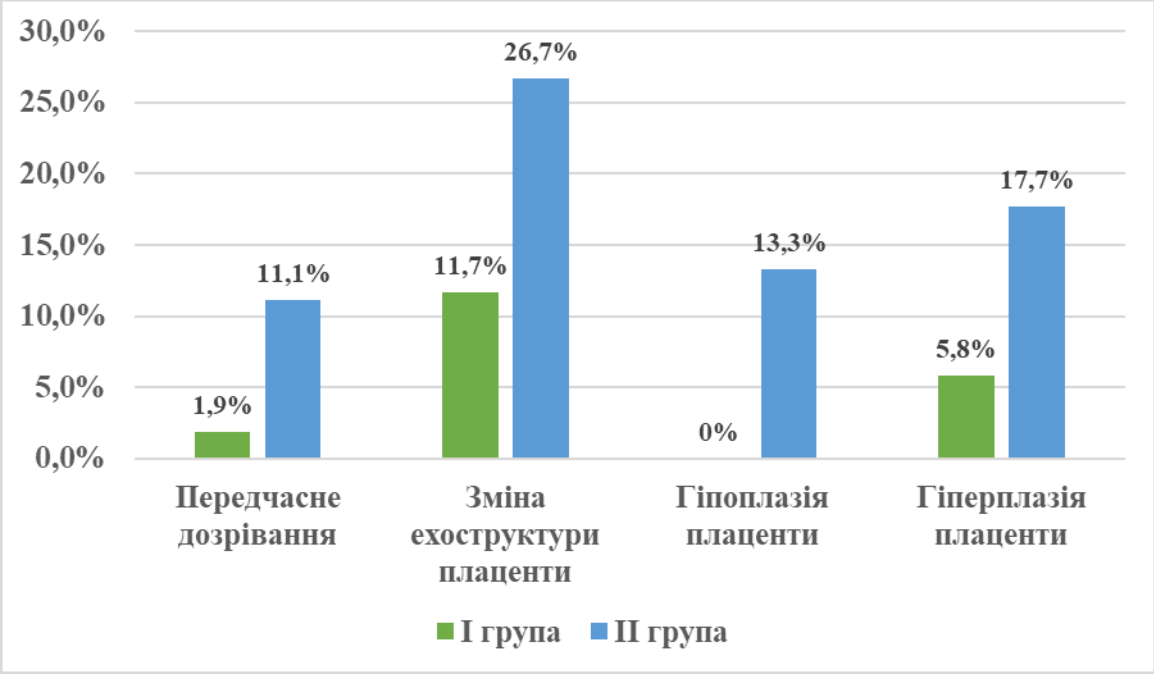


Рис. 7.1. Структурні зміни плаценти в ІІІ триместрі у обстежених жінок (%)

При допплерометричном дослідженні матково-плацентарно-плодового кровообігу у 4 (7,8%) вагітних групи І виявлено підвищення систоло-діастоличне (С/Д) в обох маткових артеріях (МА), що статистично менше, ніж у пацієнток групи ІІ – у 20 (44,4%) пацієнток, p<0,05 (таблиця 7.2).

Таблиця 7.2

Допплерометричні дослідження у обстежених вагітних (абс.ч., %)

Показники	І група, n=51	ІІ група, n=45	p
Підвищення С/Д МА	4 (7,8%)	20 (44,4%)	<0,05
Рання діастолична виїмка МА	3 (5,9%)	16 (35,6%)	<0,05
С/Д >3 АП	2 (3,9%)	10 (22,2%)	0,005
Підвищення ПІ АП	2 (3,9%)	6 (13,3%)	0,44
Нульовий або реверсний кровоток АП	0	5 (11,1%)	<0,001
Зниження С/Д СМА	0	0	0,25

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 групи I і спостерігався у 5 (11,1%) випадків у II групі вагітних. При виявленні декомпенсації кровообігу всі 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) (рис. 7.2).

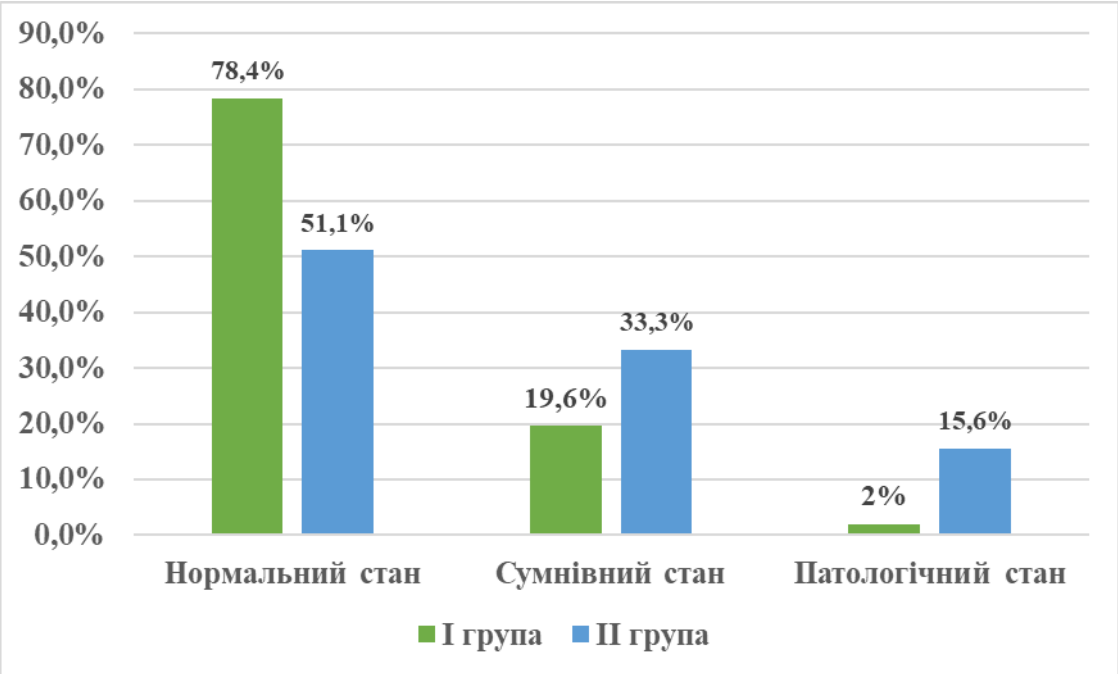


Рис. 7.2. Показники КТГ у обстежених вагітних (%).

Сумнівні дані нестресового тесту рідше спостерігали 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 групі вагітних I проти 7 (15,6%) випадків у вагітних групи II, p<0,05. Всім пацієнткам з патологічним характером КТГ додатково було проведено допплерометричне дослідження матково-плацентарно-плодового кровотоку. На підставі проведених досліджень дистрес плода було діагностовано у 4 (7,8%) вагітних I групи і у 9

(20,0%) пацієнток II групи. 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, що підтверджує вплив прегравідарного комплексу лікувально-профілактичних заходів на зниження частоти дистресу плода у вагітних I групи.

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.

У обстежених жінок відбулося 51 и 45 пологів. Найбільшу питому вагу із загальної кількості пологів в обох групах мали своєчасні фізіологічні пологи (рис. 7.3). Передчасні пологи спостерігали достовірне менше у пацієнток I групи і склали 6 (11,7%) проти 12 (26,7%) в групі II, p<0,05.

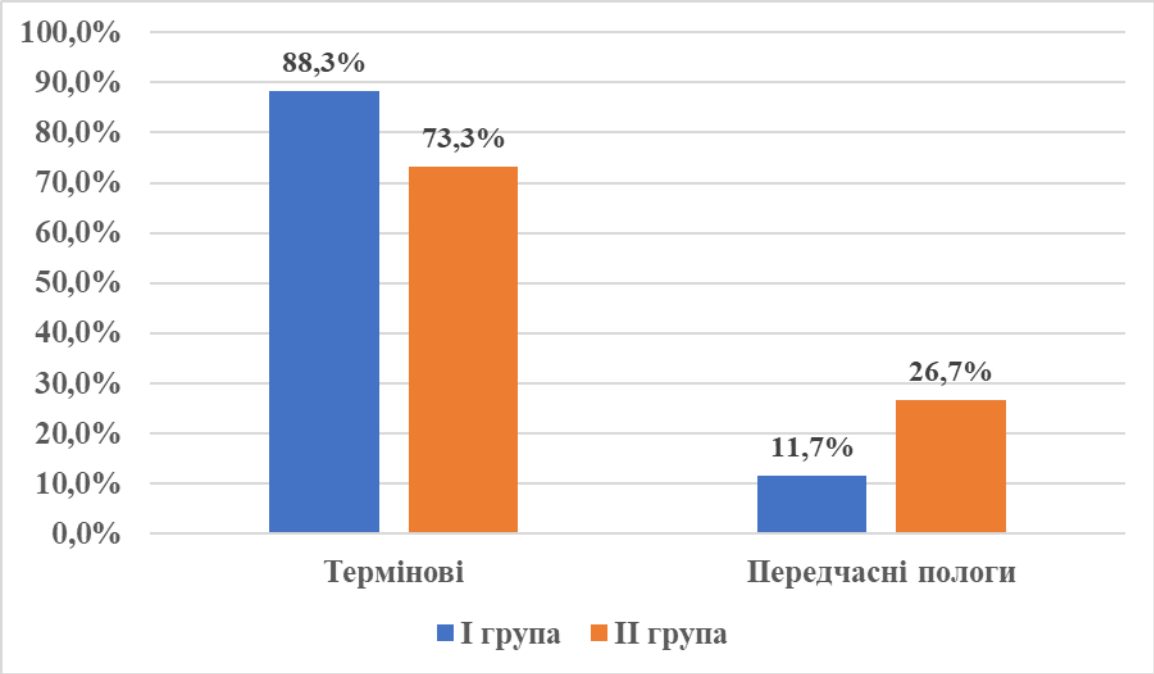


Рис. 7.3. Пологи у обстежених жінок (%).

Кесарів розтин було виконано у 39 (76,4) пацієнток I групи та 40 (88,9%) жінок II групи, p<0,05. В обох групах високий відсоток оперативного розродження, за рахунок пролікованого безпліддя при високому ризику перинатальної патології та заплідненні за допомогою ДРТ, але у структурі показань зменшилася кількість ургентних оперативних втручань. Прогресуючий дистрес плода був показанням до оперативного розродження шляхом кесаревого розтину в 4 вагітних I групи, що становило 7,8% випадків проти 10 вагітних жінок II групи, що становило 22,2% випадків. Структуру показань для кесаревого розтину склали аномалії пологової діяльності, дистрес плода та прееклампсія середнього або тяжкого ступенів. Післяпологовий період у пацієнток, які отримували розроблений комплекс лікувальних заходів, перебігав без ускладнень.

При морфометричному та макроскопічному дослідженнях плацент жінок досліджуваних груп встановлено, що морфометричні показники статистично значуще не відрізнялися, p>0,05 (табл.7.3).

Таблиця 7.3

Морфометрія плацент у обстежених жінок

Показники	I група, n=51	II група, n=45	p
Маса плаценти г	510,0 (440,0; 550,0)	550,0 (470,0; 610,0)	<0,001
Товщина плаценти, мм	24,0 (20,0; 26,0)	29,0 (28,0; 33,0)	<0,001
Діаметр плаценти ,см	21,5 (20,0; 22,5)	22,0 (21,0; 24,0)	0,03
ППК	0,170 (0,164; 0,176)	0,150 (0,140; 0,160)	<0,001

Виявлено, що медіанний показник маси плацент і плацентарно-плодовий коефіцієнт у жінок I групи був статистично більшим 0,17 ніж у пацієнток II групи 0,15 AII, p<0,001. Дані макроскопічного огляду плацент також були неоднозначними. Аномалій форми плаценти виявлено не було. При дослідженні материнської поверхні плаценти таких змін, як гематоми й інфаркти у жінок обох груп виявлено не було.

У 51 жінки І групи народилося 57 немовлят (6 двієн, дихоріальні диамніотичні), у 45 жінок ІІ групи народилося 54 немовлят (9 двієн, дихоріальні диамніотичні). При оцінці стану новонароджених медіана показника їх маси в І групі були достовірно вище, ніж в ІІ групі, p<0,05 (таблиця 7.4).

Таблиця 7.4

Масо-ростові параметри новонароджених від обстежених жінок

Показники	І група, n=57	ІІ група, n=54	p
Маса, г	3250,0 (3000,0; 3500,0)	3000,0 (2700,0; 3200,0)	0,01
Довжина, мм	50,0 (45,0; 55,0)	49,0 (48,0; 51,0)	0,04

Перинатальні наслідки розродження є інформативними критеріями ефективності запропонованої методики. В І групі у 49 (85,9%) випадків стан дітей був задовільним, а загальний рівень дітей, народжених в асфіксії зменшився в І групі у 2,5 рази (p<0,05). Ані тяжкої асфіксії, ані інтраамніального інфікування, ані, тим паче, антенатальної загибелі плода не було у І групі вагітних. Показник затримки росту плода зменшився з 37,8% у ІІ групі до 21,6%, відповідно, у І групі (p<0,05).

