

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика
Міністерство охорони здоров'я України

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Рубінштейн Анна Мойсеївна

УДК 618.3/.-06-055.2-053.84/.86-037-084:618.177-089.888.11-071.1

ДИСЕРТАЦІЯ

**ПРОГНОЗУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКА АКУШЕРСЬКИХ ТА
ПЕРИНАТАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ЖІНОК ПІЗЬНОГО
РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ПІСЛЯ ДОПОМІЖНИХ
РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ**

222 – «Медицина»

22 – «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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



А.М. Рубінштейн

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник Голяновський Олег Володимирович, доктор медичних наук, професор

Київ – 2022

АНОТАЦІЯ

Рубінштейн А.М. Прогнозування і профілактика акушерських та перинатальних ускладнень у жінок пізнього репродуктивного віку після допоміжних репродуктивних технологій. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина». – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2022.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуального завдання сучасного акушерства – покращенню акушерських та перинатальних результатів у групі пацієнток пізнього репродуктивного віку з вагітністю після застосування ДРТ.

Пізній вік матері за першої вагітності та пологів в даний час є загальноновизнаною світовою демографічною тенденцією. У період з 1980 по 2015 роки відсоток пологів у жінок віком 30 років і старше більш ніж подвоївся (з 19,8% до 43,8%), а для жінок віком 35 років і старше збільшився майже в три рази (від 4,6% до 16,3 %). З огляду на підвищені генетичні і акушерські ризики світовою медичною спільнотою запроваджено термін «пізній репродуктивний вік», який визначається як вік жінки понад 35 років.

Існує ряд медичних аспектів, що ускладнюють народження дітей у пізньому репродуктивному віці, а саме: стан соматичного та гінекологічного здоров'я жінок, проблеми зачаття і виношування вагітності. За даними літератури серед пацієнток пізнього репродуктивного віку частіше зустрічаються ускладнення вагітності та пологів, що призводять до збільшення кількості оперативних втручань, зростання перинатальної захворюваності та смертності. До цих ускладнень відносять преєклампсію, синдром затримки росту плода, передчасні пологи, переношену вагітність, аномалії пологової діяльності та акушерські кровотечі.

Жінки пізнього репродуктивного віку також частіше відчують проблеми з фертильністю і потребують застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) для зачаття. Щорічні звіти про роботу клінік ДРТ з Австралії, Європи, Китаю, США та Канади підтверджують збільшення як числа, так і середнього віку жінок, яким застосовують ДРТ.

Доведено, що використання ДРТ асоціюється зі значно вищими частотами розвитку несприятливих перинатальних наслідків. Так, вагітності після ДРТ, порівняно зі спонтанними вагітностями, частіше ускладнюються розвитком гестаційного цукрового діабету, гестаційної гіпертензії, преєклампсії, внутрішньопечінкового холестазу, передлежанням плаценти, порушеннями placenta accreta spectrum та післяпологовими кровотечами. Також відмічено статистично значуще збільшення частоти передчасних пологів, низької маси при народженні та малих для гестаційного терміну плодів у пацієток з одноплідною вагітністю після ДРТ, порівняно з когортою спонтанних вагітностей.

За даними ряду авторів, поєднання вікового фактору та застосування ДРТ у однієї жінки потенціюють і підвищують акушерські та перинатальні ризики, проте результати цих досліджень розрізнені та не мають конкретних клінічних рекомендацій.

З огляду на тенденцію до підвищення частоти вагітностей після ДРТ у жінок пізнього репродуктивного віку, високу частоту акушерських та перинатальних ускладнень, а також відсутність єдиної тактики ведення вагітності та пологів у цій групі жінок, актуальним є питання формування ефективного клініко-діагностичний комплекс лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на зниження частоти акушерських та перинатальних ускладнень серед жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, яка наступила після застосування ДРТ

Мета дослідження: зниження частоти акушерських та перинатальних ускладнень у жінок пізнього репродуктивного віку після ДРТ шляхом

удосконалення тактики ведення вагітності, пологів та післяпологового періоду.

Завдання дослідження:

1. Визначити особливості репродуктивного анамнезу, частоту і структуру соматичної та гінекологічної захворюваності у жінок пізнього репродуктивного віку, вагітність яких наступила внаслідок застосування ДРТ.
2. Проаналізувати особливості перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду і перинатальні наслідки у даного контингенту жінок.
3. Визначити структуру акушерських та перинатальних ускладнень у жінок пізнього репродуктивного віку після ДРТ та оцінити їх клінічну значимість.
4. Розробити комплекс лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на зниження акушерських та перинатальних ускладнень у жінок пізнього репродуктивного віку після ДРТ.
5. Оцінити клінічну ефективність сформованого комплексу лікувально-профілактичних заходів у групах дослідження.

Об'єкт дослідження: акушерські та перинатальні ускладнення у жінок пізнього репродуктивного віку після ДРТ.

Предмет дослідження: перебіг вагітності, пологів, післяпологового періоду, методи розродження, перинатальні наслідки.

Методи дослідження:

- Клінічні (анамнестичні, об'єктивні).
- Психологічний скринінг.
- Лабораторні (загально клінічні, біохімічні, імунохімічні).
- Апаратні (сонографія, доплерометрія, кардіотокографія).
- Статистичний аналіз отриманих результатів дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів.

У ході ретроспективного аналізу отримано та уточнено дані щодо

особливостей перебігу вагітності та пологів у жінок пізнього репродуктивного віку після ДРТ. Порівняно основні ускладнення вагітності та пологів у пізньому репродуктивному віці на тлі ДРТ та спонтанного зачаття. Доведено, що поєднання пізнього репродуктивного віку та ДРТ значно підвищує ризики акушерських, перинатальних та психологічних ускладнень ($p < 0,05$), що дозволяє виділити таких вагітних в окрему групу. Встановлено, що індукція пологів з метою профілактики переносування вагітності в групі пацієнток пізнього репродуктивного віку після ДРТ в 77,0% випадків супроводжується розвитком перипартальних ускладнень, зокрема дистресом плода, слабкістю пологової діяльності, післяпологовою кровотечею та майже у три рази підвищувала вірогідність ургентного кесарева розтину ($p < 0,05$). Зважаючи на структуру ускладнень та їх етіопатогенез, визначені можливі методи профілактики найбільш значущих з них.

Вперше розроблено клініко-діагностичний комплекс лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на зниження частоти акушерських та перинатальних ускладнень серед жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, яка наступила після застосування ДРТ, що включає профілактику гестаційної та післяпологової анемії, профілактику післяпологової кровотечі, профілактику ускладнень, пов'язаних з індукцією пологів, профілактику ментальних порушень та післяпологової депресії. На етапі проспективного дослідження доведено клінічну ефективність розробленого комплексу заходів та сформовано практичні рекомендації щодо ведення вагітності, пологів та післяпологового періоду у жінок пізнього репродуктивного віку після ДРТ.

Практичне значення отриманих результатів.

Застосування клініко-діагностичного комплексу лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на зниження частоти акушерських та перинатальних ускладнень серед вагітних пізнього репродуктивного віку після ДРТ сприяє зменшенню частоти проявів асфіксії при народженні та

частки новонароджених, які потребують надання первинної реанімаційної допомоги; дозволяє суттєво знизити частоту ургентних кесаревих розтинів, об'єм крововтрати під час пологів і раннього післяпологового періоду, частоту гестаційної та післяпологової анемії; а також на ранніх етапах виявити і корегувати депресивні порушення, знизити рівні тривожності та покращити якість сну ($p < 0,05$).

Публікації: Основні результати дисертаційної роботи опубліковано в 6 наукових працях, зокрема в 3 статтях в журналах з «Переліку наукових фахових видань України, дозволених для публікації результатів дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії», 1 статті у виданні, яке входить до наукометричної бази SCOPUS, 1 статті у закордонному виданні Євросоюзу за напрямом, з якого підготовлена дисертація, 1 робота – тези у матеріалах науково-практичної конференції з міжнародною участю.

Ключові слова: пізній репродуктивний вік, допоміжні репродуктивні технології, гестаційна анемія, післяпологова кровотеча, післяпологова депресія, інсомнія.

Список публікацій здобувача за темою дисертації:

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Rubinshtein AM, Golyanovskiy OV. Obstetric outcomes in women of advanced maternal age after assisted reproduction. Clin. Exp. Obstet. Gynecol. 2021; 48(4): 893–900; <https://doi.org/10.31083/j.ceog4804141>
2. 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. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.9-10.2021.252598>
3. Rubinshtein A, Golyanovskiy O. Prevention of perinatal mental disorders in women of advanced maternal age with pregnancy resulted from assisted reproduction. EUREKA: Health Sciences. 2022; 2:10-16.

<https://doi.org/10.21303/2504-5679.2022.002372>

4. Голяновський ОВ, Рубінштейн АМ. Профілактика акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних пізнього репродуктивного віку після застосування допоміжних репродуктивних технологій. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2022; 1(2): 83-95. <https://doi.org/10.52705/2788-6190-2022-01-8>

5. Рубінштейн АМ. Тактика ведення вагітності, пологів та післяпологового періоду у пацієток пізнього репродуктивного віку з вагітністю, яка настала за допомогою допоміжних репродуктивних технологій. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022; 4(59): 16-22. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2022.262761>

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Rubinshtein A.M. Pregnancy and delivery management in patients of advanced maternal age with a pregnancy resulting from assisted reproduction. Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 4.0»; 2022 Травень 30; м. Київ; с. 50-51. <https://doi.org/10.5281/zenodo.6815302>

ABSTRACT

Rubinshtein A. Prediction and prevention of obstetric and perinatal complications in women of advanced maternal age after assisted reproductive technologies. - A qualifying scientific work as a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 – “Health” in the specialty 222 - “Medicine” – Shupyk National University of Healthcare of Ukraine, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2022.