Поширення ІПСШ в останнє десятиліття, за даними ВООЗ, продовжує залишатися в світі істотним і не може не викликати тривоги. В Україні в останні роки реєструється до 400 тисяч випадків захворюваності ІПСШ. Це ставить нашу країну на одне з найвищих місць з поширеності ІПСШ у Європі [1-6, 9-11, 18]. Згідно з даними вітчизняних і зарубіжних досліджень щодо епідеміології ІПСШ, захворюваність особливо висока в групі людей працездатного і репродуктивного віку. Вік 25-40 років є встановленим чинником ризику захворювань, що передаються статевим шляхом. Клініко-епідеміологічні дані по акушерсько-гінекологічній патології при ІПСШ представлені в різних дослідженнях, в основному це роботи, присвячені трубному безплідді і ектопічній вагітності хламідійної етіології [28, 31, 32]. Дані про перебіг вагітності , пологів та стан у новонароджених на тлі ІПСШ дуже обмеженні в сучасній літературі, але всі вони підтверджують отриманні нами

дані про високий ризик розвитку тяжких акушерських та перинатальних ускладнень в цій групі вагітних. ІПСШ є однією із причин загрози переривання вагітності, завмерлої вагітності, передчасних пологів, плацентарної дисфункції, синдрому затримки росту плода розвитку плода та дистресу його в пологах, що в свою чергу збільшую показники перинатальної захворюванності та смертності [146, 156-159]. За результатами проведених клінічних досліджень доведена ефективність застосування прегравідарної підготовки та ведення вагітності за запропонованими нами методикою, яка дала змогу суттєво знизити частоту акушерської та перинатальної патології в жінок із ІПСШ в анамнезі, вагітність у яких наступила в результаті застосуванні ДРТ.

Загроза переривання вагітності у 6 (10,7%) пацієнток групи І, що статистично значуще рідше, ніж у жінок групи ІІ –19 (34.5%), $p<0,05$; завмерла вагітність у жінок І групи склала – 3 (5,3%) випадків проти 6 (10,9%) випадків у пацієнток ІІ групи; самовільне переривання в І триместрі вагітності відбулося у пацієнток І групи в 2 (7,1%) випадків проти 4 (7,3%) випадків у жінок ІІ групи. Вагітність була перервана у 5 (8,9%) випадках в І групі та відповідно у 10 (18,2%) випадках у ІІ групі вагітних, $p<0,05$. Загрозу пізнього аборту у жінок І групи виявляли достовірно рідше, ніж у пацієнток групи ІІ, 4 (7,8%) проти 12 (26,7%) $p<0,05$. Синдром затримки росту плода (ЗРП) у вагітних І групи спостерігався достовірно рідше, ніж у вагітних ІІ групи – 11 (21,6%) проти 17 (37,8%), $p<0,05$. При КТГ задовільний стан плода визначали у 40 (78,4%) вагітних І групи, що статистично значуще більше, ніж 23 (51,1%) в ІІ групі вагітних ($p<0,05$). Сумнівні дані нестресового тесту рідше спостерігали у 10 (19,6%) пацієнток групи І проти 15 (33,3%) випадків у вагітних групи ІІ, $p<0,05$. Патологічні дані КТГ були зареєстровані у 1 (2,0%) у групі вагітних І проти 7 (15,6%) випадків у вагітних групи ІІ, $p<0,05$. Ризик розвитку дистресу у вагітних І групи склав 13,9% (95% ВІ 7,8-20,0). RR=0,5 (95% ВІ 0,16-0,66), $p=0,002$, що підтверджує вплив прегравідарного комплексу лікувально-профілактичних заходів на зниження частоти дистресу плода у вагітних І групи. Передчасні пологи спостерігали достовірне менше у паці-

єнток I групи і склали 6 (11,7%) проти 12 (26,7%) в групі II, $p<0,05$. Стан новонароджених в I групі у 49 (85,9%) випадків був задовільним, а загальний рівень дітей, народжених в асфіксії зменшився в I групі у 2,5 рази ($p<0,05$).

Висновки. Патогенетично обгрунтована прегравідарна підготовка та терапія виявились ефективними для настання вагітності методом ДРТ та сприятливого результату вагітності у 48,6% жінок; 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.

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.

Отримані у даному розділі результати відображено у публікаціях:

1. Тутченко ТМ, Бурка ОА, Самілик ВС, Кротік ОІ. Час зменшити відсоток звичного невиношування вагітності неясного генезу. Репродуктивна ендокринологія. 2020;5(55):21–8.

2. 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

РОЗДІЛ 8
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

При аналізі публікацій за темою дослідження з'ясовано, що інфекції, які передаються статевим шляхом, 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 [28-32, 96, 100, 140, 153].

Боротьба з інфекціями, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), на сучасному етапі є актуальною світовою проблемою охорони здоров'я, зокрема в Україні. Щорічно в світі реєструється понад 3 млн. нових випадків ІПСШ, однак фахівці вважають, що дфактичнеійсне загальне число ІПСШ на нашій планеті близько 1 млрд. [1-11]. 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 [1-11], тому метою даного дослідження стало відновлення репродуктивної функції у жінок із ІПСШ в анамнезі шляхом оптимізації та 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. 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. Слід підкреслити, що за цей період на території України частота ІПСШ рік за роком зменшувалася.

У 2014-2019 рр. найбільше реєструвалося хворих на сифіліс у віці 18-29 років, в 2019 році – 40 років і старше. Найменша захворюваність спостерігалася в 2014 році у віковій групі від 15 до 17 років, з чого була виявлена тенденція до зниження кількості хворих з року в рік. У 2014 році кількість чоловіків, хворих на сифіліс, була більшою (9,76 проти 7,53 у жінок). У чоловіків найчастіше реєстрували сифіліс у віці 35-39 років і старше, у жінок – від 18 до 29 років. У 2015 році така тенденція була збережена: більш висока захворюваність на сифіліс відзначалася у чоловіків, особливо у віці 35-39 років (22,64) [12].

Кількість хворих на сифіліс серед чоловіків і жінок в 2016 році склала 9,20 проти 6,14. Найбільше пацієнтів відзначалося у віці 35-39, найменше – від 15 до 17 років. У 2017 році кількість пацієнтів серед чоловіків і жінок була приблизно однаковою (7,54 проти 5,65), максимальна кількість хворих відзначалося у віці 35-39 років. У 2018 році кількість хворих чоловіків склала 7,18 проти 4,98 у жінок, у 2019 році ця тенденція зберігалася (7,29 проти 4,74). Таким чином, частота захворюваності на сифіліс серед населення України протягом п’яти років (2014-2019 рр.) знизилась майже в 1,5 рази, але зберігалась достатньо високою у репродуктивному віці серед жінок і чоловіків [12].

При аналізі даних захворюваності на гонококову інфекцію також треба відмітити значне зниження частоти цього захворювання – з 14,85 до 7,97 на 100 тис. осіб – тобто в 1,8 рази, але серед чоловіків та жінок репродуктивного віку вона була, відповідно, в 2,5 та 3,0 рази більше (37,26 та 24,12 на 100 тис. осіб). Згідно отриманих даних, на гонококову інфекцію вдвічі частіше хворіють чоловіки [12-15].

Протягом 2014-2019 рр. випадки виявлення хламідійної інфекції зменшувалися з 53,02 до 32,54 на 100 тис. осіб населення, в 2014 році була виявлена висока захворюваність. За весь цей період найчастіше інфекції реєстрували у віковій групі 18-39 років (143,90 в 2014 р. та 95,80 в 2019 р.). Хламідійна інфекція більш поширена серед чоловіків [12-15].

З 2014 по 2019 рік випадки виявлення трихомоніазу знизилися в 1,6 рази з 128,77 до 79,79 на 100 тис. населення. Найвища захворюваність на трихомоніаз спостерігалася в репродуктивному віці – 320,87 в 2014 р. та 210,78 в 2019 р., за цей період трихомонадна інфекція частіше виявлялася у жінок. Що стосується урогенітального мікоплазмозу, то частота його також знижувалась протягом п'яти років з 71,88 до 51,94 на 100 тис. населення, тобто в 1,3 рази. Але серед населення репродуктивного віку зберігається тенденція високих цифр цього захворювання: в 2014 році – 201,70 випадків проти 147,44 на 100 тис. осіб населення, частіше хворіють жінки [12-15].

Аналіз вікової структурі хворих з ІПСШ свідчить про стабільно високу захворюваність серед осіб репродуктивного віку, яка досягає 35-40%. Як демонструють наші спостереження, змінюється тривалість інкубаційного періоду і клінічна симптоматика інфекцій. Частішають 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 протягом останніх п'яти років в Україні зберігається приблизно в однакових співвідношеннях, а саме: міське населення хворіє на ІПСШ в 2,5-3,0 рази більше порівняно з сільським населення, ця тенденція зберігається з 2014 по 2019 рр. [12-15, 18, 19].

У сучасному світі ІПСШ та порушення репродуктивної системи нерозривно пов'язані між собою. В Україні зареєстровано 40,1 тис. випадків жіночого безпліддя (77,4%) і 11,8 тисяч випадків чоловічого безпліддя (22,6%). Частота жіночого безпліддя складає 40-50%, чоловічого – 30%. Згідно з офіційною інформацією ВООЗ, близько 10% подружніх пар кожної країни світу страждають на безпліддя, з них 30% причин безпліддя цих пар пов'язані з ІПСШ [6, 12, 13, 18].

З одного боку, ми спостерігаємо останнім часом зниження рівня ІПСШ в світі, в тому числі і в Україні. Зниження дійсно є, причому в декілька разів порівняно з 70-80 роками двадцятого століття, але на зміну стандартним ІПСШ прийшли інфекції, які важко лікувати, й ускладнення від яких важко прогнозувати. Йдеться про мікоплазмові, уреаплазмові, хламідійні та вірусні інфекції. Ці інфекції, як і люди, пристосовуються до життя та стають стійкими і призводять до важких ускладнень, в тому числі є причиною безпліддя, ускладнень вагітності, пологів та хвороби новонароджених. Якби ці захворювання діяли опосередковано, не діяли зовсім, або не завдавали шкоди плоду під час вагітності, держава не витрачала б таких великих грошей на їх профілактику. ІПСШ впливають не тільки на майбутнє потомство, вони впливають на здоров'я майбутньої жінки і на здоров'я майбутнього чоловіка. 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% [13, 18].

На підставі проведеного дослідження можна дійти висновку, що захворюваність на ІПСШ поступово знижувалася з 2014 по 2019 рр., 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 [12-15, 19].

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, ми спостерігається 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%), дисплазія 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 перенесли 41 (11,1%) пацієнтка.

У жінок, які перенесли запальні захворювання репродуктивної системи, спостерігаються виражені порушення репродуктивної функції, які виявляються 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 заражено 2,7% хворих. Нами було зазначено, що у 48,0% випадків спостерігалася мікст-інфекція. Отримані результати співпадали з даними сучасної вітчизняної та закордонної літератури [6-15].

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 трихоманіаз – 48,3%, на мікоплазмоз – 41,2%, та хламідіоз – 26,2%. У 17,3% пацієнток безплідність виникла після перенесеного уреаплазмозу, що також співпадає з даними літератури [5, 7, 11, 24, 27, 32, 41, 42].

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 [31, 34, 36, 39, 41-43, 53].

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%) [62, 74, 76, 78].

Підсумовуючи, проведеної нами роботи, 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 мікоплаз-

мозом 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 [1, 84, 85, 88, 91].

Збереження репродуктивної функції у жінок та чоловіків є одним із пріоритетних завдань сучасної медицини. Однією з головних причин порушення репродуктивного здоров'я є ураження інфекціями, що передаються статевим шляхом (ІПСШ).

Враховуючи негативний вплив ІПСШ на перебіг вагітності, згідно даних літератури [6, 9, 31, 34, 36, 39, 41-43, 53, 96, 98, 101, 108, 109], наступним етап нашої роботи ми провели 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: ми 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).

Враховуючи велику 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, що свідчить про необхідність прегравідарної підготовки при плануванні вагітності у цих

жінок. Дані літератури теж вказують на необхідність преконцепційної підготовки цих вагітних [56, 62, 66, 74, 80, 83].

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 [9, 10, 46, 50, 70, 88, 150].

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 10^3 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. В, 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. Дані літератури підтверджують ці дані [15, 16, 17, 26, 30].

Тривалий перебіг, часті загострення хронічних процесів органів малого таза негативно впливають на репродуктивну функцію жінки, перебіг вагітності, результат пологів і здоров'я новонародженого [3-5, 24, 34, 36, 44, 52, 162-167]. 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 [150-160].

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 [10-13, 22, 26, 29, 36, 38, 56, 59, 101, 121, 145, 156].

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. Число інфікованих вагітних становило 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.

Щорічно 357 мільйонів людей у віці 15-49 років хворіють на чотири виліковні урогенітальні інфекції: Chlamydia trachomatis (131 млн.), Neisseria gonorrhoeae (78 млн.), сифіліс (6 млн.) або Trichomonas vaginalis (142 млн.). Настільки ж широко поширеними є деякі ІПСШ вірусного походження: згідно з оцінками, 417 млн. осіб мають вірус простого герпесу другого типу, а близько 291 млн. жінок – вірус папіломи людини [5]. 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 [18, 21, 27, 32, 41, 44, 51, 70]. 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.

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 об'єму хоріального епітелію

в 3 групі у порівнянні з 4 групою. Кількість синцитіальних бруньок в 3 групі, навпаки, було достовірно вищим, 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 [115-121]. 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 [114, 117, 124, 130-131]. 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 коли-

вається у межах 35-42%. При цьому, біля третини усіх вагітностей переривається на ранніх термінах, а безпліддя або субфертильність вважається незалежним чинником ризику акушерських ускладнень та несприятливих перинатальних наслідків [115-131].

Однією з провідних причин, що зумовлюють несприятливий перебіг вагітності, що настала в результаті ДРТ, є інфекційна патологія, особливо вірусні інфекції, що є причиною великого спектру антенатальної патології: інфекційних захворювань плода, вад розвитку плода, мертвонародженості, передчасних пологів, розвитку ПН, ЗРП [117-125]. Отже, перебіг гестації у жінок після ДРТ характеризується високим ризиком, з превалюванням загрози переривання вагітності і передчасних пологів, хронічної ПН, високої частоти виникнення преекслампсії, затримки росту плода. Ускладнений перебіг вагітності після ДРТ зумовлений нефізіологічним гормональним навантаженням у зв'язку із стимуляцією суперовуляції, багатоплiддям, 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, які 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 займає загроза переривання вагітності і діагностується в 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, рецидивуючої впродовж всієї вагітності загрози переривання у жінок II групи (p<0,05). Істмико-цервікальну недостатність (ІЦН) у пацієнток II 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 I половині вагітності мало місце практично у всіх жінок II групи та поодинокі випадки у жінок КГ, при цьому найчастіше у жінок II 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 [118, 119]. Так, ранні репродуктивні втрати в II групі склали 10 (18,1%) випадків і вагітних під спостереженням залишилося n=45, а в КГ втрат не було (p<0,001). Репродуктивні втрати в II 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 II 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 II 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 II 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 II 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 II 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 постіно присутні в організмі, викликають активацію ендотелію протягом тривалого часу [83, 104, 108, 111-113, 136, 153-158].

Таким чином, вивчення маркерів ендотеліопатії у вагітних із 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 [111-113, 136, 153-158, 160-164].

З метою всебічної оцінки функціонального стану ФПК та його адаптаційних резервів у вагітних досліджуваних груп, поруч із загальноклінічними методами, 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 І триместрі в І групі середня кількість лейкоцитів складала $6{,}9\times10^9$/л, а в групі контролю $7{,}2\times10^9$/л, в ІІ три-

местрі – $6,6\times10^9$/л та $6,8\times10^9$/л, в III триместрі – $6,8\times10^9$/л та $7,1\times10^9$/л, відповідно. Абсолютні показники кількості лімфоцитів по групах відповідно складали: I триместр – $2,4\times10^9$/л та $2,6\times10^9$/л, II триместр – $2,2\times10^9$/л та $2,5\times10^9$/л, III триместр – $2,1\times10^9$/л та $2,4\times10^9$/л. Дещо нижчі показники лейкоцитарної та лімфоцитарної кількості протягом гестації в II групі жінок були не достовірними ($p>0,05$).

Рівні Т-лімфоцитів (СД3+) в I триместрі вагітності складали: в II групі – 61,6±1,98% проти 71,2±2,12% в КГ; в II триместрі – 58,4±3,76% проти 69,4±1,8%; в III триместрі – 52,6±2,83 проти 62,4±1,7% відповідно і були достовірно нижчими в основній групі, порівняно з групою контролю ($p<0,05$). Показники абсолютної кількості вмісту субпопуляцій СД3+: Т-хелперів (СД4+) та Т-супресорів (СД8+), які вважаються головними регуляторами імунної системи, між досліджуваними групами майже не відрізнялися. Виявлені розбіжності в відсотковому вмісті СД4+ і СД8+ лімфоцитів були вірогідними ($p<0,05$). Так, в I та II триместрах вагітності в обстежуваних групах спостерігалась тенденція до зниження як СД4+ (51,8±2,5 і 48,9±1,6%; 58,4±2,3 і 55,6±2,6%), так і СД8+ (24,6±2,4 і 21,2±1,2%; 31,3±2,5 і 30,9±2,7%), причому останні знижувались значно більше, що призводило до зростання імунорегуляторного індексу (СД4+/СД8+) в II групі, порівняно з КГ (2,1 і 2,3, 1,9 і 1,8). В III триместрі вагітності зниження СД4+ та СД8+ (45,5±1,8 і 47,9±1,4%; 20,7±1,1 і 29,9±2,8%) в II групі, порівняно з КГ, було достовірним і призводило до зростання співвідношення СД4+/СД8+ ($p<0,05$). Таким чином, зниження СД8+ призводить до перевантаження стимулюючого впливу СД4+, в тому числі і на В-лімфоцити (СД19+), які продукують аутоантитіла. Щодо рівней СД19+, протягом гестації було виявлено збільшення їх відносної кількості в II групі (13,6±0,98; 16,4±2,03 і 21,1±2,01%) по відношенню до даних, отриманих в КГ (9,1±1,3; 14,6±1,56 і 17,7±1,38%). Особливої уваги заслуговувало значне переважання відсоткового вмісту СД56+ лімфоцитів, що мають властивості природних кілерів, у вагітних II групи, порівняно

з жінками КГ групи в динаміці гестації (12,3±1,7; 15,1±1,7; 13,9±1,73% проти 8,6±1,4; 8,1±1,18; 7,2±0,98%, p<0,05).

Отже, як показав аналіз отриманих даних, у вагітних II 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 [154-158, 175, 177]. 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 II групи [148-156].

Для оцінки гуморальної ланки імунної системи жінок досліджуваних груп, ми вивчали вміст основних класів імуноглобулінів, загальну гемолітичну активність класичного шляху активації комплементу. Відомо, що імуноглобуліни утворюються імуноцитами в процесі кооперації імунокомпетентних клітин, внаслідок антигенного подразнення, і відіграють роль головних ефекторів гуморальної імунної відповіді. Завдяки зв’язуванню не тільки проникли іззовні чужерідних антигенів, але й реагуванню зі зміненими речовинами і клітинами власного походження, імуноглобуліни виконують

важливу захисну функцію та, поруч з клітинними ефекторними ланками, гарантують цілісність та індивідуальність організму. Імуноглобуліни, які виконують функції специфічних антитіл, істотних якісних змін під час фізіологічної гестації не мають, але, коливання їх кількісного вмісту в крові матері набуває важливого практичного значення, з огляду на перебіг і можливі наслідки вагітності, пологів, а також стан плода та новонародженого. При ускладненому плині гестації, відбуваються значні зміни вмісту основних класів імуноглобулінів, особливо в III триместрі. Критеріями імунних порушень вважають відхилення досліджуваних показників від нормативних величин на 30% та більше в бік їх збільшення або зменшення [147, 149, 151, 156, 167, 174, 178].

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 ($p<0,05$).

Це 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, відбувається зростання цього дисбалансу.

Інфекція супроводжується 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 обумовлено малою кількістю антитіл класу А, імовірно, залежить від пору-

шення їх синтезу внаслідок змін, що відбуваються, передусім в ендокринній системі на тлі прогресуючої вагітності.

Однією з важливіших захисних систем організму, стосуючих неспецифічних гуморальних факторів 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. Система комплементу – це комплекс білків сироватки крові, здатних до самоорганізації під час опосередкування реакцій гуморального імунітету та фагоцитозу. При фізіологічному перебігу вагітності на поверхні трофобласта виявляються моноклональні антитіла до мембранних комплемент-регуляторних протеїнів, що перешкоджає адсорбції і активації комплементу та захищає трофобласт від комплемент-залежних цитотоксичних реакцій [134-149]. Для механізму класичного шляху активації комплементу необхідно утворення достатньої кількості специфічних імуноглобулінів (IgG або IgM) та імунних комплексів. Враховуючи отримані нами результати, виявлені функціональні порушення клітинної та гуморальної ланок імунної системи у вагітних групи високого інфекційного ризику, нам 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 пошкоджуючу 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 і, в II триместрі, змінювалось суттєвим зниженням рівня CH50. На нашу думку, це 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 планують настання вагітності за програмою ДРТ, у довільному порядку були поділені на дві групи. 115 жінкам із них проведено запропоновану нами прегравідарну підготовку, із них у 56 жінок програма ДРТ завершилися вагітністю, які увійшли до І (основної) групи, та 132 жінкам проведено стандартну прегравідарну підготовку, із них у 51 жінки програма ДРТ завершилися вагітністю, які увійшли до ІІ 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 І групі та ІІ 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%; І група – 33,9% та ІІ група – 32,7% випадків; $p<0,05$); лейоміоми матки (КГ – 6,7%; І група – 12,5% та ІІ 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 І групі та 65,4% у пацієнток ІІ 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 (ЩЗ) – 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.

Частота інфекцій, залежно від віку, серед жінок із запальними захворюваннями: у віці від 18 до 21 року у 66,6% випадків виявлено хламідійну та вірусну інфекцію, у віці 22-39 років у кожної п’ятої – уреаплазму [4-7, 17-23]. Запальні захворювання також є однією з причин загрози переривання вагітності та невиношування, частота цієї патології серед вагітних становить 10-40%. 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 [4, 5, 7-9, 22-24, 30-42, 108-111, 134-136].

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, істміко-цервікальна недостатность (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.

В першій половині вагітності ми спостерігали репродуктивні втрати у обстежених нами вагітних, а саме: завмерла вагітність у жінок І групи склала 3 (5,3%) випадки проти 6 (10,9%) випадків у пацієнток ІІ групи. Самовільне переривання в І триместрі вагітності відбулося у 2 (3,5%) пацієнток І групи проти 4 (7,3%) випадків у жінок ІІ групи. У вагітних І групи репродуктивні втрати склали 5 (8,9%) випадків проти 10 (18,2%) випадків у вагітних ІІ групи, $p<0,05$. Тому в І половині вагітності під нашим спостереженням в І групі залишилось 51 вагітна, в ІІ групі 45 вагітних.

У ІІ половині вагітності у КГ 6,7% ускладнень становили БВ, 10,0% випадків – загроза передчасних пологів, 13,4% випадків – плацентарної дисфункції без синдрому ЗРП, 20,0% випадків – гестаційна анемія та 6,7% випадків – помірна прееклампсія.

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. Прогресуючий дистрес плода був показанням до оперативного розродження шляхом кесаревого розтину в 4 вагітних І групи, що становило 10,2% випадків проти 9 вагітних жінок ІІ групи, що становило 22,5% випадків. У 51 жінки І групи народилося 57 немовлят (6 двієн, дихоріальні диамніотичні), у 45 жінок ІІ групи – 54 немовлят (9 двієн, дихоріальні диамніотичні). Маса тіла і зріст новонароджених, оцінка за шкалою Апгар наочно засвідчили про суттєві відмінності між малюками, які народилися від жінок І і ІІ групи. Випадків народження дітей з масою тіла до 2000 г було лише 3 (5,3%) випадки проти 6 (11,1%) випадків у ІІ групі, 27 (89,4%) дітей народилося з масою тіла понад 2500 г від жінок І групи порівняно з жінками ІІ групи 33 (61,1%) дітей, p<0,05. Стан новонароджених після пологів, безсумнівно, був кращим. 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% ($p<0,05$). Проведений аналіз клінічного

перебігу пологів показав достовірне зниження всіх ускладнень розродження: передчасних пологів (І група – 11,7% випадків проти 26,7%, p<0,05); передчасного розриву плодових оболонок (І група 17,6% випадків проти 35,6%, p<0,05); дистресу плода (в І групі 7,8% випадків проти 20,0%, p<0,05). Стан новонароджених після пологів у І групі був задовільним і становив 85,9% при цьому 14,0% дітей народилися з ознаками асфіксії різного ступеня, а загальний рівень дітей, народжених в асфіксії, зменшився у 1,8 рази. Показник синдрому ЗРП достовірно зменшився – з 31,4% у ІІ групі до 19,3% у І групі. 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 дають 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.

Статевим шляхом передаються понад 30 бактеріальних, вірусних та паразитарних патогенних збудників. Щорічно у всьому світі більше 340 млн. осіб у віці 15-49 років хворіють на ІПСШ [1, 3, 6-11]. Ці інфекції відіграють значну роль у розвитку захворювань, які негативно впливають на результат вагітності і стан новонароджених, призводячи до анте- та перинатальних втрат, тим самим погіршуючи демографічну ситуацію. Найбільша роль у розвитку ускладнень, викликаних ІПСШ, відводиться хламідійній, гонококовій, трихомонадній, мікоплазмовій інфекціям, які часто призводять до невиношування, передчасних пологів, мертвонародження, допологового розриву навколоплідних оболонок, народження дитини з низькою масою тіла, внутрішньоутробними інфекціями, ендометриту після пологів [4, 5, 7-9, 22-24, 30-42, 108-111, 134-136].