The dissertation is devoted to the solution of an urgent problem of modern obstetrics – improvement of obstetric and perinatal results in a group of advanced maternal age patients with a pregnancy resulted from ART.

The advanced maternal age at first pregnancy and delivery has become a widely acknowledged global demographic trend. Between 1980 and 2015 years,

the number of pregnancies among women aged 30 years and older increased more than twofold (from 19.8% to 43.8%), and for women aged 35 years and older the number increased threefold (from 4.6% to 16.3%). Considering the increased genetic and obstetric risks, the international medical community has established the term "advanced maternal age", defined as the age of a woman 35 years old and over.

There are a number of medical aspects that complicate pregnancy and childbirth at advanced maternal age (AMA), including the state of women`s health, conception and reproductive problems, specific features of pregnancy and delivery. According to the literature, women of advanced maternal age are more frequently suffering from maternal and reproductive complications, those lead to an increased number of surgical interventions, obstetric and perinatal morbidity and mortality. These complications include preeclampsia, fetal growth retardation syndrome, preterm delivery, postponed pregnancy, abnormal uterine activity and postpartum hemorrhages.

Women of advanced maternal age are much more likely to experience fertility problems and require the use of assisted reproductive technology (ART) for conception. Annual reports of ART clinics from Australia, Europe, China, the United States, and Canada confirm an increase in both the number and average age of women who have used ART.

It has been proven that pregnancies after ART have a significantly higher risk of adverse perinatal outcomes. Thus, ART pregnancies compared to spontaneous pregnancies are more often complicated by gestational diabetes, gestational hypertension, preeclampsia, intrahepatic cholestasis, placenta previa, placenta accreta spectrum disorders, and obstetric hemorrhage. There was also a statistically significant increase in the incidence of preterm birth, low birth weight, and small for gestational age fetuses in patients with singleton pregnancies after ART compared to the cohort of spontaneous pregnancies.

According to the data of several authors, the combination of age factor and the use of ART has potentiated and increased obstetric and perinatal risks, but the results of these studies are variable and have no specific clinical recommendations.

Considering the upward trend in the frequency of ART pregnancies in AMA women, the high incidence of obstetric and perinatal complications, and the absence of a unified approach to pregnancy and delivery management in this group of patients, the formation of an effective clinical and diagnostic complex of curative and preventive measures aimed to reduce the incidence of obstetric and perinatal complications among women of advanced maternal age with pregnancy resulting from ART seems to be an important issue.

Aim of the study: to reduce the incidence of obstetric and perinatal complications in women of advanced maternal age after ART by improving the management of pregnancy, delivery, and postpartum period.

Objectives of the study:

1. To determine the features of reproductive anamnesis, frequency and structure of somatic and gynecological morbidity in women of advanced maternal age after ART.
2. To investigate the features of pregnancy, delivery and postpartum, and perinatal outcomes of this contingent of women.
3. To determine the structure of obstetric and perinatal complications in women of advanced maternal age after ART and to evaluate their clinical significance.
4. To develop a complex of treatment and preventive measures aimed to reduce the incidence of obstetric and perinatal complications in women of advanced maternal age after ART.
5. To evaluate clinical efficacy of the established complex of treatment and preventive measures in the study groups.

Object of study: obstetric and perinatal complications in women of advanced maternal age after ART.

Subject of the study: the pregnancy, delivery, and postpartum course,

delivery techniques, and perinatal outcomes in AMA women after ART.

Research methods:

- Clinical (anamnestic, objective).
- Psychological screening.
- Laboratory (general clinical, biochemical, immunochemical).
- Instrumental (sonography, Doppler, cardiotocography).
- Statistical analysis of the study results

Scientific novelty of the obtained results.

In the course of the retrospective analysis, the data on the peculiarities of pregnancy and delivery in women of advanced maternal age after ART were obtained and clarified. The main complications of pregnancy and childbirth in advanced reproductive age on the background of ART and spontaneous conception were compared. It has been proved that the combination of advanced reproductive age and ART significantly increased the risks of obstetric, perinatal and psychological complications ($p < 0.05$), thus classifying such patients into a specific group. It was established that delivery induction intended to prevent postterm pregnancy in the group of advanced maternal age patients after ART was associated with the development of peripartum complications in 77.0% of cases, in particular fetal distress, inefficient uterine activity, postpartum hemorrhage; and almost threefold increased the probability of an urgent cesarean section ($p < 0.05$). Considering the structure of complications and their etiopathogenesis, possible methods of prevention of the most significant ones were determined.

For the first time, we have developed a clinical and diagnostic complex of curative and preventive measures aimed to reduce the incidence of obstetric and perinatal complications among women of advanced maternal age with pregnancy resulting from ART, which includes the prevention of gestational and postpartum anemia, the prevention of postpartum hemorrhage, the prevention of complications associated with induction of labor, prevention of mental disorders and postpartum depression.

The clinical efficacy of the developed algorithm was proven at the

prospective stage of the study and practical recommendations for the management of pregnancy, labor, and postpartum period in advanced maternal age women after ART were formed.

The practical significance of the obtained results.

Application of the clinical and diagnostic algorithm for the prevention of obstetric and perinatal complications in AMA patients after ART contributes to a reduction in the number of infants with mild-to-moderate birth asphyxia and newborns requiring primary resuscitation, and also allows to reduce the rate of urgent cesarean sections, peripartal blood loss volume, frequency of gestational and postpartum anemia; as well as to identify and correct depressive disorders at an early stage, reduce anxiety levels, and improve sleep quality ($p < 0.05$).

Key words: advanced maternal age, assisted reproductive technologies, gestational anemia, postpartum hemorrhage, postpartum depression, insomnia.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	15
ВСТУП	18
РОЗДІЛ 1. ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ, ПОЛОГІВ ТА ПІСЛЯПОЛОГОВОГО ПЕРІОДУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ВІКУ ПАЦІЄНТОК ТА СПОСОБУ ЗАЧАТТЯ. (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	24
1.1. Допоміжні репродуктивні технології та фактори, що впливають на ускладнення вагітності у жінок пізнього репродуктивного віку при їх застосуванні	25
1.2. Акушерські ускладнення вагітності отриманої внаслідок ДРТ у жінок пізнього репродуктивного віку, їх діагностика та профілактика	30
1.3. Менеджмент крові пацієнток як метод профілактики акушерських та перинатальних ускладнень	45
1.4. Психологічні особливості перипартального періоду та їх вплив на перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду	50
1.5. ДРТ та пізній репродуктивний вік як тригери прогресування перинатальних депресивних розладів	55
1.6. Діагностика, профілактика та корекція ментальних розладів під час вагітності та після пологів	58
1.7. Перинатальні ускладнення притаманні для жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю після ДРТ, їх діагностика та профілактика	61
РОЗДІЛ 2. ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	68
2.1. Загальна характеристика етапів та груп дослідження	68
2.2. Клініко-діагностичний комплекс лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на зниження частоти акушерських та перинатальних ускладнень у жінок пізнього репродуктивного віку після ДРТ	73

2.3. Клінічні методи дослідження	77
2.4. Методи психологічного скринінгу	79
2.5. Оцінка об'єму крововтрати	81
2.6. Лабораторні методи дослідження	82
2.7. Апаратні методи дослідження	82
2.8. Методи статистичної обробки результатів дослідження	84
РОЗДІЛ 3. ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ, ПОЛОГІВ ТА ПІСЛЯПОЛОГОВОГО ПЕРІОДУ У ПАЦІЄНТОК ПІЗЬНОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ВАГІТНІСТЮ ПІСЛЯ ДРТ ТА СПОНТАННИМ ЗАЧАТТЯМ	86
3.1. Анамнестична характеристика пацієнток пізнього репродуктивного віку після ДРТ	86
3.2. Особливості перебігу вагітності у жінок пізнього репродуктивного віку після ДРТ	91
3.3. Особливості перебігу пологів та післяпологового періоду у жінок пізнього репродуктивного віку після ДРТ	93
3.4. Особливості перебігу післяпологового періоду у пацієнток пізнього репродуктивного віку після ДРТ	102
3.5. Перинатальні результати у жінок пізнього репродуктивного віку після ДРТ	104
РОЗДІЛ 4. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КЛІНІЧНОЇ КОМПОНЕНТИ КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ, СПРЯМОВАНИХ НА ЗНИЖЕННЯ ЧАСТОТИ АКУШЕРСЬКИХ ТА ПЕРИНАТАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ЖІНОК ПІЗЬНОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ПІСЛЯ ДРТ	109
4.1. Анамнестична характеристика груп дослідження	109
4.2. Особливості перебігу вагітності в групах дослідження	116
4.3. Особливості перебігу пологів в групах дослідження	120
4.4. Перинатальні результати в групах дослідження	125

РОЗДІЛ 5. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ПСИХОЛОГІЧНОЇ КОМПОНЕНТИ КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ, СПРЯМОВАНИХ НА ЗНИЖЕННЯ ЧАСТОТИ АКУШЕРСЬКИХ ТА ПЕРИНАТАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ЖІНОК ПІЗЬНОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ПІСЛЯ ДРТ	130
5.1. Порівняльний аналіз рівнів тривожності в групах дослідження	130
5.2. Порівняльний аналіз якості сну в групах дослідження	134
5.3. Порівняльний аналіз частоти та вираженості перинатальних депресивних проявів в групах дослідження	138
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	141
ВИСНОВКИ	156
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	158
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	161
ДОДАТКИ	202
Додаток 1. Тест «Шкала реактивної і особистісної тривожності» Спілбергера (The State-Trait Anxiety Inventory (STAI))	202
Додаток 2. Пітсбурзький опитувальник якості сну (Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI))	206
Додаток 3. Единбурзька шкала післяпологової (постнатальної) депресії (Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS))	209
Додаток 4. Акти впровадження в наукову і практичну діяльність	211

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ACOG	Американський коледж акушерів-гінекологів (The American college of obstetricians and gynecologists)
EPDS	Единбурзька шкала післяпологової депресії (The Edinburgh Postnatal Depression Scale)
ESHRE	Європейське товариство репродуктивної медицини (The European society of human reproduction and embryology)
FIGO	Світова федерація акушерів-гінекологів (The International Federation of Gynecology and Obstetrics)
FMF	Фонд медицини плода (The fetal medicine foundation)
Hb	концентрація гемоглобіну
ISUOG	Міжнародне товариство ультразвуку в акушерстві та гінекології (The International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology)
PlGF	плацентарний фактор росту
PSQI	Пітсбурзький індекс якості сну (The Pittsburgh Sleep Quality Index)
STV	короткострокова варіабельність
АФС	антифософоліпідний синдром
АЧТЧ	активований частковий тромбопластиновий час
ВВР	вроджені вади розвитку
ВДШ	верхні дихальні шляхи
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВПЛ	вірус папіломи людини
ВТЕ	венозна тромбоемболія
ВШ	відношення шансів
ГнРГ	гонадотропін рилізінг гормон
ГРВІ	гостра респіраторно-вірусна інфекція
ГРЗ	гостре респіраторне захворювання
дЕТ	дата ембріотрансферу
ДІ	довірчий інтервал

ДО	донація ооцитів
ДОМ	перший день останньої нормальної менструації перед вагітністю
ДРТ	допоміжні репродуктивні технології
ЕКЗ	екстракорпоральне запліднення
ЕТ	Ембріотрансфер
ЗАК	загальний аналіз крові
ЗВВ	звична втрата вагітності
ІМТ	індекс маси тіла
ІЦІС	інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїдів
ІЦН	істміко-цервікальна недостатність
КПТ	когнітивно-поведінкова терапія
КР	кесарів розтин
КСЯ	контрольована стимуляція яєчників
МКП	менеджмент крові пацієнта
МНВ	міжнародне нормалізоване відношення
МОЗ	Міністерство охорони здоров'я
НУОЗ	Національний університет охорони здоров'я
ОДП	очікувана дата пологів (очікувані 40 тижнів гестації)
ОКР	обсесивно-компульсивний розлад
ОТ	особистісна тривожність
ОЦК	об'єм циркулюючої крові
ПЕ	Прееклампсія
ПП	прегравідарна підготовка
ППЗЕ	планове перенесення заморожених ембріонів
ППК	післяпологова кровотеча
ПРВ	пізній репродуктивний вік
ПТІ	протромбіновий індекс
ПТСР	посттравматичний стресовий розлад
РАРР-А	плазмовий протеїн А
СГЯ	синдром гіперстимуляції яєчників

СЗРП	синдром затримки росту плода
СІЗЗС	селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну
СПКЯ	синдром полікістозних яєчників
СТ	ситуативна тривожність
ТОВ	товариство з обмеженою відповідальністю
ТР	тривожний розлад
ФОП	фізична особа підприємця
ФПН	фето-плацентарна недостатність
Ффн	фетальний фібрoneктину
ЦНС	центральна нервова система
ШКТ	шлунково-кишковий тракт

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Значне зростання кількості роділь віком 35 років і старше, а особливо жінок, які народжують вперше є одним з вагомих соціодемографічних трендів ХХІ сторіччя. Частота пологів у пізньому репродуктивному віці в різних країнах складає 13,0 – 33,4% та продовжує зростати [21, 138, 288].

Існує ряд медичних аспектів, асоційованих з віковим фактором, які ускладнюють вагітність та пологи у данного контингенту жінок, а саме: стан соматичного та гінекологічного здоров'я жінок, проблеми зачаття і виношування вагітності та особливості пологової діяльності у таких пацієнток [228, 240, 261]. Найбільш поширеними соматичними захворюваннями у цій віковій групі є артеріальна гіпертензія, ожиріння і цукровий діабет [175, 263, 333].

За даними літератури у пацієнток пізнього репродуктивного віку частіше зустрічаються ускладнення вагітності та пологів, що призводять до збільшення кількості оперативних втручань, зростання перинатальної захворюваності та смертності [7, 11, 214]. Серед них прееклампсія/еклампсія, синдром затримки росту плода, загроза переривання вагітності та передчасних пологів, переношена вагітність, аномалії пологової діяльності, акушерські кровотечі [26, 38, 175, 222, 228].

Жінки пізнього репродуктивного віку частіше відчувають проблеми з фертильністю і потребують застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) для зачаття [21, 307, 333]. Доведено, що вагітність після ДРТ має значно більший ризик розвитку несприятливих перинатальних наслідків [91, 119, 251, 262]. Пацієнтки, після ДРТ були більш схильні до розвитку гестаційного діабету, гестаційної гіпертензії, прееклампсії, внутрішньопечінкового холестазу, передлежання плаценти, інтимного прикріплення плаценти та акушерських кровотеч порівняно зі спонтанними вагітностями [150, 155, 178, 223, 251, 292]. Також відмічено статистично значуще збільшення частоти передчасних пологів, низької ваги при

народженні та малих для гестаційного терміну плодів у пацієток з одноплідною вагітністю після ДРТ, порівняно з групою спонтанних вагітностей [6, 47, 50, 251].

Поєднання вікового фактору та застосування ДРТ потенцієє ризики перебігу вагітності та пологів, що призводять до їх сумарного підвищення [7, 147, 325].

Значне збільшення частоти вагітностей після ДРТ у жінок пізнього репродуктивного віку, висока частота акушерських та перинатальних ускладнень, відсутність єдиного погляду на ведення вагітності та пологів у цих пацієток визначають актуальність даної проблеми.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота була виконана на кафедрі акушерства та гінекології №1 Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України і є фрагментом науково-дослідної роботи «Профілактика, діагностика, лікування та реабілітація порушень репродуктивної функції у жінок та дівчат на основі інноваційних технологій» (№ державної реєстрації: 01112U002357), в якій дисертант була співвиконавицею.

Мета дослідження: зниження частоти акушерських та перинатальних ускладнень у жінок пізнього репродуктивного віку після ДРТ шляхом удосконалення тактики ведення вагітності, пологів та післяпологового періоду.

Завдання дослідження:

1. Визначити особливості репродуктивного анамнезу, частоту і структуру соматичної та гінекологічної захворюваності у жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю отриманою внаслідок застосування ДРТ.

2. Проаналізувати особливості перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду і перинатальні наслідки у даного контингенту жінок.

3. Визначити структуру акушерських та перинатальних ускладнень у жінок пізнього репродуктивного віку після ДРТ та оцінити їх клінічну значимість.

4. Розробити комплекс лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на зниження акушерських та перинатальних ускладнень у жінок пізнього репродуктивного віку після ДРТ.

5. Оцінити клінічну ефективність сформованого комплексу лікувально-профілактичних заходів в групах дослідження.

Об'єкт дослідження: акушерські та перинатальні ускладнення у жінок пізнього репродуктивного віку після ДРТ.

Предмет дослідження: перебіг вагітності, пологів, післяпологового періоду, методи розродження, перинатальні наслідки.

Методи дослідження:

- Клінічні (анамнестичні, об'єктивні).
- Психологічний скринінг.
- Лабораторні (загально клінічні, біохімічні, імунохімічні).
- Апаратні (сонографія, доплерометрія, кардіотокографія).
- Статистичний аналіз отриманих результатів дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів

У ході ретроспективного аналізу отримано та уточнено дані щодо особливостей перебігу вагітності та пологів у жінок пізнього репродуктивного віку після ДРТ. Порівняно основні ускладнення вагітності та пологів у пізньому репродуктивному віці на тлі ДРТ та спонтанного зачаття. Доведено, що поєднання пізнього репродуктивного віку та ДРТ значно підвищує ризики акушерських, перинатальних та психологічних ускладнень ($p < 0,05$), що дозволяє виділити таких пацієток в окрему групу. Встановлено, що індукція пологів з метою профілактики переносування вагітності в групі пацієток пізнього репродуктивного віку після ДРТ у 77,0% випадків супроводжується розвитком перипартальних ускладнень, зокрема дистресом плода, слабкістю пологової діяльності, післяпологовою

кровотечею та майже у три рази підвищувала вірогідність ургентного кесарева розтину ($p < 0,05$). Враховуючи структуру ускладнень та їх етіопатогенез, визначені можливі методи профілактики найбільш значущих.

Вперше розроблено клініко-діагностичний комплекс лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на зниження частоти акушерських та перинатальних ускладнень серед жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, яка наступила після застосування ДРТ, що включає профілактику гестаційної та післяпологової анемії, профілактику післяпологової кровотечі, профілактику ускладнень пов'язаних з індукцією пологів, профілактику ментальних порушень та післяпологової депресії. На проспективному етапі дослідження доведено клінічну ефективність розробленого комплексу та сформовано практичні рекомендації щодо тактики ведення вагітності, пологів та післяпологового періоду у пацієнток пізнього репродуктивного віку після ДРТ.