Таким чином, вивчення особливостей мікробіоценозу піхви у вагітних після ДРТ, особливо з ІПСШ в анамнезі, підвищить ефективність прегравідарної підготовки перед циклами ДРТ з метою відновлення репродуктивного здоров'я у цієї групи пацієнток.

Ми дослідити зміни мікробіоценозу статевих шляхів у обстежених вагітних після прегравідарної підготовки перед циклами ДРТ. Сумарна оцінка мікробіологічного та вірусологічного дослідження перед розродженням у жінок після ДРТ з ІПСШ в анамнезі свідчить про переважання носійства основних показників ІПСШ у вагітних, які не отримували розроблену нами прегравідарну підготовку. Результати мікробіологічного і вірусологічного дослідження у жінок І групи, які отримували розроблену нами прегравідарну підготовку перед програмою ДРТ, вказують на її позитивний вплив стосовно змін стану мікробіоценозу статевих шляхів і носійства основних видів ІПСШ.

У жінок І групи з ІПСШ в анамнезі, після проведеної прегравідарної підготовки перед програмою ДРТ, характеризується протягом гестаційного періоду достовірно більшою кількістю: лактобацил – 49 (87,5%) проти 38 (69,1%) випадків ($p<0,05$) в першій половині вагітності, 35 (68,6%) проти 20 (44,4%) випадків ($p<0,001$) в другій половині вагітності; біфідобактерій – відповідно 42 (75,0%) проти 31 (56,4%), $p<0,05$ та 38 (74,5%) проти 17 (37,7%), $p<0,001$; молочнокислих стрептококів – відповідно 29 (51,8%) проти 18 (32,7%), $p<0,05$; та 19 (37,2%) проти 12 (26,6%), $p<0,05$; на фоні одночасного достовірного зменшення рівня штамів стафілококу – відповідно 9 (18,0%) проти 20 (36,4%), $p<0,05$ та 14 (27,4%) проти 39 (86,6%), $p<0,05$; інших мікроорганізмів (уреа- і мікоплазми, хламідії, ешерихії і протей). Результати проведених досліджень показали, що у жінок із ІПСШ в анамнезі після прегравідарної підготовки перед програми ДРТ стан мікробіоценозу піхви протягом вагітності майже відповідає показниками при фізіологічній вагітності.

Доведений взаємозв'язок імунних і соматичних компонентів діяльності організму дає змогу судити про загальний стан здоров'я вагітної жінки, спираючись на зміни показників її імунного статусу. Порушення імуноло-

гічної рівноваги в системі мати-плацента-плід призводить до збільшення репродуктивних невдач, акушерської та перинатальної патології. Це відбувається не лише через імунну дисфункцію, але також внаслідок порушень функціонального стану та компенсаторної неспроможності інших гомеостатичних систем (нервової, ендокринної, гемокоагуляційної), щільно пов'язаних у своєму функціонуванні з імунною системою [6, 8, 9, 26, 160-163, 173-175].

Ми проаналізувати динаміку лабораторних показників функціонування імунної та гемокоагуляційної систем у вагітних з ІПСШ в анамнезі після прегравідарної підготовки перед циклами ДРТ. Враховуючи запропоновану нами систему прегравідарної підготовки для профілактики раннього розвитку дизадаптаційних порушень у фетоплацентарному комплексі вагітних з ІПСШ в анамнезі, було цікавим дослідити зміни основних прогностичних імунологічних і гемокоагуляційних показників у динаміці вагітності залежно від прегравідарної підготовки та медикаментозної корекції.

При оцінці похідного стану клітинного імунітету на початку гестації (I триместр) імунорегуляторний коефіцієнт (співвідношення CD4+/CD8+) у вагітних із ІПСШ в анамнезі (I та II група) дорівнював 2,20-2,17 і був достовірно вищим, ніж у КГ ($p<0,05$). Рівень CD56+ клітин у периферичному кровообігу в I групі становив 12,1±1,4%, у II 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 II групі становила 117±5.8 у.о., у I 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 II групи – 2,20-2,19. Звертало на себе увагу достовірне зниження ($p<0,05$) рівня лімфоцитів протягом гестації у вагітних I групи (CD56+) (11,2±1,4 і 8,9±1,3%)

проти даних II групи (15,1±1,7 і 13,9±1,7). Рівень СН50 у I 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 II триместру відбувалося достовірне зниження рівня СН50 з 117±5,8 до 93±6,3 у.о. В терміні 38-40 тижнів вагітності рівень СН50 у II групі знову зростав і становив 23±6,7 у.о., але в I 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.

Оцінюючи показники похідного стану гемокоагуляційної системи у вагітних із ІПСШ в анамнезі, слід відмітити: скорочення АЧТЧ спостерігалося в більшості вагітних I та II групи та становило відповідно 28,9±2,1 та 29,6±2,2 с, що вказувало на підвищення коагуляційного потенціалу плазми і схильність до гіперкоагуляції. Подовження АЧР до 73,1±3,4 та 74,6±3,4 с у вагітних I та II груп показало однакову наявність дисрегуляторних змін у загальному стані плазменного гемостазу на тлі помірного скорочення АЧТЧ. Індекс тромбодинамічного потенціалу (ІТП) в обох досліджуваних групах на початку гестації демонстрував наявність у вагітних I та II груп хронометричної та структурної гіперкоагуляції та відображав існування хронічного тромбофілічного стану: ІТП в I групі становив 28,3±1,5 у.о., у II групі – 26,4±1,6 у.о., що майже в 2,2 раза перевищувало його значення в контрольній групі (12,6±1,8 у.о.).

Поява в крові більшості вагітних з ІПСШ в анамнезі ПДФФ свідчила про активацію механізмів фібринолізу. Концентрація ПДФФ у вагітних I групи становила $6,6±0,12×10^{-2}$ г/л, а у вагітних II групи – $6,8±0,08×10^{-2}$ г/л та

вірогідно не відрізнялася ($p>0,05$), але майже в 3,6 рази перевищувала показники фізіологічної норми, що було ознакою субклінічного перебігу хронічної форми ДВЗ-синдрому. Отже, похідний стан гемокоагуляційної системи в I та II групах на початку вагітності не мав достовірних відмінностей.

У динаміці гестації на тлі застосованої у вагітних I групи комплексної прегравідарної підготовки та коригуючої терапії показники гемокоагуляційної системи мали явні розбіжності порівняно з даними II групи, в якій вагітні отримували загальноприйняті методи лікування. Так, АЧТЧ у 16-18 тижнів у вагітних I 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 II 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. Повільне скорочення АЧР протягом II половини вагітності у вагітних I групи (63,1±2,8 і 59,3±2,8 с) також свідчило про компенсацію змін у плазменній ланці гемостазу при проведенні відповідної корекції похідних гемокоагуляційних розладів, вже з ранніх термінів гестації. Нормалізацію структурної та хронометричної коагуляції у вагітних I групи підтверджували дані тромбоеластограми. ІТП серед жінок I групи в другому триместрі становив 18,7±1,4 у.о., у третьому триместрі – 21,1±2,4 у.о. проти відповідно 35,2±1,8 та 33,4±1,7 у.о. у II групі, тобто був більш ніж в 1,5 рази нижчим ($p<0,05$). У проведенні коригувальної терапії дизадаптаційних порушень у ФПК вагітних I 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 II групі, де спостерігалося поступове збільшення цього показника ($9,4\pm0,17\times10^{-2}$ і $11,6\pm0,27\times10^{-2}$ г/л). Це 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 ($p<0,01$).

Під час прогресування вагітності у вагітних I групи, які отримували розроблену нами прегравідарну підготовку та коригувальну терапію, рівень стабільного метаболіту тромбоксану (TxB_2) у II триместрі зменшувався майже в 2 рази і виявлявся нижчим ($p<0,05$), ніж у II групі. Рівень стабільного метаболіту простацикліну (6-кето-$ПГF_{1\alpha}$) підвищувався, і в третьому триместрі це підвищення набувало вірогідності ($p<0,05$) та призводило до більшення в I групі балансу PgI_2/TxA_2 від 0,34±0,02 до 1,16±0,03, це відповідало фізіологічним потребам і забезпечувало повноцінну плацентарну перфузію, що показано при допплерометричному дослідженні у вагітних I групи.

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 [5-8]. 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 I групи діагностували гіпоплазію хоріону у 12 (21,4%) випадках, стовщення «decidua basalis» в 17 (30,3%), в порівняні з вагітними II групи, де частота цієї патології становила 21 (38,1%) випадок та 28 (50,9%) випадків відповідно ($p<0,05$). Підвищений тонус міометрію (особливо в місці розташування хоріону), також, в достовірно меншому відсотку спостережень виявлявся серед жінок I групи 8 (14,2%) проти 14 (25,4%) в II групі ($p<0,001$). Менша частота гіпоплазії хоріону та стовщення «decidua basalis», веріфікована під час ультразвукого обстеження у вагітних I групи, могла свідчити про фізіологічні тенденції в місці майбутньої плацентації.

Протягом II 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. Зменшення цього показника в І групі може вказувати на підвищення компенсаторної спроможності пристосувально-захисних механізмів в плаценті, що, в свою чергу, свідчило про ефективність застосованої нами комплексної прегравідарної підготовки та медикаментозної корекції в основній групі. Невиражене маловоддя спостерігалося в 3 (5,9%) випадках, що було в 2,5 рази нижче аналогічних даних в групі порівняння – 6 (13,3%) ($p<0,05$). Підвищення ехогенності строми з ехонегативними ділянками в центральній частині котиледонів були наявні у 4 (7,8%) вагітних І групи, проти 8 (17,7%) – в групі порівняння, $p<0,05$. Підвищення тонуса міометрію у другому триместрі виявлено у 7 (13,7%) вагітних І групи, проти 15 (33,3%) випадків в ІІ групі ($p<0,05$).

Що стосується антропометричних показників плода відносно прийнятих нормативів для даного сроку 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 приближалось 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.

Отримані дані при допплерометрії: в термінах гестації 37-38 тижнів в І групі вагітних ПІ в матковій артерії був на 36,9%, а ІР – на 21,8% меншим, ніж серед жінок ІІ досліджуваної групи. Наявні розбіжності при допплерометрії між групами дослідження у всіх випадках були достовірними (p<0,05). Суттєвих розбіжностей стосовно показників кровоплину в СМА плода між групами не було. Згідно отриманих нами даних ПСП знаходився в межах 0,98-1,02 та майже не перевищував контрольних нормативів (p>0,05) в основній групі, а в групі порівняння він був в 1,7 рази більшим, що свідчило про наявність ознак стражданні плода. В 37-38 тижнів вагітності ПСП в основній групі був 1,02 проти 2,58 в групі порівняння, в 2,5 рази меншим, p<0,05. Метод непрямої кардіотокографіїї виявив адаптаційну спроможність серцево-судинної системи плода в групі жінок основної групи.

Згідно отриманих результатів, в першому триместрі вагітності у жінок основної групи ми спостерігали порушення гормональної функції плаценти, яка проявлялася достовірним зниженням ПЛ та Е3 (p<0,05), Пг та ХГЛ (p<0,01), збільшенням рівня Кр (p<0,05) відносно вагітних КГ, при цьому у вагітних основної групи ми спостерігали достовірно вищий рівень вмісту ПЛ (4,18±1,3 нмоль/л), Пг (76,45±6,3 нмоль/л), ХГ (108,4±6,3 мМЕ/мл) та Е3 (2,14±1,2 нмоль/л), порівняно з аналогічними показниками в ІІ групі. Рівень Кр, напроти, був дещо нижчим у вагітних І групи – 456,4±12,3 проти

540,18±14,3 нмоль/л в II групі, але ці дані не носили достовірний характер (p>0,05).

Протягом другого триместру у вагітних основної групи відбулося підвищення синтезу ПЛ, Е3, Пг та ХГ відносно II групи жінок (p>0,05). Рівень Кр становив 561,1±16,3 нмоль/л та був достовірно нижче цього показника (p<0,05) у жінок II групи (724,6±15,7 нмоль/л). Наприкінці другого триместру майже не було розбіжностей між рівнем ПЛ, ХГ та Е3 у вагітних основної та контрольної груп. Кількість Пг залишалась меншою (p<0,05), а Кр – більшою (p<0,05) серед вагітних групи порівняння і КГ. Таким чинок, згідно отриманих даних, у вагітних групи порівняння поглиблювалась гормональна дисфункція протягом другого триместру, а у вагітних основної групи протягом першого триместру зареєстровано достатній рівень синтезу плацентарних гормонів.

Гормональна активність ФПК протягом третього триместру вагітності продемонструвала, що вміст Пг в II групі складав 501,6±51,6 проти 596,4±56,4 нмоль/л в I групі (p<0,05); рівень Кр та Е3 – 546,8±24,3 та 77,6±5,4нмоль/л, проти 655,5±31,3 та 98,5±6,9 нмоль/л відповідно(p<0,05).

Згідно отриманих даних, вагітні I 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.

Показники гормональної функції плаценти протягом третього триместру вагітності продемонстрували в II групі виснаження гормоносинтетичної та метаболічної функції плаценти: вміст Пг в II групі складав 501,6±51,6 проти 596,4±56,4 нмоль/л в I групі (p<0,05); рівень Кр та Е3 – 546,8±24,3 та 77,6±5,4 нмоль/л, проти 655,5±31,3 та 98,5±6,9 нмоль/л відповідно (p<0,05).

Згідно отриманих даних, вагітні основної групи демонстрували стан нестійкої напруги гормональної регуляції плаценти до кінця вагітності, що й

призвело до стабілізації гормональної та метаболічної функції плаценти у них.

Дані літератури заперечують ствердження про трансплацентарну передачу інфекції плода без ушкодження структур плаценти. Таке спрощене уявлення про зміни ФПК при інфекції може бути пояснено неадекватністю використаних методів дослідження, в першу чергу – неповним виявленням збудників або їх антигенів, а також недостатнім використання лабораторних методів, які дозволяють вивчити інфекційний процес параллельно в плаценті, організмі матері, плода та новонародженого. Залежні від багатьох чинників і мінливі взаємовідносини ФПК є складними та багатофакторними. Практично всі функції, притаманні організму матері: дихальну, поживну, гормональну, захисну та інші виконує плацента. Під впливом неблагоприємних факторів в ній відбуваються два протилежно спрямованих процеси: порушення структури і функції, з одного боку, та розвиток компенсаторно-захисних механізмів – з іншого [159, 161-165, 173-176, 179]. Тому маркером впливу хронічного інфекційного фактору на фетоплацентарний комплекс в цілому можуть бути дані морфологічного та імуногістологічного дослідження [179-183]. CD34 – маркер раннього диференціювання клітин-попередників гемопоезу, ендотеліальних клітин. Доведена індукуюча роль ендотеліальних молекул адгезії в процесі цитотрофобластичної інвазії. Зміни його експресії можуть свідчити про зміни в мікроциркуляції хоріона і порушення процесу плацентації [19, 27, 89, 147-154, 174-183].

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. Дистрофічні та некротичні процеси, виявлялись у невеликій кількості кінцевих ворсин. На материнській

частині плаценти виявлялись невеликі петрифікати. Компенсаторні зміни морфологічно були представлені субепітеліальним розташуванням капілярів дрібних ворсин; ангіоматозом середніх та дрібних ворсинок; розширенням отворів центрально розташованих капілярів; достовірним збільшенням відсоткового вмісту спеціалізованих термінальних ворсинок. В плацентах жінок І групи ми спостерігали помірне розширення та повнокрів'я судин, набряк строми ворсин, ознаки їх функціональної гіперплазії, новоутворенням великої кількості термінальних ворсин малого діаметру, деякі з котрих виявлялись недостатньо васкулярізованими. Більшість ворсин малого діаметру були вкриті синцитіотрофобластом, разом з підвищенням кількості синцитіальних вузлів в термінальних хоріальних ворсинах. Строма ворсин містила помірну кількість фібробластичних та пучки сполученотканинних і колагенових волокон.

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 І 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, $p<0,05$.

Відносний ризик (RR) виникнення загрози аборту у вагітних I групи склав 0,35 (95% ВІ 0,22-0,55) в порівнянні з групою контролю, $p<0,001$. Отриманий результат показує, що частота розвитку даного ускладнення у вагітних I групи втричі нижча, ніж частота даної події у пацієнток I групи, підтверджує статистично значущий вплив прегравідарного комплексу лікувально-профілактичних заходів на частоту загрози переривання вагітності в першому триместрі. Ризик невиношування вагітності до 12 тижнів (завмерла вагітність, самовільний викидень) у пацієнток I та II груп склав 15,3% (95% ВІ 12,4-18,2), RR=0,5 (95% ВІ 0,27-0,55), $p=0,038$, що підтверджує вплив комплексу лікувально-профілактичних заходів на зниження частоти невиношування в першому триместрі. При аналізі ризику розвитку загрози передчасних пологів у вагітних I та II групи ризик розвитку даного ускладнення склав 13,8% (95% ВІ 9,8-17,8). RR=0,7 (95% ВІ 0,05-0,24), $p<0,001$, що підтверджує вплив комплексу лікувально-профілактичних заходів на зниження ризику виникнення даного ускладнення. Ризик розвитку прееклампсії у вагітних I та II групи склав 9,35% (95% ВІ 7,8-10,9). RR=0,7 (95% ВІ 0,21-0,65), $p<0,001$. Таким чином, встановлено, що пацієнтки, які отримували розроблений комплекс заходів, мали достовірно менше ускладнений перебіг вагітності.

При допплерометричному дослідженні матково-плацентарно-плодового кровообігу у 4 (7,8%) вагітних І групи виявлено підвищення систоло-діастолічного (С/Д) шуму в обох маткових артеріях (МА), що статистично менше, ніж у пацієнток групи ІІ – у 20 (44,4%) пацієнток, $p<0,05$. Рання діастолічна виїмка в МА була зафіксована у 3 (5,3%) пацієнтів І групи відповідно, що статистично значуще менше, ніж у вагітних групи ІІ – 16 (33,6%) відповідно, $p<0,05$. Нульовий або реверсний кровоплин в артерії пуповини (АП) не був зафіксований у жінок І групи і спостерігався у 5 (11,1%) випадків у ІІ 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 І групи, що статистично значуще більше, ніж 23 (51,1%) в ІІ групі вагітних ($p<0,05$). Ми спостерігали сумнівний стан плода у 10 (19,6%) пацієнток групи І проти 15 (33,3%) випадків у вагітних групи ІІ, $p<0,05$. Патологічні дані КТГ були зареєстровані у 1 (2,0%) у І групі вагітних проти 7 (15,6%) випадків у вагітних ІІ групи, $p<0,05$. Всім пацієнткам з патологічним характером КТГ додатково було проведено допплерометричне дослідження матково-плацентарно-плодового кровотоку. Ризик розвитку дистресу у вагітних І 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 І 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.

Кесарів розтин було виконано у 39 (76,4) пацієнток I групи та 40 (88,9%) жінок II групи, p<0,05. В обох групах високий відсоток оперативного розродження, за рахунок пролікованого безпліддя при високому ризику перинатальної патології та заплідненні за допомогою ДРТ, але у структурі показань зменшилася кількість ургентних оперативних втручань. Прогресуючий дистрес плода був показанням до оперативного розродження шляхом кесаревого розтину в 4 вагітних I групи, що становило 7,8% випадків проти 10 вагітних жінок II групи, де цей показник зафіксовано у 22,2% випадків.

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.

Перинатальні наслідки розродження є інформативними критеріями ефективності запропонованої методики. В I групі у 49 (85,9%) випадків стан дітей був задовільним, а загальний рівень дітей, народжених в асфіксії, зменшився в I групі у 2,5 рази (p<0,05). Ані тяжкої асфіксії, ані інтраамніального інфікування, ані, тим паче, антенатальної загибелі плода не було у I групі вагітних. Показник затримки росту плода зменшився з 37,8% у II групі і до 21,6%, відповідно, у I групі (p<0,05).

Поширення ІПСШ в останнє десятиліття, за даними ВООЗ, продовжує залишатися істотним в усьому світі і не може не викликати тривоги. В Україні останнім часом реєструється до 400 тисяч випадків захворюваності ІПСШ на рук, що ставить нашу країну на одне з найвищих місць з поширеності ІПСШ у Європі [1-9]. Згідно з даними вітчизняних і зарубіжних досліджень щодо епідеміології ІПСШ, захворюваність особливо висока в групі людей працездатного і репродуктивного віку. Вік 25-40 років є встановленим чинником ризику захворювань, що передаються статевим шляхом. Клініко-епідеміологічні дані по акушерсько-гінекологічній патології при ІПСШ представлені в різних дослідженнях, в основному це роботи, присвячені трубному безпліддю й ектопічній вагітності хламідійної етіології [10, 12, 17-21, 123-134]. Дані щодо перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених на тлі ІПСШ

дуже обмеженні в сучасній літературі, але всі вони підтверджують отриманні нами дані про високий ризик розвитку тяжких акушерських та перинатальних ускладнень в цій групі вагітних. ІПСШ є однією із причин загрози переривання вагітності, завмерлої вагітності, передчасних пологів, плацентарної дисфункції, синдрому затримки росту плода, розвитку плода та дистресу його в пологах, що, в свою чергу, збільшує показники перинатальної захворюваності та смертності [14, 17, 20, 135, 146, 154, 160-169]. За результатами проведених клінічних досліджень доведена ефективність застосування прегравідарної підготовки та ведення вагітності за запропонованою нами методикою, яка дала змогу суттєво знизити частоту акушерської та перинатальної патології в жінок із ІПСШ в анамнезі, вагітність в яких наступила в результаті застосуванні ДРТ.

Патогенетично обгрунтований 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%, сифі-

ліс – 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 три-

местру 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-$ПГF_{1\alpha.,}$ 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) ад'ювантна 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) ад'ювантна 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 ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. FAWCO. The impact of sexually transmitted infections (STIs) on women's health [Internet]. Reprod Health. 2021 Dec 1;18(1):1–4. https://www.fawco.orgF/global-issues/health/health-articles/4051-the-impact-of-sexually-transmitted-infections-stis-on-women-s-health.

2. Starrs AM, Ezeh AC, Barker G, Basu A, Bertrand JT, Blum R, et al. Accelerate progress – sexual and reproductive health and rights for all: report of the Guttmacher-Lancet Commission. The Lancet. 2018;391(10140):2642–92.

3. Rowley J, Vander Hoorn S, Korenromp E, Low N, Unemo M, Abu-Raddad LJ, et al. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2019. Bull World Health Organ. 2019;97(8):548–62.

4. Garcia MR, Leslie SW, Wray AA. Sexually Transmitted Infections. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL) [Internet]. 2022. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32809643/

5. Otu A, Danhoundo G, Toskin I, Govender V, Yaya S. Refocusing on sexually transmitted infections (STIs) to improve reproductive health: a call to further action. Reprod Health. 2021 Dec 1;18(1):242. DOI: 10.1186/s12978-021-01296-4. PMID: 34852842; PMCID: PMC8634744.

6. World Health Organization. Sexual health, human rights and the law. Geneva: World Health Organization [Internet]. 2015. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/175556/9789241564984_eng.pdf.

7. World Health Organization. WHO guidelines for the treatment of Chlamydia trachomatis. Geneva: World Health Organization; 2016. 54 p.

8. World Health Organization. New global targets to prevent maternal deaths [Internet]. 2021. https://www.who.int/news/item/05-10-2021-new-global-targets-to-prevent-maternal-deaths.

9. World Health Organization. 6 Priorities for women and health [Internet]. 2021. https://www.who.int/news-room/spotlight/6-priorities-for-women-and-health.

10. United Nations Population Fund. UNFPA inputs to 2021 HLPF theme and related 9 SDGs under review [Internet]. 2021. https://sustainabledevelopment.un.org/index.php?page=view&type=30022&nr=2806&menu=3170.

11. World Health Organization. Progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections 2019: accountability for the global health sector strategies, 2016-2021. No. WHO/CDS/HIV/19.7. Geneva: World Health Organization; 2019. 39 p.

12. Вернер ІЄ, ред. Статистичний щорічник України. Київ: Державна служба статистики України; 2021. 455 p. URL: http://www. ukrstat. gov. ua.

13. Горпинченко ІІ, Гурженко ЮМ, Імшинецька ЛП. Надання медичної допомоги хворим з чоловічим фактором безпліддя подружньої пари: Клінічний протокол. Здоров'я чоловіка. 2019;2:23–5.

14. Поворознюк МВ. Порушення сексуальних функцій у чоловіків із безпліддям у шлюбі, зумовленим трубно-перитонеальною патологією у жінок. ефективність комбінованого застосування дієтичних добавок. Здоров'я чоловіка. 2021;4:79–84.

15. Жилка НЮ, Слабий ГО, Щербінська ОС. Стан репродуктивного здоров'я жінок в Україні: Огляд літератури. Репродуктивна ендокринологія. 2021;60:67–71.

16. Plan of measures on sexual and reproductive health care in the support of implementing the Agenda in the field of constant development for the period up to 2030 in Europe – no one is left unattended. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2016. 89 p.

17. Sully EA, Biddlecom A, Darroch JE, Riley T, Ashford LS, Lince-Deroche N, Murro R. Adding it up: investing in sexual and reproductive health 2019 [Internet]. 2020. https://www.guttmacher.org/report/adding-it-up-investing-in-sexual-reproductive-health-2019

18. Слабкий ГО, Миронюк ІС, Щербинська ОС. Захворювання жінок України на інфекції, що передаються статевим шляхом як проблема первинної медичної допомоги. Громадське здоров'я України. 2019;3:65–73.