Практичне значення отриманих результатів

Застосування клініко-діагностичного комплексу лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на зниження акушерських та перинатальних ускладнень серед вагітних пізнього репродуктивного віку після ДРТ сприяє зменшенню частоти проявів асфіксії при народженні та частки новонароджених, які потребують надання первинної реанімаційної допомоги; дозволяє суттєво знизити частоту ургентних кесаревих розтинів, об'єм крововтрати під час пологів і раннього післяпологового періоду, частоту гестаційної та післяпологової анемії; а також на ранніх етапах виявити і корегувати депресивні порушення, знизити рівні тривожності та покращити якість сну ($p < 0,05$).

Впровадження в практику. Теоретичні результати дисертаційного дослідження впроваджені в навчальний процес кафедри акушерства та гінекології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України.

Практичні здобутки дослідження впроваджені в лікувальний процес

ТОВ «Пологовий будинок Лелека», КНП «Волинське територіальне медичне об'єднання захисту материнства і дитинства Волинської обласної ради», КНП Київської обласної ради «Київський обласний перинатальних центр», акушерсько-гінекологічного відділення КНП "Вишгородська ЦРЛ" .

Особистий внесок здобувача. Дисертація є особистою науковою працею здобувача.

Автором сумісно з науковим керівником було обрано тему наукового дослідження, сформульовано мету та завдання, визначено об'єкт, предмет і методи дослідження, сформовано групи дослідження, розроблено клініко-діагностичний комплекс лікувально-профілактичних заходів, сформульовано висновки та практичні рекомендації, розпочато їх впровадження в акушерську практику.

Автором самостійно проведено патентний пошук та аналіз актуальної наукової літератури за темою наукової роботи; виконано математичні розрахунки та статистичний аналіз результатів дослідження, написано всі розділи дисертаційної роботи.

Автором самостійно виконано контроль за ходом дослідження, проведено інструментальне обстеження, нагляд за перебігом вагітності та післяпологового періоду, а також розродження частини пацієнток груп дослідження.

Апробація результатів дисертації

Основні положення та висновки дисертаційної роботи були представлені та обговорені на науково-практичній конференції з міжнародною участю YOUNG SCIENCE 3.0 (м. Київ, 26 березня 2021р.); XXVII European Congress of Perinatal Medicine (Lisbon, Portugal, 14 – 17 July 2021, live – on line format); XV з'їзді Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: актуальні та дискусійні питання» (м. Київ, 21–22 жовтня 2021 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю

YOUNG SCIENCE 4.0 (м. Київ, 30 травня 2022 р.); XXVIII European Congress of Perinatal Medicine (Lisbon, Portugal, 22-25 June 2022, live – on line format).

Публікації. Основні результати дисертації опубліковані в 6 наукових працях, зокрема у 3 статтях в журналах з «Переліку наукових фахових видань України, дозволених для публікації результатів дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії», 1 статті у видання, яке входить до наукової бази SCOPUS, 1 статті у закордонному виданні Євросоюзу з напрямку, з якого підготовлена дисертація, 1 робота – тези у матеріалах науково-практичної конференції з міжнародною участю.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою, на 214 сторінках друкарського тексту, складається з анотацій, вступу, 6 розділів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури (обсягом 41 сторінка), що налічує 339 найменувань (з них 102 – кирилицею і 237 – латиницею), 4 додатків. Дисертаційна робота містить 19 таблиць та ілюстрована 14 рисунками, що розміщені по тексту.

РОЗДІЛ 1.

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ, ПОЛОГІВ ТА ПІСЛЯПОЛОГОВОГО ПЕРІОДУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ВІКУ ПАЦІЄНТОК ТА СПОСОБУ ЗАЧАТТЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Тенденція погіршення репродуктивного здоров'я населення є серйозною всесвітньою медико-соціальною проблемою – більше 70 мільйонів людей є безплідними, в Канаді та Америці приблизно 15% сімейних пар потребують лікування для настання бажаної вагітності. В Україні за статистичними даними 2017 року, частота жіночого безпліддя становить 3,8‰, чоловічого – 0,9‰ [23, 133, 309]. Паралельно з соціальними змінами і зростанням кількості людей, що потребують відновлення фертильності, відбувається глобальне впровадження програм з допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Дослідження перебігу вагітностей, які настали внаслідок застосування ДРТ, вивчення ускладнень та їх прогнозування є досить актуальними питаннями сучасності.

За останні чотири десятиліття ДРТ зазнали помітного розвитку і збільшення діапазону сценаріїв використання, завдяки ряду важливих досягнень, що призвело до народження понад семи мільйонів дітей у всьому світі [21, 23, 157, 288].

Допоміжні репродуктивні технології включають медичні методики в яких, переважно, етапи запліднення проходять поза організмом матері. При цьому може використовуватися як генетичний матеріал майбутніх соціальних батьків, так і донорів (відповідно методи – донація сперми і / або донація яйцеклітини), сурогатне материнство [157]. Демографічні можливості репродуктивних технологій пов'язані з розширенням кола потенційних батьків – жінки, що відкладають материнство на пізній репродуктивний і пострепродуктивний вік [29]. За даними Wang et al. у більш ніж 60% випадків реципієнтами донорських клітин для ДРТ виступали жінки старше 40 років [324]. Через зміну парадигми сучасного репродуктивного

вибору, старіння материнства, характерне для розвинених країн, набирає обертів – число породіль старше 35 років за останні десять років збільшилося в 2,6 рази. Ця тенденція до відстрочення вагітності також пов'язана зі зростанням частоти використання ДРТ [3,4, 224, 288, 308].

1.1. Допоміжні репродуктивні технології та фактори, що впливають на ускладнення вагітності у жінок пізнього репродуктивного віку при їх застосуванні

Вік жінки є незалежним чинником успішної вагітності та перинатальних наслідків [175, 222, 279, 287]. У репродуктивному віці (від 15 до 49 років) окремо виділяють пізній репродуктивний вік (ПРВ) – після 35 років, протягом якого фертильність жінки значно знижується. Для жінок у віці старше 40 років шанси настання спонтанної вагітності не перевищують 5%, при цьому ризик втрати вагітності на ранніх термінах становить від 34 до 52% [38]. За останні роки частка перших пологів у жінок ПРВ значно зросла [214].

Для жінок у віці 35 років і старше безпліддям називають нездатність завагітніти після 6 місяців статевого життя без використання контрацепції. Безпліддя, пов'язане з віком, обумовлено різними причинами [22, 240, 307]. Жінки ПРВ мають більш високу соматичну і гінекологічну захворюваність, вищий ризик наявності хромосомних аномалій ооцитів, і відповідно ембріонів, тенденцію до зниження оваріального резерву, що в цілому знижує шанси настання як спонтанної вагітності, так і вагітності, отриманої внаслідок допоміжних репродуктивних технологій [66, 89]. Програми ДРТ є найбільш ефективним методом подолання безпліддя. Однак в групі пацієнток ПРВ ефективність програм ДРТ не перевищує 30%, а ймовірність настання вагітності знижується на 4,7% з розрахунку на кожен рік життя жінки старше 30 років [30].

До застосування ДРТ частіше вдаються жінки пізнього репродуктивного віку (старше 35 років) і ранньої перименопаузи (старше 40 років). У цьому віці підвищується частота ускладнень процедури, зокрема низької відповіді на стимуляцію яєчників. Якість отриманої яйцеклітини нерідко залишає бажати кращого. Через використання у програмах ДРТ високих доз гонадотропінів, у пацієнок відбувається підвищення рівня прогестерону і порушується трансформація прегравідарного ендометрія – всі ці фактори призводять до зниження імплантаційного потенціалу ембріонів і до мінімальної частоти настання вагітності [82, 83]. У перименопаузі цей показник становить лише 5%, а ймовірність пологів ще менша [158].

Екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ) – багатоетапна процедура, що включає контрольовану стимуляцію яєчників (КСЯ) для виробництва ооцитів з використанням екзогенних гонадотропінів. Оброблені сперматозоїди додаються в середовище, в якому культивуються оцити, запліднення відбувається самостійно, відібрані ембріони переносять в порожнину матки [203]. При використанні більш складних поживних середовищ культивації, створюються ембріони більш високої якості, вирощені до стадії бластоцисти (5-6 день), з метою поліпшення маткової та ембріональної синхронності, що призводить до більш високого відсотка живонароджуваності, ніж при перенесенні ембріонів на стадії дроблення [80].

Ефективність програм ЕКЗ у пізньому репродуктивному віці становить в середньому 30-35%. При цьому ефективність програм ЕКЗ із застосуванням донації ооцитів (ДО) є стабільною і тримається на рівні 42-45%, незалежно від вікової групи пацієнок [42]. Використання донорських статевих клітин жінками пізнього репродуктивного віку допомагає усунути вірогідність хромосомної патології ембріонів, що корелює з віком матері. Так, після 45 років частка анеуплоїдій досягає 80% [4].

Вікове безпліддя – одна з найбільш поширених причин використання ДО, особливо у жінок старше 40 років [333]. За даними мета-аналізу Adams та Clark (2016) новонароджені після програм ЕКЗ-ДО мають підвищений

ризик народження з низькою масою тіла (<2500 г) при народженні в строк та при недоношеній вагітності (<37 тижнів) [227].