19. Кравченко ВГ, Степаненко ВІ. Аналітичний огляд рівня захворюваності на інфекції, що передаються статевим шляхом, у період 1945-2017 рр. та можливі перспективні заходи щодо зниження їхньої поширеності в Україні. Український журнал дерматології, венерології, косметології: 2018;3: 15–21.

20. James C, Harfouche M, Welton NJ, Turner ME, Abu-Raddad LJ, Gottlieb SL, Looker KJ. Herpes simplex virus: global infection prevalence and incidence estimates, 2016. Bull World Health Organ. 2020;98(5):315–29.

21. Unemo M, Lahra MM, Escher M, Eremin S, Cole MJ, Galarza P, Ndowa F, et al. WHO global antimicrobial resistance surveillance (GASP/GLASS) for Neisseria gonorrhoeae 2017-2018: a retrospective observational study. Lancet Microbe. 2021;2:e627–36.

22. World Health Organization. HIV/AIDS. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids.

23. UNAIDS 2021. Global HIV statistics [Internet]. 2023. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf.

24. Guidelines for the management of symptomatic sexually transmitted infections [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021. https://www.who.int/publications/i/item/9789240024168

25. Ebelechukwu AG, Hong J, Kreisel K, Torrone E, Boulet S, Gorwitz R, et al. Self-reported infertility and associated pelvic inflammatory disease among women of reproductive age-National Health and Nutrition Examination Survey, United States, 2013-2016. Sex Transm Dis. 2019 Jul;46(7):446–51.

26. Murtaza M, Hadi J, Lizam EM, Sani A. Male and female infertility: causes, and management." IOSR. 2019;18(9):27–32.

27. Tjahyadi D, Ropii B, Tjandraprawira KD, Parwati I, Djuwantono T, Permadi W, Li T. Female urogenital chlamydia: Epidemiology, chlamydia on pregnancy, current diagnosis, and treatment. Ann Med Surg (Lond). 2022 Mar;75:103448. DOI: 10.1016/j.amsu.2022.103448.

28. Bryan ER, Kim J, Beagley KW, Carey AJl. Testicular inflammation and infertility: Could chlamydial infections be contributing? Am J Reprod Immunol. 2020 Sep;84(3):e13286.

29. Henkel R. Long-term consequences of sexually transmitted infections on men's sexual function: A systematic review. Arab J Urol. 2021 Jul;19(3):411–8.

30. Gold SM, Köhler-Forsberg O, Moss-Morris R, Mehnert A, Miranda JJ, Bullinger M, Steptoe A, et al. Comorbid depression in medical diseases. Nat Rev Dis Primers. 2020 Aug;6(1):69.

31. Qingchang X, Tianqi W, Xian J, Song J, Qiao Y, Mu Z, et al. Relation of Chlamydia trachomatis infections to ectopic pregnancy: A meta-analysis and systematic review. Medicine (Baltimore). 2020 Jan;99(1):e18489.

32. He W, Jin Y, Zhu H, Zheng Y, Qian J. Effect of Chlamydia trachomatis on adverse pregnancy outcomes: a meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. 2020 Sep;302(3):553–67.

33. Chelsea R, Raich A, Stafylis C, Klausner JD. Alternative treatments for syphilis during pregnancy. Sexually transmitted diseases. Sex Transm Dis. 2019 Oct;46(10):637–40.

34. Torres RG, Mendonça ALN, Montes GC, Manzan JJ, Ribeiro JU, Carvalho PM. Syphilis in pregnancy: the reality in a public hospital. Rev Bras Ginecol Obstet. 2019 Feb;41(2):90–6.

35. Fukuda A, Katz AR, Park IU, Komeya AY, Chang A, Ching N, et al. Congenital syphilis: a case report demonstrating missed opportunities for screening and inadequate treatment despite multiple health care encounters during pregnancy. Sex Transm Dis. 2021 Sep;48(9):e124–5.

36. Tsai, Shelun, Sun MY, Kuller JA, Rhee EHJ, Dotters-Katz S. Syphilis in pregnancy. Obstet Gynecol Surv. 2019 Sep;74(9):557–64.

37. Deleon, Jocelyn, et al. Sexually transmitted diseases/infections. Altern Med Res. 2020;14(4):413–50.

38. Canton H. World Health Organization – WHO. The Europa Directory of International Organizations 2021. Routledge, 2021. 15 p.

39. Burdette ER, Young MR, Dude CM, Wall KM, Haddad LB. Association of delayed treatment of chlamydial infection and gonorrhea in pregnancy and preterm birth. Sex Transm Dis. 2021;48(12):925–31.

40. Van Gerwen OT, Christina AM. Recent advances in the epidemiology, diagnosis, and management of Trichomonas vaginalis infection. F1000Res. 2019 Sep 20;8:F1000 Faculty Rev-1666.

41. Kim TG., Young MR, Goggins ER, Williams RE, Esch EH, Workowski KA, et al. Trichomonas vaginalis in pregnancy: patterns and predictors of testing, infection, and treatment. Obstet Gynecol. 2020;135(5):1136–44.

42. Naomi CA, Omar AM, Pleijster J, Aftab F, Uijldert NB, Ali SM, et al. The natural course of Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Trichomonas vaginalis, and Mycoplasma genitalium in pregnant and post-delivery women in Pemba Island, Tanzania. Microorganismsю 2021 May;9(6):1180.

43.Noronha AS, Markowitz LE, Dunne EF. Systematic review of human papillomavirus vaccine coadministration. Vaccine. 2014;32(23):2670–4.

44. Bosch FX, Broker TR, Formen D, Moscicki AB, Gillison ML, Doorbar J, et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. Vaccine. 2013;31(7):H1–31.

45. Laprise C, Trrottier H, Monnier P, Coutlee F, Mayrand MH. Prevalence of human papillomaviruses in semen: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod. 2014;29(4):640–65.

46. WHO. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer [Internet]. 24.01.2019. URL: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/ detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer.

47. Pereira N, Kucharczyk KM, Estes JL, Gerber RS, Lekovich JP, Elias RT, Spandorfer SD. Human papillomavirus infection, infertility, and assisted reproductive outcomes. Pathogens. 2015;4:1–8.

48. Souho T, Benlemlih M, Bennani B. Human papillomavirus infection and fertility alteration: a systematic review. PloS One. 2015;10(5):e0126936.

49. Jeršovienė V, Gudlevičienė Ž, Rimienė J, Butkauskas D. Human papillomavirus and infertility. Medicina (Kaunas). 2019;55(7):377.

50. Alteri R, Kalidas M, Yadao L, Ogoro S. American Cancer Society guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. 2019. URL:

http://www. cancer.org/cancer/cervicalcancer/detailedguide/cervical-cancer-key-statistics.

51. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. MMWR Recom Rep. 2021;70(4):1–187.

52. Marrazzo J, ed. Sexually Transmitted Infections, An Issue of Infectious Disease Clinics of North America, E-Book. 2023;37(2). Elsevier Health Sciences. https://www.amazon.com/Sexually-Transmitted-Infections-Infectious-Internal/dp/0443183023

53. Vallely LM, Egli-Gany D, Wand H, Pomat WS, Homer CSE, Guy R, et al. Adverse pregnancy and neonatal outcomes associated with Neisseria gonorrhoeae: systematic review and meta-analysis. Sex Transm Infect. 2021 Mar;97(2):104–11.

54. Liu Y, Zu L, Cai W, Cheng Q, Hua T, Peng L, et al. Metabolomics revealed decreased level of omega-3 PUFA-derived protective eicosanoids in pregnant women with pre-eclampsia. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2019 Aug;46(8):705-10.

55. Simmonds LA, Sullivan TR, Skubisz M, Middleton PF, Best KP, Yelland LN, et al. Omega-3 fatty acid supplementation in pregnancy-baseline omega-3 status and early preterm birth: exploratory analysis of a randomised controlled trial. BJOG. 2020 Jul;127(8):975–81.

56. Guedes-Martins L, Saraiva JP, Gaio AR, Reynolds A, Macedo F, Almeida H. Uterine artery Doppler in the management of early pregnancy loss: a prospective, longitudinal study. BMC Pregn Child. 2015;15(1):1–12.

57. Ghazi RA. Doppler ultrasound screening of the uterine arteries as apredictor for early miscarriage. Int J Women's Health Reprod Sci. 2020;8(1):79–84.

58. Stevens D, Schiffer V, Severens-Rijvers C, de Nobrega T, van Haren A, Spaanderman M, Al-Nasiry S. The association between decidual vasculopathy and abnormal uterine artery Doppler measurement. Acta Obstetr Gynecol Scand. 2022 Aug;101(8):910–6. DOI: 10.1111/aogs.14345. Epub 2022 Jun 9.

59. Sultonova N. A. Dopplerometric Features of Blood Flow Changes in the Utero-Placental System in Women With Related Pregnancy Mission. Miasto Przyszłości. 2023;34:268–73. https://miastoprzyszlosci.com.pl/index.php/mp/article/view/1301

60. Agrawal K, Harshit M. Cardiotocography analysis for fetal state classification using machine learning algorithms. In: International Conference on Computer Communication and Informatics (ICCCI). IEEE, 2019.

61. Huang L, Jiang Z, Cai R, Li L, Chen Q, Hong J, Wei H. Investigating the interpretability of fetal status assessment using antepartum cardiotocographic records. BMC Med Inf Dec Mak. 2021;21(1):1–11.

62. Ndmason LM, Marbou WJ, Kuete V. Urinary tract infections, bacterial resistance and immunological status: a cross sectional study in pregnant and non-pregnant women at Mbouda Ad-Lucem Hospital. Afr Health Sci. 2019;19(1):1525–35.

63. Sultonova NA. Treatment of hypercoagulable conditions in women with misscarriage in early gestation. Asian J Mult Res (AJMR) 2020;9(12):13–6.

64. Babker AM. The role of Inherited Blood Coagulation Disorders in Recurrent Miscarriage Syndrome. Crit Rev. 2020;7(1):16–20.

65. Peshkova AD, Safiullina SI, Evtugina NG, Bara YS, Ataullakhanov FI, et al. Premorbid hemostasis in women with a history of pregnancy loss. Thromb Haem. 2019;119(12):1994–2004.

66. Husnul G, Serudji J, Basyir V. Differences In Platelet and Thrombin Levels In Preeclampsia and Normal Pregnancy. Ilmiah Indon. 2022;7(5):5482–92.

67. Erez O, Othman M, Rabinovich A, Leron E, Gotsch F, Thachil J. DIC in Pregnancy – Pathophysiology, Clinical Characteristics, Diagnostic Scores, and Treatments. J Blood Med. 2022 Jan;13:21–44. DOI: 10.2147/JBM.S273047. PMID: 35023983; PMCID: PMC8747805.

68. Croles FN, Nasserinejad K, Duvekot JJ, Kruip MJ, Meijer K, Leebeek FW. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis. BMJ. 2017 Oct;359:4452. DOI: 10.1136/bmj.j4452. PMID: 29074563; PMCID: PMC5657463.

69. Мінцер ОП. Статистичні методи дослідження при виконанні наукових робіт. Практична медицина. 2018;8:112–8.

70. Щербакова ЮВ. Попередження поширення ВІЛ-інфікування шляхом застосування системи лікувально-профілактичних заходів щодо боротьби з інфекціями, які передаються статевим шляхом [Дисертація]. Харків: ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»; 2016. 283 с.

71. Андрейчин МА. Небезпечна динаміка інфекційної захворюваності в Україні. Інфекційні хвороби. 2017;2(88):4–8.

72. WHO guidelines for the treatment of Neisseria gonorrhoeae [Internet]. WHO; 2016. http://apps.who.int/iris/bitstre am/10665/246114/1/9789241549691-eng.pdf

73. Мавров ГІ. Щербакова ЮВ, Осінська ТВ. Новітні методи стримування інфекцій, що передаються статевим шляхом. Інфекційні хвороби. 2019;1(95):4–10.

74. Бондаренко ГМ, Мавров ГІ, Осінська ТВ. Перинатальна інвазія Trichomonas vaginalis, як проблема репродуктивної медицини. Журнал НАМН України. 2016;22(4):368–76.

75. Адаскевич ВП, ред. Показники лікувально-профілактичної допомоги хворим шкірними і венеричними захворюваннями в Україні. Київ: Центр медичної статистики МОЗ України; 2018. 112 с.

76. Tutchenko T, Burka O, Boyarchuk I, Trampolska A, Iavniuk V, Ostroukh L. Epidemiological and clinical trends of sexually transmitted infections. Literature review. Reprod Endocrinol. 2021;58:55–62.

77. Крапівіна АА. Гендерні підходи у питаннях репродуктивного здоров’я. Україна. Здоров’я нації. 2019;2:79–86.

78. Institute of Medicine. The Hidden Epidemic: Confronting Sexually Transmitted Diseases. Washington, DC: National Academy Press; 1996. 307 p.

79. Fedorych PV, Mavrov GI. Incidence of Sexually Transmitted Infections: Local Study in Ukraine. World Science. 2018;8(36):4–7.