Донорські ооцити також є фактором ризику розвитку преєклампсії у порівнянні зі стандартними циклами ЕКЗ; ризик преєклампсії у жінок ≥ 45 років у два-три рази вище, ніж у жінок активного репродуктивного віку [121, 138]. Дослідження Ginström Ernstad et.al (2019) показало також зв'язок між відсутністю жовтого тіла в циклах ДРТ і розвитком преєклампсії та підвищеним ризиком гіпертонічних розладів у вагітних [183].

Для максимізації показників успішності ЕКЗ у вікових пацієток та при наявності чоловічого фактору безпліддя, віддають перевагу використанню інтрацитоплазматичної ін'єкції сперматозоїдів (ІЦІС) (від ICSI - *intracytoplasmic sperm injection*) – штучне введення одного сперматозоїда в яйцеклітину за допомогою спеціального мікроскопа. Для жінок старше 40 років, які робили ІЦІС зі своїми власними яйцеклітинами, збільшувався відсоток народження живої дитини [170, 307].

Не використані життєздатні ембріони після процедури ЕКЗ можливо заморозити для подальшого використання. Кріоконсервація стала важливим етапом лікування ЕКЗ, особливо щодо зниження частоти багатоплідних вагітностей, відсоток яких хоч і зменшується з віком, але все ж становить 35% у жінок віком до 35 років та 15% у жінок старше 40 років [162, 212]. Технологія заморожування і розморожування яйцеклітин і ооцитів доречна для уникнення можливих акушерських і перинатальних наслідків після перенесення свіжих ембріонів в порожнину матки відразу після КСЯ. Досліджено, що високі рівні гормонів під час стандартної процедури ЕКЗ з КСЯ можуть створити несприятливе середовище для імплантації ембріону, одночасно збільшуючи ризик синдрому гіперстимуляції яєчників (СГЯ) [142, 206]. При цьому формуються плацентарні порушення внаслідок дисбалансу процесу інвазії трофобласта і порушення ремоделювання спіральних артерій, що призводить в більшості випадків (понад 70%) до ранніх імплантаційних втрат [40, 77, 229].

Кріоконсервовані ембріони розморожують і вводять в природний або гормонально регульований цикл у жінок, у яких перенос свіжих ембріонів не був успішним, або при бажанні другої дитини після вдалих пологів внаслідок ЕКЗ. Методика кріоконсервування людських ембріонів значно покращилася за останнє десятиліття, особливо з введенням протоколів вітрифікації [98, 280]. Вітрифікація – більш ефективна техніка кріоконсервації, і є альтернативним методом повільного заморожування. Вітрифікація включає процедуру КСЯ, з наступною кріоконсервацією всіх життєздатних ембріонів для переносу в матку в наступних циклах в максимально фізіологічне середовище, що дозволяє уникнути надфізіологічних гормональних рівнів, що спостерігаються під час КСЯ. Ряд досліджень показує, що використання вітрифікації може привести до збільшення кількості вагітностей і зниження перинатальних ускладнень. [98, 337] Доведено, що одноплідні вагітності, отримані з застосуванням протоколів вітрифікації, мають менші акушерські та перинатальні ускладнення: меншу кількість випадків низької маси тіла при народженні, передчасних пологів [207, 234, 239, 240]. Однак деякі роботи вказують на недостатність переваг у порівнянні з традиційним підходом [127, 143]. Проте, більшість рандомізованих контрольованих досліджень доводять ефективність застосування вітрифікації щодо усунення ускладнень пов'язаних з ризиком СГЯ [208]. Дискусії тривають, але стратегія кріоембріотрансферу впроваджується в повсякденну практику і стає золотим стандартом допоміжних репродуктивних технологій.

Незалежно від засобів кріоконсервації, гамети або ембріони зберігають в рідкому азоті при температурі – 196 °С. За такого температурного режиму реакції і процеси, що відбуваються всередині клітин, припиняються. Таким чином, відсутні крайні терміни тривалості зберігання ооцитів і ембріонів [98]. Ефективність протоколу кріозаморозки залежить як від технік заморожування/розморожування, так і від практики перенесення лише одного ембріона – на заморожування залишаються ембріони більш високої «якості»/життєстійкості [15].

Кріоємбріотрансфер став цінною альтернативою переносу свіжих ембріонів, внаслідок чого відбулось різке збільшення практики планового перенесення заморожених ембріонів (ППЗЕ). Тривають дискусії про те, чи повинен ППЗЕ бути стандартним варіантом лікування, доступним для всієї популяції ЕКЗ, або важливо визначити підгрупи пацієнток, які з найбільшою ймовірністю отримають користь від такого підходу [161, 271].

На досягнення успішних результатів в ДРТ, будь то перенесення свіжих або заморожених ембріонів, впливає широкий спектр чинників. Крім ефективності протоколів і методів ЕКЗ і перенесення ембріонів, фактори, що впливають на імплантацію, включають вік матері, якість сперми, мікробіом піхви і ендометрія, а також рівні прогестерону в сироватці крові після імплантації [125].

Кілька досліджень показали, що такі параметри, пов'язані з процедурами ДРТ, як живильне середовище, відстрочене запліднення ооцита, тривалість культивування, процедури заморожування і розморожування, маніпуляції з гаметами і ембріонами, параметри гормональних змін, навколишнє середовище в момент імплантації і препарати, які використовуються для підтримки ранньої вагітності, або їх комбінації, можуть збільшити ризик несприятливих наслідків [102, 206].

За свідченнями сучасних наукових досліджень, ключові проблеми допоміжних репродуктивних технологій полягають в двох напрямках [208]:

- пов'язані з репродуктивним циклом;
- пов'язані з виношуванням вагітності.

Диференційований підхід до оцінки перебігу вагітності після ЕКЗ в світлі виділення причини, що викликала необхідність застосування допоміжних репродуктивних технологій, дозволить уточнити особливості диспансерного спостереження під час вагітності та оптимального вибору методу розродження жінок, що завагітніли внаслідок застосування методів допоміжних репродуктивних технологій.

1.2. Акушерські ускладнення вагітності отриманої внаслідок ДРТ у жінок пізнього репродуктивного віку, їх діагностика та профілактика

Виникнення вагітності забезпечується двома складовими: функціонально повноцінним ембріоном і зрілістю ендометрію [203]. У той же час, різноманітність гормональних, імунних, молекулярних та клітинних механізмів, що забезпечують настання і збереження вагітності, недостатньо добре вивчені, як і висока частота ускладнень вагітності після ДРТ, особливо щодо виживання плоду [271, 272, 335]. Ряд досліджень показали, що навіть психологічний стрес під час вагітності негативно впливає на акушерські та перинатальні наслідки [260, 304].

Кілька ретроспективних когортних досліджень підтвердили підвищений ризик акушерських ускладнень і негативних неонатальних наслідків, пов'язаних з ДРТ, таких як гестаційна гіпертензія, гестаційний діабет, аномалії розвитку плаценти, багатоводдя, передчасні пологи, післяпологова кровотеча [216]. Багатоплідна вагітність після ДРТ збільшує відсоток ускладнень вагітності та пологів [297]. Перенесення лише одного ембріона було вперше запропоновано в Швеції в 2003 році і вважається єдиним ефективним методом запобігання багатоплідній вагітності і, відповідно, акушерським та перинатальним ускладненням при застосуванні ДРТ [271].

Перебіг вагітності після ДРТ асоціюється з більшою кількістю ускладнень, ніж після спонтанного зачаття. Але до теперішнього часу відкритим залишається питання про те, що в більшій мірі впливає на формування акушерських ускладнень – особливості зачаття або фонова патологія, яка зумовила порушення репродуктивної функції [87].

Ретроспективне когортне дослідження в Японії показало, що саме деякі причини материнського безпліддя, а не метод ДРТ, можуть привести до акушерських та перинатальних ускладнень [338].

За даними Камінського А.В. (2018), гінекологічний анамнез пацієнок програм ДРТ включав: патологію шийки матки (37,7%), функціональні кісти яєчників (13,1%), міому матки (8,2%), гіперпластичні процеси ендометрія (9,8%), різноманітні інфекційні захворювання (кольпіти – 21,3%, ендометрити – 24,6%). Частота та вираженість екстрагенітальних захворювань корелювали з віком пацієнок [32].

За даними літературних джерел, майже у 50% жінок з безпліддям в анамнезі мала місце позаматкова вагітність, у 23% – спонтанні аборти. Штучний аборт відбувся у кожної третьої пацієнтки [100]. Жінки з рубцем на матці після зачаття за допомогою ДРТ мали вищу ймовірність виникнення аномальної інвазії плаценти, передлежання плаценти, післяпологової кровотечі та інших ускладнень. Жінки, які перенесли раніше хоча б один штучний аборт, мали вищу частоту передчасних пологів [96].

Серед захворювань жіночих статевих органів у пацієнок, які планують вагітність за допомогою ДРТ, найбільш часто зустрічаються хронічні запалення придатків у вигляді гідросальпінгса, тубооваріальних утворень. Зовнішній генітальний ендометріоз, міому матки діагностують практично у кожної шостої жінки, а синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) – у кожної дев'ятої. Важливо відзначити, що СПКЯ і міома матки в переважній більшості випадків поєднуються з хронічним аднекситом [28].

Синдром полікістозних яєчників – найбільш часта ендокринопатія у жінок з безпліддям. Ряд авторів вважає, що безпосередньо сам СПКЯ є предиктором несприятливих наслідків вагітності. Жінки з синдромом полікістозних яєчників характеризуються більш високим ризиком розвитку наступних ускладнень вагітності: гестаційного діабету, гестаційної гіпертензії, преєклампсії, передчасних пологів і макросомії у плода [92, 302].