80. Boiko I, Golparian D, Krynytska I, Unemo M. High prevalence of Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae and particularly Trichomonas

vaginalis diagnosed using US FDA-approved Aptima molecular tests and evaluation of conventional routine diagnostic tests in Ternopil, Ukraine. APMIS. 2019;127:627–34.

81. Федорич ПВ, Мавров ГІ, Осінська ТВ, Іващенко ЛВ. Современные эпидемиологические аспекты трихомоноза в Украине. Дерматологія та венерологія. 2020;1:44–51.

82. Morris BJ, Hankins CA, Banerjee J, Lumbers ER, Mindel A, Klausner JD, Kriege, JN. Does male circumcision reduce women's risk of sexually transmitted infections, cervical cancer, and associated conditions? Front Public Health. 2019;7:4.

83. World Health Organization. Actions for improved clinical and prevention services and choices: preventing HIV and other sexually transmitted infections among women and girls using contraceptive services in contexts with high HIV incidence, June 2020: policy brief. No. WHO/UCN/HHS/19.58. World Health Organization, 2020.

84. Wi TEC, Ndowa FJ, Ferreyra C, Kelly-Cirino Cassandra, Taylor MM, Toskin I. Diagnosing sexually transmitted infections in resource-constrained settings: challenges and ways forward. J Int AIDS Soc. 2019 Aug;Suppl 6:e25343.

85. Barrow RY. Recommendations for providing quality sexually transmitted diseases clinical services, 2020. MMWR Recom Reports. 2020;68(5):1–11.

86. Qiao J, Wang Y, Li X, Jiang F, Zhang Y, Ma J, et al. A Lancet Commission on 70 years of women's reproductive, maternal, newborn, child, and adolescent health in China. Lancet. 2021 Jun;397(10293):2497–536.

87. Chai TO, Dutta S, Sengupta P. Role of leucocytes in reproductive tract infections and male infertility. Chem Biol Let. 2020;7(2):124–30.

88. Farsimadan M, Motamedifar M. Bacterial infection of the male reproductive system causing infertility. Reprod Immunol. 2020;142:103183.

89. Hoenderboom BM, Van Benthem BH, Van Bergen JE, Dukers-Muijrers NH, Götz HM, Hoebe CJ, et al. Relation between Chlamydia trachomatis infection and pelvic inflammatory disease, ectopic pregnancy and tubal factor infertility in a

Dutch cohort of women previously tested for chlamydia in a chlamydia screening trial. Sex Trans Infect. 2019;95(4):300–6.

90. Paira DA, Molina G, Tissera AD, Olivera C, Molina RI, Motrich RD. Results from a large cross-sectional study assessing Chlamydia trachomatis, Ureaplasma spp. and Mycoplasma hominis urogenital infections in patients with primary infertility. Sci Rep. 2021;11(1):1–8.

91. Tsevat DG, Wiesenfeld HC, Parks C, Peipert JF. Sexually transmitted diseases and infertility. Am J Obstet Gynecol. 2017 Jan;216(1):1–9.

92. World Health Organization. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Global strategy for the prevention and control of sexually transmitted infections: 2006-2015: breaking the chain of transmission. 2022. URL: https://apps.who.int/iris/handle/10665/43853.

93. Guffey MB, Richardson B, Husnik M. Sexually Transmitted Infections. Sex Trans Infect. 2019;95(5):363–9.

94. Vallely LM, Egli-Gany D, Wand H, Pomat WS, Homer CS, Guy R, Low N. Adverse pregnancy and neonatal outcomes associated with Neisseria gonorrhoeae: systematic review and meta-analysis. Sexy Trans Infect, 2021;97(2):104–11.

95. Gao R, Liu B, Yang W, Wu Y, Wang B, Santillan MK, Bao W. Association of maternal sexually transmitted infections with risk of preterm birth in the United States. JAMA Net Open., 2021;4(11):e2133413.

96. Warr AJ, Pintye J, Kinuthia J, Drake AL, Unger JA, McClelland RS, John-Stewart G. Sexually transmitted infections during pregnancy and subsequent risk of stillbirth and infant mortality in Kenya: a prospective study. Sex Trans Infect. 2019;95(1):60–6.

97. Sieving RE, O'Brien JRG, Saftner MA, Argo TA (). Sexually transmitted diseases among US adolescents and young adults: patterns, clinical considerations, and prevention. Nurs Clin. 2019;54(2):207–25.

98. Nyemba DC, Medina-Marino A, Peters RP, Klausner JD, Ngwepe P, Myer L, Davey DJ. Prevalence, incidence and associated risk factors of STIs during pregnancy in South Africa. Sex Trans Infec. 2021;97(5):375–81.

99. Buder S, Schöfer H, Meyer T, Bremer V, Kohl PK, Skaletz-Rorowski A, Brockmeyer N. Bacterial sexually transmitted infections. JDDG: Deut Dermat Gesel. 2019;17(3:287–315.

100. Toskin I, Govender V, Blondeel K, Murtagh M, Unemo M, Zemouri C. Call to action for health systems integration of point-of-care testing to mitigate the transmission and burden of sexually transmitted infections. Sex Trans Infec. 2020;96(5):342–7.

101. Grant JS, Chico RM, Lee AC, Low N, Medina-Marino A, Molina RL, Klausner JD. Sexually transmitted infections in pregnancy: a narrative review of the global research gaps, challenges, and opportunities. Sex Trans Infec. 2020;47(12):779.

102. Zenebe MH, Mekonnen Z, Loha E, Padalko E. Prevalence, risk factors and association with delivery outcome of curable sexually transmitted infections among pregnant women in Southern Ethiopia. PLOS One. 2021;16(3):e0248958.

103. Domingues CSB, Duarte G, Passos MRL, Sztajnbok DC, Menezes ML. Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections, 2020: congenital syphilis and child exposed to syphilis. Rev Soc Brasil Med Tropic. 2021;54:118–9.

104. Ito H, Yamamoto T, Morita S (). Demography of sexually transmitted infections with vertical transmission. Appl Mathem Comp. 2019;348:363–70.

105. Waltmann A, McKinnish TR, Duncan JA. Non-viral sexually transmitted infections in pregnancy: current controversies and new challenges. Cur Opin Infect Dis. 2021;34(1):40.

106. Hammad WAB, Konje JC. Herpes simplex virus infection in pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2021;259:38–45.

107. Saweri OP, Batura N, Al Adawiyah R, Causer LM, Pomat WS, Vallely AJ, Wiseman V. Economic evaluation of point-of-care testing and treatment for sexually transmitted and genital infections in pregnancy in low-and middle-income countries: a systematic review. PLOS One. 2021;16(6):e0253135.

108. Baer RJ, Chambers CD, Ryckman KK, Oltman SP, Rand L, Jelliffe-Pawlowski LL. An evaluation of sexually transmitted infection and odds of

preterm or early-term birth using propensity score matching. Sexually transmitted diseases, 2019;46(6):389–94.

109. Smolarczyk K, Mlynarczyk-Bonikowska B, Rudnicka E, Szukiewicz D, Meczekalski B, Smolarczyk R, Pieta W. The impact of selected bacterial sexually transmitted diseases on pregnancy and female fertility. Int J Mol Sci. 2021;22(4):2170.

110. Stary A. The changing spectrum of sexually transmitted infections in Europe. Acta Dermato-Venereologica. 2020;100(9):242-7.

111. Ghanem KG, Quinn TC. Sexually transmitted diseases. In: Encyclopedia of Microbiology. London: Elsevier; 2019. p. 240–54.

112. World Health Organization. Sexually transmitted infections: evidence brief (No. WHO/RHR/19.22) [Internet]. 2019. World Health Organization. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-RHR-19.22

113. Medoro AK, Sánchez PJ. Syphilis in neonates and infants. Clin Perinatol. 2021;48(2):293–309.

114. Uku A, Albujasim Z, Dwivedi T, Ladipo Z, Konje JC. Syphilis in pregnancy: The impact of «the Great Imitator». Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2021;259:207–10.

115. Іщак ОМ. Порівняльні аспекти перинатальних наслідків після застосування допоміжних репродуктивних технологій. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики. [Електронне науково-практичне видання]. 2021;4:12–6.

116. Пахаренко ЛВ. Доступ до післяабортної контрацепції: погляд комітету експертів Американського коледжу акушерів і гінекологів. Репродуктивне здоров’я жінки. 2022;1(56):69–72. doi: https://repro-health.com.ua/article/view/258144/255430

117. Zhao J, Yan Y, Huang X, Li Y. Do the children born after assisted reproductive technology have an increased risk of birth defects? A systematic review and meta-analysis. J Matern Fetal Neonatal Med. 2020 Jan;33(2):322–33.

118. Lei LL, Lan YL, Wang SY, Feng W, Zhai ZJ. Perinatal complications and live-birth outcomes following assisted reproductive technology: a retrospective cohort study. Chin Med J (Engl). 2019 Oct 20;132(20):2408–16.

119. Xiaoyu L, Wang Y, Wu F, Li R, Chen L, Qian W, Qiao J. Pregnancy Outcomes of Single/Double Blastocysts and Cleavage Embryo Transfers: a Retrospective Cohort Study of 24,422 Frozen-Thawed Cycles. Reprod Sci. 2020 Dec;27(12):2271–8.

120. Storgaard M, Loft A, Bergh C, Wennerholm UB, Söderström-Anttila V, Romundstad LB. Obstetric and neonatal complications in pregnancies conceived after oocyte donation: a systematic review and meta-analysis. BJOG. 2017 Mar;124(4):56–572.

121. Голяновський О, Зукін В, Шемякіна Н, Рубінштейн А. Особливості перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду на тлі застосування допоміжних репродуктивних технологій. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;9-10:79–87.

122. Qin IB, Sheng XQ, Wu D. Worldwide prevalence of adverse pregnancy outcomes among singleton pregnancies after in vitro fertilization/intracy-toplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. 2017;295:285–301.

123. Vermey BG, Buchanan A, Chambers GM, Kolibianakis EM, Bosdou J, Chapman MG, Venetis CA. Are singleton pregnancies after assisted reproduction technology (ART) associated with a higher risk of placental anomalies compared with non-ART singleton pregnancies? A systematic review and meta-analysis. BJOG. 2019 Jan;126(2):209–18.

124. Banica AM, Popescu SD, Vladareanu S (). Obstetric and Perinatal Complications Associated with Assisted Reproductive Techniques-Review. Maedica. 2021;16(3):493.

125. Wang Z, Liu W, Zhang M, Wang M, Wu H, Lu M. Effect of hepatitis B virus infection on sperm quality and outcomes of assisted reproductive techniques in infertile males. Front Med. 2021;8:744350.

126. Carbone L, Conforti A, Cariati F, Vallone R, Raffone A, Buonfantino C, Alviggi C. The negative impact of most relevant infections on fertility and assisted reproduction technology. Min Obstet Gynecol. 2021;74(1):83–106.

127. Wei SQ, Luu TM, Bilodeau-Bertrand M, Auger N. Assisted reproductive technology and childhood morbidity: a longitudinal cohort study. Fertil Steril. 2022;118(2):360–8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2022.04.025

128. Bourdon M, Garnier A, Maignien C, Marcellin L, Dulioust E, Sogni P, Santulli P. Assisted reproductive technology outcomes in women with a chronic viral disease. AIDS. 2021;35(7):1073–81.

129. Villani A, Fontana A, Barone S, de Stefani S, Primiterra M, Copetti M, Pazienza V. Identifying predictive bacterial markers from cervical swab microbiota on pregnancy outcome in woman undergoing assisted reproductive technologies. Clin Med. 2022;11(3):680. DOI: 10.3390/jcm11030680

130. Borges ED, Berteli TS, Reis TF, Silva ASD, Vireque AA (). Microbial contamination in assisted reproductive technology: source, prevalence, and cost. Assist Reprod Genet. 2020;37(1):53–61.

131. Curry A, Williams T, Penny ML. Pelvic Inflammatory Disease: Diagnosis, Management, and Prevention. Am Fam Physician. 2019 Sep;100(6):357–64.

132. Arnold MJ, Jonas CE, Carter RE. Point-of-Care Ultrasonography. Am Fam Physician. 2020 Mar;101(5):275–85.

133. Vaughn JA, Goncalves LF, Cornejo P. Intrauterine and Perinatal Infections. Clin Perinatol. 2022 Sep;49(3):751–70. DOI: 10.1016/j.clp.2022. 05.008.

134. Schmitz T, Sentilhes L, Lorthe E, Gallot D, Madar H, Doret-Dion M, Beucher G, et al. Preterm premature rupture of the membranes: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2019 May;236:1–6.

135. Condrat CE, Filip L, Gherghe M, Cretoiu D, Suciu N. Maternal HPV Infection: Effects on Pregnancy Outcome. Viruses. 2021 Dec;13(12):2455.

136. Cerveny L, Murthi P, Staud F. HIV in pregnancy: Mother-to-child transmission, pharmacotherapy, and toxicity. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2021 Oct;1867(10):166206.

137. Trinh T, Leal AF, Mello MB, Taylor MM, Barrow R, Wi TE, Kamb ML. Syphilis management in pregnancy: a review of guideline recommendations from countries around the world. Sex Reprod Health Matters. 2019 Dec;27(1):69–82.

138. Hashemi N, Ommi D, Kheyri P, Khamesipour F, Setzer WN, Benchimol M. A review study on the anti-trichomonas activities of medicinal plants. Int J Parasitol Drugs Drug Resist. 2021 Apr;15:92–104.

139. Snow TM, Coble M. Maternal Prenatal Screening and Serologies. Adv Neonatal Care. 2018 Dec;18(6):431–7.

140. Rac MW, Revell PA, Eppes CS. Syphilis during pregnancy: a preventable threat to maternal-fetal health. Am J Obstet Gynecol. 2017 Apr;216(4):352–63.

141. Glassford M, Davis M, Rivas S. Sexually Transmitted Infections in Pregnancy: An Update for Primary Care Providers. Nurs Clin North Am. 2020 Sep;55(3):403–16.

142. Eppes CS, Stafford I, Rac M. Syphilis in pregnancy: an ongoing public health threat. Am J Obstet Gynecol. 2022 Dec;227(6):822–38. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.07.041.

143. Moodley A, Payton KSE. The Term Newborn: Congenital Infections. Clin Perinatol. 2021 Aug;48(3):485–511.

144. David M, Hcini N, Mandelbrot L, Sibiude J, Picone O. Fetal and neonatal abnormalities due to congenital syphilis: A literature review. Prenat Diagn. 2022 May;42(5):643–55. DOI: 10.1002/pd.6135.

145. Rowe CR, Newberry DM, Jnah AJ. Congenital Syphilis: A Discussion of Epidemiology, Diagnosis, Management, and Nurses' Role in Early Identification and Treatment. Adv Neonatal Care. 2018 Dec;18(6):438–45.

146. Chilaka VN, Navti OB, Al Beloushi M, Ahmed B, Konje JC. Human papillomavirus (HPV) in pregnancy – An update. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2021 Sep;264:340–8.

147. Palma C, Martínez MA, Santander E. Cribado de infecciones cervicales de transmisión sexual en mujeres embarazadas y su relación con la microbiota vaginal [Screening of cervical sexually transmitted infections in pregnant women and the relation with the vaginal microbiota]. Rev Chilena Infectol. 2019 Jun;36(3):292–8.

148. Brunham RC, Paavonen J. Reproductive system infections in women: lower genital tract syndromes. Pathog Dis. 2020 Jul;78(5):ftaa022.

149. Chilaka VN, Konje JC. HIV in pregnancy – An update. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2021 Jan;256:484–91.

150. Lund JM, Hladik F, Prlic M. Advances and challenges in studying the tissue-resident T cell compartment in the human female reproductive tract. Immunol Rev. 2023;316(1):52–62.

151. Hill AV, Perez-Patron M, Tekwe CD, Menon R, Hairrell D, Taylor BD. Chlamydia trachomatis Is Associated With Medically Indicated Preterm Birth and Preeclampsia in Young Pregnant Women. Sex Transm Dis. 2020 Apr;47(4):246–52.

152. Tuddenham S, Ravel J, Marrazzo JM. Protection and risk: male and female genital microbiota and sexually transmitted infections. Infect Dis. 2021;223(3):S222–5.

153. Schaefer TM, Fahey JV, Wright JA, Wira CR (). Innate immunity in the human female reproductive tract: antiviral response of uterine epithelial cells to the TLR3 agonist poly (I: C). Immunol. 2005;174(2):992–1002.

154. Wira CR, Patel MV, Ghosh M, Mukura L, Fahey JV (). Innate immunity in the human female reproductive tract: endocrine regulation of endogenous antimicrobial protection against HIV and other sexually transmitted infections. Am J Repr Immunol 2011;65(3):196–211.

155. Peebles K, Velloza J, Balkus JE, Scott McClelland R, Barnabas RV. High global burden and costs of bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis. Sex Transm Dis. 2019;46:304–11.

156. Brown RG, Marchesi JR, Lee YS. Vaginal dysbiosis increases risk of preterm fetal membrane rupture, neonatal sepsis and is exacerbated by erythromycin. BMC Med. 2018;16(1):9.

157. Borges ALV, do Nascimento C, Sato APS. Pregnancy and Non-Sexually Transmitted Infections. In: Oxford Research Encyclopedia of Global Public Health. London. 2020. p. 158–95.

158. Gudisa R, Goyal K, Gupta P, Singh MP. Localized and Systemic Immune Response in Human Reproductive Tract. Front Cell Infect Microbiol. 2021;11:649893.

159. Wynn A, Mussa A, Ryan R, Hansman E, Simon S, Bame B, Morroni C. Evaluating the diagnosis and treatment of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in pregnant women to prevent adverse neonatal consequences in Gaborone, Botswana: protocol for the Maduo study. BMC Infect Dis. 2022;22(1):229. DOI:10.1186/s12879-022-07093-z

160. Sameni F, Zadehmodarres S, Dabiri H, Khaledi M, Nezamzadeh F. Evaluation of Ureaplasma urealyticum, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium and Neisseria gonorrhoeae in infertile women compared to pregnant women. Obstetr Gynaecol. 2022;42(6):2151–5. DOI: 10.1080/01443615.2022. 2035328.

161. Liu T, Lai SY, Zhou W, Liu YL, Chen SS, Jiang YM. Analysis of Ureaplasma urealyticum, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium and Neisseria gonorrhoeae infections among obstetrics and gynecological outpatients in southwest China: a retrospective study. BMC Infect Dis. 2022;22(1):283. DOI: 10.1186/s12879-021-06966-z

162. Dehghan A, Pourmand MR, Salimi V, Asbagh FA, Foroushani AR, Sadeghi K, Quchani SH. The effects of Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum loads on semen quality: Detection and quantitative analysis. Microb Pathogen. 2022;169:105676. DOI: 10.1016/j.micpath.2022.105676

163. Ahmadi K, Moosavian M, Mardaneh J, Pouresmaeil O, Afzali M (). Prevalence of Chlamydia trachomatis, Ureaplasma parvum and Mycoplasma genitalium in Infertile Couples and the Effect on Semen Parameters. Ethiop J Health Sci. 2023 Jan;33(1):133–42. DOI: 10.4314/ejhs.v33i1.17

164. Jonduo ME, Vallely LM, Wand H, Sweeney EL, Egli-Gany D, Kaldor J, Low N. Adverse pregnancy and birth outcomes associated with Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum and Ureaplasma parvum: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2022 Aug;12(8):e062990. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-062990

165. Yao LN, Jiang N, Li C, Chen J, Lin WQ. Correlation Analysis between Cervical Refractory Ureaplasma urealyticum Infection and IVF Pregnancy Outcome. World J Surg Surgical Res. 2022;5:1365. DOI: 10.25107/2637-4625.1365

166. Ziyaeva ER. Microbiocenosis Of Open Cavities Of The Body. Am J Med Sci Pharm Res. 2021;3(7):1–45.

167. Tuddenham S, Matthew MH, Khalil GG. Diagnosis and treatment of sexually transmitted infections: a review. JAMA. 2022;327(2):161–72. DOI: 10.1001/jama.2021.23487

168. WHO. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Sexually transmitted infections: adopting a sexual health paradigm. 2021. 89 p.

169. Atinuke OO, Babah OA, Osuagwu CS, Ogunsola FT, Afolabi BB. Sexually transmitted infections in pregnancy–An update on Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020 Dec;255:1–12.

170. Carosso A, Revelli A, Gennarelli G, Canosa S, Cosma S, Borella F, et al. Controlled ovarian stimulation and progesterone supplementation affect vaginal and endometrial microbiota in IVF cycles: a pilot study. J Assist Reprod Genet. 2020 Sep;37(9):2315–26.

171. Bracewell-Milnes T, Saso S, Nikolaou D, Norman-Taylor J,Johnson M, Thum MY. Investigating the effect of an abnormal cervicovaginal and endometrial microbiome on assisted reproductive technologies: A systematic review. Am J Reprod Immunol. 2018 Nov;80(5):e13037.

172. Guffey MB, Richardson B, Husnik M. HPTN 035 phase II/IIb randomised safety and effectiveness study of the vaginal microbicides BufferGel

and 0.5% PRO 2000 for the prevention of sexually transmitted infections in women Sex Transm Infect. 2014;90(5):363–9.

173. Haahr T, Humaidan P, Elbaek HO, Alsbjerg B, Laursen RJ, Rygaard K, et al. Vaginal microbiota and in vitro fertilization outcomes:development of a simple diagnostic tool to predict patients at risk of a poor reproductive outcome. J Infect Dis. 2019 May 5;219(11):1809–17.

174. Haahr T, Zacho J, Bräuner M, Shathmigha K, Skov Jensen J, Humaidan P. Reproductive outcome of patients undergoing in vitro fertilisation treatment and diagnosed with bacterial vaginosis or abnormal vaginal microbiota: a systematic PRISMA review and meta-analysis. BJOG. 2019 Jan;126(2): 200–7.

175. Ancheva IA. Klinicheskaya kharakteristika platsentarnoy disfunktsii s pozitsii tendentsiy sovremennogo akusherstva (obzor literatury). Bukov Med Vis. 2016;20(77):196–9.

176. Chen L, Liu J, Cao Zh. Seasonal influence on TORCH infection and analysis of multi-positive samples with indirect immunofluorescence assay. J Clin Lab Anal. 2019 May;33(4):e22828.

177. Evarista OO, Ezimokhai TP, Airiagbonbu B. Effect of highly active antiretroviral therapy (HAART) on some specific clotting profile in Human Immunodeficiency Virus-(HIV) positive pregnant women. Ind J Sex Transm Dis AIDS. 2020;41(1):83.

178. Kim C, Chandler R, Kostas-Polston EA, Alexander I, Orsega S, Johnson-Mallard V. Recommendations for managing sexually transmitted infections: Incorporating the 2021 guidelines. The Nurse Practitioner. 2022 Apr;47(4):10–8. DOI: 10.1097/01.NPR.0000822528.27483.b2

179. Kim CJ, Romero R, Chaemsaithong P, Kim JS. Chronic inflammation of the placenta: definition, classification, pathogenesis, and clinical significance. Am J Obstet Gynecol. 2015;213(4):53–69.

180. Lowe GDO, Rumley A. Use of fibrinogen and fibrin D-dimer in prediction of arterial thrombotic events. Thromb Haemost. 2019;2:667–73.

181. Макацария АД, Слуханчук Ев, Бицадзе ВО, Хизроева ДХ, Третьякова МВ. Внеклеточные ловушки нейтрофилов участие в процессах воспаления и дизрегуляции гемостаза, в том числе у пациентов с тяжелой акушерской патологией. Акушерство, гинекология и репродукция. 2021;15(4):335–50.

182. Uenaka M, Morizane M, Tanimura K. Histopathological analysis of placentas with congenital cytomegalovirus infection. Placenta. 2019;75:62–7.

183. Agababov RM, Vainshtein MB. Gender difference in calcification diseases: Is it the result of gender-specific ways of nano-bacterial expansion? Med Hypothes. 2019;81:911–2.

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

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

186. 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.

187. Тутченко ТМ, Бурка ОА, Самілик ВС, Кротік ОІ. Час зменшити відсоток звичного невиношування вагітності неясного генезу. Репродуктивна ендокринологія. 2020;5(55):21–8.

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

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

190. 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.

191. 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.

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

193. 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.

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

195. 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

196. 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

197. 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

198. 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

199. 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: 10.30841/2708-8731.7.2022.272471

200. 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.

201. 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

202. 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.

203. 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

204. 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

ДОДАТКИ

Додаток А

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 конфе-

ренції 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.

Додаток Б

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на:

- Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: нові реалії» (2022 Жовт 27-28; Київ), тема «Клінічна ефективність преконцепційної підготовки у жінок з інфекціями, що передаються статевим шляхом, після програми ДРТ» (доповідь, тези);
- XV з'їзді Асоціації акушерів-гінекологів України «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: актуальні та дискусійні питання» (2021 Жовт 21-22, Київ), тема «Клінічний аналіз соматичного і репродуктивного анамнезу у вагітних з інфекціями, що передаються статевим шляхом, в анамнезі» (стендова доповідь)..
- науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасного акушерства та гінекології» (2021 Квіт 8-9, Київ), тема «Сучасний стан репродуктивного здоров'я подружньої пари з урогенітальними інфекціями» (стендова доповідь);
- XV міжнародному симпозіумі «Теорія та практика репродукції людини» (2020 Жовт 09-10, Чернівці), тема «Епідеміологія інфекцій, що передаються статевим шляхом, в Україні» (стендова доповідь);
- IV Міждисциплінарному науковому конгресі з міжнародною участю «Невідкладні стани та анестезіологічне забезпечення в акушерстві, гінекології та перинатології» (2019 Лист 6-8, Київ), тема «Стан гемокоагуляційної системи, після прегравідарної підготовки перед програмою ДРТ у вагітних з інфекціями, що передаються статевим шляхом, в анамнезі» (стендова доповідь);