Застосування препаратів фолієвої кислоти та міо-інозитулу на етапі прегравідарної підготовки у жінок з СПКЯ є дієвим профілактичним методом попередження гестаційного діабету, зменшення ризику макросомії плода, вад

розвитку нервової трубки плода, попередження гіпергомоцистеїнемії та невиношування вагітності [31].

Останні дослідження показали, що зниження рівня вітаміну D може сприяти розвитку метаболічних порушень, пов'язаних з СПКЯ, а призначення вітаміну D є безпечним і економічним методом профілактики ускладнень СПКЯ [65]

Виникнення акушерських ускладнень корелює з віком вагітної. Частота вагітності та пологів після ДРТ у жінок віком 35 років сягає 40% та знижується з віком [22]. Ризик переривання вагітності на ранньому терміні після ЕКЗ також корелює з віком і складає близько 9% серед жінок віком 20-24 років, 45% у жінок до 45 років, а серед жінок віком 45 років та старше – може сягати до 75% [192].

За даними Wennberg A. (2016) загроза переривання вагітності характерна в середньому для 68% пацієток, анемія спостерігається у кожній другій жінки, а уrogenітальна інфекція – у кожній четвертій. Особливу небезпеку щодо переривання вагітності представляє група жінок старше 45 років. [325].

Sheen J (2018) наголошує, що хоча диференційований ризик був відзначений за віковими категоріями вагітних, жінки віком 45 років і старше мали найвищий ризик широкого спектру акушерських та перинатальних ускладнень [299].

У першому триместрі основним ускладненням для пацієток ПРВ є невиношування вагітності. За різними даними, загальний ризик невиношування під час одноплідної вагітності у жінок ПРВ після екстракорпорального запліднення становить від 18,5 до 21,8% [136]. Спонтанний аборт відбувається у кожній третьої-четвертій жінки, вагітність якої є результатом процедур ДРТ [13]. Це може бути обумовлено генетичними факторами, а також патологією формування хоріона. За результатами досліджень Юргіна А. А. (2017) найбільший ризик припадає на термін до 6 тижнів, поступово знижується після реєстрації серцебиття

(12,2%) на 2-4% кожні 2 тижні і зменшується до 2,2% до 13-го тижня вагітності [100].

Особливу групу ризику виникнення викидню становлять пацієнтки з розвитком вторинного безпліддя після 3-ї втрати вагітності – звичною втратою вагітності (ЗВВ). Для жінок з ЗВВ також характерні акушерські, так звані плацента-асоційовані ускладнення вагітності внаслідок ДРТ: передчасні пологи, відшарування плаценти, затримка росту та антенатальна загибель плоду, можливі також втрати II триместру через істміко-цервікальну недостатність (ІЦН), що є однією з головних причин переривання вагітності у термінах від 16 до 28 тижнів [9, 25]. У жінок з ЗВВ при багатоплідній вагітності внаслідок ДРТ спостерігається максимально високий ризик акушерських ускладнень. Подібній ситуації сприяє також тенденція до планування вагітності у пізньому репродуктивному віці і неодноразові репродуктивні невдачі [275].

Враховуючи, що у 20% пацієнток причиною ЗВВ є антифосфоліпідний синдром, з метою профілактики мимовільного абортів у цьому разі проводять комбіновану терапію АФС – призначають препарати аспірину та низькомолекулярного гепарину, що дозволяє зменшити вірогідність самовільного викидня на 54% [36].

Групу ризику розвитку ІЦН становлять жінки, з перериваннями вагітності у другому триместрі в анамнезі, з наявністю хірургічних втручань на шийці матки, при укороченні шийки матки менше 25 мм під час УЗД в терміні 16-24 тижні. У разі виявлення ІЦН для профілактики викидня проводять бактеріологічне обстеження, санацію антимікробними препаратами, введення розвантажувального акушерського песарію, призначають препарати мікронізованого прогестерону [84, 99].

Профілактичне застосування препаратів прогестерону у першому триместрі є також ефективним для жінок зі звичним викиднем. У даний час переконливо доведено, що дідрогестерон достовірно знижує частоту ранніх втрат вагітності у жінок з ЗВВ [97, 225]. Це стало підставою для включення

дідрогестерону в рекомендації Європейського товариства з вивчення репродукції людини і ембріології (ESHRE - European Society of Human Reproduction and Embryology) для лікування жінок з ЗВВ. Застосування дідрогестерону в дозі 20 мг/добу у термінах до 20 тижнів вагітності серед пацієнок з ЗВВ рекомендовано керівництвом Європейського клубу по вивченню прогестинів (2015). Доказова база по ефективності використання дідрогестерону у вагітних з загрозливим і звичним викиднем свідчить про достовірність позитивних результатів щодо пролонгування вагітностей [148, 230]. Так Сarp Н. (2016) стверджує, що застосування дідрогестерону дозволило знизити відсоток передчасних викиднів на 47% (ВШ=0,47, 95% ДІ 0,31 до 0,7), повторні викидні зустрічали приблизно у 1% жінок. Метааналіз прогестагенних агентів показує збільшення кількості живонароджених на 26%. Автори зазначають, що дідрогестерон був достовірно пов'язаний із значним збільшенням відсотка живонароджених дітей [137].

Нікітіна І.М. (2017) наголошує, що використання сублінгвальної та вагінальної форм мікронізованого прогестерону при загрозі викиднів зменшує акушерські та перинатальні ускладнення. А поєднання та перехід від сублінгвальної до вагінальної форми мікронізованого прогестерону дозволяє ефективно ліквідувати симптоми загрози викидня в умовах гестагенної недостатності [61].

Дискусія про оптимальні методи ведення вагітних з ІЦН, комбінації різних методик, доз препаратів прогестерону і способах їх введення триває.

За даними літератури, близько 11,5% вагітностей, що наступили в результаті програм ДРТ, закінчуються передчасними пологами, що є в 2 рази частіше, ніж за спонтанної вагітності [72].

Згідно багатовимірного логістичного регресійного аналізу Крут Ю. та ін. (2019) встановлено, що серед вагітних із загрозою передчасних пологів прогностичними показниками передчасних пологів є вік, ІМТ, гормональні показники. Автори рекомендують включення до стандартного обстеження вагітних із загрозою передчасних пологів визначення рівня прогестерону,

інсуліну та кортизолу, що дозволить вчасно визначити групу ризику цього ускладнення та запропонувати профілактичні заходи [43].

Більшість дослідників підкреслюють, що прегравідарна підготовка (ПП) у пацієток з неефективністю ЕКЗ є не тільки ключовим фактором успішної імплантації, але і методом лікування, спрямованим на зниження частоти розвитку ускладнень вагітності і поліпшення перинатальних наслідків [95, 335]. При розробці тактики ПП рекомендовано лікування для відновлення рецепторів ендометрію, синхронізації його фазових змін, нормалізації місцевого імунітету і кровопостачання матки [338].

Жабченко І. (2019) наголошує, що ПП пацієнтів ПРВ має включати: нормалізацію менструального циклу, формування двофазності, лікування недостатності лютеїнової фази, проведення лікування при розвитку хронічного ендометриту, стимуляцію своєчасної овуляції, відновлення адекватного фолатного та мікроелементного статусу [26].

Серед загальних рекомендацій в літературі є вказівки на необхідність прийому препаратів фолієвої кислоти всім жінкам, які планують вагітність, так як її дефіцит пов'язаний з виникненням ряду ускладнень, включаючи вроджені вади розвитку, дефекти нервової трубки, мимовільні викидні і передчасні пологи [80].

Незважаючи на наявність ряду досліджень, що містять загальні рекомендації для пацієток які планують вагітність остаточно не визначений персоніфікований підхід та відсутня єдина думка в питанні вибору методів прегравідарної підготовки для профілактики ускладнень вагітності перед процедурами ДРТ.

На перебіг вагітності отриманої внаслідок застосування ДРТ негативно впливає розвиток СГЯ внаслідок гормонального дисбалансу після програми КСЯ. СГЯ супроводжується гемоконцентрацією і більш вираженими змінами в системі гемостазу: значним підвищенням фібриногену, Д-димера, комплексів тромбін-антитромбін і F1 + 2, зниженням рівня прекалікреїну і тканинного фактора, ці зміни зберігаються протягом 3 тижнів після

завершення стимуляції. Масивна гормональна стимуляція функції яєчників призводить до розвитку гіперестрогенії і дефіциту прогестерону, що порушує секреторну трансформацію ендометрія і створює несприятливий фон для процесів інвазії трофобласта [208]. Ці чинники ведуть до розвитку невиношування вагітності, фетоплацентарної недостатності (ФПН), преєклампсії і затримки росту плода, що впливає на перинатальну смертність. Дані численних досліджень показали, що у 30-35% випадків відбувається переривання індукованої вагітності або передчасні пологи [283]. За даними авторів, при вагітності після ЕКЗ частота преєклампсії досягає 40%, затримка росту плода виникає з частотою від 18 до 30% [204].

У пацієнок з СГЯ і минулими невдачами ЕКЗ відзначаються більш високі рівні Д-димера і тромбін-антитромбінового комплексу. Жінки з СГЯ мають більш високий ризик тромботичних ускладнень, які виникають при надмірній реакції на екзогенно введений гонадотропін. Тромботичні ускладнення у цих пацієнок виникають за наявності додаткових факторів ризику – пізній репродуктивний вік, присутність хронічних соматичних патологій, синдрому полікістозних яєчників, метаболічного синдрому, наявної генетичної і надбаної схильності до тромбозів. Порушення функції природних антикоагулянтів і розвиток резистентності до активованого протеїну С на тлі стимуляції овуляції представляє особливий ризик тромботичних ускладнень у пацієнок з мутацією FV Leiden та антифосфоліпідним синдромом, у яких вже початково є резистентність до активованого протеїну С, що визначає фонове підвищення ризику тромбоемболічних ускладнень. З СГЯ пов'язані до 70% тромбозів, що виникають у разі використання ДРТ. Тромбоемболічні ускладнення при синдромі гіперстимуляції яєчників розвиваються у 1 з 128 жінок, тобто загальний ризик венозної тромбоемболії (ВТЕ) у вагітних після екстракорпорального запліднення становить від 0,08 до 0,42% [48, 197].

У систематичному огляді, проведеному Sennstrom et al., було зроблено висновок, що ризик ВТЕ для жінок ПРВ після ЕКЗ збільшується вдвічі.

Пацієнткам з ЕКЗ на тлі СГЯ рекомендують призначати низькомолекулярний гепарин протягом першого триместру [294].

Для прогнозування та профілактики відповіді на стимуляцію яєчників і можливих ризиків тромбозу використовують гормональні маркери. Найбільш ефективним методом запобігання СГЯ вважають використання тригера ГнРГ, з наступною кріоконсервацією всіх ембріонів [52, 206].

Для прогнозування вірогідності таких ускладнень, як загрозливий аборт та передчасні пологи у пацієток з ЕКЗ, необхідна ідентифікація всіх факторів ризику, включаючи використання методів лікування неоплазії шийки матки і гістероскопічні операції в анамнезі. Наявність некорегованих аномалій матки та операції з висічення фрагменту шийки матки є факторами ризику передчасних пологів [209]. Застосування гістероскопічних операцій перед процедурами ДРТ дозволяє стабілізувати деякі аспекти функціонування матки, і згідно з літературними даними, знизити ризик самовільного аборту і передчасних пологів [141].

Оцінку потенційного ризику передчасних пологів визначають за допомогою трансвагінального ультразвукового дослідження довжини шийки матки. Також застосовують біохімічні маркери – метод виявлення у вагінальних виділеннях фетального фібронектину (фФН) та фосфорильованого протеїну_1, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (ph IGFBR_1), а також цитокінів у цервікальному секреті. Дослідження на плацентарний альфа-мікроглобулін-1 рекомендують вагітним з довжиною шийки матки 1,5-2,0 см [45, 96]. У разі підтвердження високого ризику передчасних пологів за допомогою біохімічних маркерів та цервікометрії, необхідним є проведення курсу профілактики респіраторного дистрес синдрому плода [33].

За даними Schwartz A. et al. (2020) виявлено достовірні відмінності акушерських ускладнень у жінок старше 50 років (основна група) у порівнянні з жінками віком 45-49 років (контрольна група). Преєклампсія з важкими проявами була більш поширена в основній групі, ніж у контрольній

групі (15,6% проти 7,0%, відповідно, $p = 0,01$). Крім того, частота планового кесарева розтину була вищою у більш літніх пацієток (53,1% проти 35,6%, відповідно, $p < 0,01$), як і загальна частота кесарева розтину (87,5% проти 71,1%, відповідно, $p < 0,01$). У багатовимірному логістичному регресійному аналізі доведено зв'язок частота кесарева розтину, прегестаційного ІМТ і преєклампсії з віком матері старше 50 років [289].

Розвитку преєклампсії передують проатерогенні порушення ліпідного обміну, дефіцит вітаміну D, надмірна запальна реакція (зсув цитокінового профілю в бік прозапальних цитокінів), що призводить до пошкодження ендотеліальних клітин. Зміни цих показників у I триместрі вагітності можуть бути використанні як ранні маркери можливого виникнення преєклампсії у жінок після ДРТ [37].

Osmundson та Schildberger підкреслюють, що частота важких форм преєклампсії істотно зростала з віком, але не залежала від нього, та була обумовлена основними захворюваннями, такими як хронічна гіпертензія [263, 286]. Цей висновок підкреслює той факт, що серед жінок у віці 50 років частіше діагностують супутню гіпертонічну хворобу. Таким чином для попередження розвитку ускладнень під час вагітності у жінок ПРВ необхідними є динамічне спостереження та корекція гіпертензивних розладів.

Факторами ризику розвитку преєклампсії є ожиріння, хронічна гіпертензія і діабет, а також відсутність в анамнезі успішних вагітностей і пологів, підліткові вагітності і захворювання, що ведуть до порушення плацентації. Однак методи скринінгу, засновані на материнському анамнезі, виявляють лише 40% випадків преєклампсії, у зв'язку з чим були розроблені системи розрахунку індивідуального ризику преєклампсії з використанням додаткових критеріїв [69].

Згідно з протоколами ВООЗ жінкам, що входять в групу високого ризику розвитку преєклампсії, рекомендують приймати невеликі дози ацетилсаліцилової кислоти (аспірин, 75 мг). Як показав аналіз даних, прийом

аспірину менш ніж 75 мг не приводив до яких-небудь статистично значущих результатів, в той час як аспірин у кількості 75 мг/день сприяв достовірному зниженню ризиків гестаційної гіпертензії та преєклампсії. Ефективність антитромбоцитарних препаратів для профілактики преєклампсії в порівнянні з плацебо відзначалася для всіх варіантів дозування і підвищувалася в міру збільшення дози (прийом менше 75 мг аспірину щодня забезпечував зниження ризику на 12%, в той час як доза аспірину 75 мг/день забезпечувала 70% зниження ризику). Схожі тенденції спостерігались і щодо профілактики внутрішньоутробної загибелі плода, неонатальної та дитячої смертності [74].

Пріоритетним препаратом для профілактики та терапії преєклампсії і еклампсії є сульфат магнію. Важливим аспектом його використання в акушерській практиці є наявність у препараті широкого спектру активності, зокрема протисудомної, периферичної вазодилатуючої дії та властивості покращувати мікроциркуляцію [74]. Згідно з результатами дослідження Андрійчука Т. та ін. (2019), профілактичне застосування пероральних препаратів магнію показало високу ефективність, нешкідливість і гарну переносимість [53]. У групі вагітних, які використовували комбіновані препарати магнію та піридоксину, достовірно знизилася частота загрози переривання вагітності та плацентарної дисфункції. Ефективність профілактики преєклампсії становила 96,0% порівняно з 68,0% серед пацієнток, яким профілактика преєклампсії здійснювалась за протоколом [1, 71]. За даними Кінаш Н. (2015) призначення препаратів магнію в якості лікувально-профілактичного засобу також дозволило істотно знизити частоту основних акушерських та перинатальних ускладнень [35].

Розуміння патогенетичних механізмів розвитку преєклампсії та інших акушерських ускладнень дало поштовх до пошуку оптимальних біологічних маркерів, визначення яких могло б дозволити прогнозувати їх розвиток і проводити профілактику. В якості таких біомаркерів, використовують маркери ангіогенезу: плацентарний фактор росту (PIGF) і розчинний варіант рецептора фактора росту ендотелію судин тобто про- і антиангіогенні

фактори [229]. Згідно з опублікованими даними, антиангіогенні чинники превалюють у вагітних двійнею, та більш виражені у разі багатоплідної вагітності після ЕКЗ [231, 315]. Після того, як було встановлено значення антиангіогенного фактора sFlt-1 у розвитку клінічної картини прееклампсії, стало ясно, що цей факт має фундаментальне значення. Подальші дослідження показали, що співвідношення sFlt-1/PlGF може бути використано не тільки в якості предикту ранньої діагностики прееклампсії, а й з метою диференціальної діагностики [301]. У жінок з прееклампсією спостерігається більш високий рівень циркулюючого sFlt-1 і більш низький рівень PlGF, що помітно і до початку захворювання. Рівень асоційованого з вагітністю плазмового протеїну А (PAPP-A) також використовується для розрахунку ризику: клінічно значущим буде зниження концентрації нижче 0,4 МоМ. Мета-аналізи описують потенційний зв'язок між прееклампсією і підвищеними рівнями тригліцеридів, холестерину і запальних маркерів у сироватці, включаючи С-реактивний білок, ІЛ-6, ІЛ-8 і ФНО [172]. Незважаючи на значимість про- і антиангіогенних чинників у розвитку прееклампсії, прогнозувати розвиток прееклампсії лише за ними не рекомендується [219]. FMF (The Fetal Medicine Foundation) для оцінки індивідуального ризику прееклампсії запропонували комбінувати материнські фактори з показниками середнього артеріального тиску, індексом пульсації маткової артерії, PAPP-A і PlGF [64].

За даними Бачанової А. (2020) у пацієток, що перенесли ЕКЗ більшість ускладнень вагітності були викликані плацентарною дисфункцією (передчасні пологи, затримка внутрішньоутробного росту плода, резус-імунізація, порушення матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровотоку). Ризик передлежання плаценти за ДРТ був вищим, ніж за спонтанного зачаття (ВШ=4,11-6,05) [6]. Радинова (2019) наголошує, що ризик передлежання плаценти у разі ДРТ зростає з віком до 30 років у 1,8 рази, до 35 років у 1,7 рази та після 35 років у 1,9 рази [72].

За даними Churchill (2017) об'єм плаценти в першому триместрі за результатами ультразвукового дослідження та маса ворсинок хоріона під час відбору проб (біопсія ворсин хоріону) не показали відмінностей між вагітностями, зачатими спонтанно, і вагітностями, в результаті використання ДРТ. Факторами ризику розвитку плацентарної недостатності були визначені: вік матері, гестаційний вік та ступінь материнської гіпертензії і паління [144].

Особливе місце в етіології плацентарної дисфункції належить артеріальній гіпертензії, на тлі якої це ускладнення розвивається більш ніж у третини вагітних [50]. Оскільки підвищення артеріального тиску часто виявляється тільки під час вагітності, гіпертензія перед вагітністю, швидше за все, недооцінюється і, отже, не розглядається як серйозна проблема для жінок пізнього репродуктивного віку [292]. За даними Dayan N. (2016), хронічна гіпертензія асоціюється з такими ускладненням як прееклампсія, відшарування плаценти, передчасні пологи, кесарів розтин і перинатальна смертність. Хронічна артеріальна гіпертензія під час вагітності після застосування ДРТ викликає майже семикратне збільшення ризику плацентарних ускладнень у порівнянні з ДРТ вагітностями без материнської гіпертензії. Вагітність отримана внаслідок ДРТ у жінок з артеріальною гіпертензією, в два рази частіше закінчується оперативним розродженням шляхом кесарева розтину в порівнянні з пацієнтками з нормальними показниками артеріального тиску [155].

Ендометриоз як чинник безпліддя, корегованого за допомогою ДРТ, асоціюється з затримкою росту плода, передчасними пологами, низькою масою тіла новонароджених та іншими несприятливими акушерськими та перинатальними наслідками [178, 186]. Краснопольська К. та ін.. (2019) встановили, що ендометриоз пов'язаний з підвищеним ризиком передлежання плаценти при вагітності, досягнутій за допомогою ДРТ (ВШ=2,96; 95% ДІ 1,25-7,03), та виявили, що частота передчасних пологів була значно більша серед жінок, які страждають на ендометриоз [41].

Одним із важких акушерських ускладнень є аномалії розвитку плаценти, особливо аномальна інвазія плаценти в стінку матки. За результатами систематичних оглядів ВООЗ, материнська летальність, пов'язана з масивною кровотечею, досягає практично 30% і не має тенденції до зниження. Серед основних причин післяпологових кровотеч конкурують гіпотонія матки і порушення плацентації. За останні 50 років частота аномальної інвазивної плаценти збільшилася більше ніж в десять разів. Ця патологія за всіма ознаками набула характеру епідемії і є однією з основних причин перипартальної гістеректомії і ускладнень, пов'язаних з донорськими гемотрансфузіями [60].

За даними Cromi A. (2016) частота післяпологової гістеректомії у пацієнток після ДРТ складає 1,7 випадків на 1000 пологів (95% ДІ 1,2-2,4). Після коригування на вік матері і багатоплідну вагітність – передлежання плаценти (ВШ=50,78; 95% ДІ 23,30-110,68), попередній кесарів розтин (для одного кесаревого розтину ВШ=6,72, 95% ДІ 2,99-15,09; для двох або більше кесаревих розтинів ВШ=6,80, 95% ДІ 1,45-31,90), міомектомії в анамнезі (ВШ=24,59, 95% ДІ 6,70-90,19) і зачаття внаслідок ДРТ (ВШ=5,98, 95% ДІ 2,18-16,40) – всі були антенатальними предикторами перипартальної гістеректомії. Автор стверджує, що у жінок, які перенесли післяпологову гістеректомію, 13,4% ризику було пов'язано зі способом зачаття [150]. Відповідно, використання ДРТ в анамнезі збільшує ймовірність необхідності хірургічного гемостазу. Необхідні подальші дослідження, щоб визначити, чи слід вносити зачаття ДРТ в алгоритми стратифікації ризику екстреного кесарева розтину гістеректомії і, відповідним чином, змінити план лікування.

Noguchi (2017) повідомляє що 2,7% вагітних після ДРТ була необхідна гемотрансфузія. Аналіз багатовимірної логістичної регресії визначив: міому матки (ВШ=2,0; $p < 0,01$), попередні операції на матці (ВШ=1,9; $p=0,03$), попередні кесареві розтини (ВШ=1,8; $p=0,01$) і вік матері (ВШ=1,5; $p=0,03$) основними факторами ризику МАК. Метод ДРТ був незалежним чинником ризику необхідності переливання крові [255].

Низка наукових статей доводить кореляцію перинатальної смертності і підвищеного ризику оперативних пологів з віком матері [190, 273]. За дослідженнями Бейк (2018) пороговим віком, вище якого шанси вагітності на народження живої дитини максимально знизились, був вік 37 років [7]. Операцією кесарева розтину закінчуються більше 50% одноплідних вагітностей внаслідок ДРТ. Згідно зі звітом World Health Statistics 2019 року, опублікованим Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ), частота проведення кесарева розтину значно зросла у всіх країнах за останнє десятиліття [79]. За статистичними даними американського національного центру охорони здоров'я NCHS (National Center for Health Statistics) за 2018 рік відсоток всіх пологів шляхом кесаревого розтину в США склав 31,9%, і хоча деякі європейські країни знизили частку кесарева розтину, в Україні цей показник сягає 25,7% (2018 рік), що значно вище цільового показника менше 15%, запропонованого ВООЗ в 1980-і роки [55, 257]. Частина пацієток після екстракорпорального запліднення наполягають на розродженні шляхом елективного кесарева розтину через страх пологів та побоювання за стан здоров'я дитини [312].

Число пацієнтів з кесаревим розтином в анамнезі, які обирають ЕКЗ збільшується. З одного боку, в літературі повідомлялося, що рубець після кесарева розтину може знизити ймовірність імплантації ембріона і привести до мимовільного абортів. З іншого боку, у разі імплантації ембріона в ділянці рубця після кесарева розтину можливі важкі ускладнення вагітності, що включають передлежання плаценти, аномальну інвазію плаценти, розрив матки, і загрозові для життя кровотечі [94].

Ожиріння до вагітності і неадекватне збільшення маси тіла під час вагітності також пов'язані з несприятливими акушерськими та перинатальними наслідками, як після ЕКЗ, так і за спонтанної вагітності [174]. За даними Гнатко О. (2017), аналіз перебігу вагітності у жінок з ожирінням в I триместрі виявив високу частоту загрози переривання вагітності – 25 % проти 10 % в групі вагітних з нормальною масою тіла [16].

Kawwass J. et.al (2016) наголошує, що особливу увагу слід приділяти відношенню оптимального індексу маси тіла (ІМТ) до вагітності і відповідного набору ваги під час вагітності. Автори підтверджують кореляцію показників ІМТ перед вагітністю в програмах ДРТ з підвищеним ризиком передчасних пологів і низькою масою тіла плода при народженні. За даними автора, ожиріння у комбінації з використанням ДРТ призводить до значущого підвищення ризику викидня [218].

М. Banker (2017) навпаки продемонстрував мінімальний вплив або відсутність впливу ІМТ на якість ооцитів і ендометрія і, згодом, на результат вагітності [116]. У той же час, на думку інших дослідників, асоціація ІМТ з акушерськими та перинатальними ускладненнями, як і зі станом яєчників і ендометрія, є спірною і найменш вивчена в даний час. У дослідженні Махмадалієвої (2018) про вплив маси тіла на результати ДРТ було показано, що число зрілих ооцитів було меншим у жінок із ожирінням, ніж у пацієнок з нормальною масою тіла. Однак, після поправки на материнський вік і інші фактори, що впливають на поточну частоту вагітності, не було виявлено відмінностей між різними категоріями пацієнок за індексом маси тіла [51].

Нормативним документом, що регламентує припустиме збільшення маси тіла вагітних в Україні є Наказ МОЗУ № 417 від 15.07.2011 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги» [57]. Ці нормативи узгоджуються і з рекомендаціями АСОГ (American College of Obstetricians & Gynecologists, 2018) [73].

Розрахунок індексу маси тіла пацієнок в програмах ДРТ і моніторинг набору ваги під час перебігу вагітності може оптимізувати тактику ведення індукованої вагітності за рахунок нормалізації маси тіла до вагітності і контролю ваги під час її прогресування.

В цілому несприятливі наслідки вагітності серед жінок ПРВ дозволяють припустити, що нинішні тенденції відкладання дітонародження на популяційному рівні недоцільні. ДРТ, хоча і один з варіантів, не є гарантією батьківства, а кріоконсервація ооцитів щоб уникнути вікового

безпліддя - ще один варіант, але знову ж таки з невеликими гарантіями успіху.

Отже, жінок пізнього репродуктивного віку, що завагітніли за допомогою методів ДРТ необхідно віднести до групи високого ризику розвитку акушерських та перинатальних ускладнень.

1.3. Менеджмент крові пацієток як метод профілактики акушерських та перинатальних ускладнень

Менеджмент крові пацієнта (Patient blood management) - мультидисциплінарна та орієнтована на пацієнта методика збереження крові, яка спирається на своєчасне застосування доказових медичних та хірургічних підходів до підтримки концентрації гемоглобіну, оптимізації гемостазу та мінімізації крововтрати

Концепція МКП включає 3 компоненти:

- оптимізація кровотворення;
- мінімізацію кровотечі та крововтрати;
- контроль анемії.

МКП схвалено резолюцією Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я, активно пропагується Всесвітньою організацією охорони здоров'я та успішно впроваджується на державному рівні у багатьох країнах [122,243].

Використання концепції МКП в акушерстві має особливості. Насамперед, необхідно враховувати, що під час вагітності у жінок нормальний рівень гемоглобіну, як і градація тяжкості анемії інші, ніж у загальній популяції [330]. На всіх етапах периопераційного періоду обов'язковим компонентом принципу «менеджменту крові пацієнта» є виявлення та корекція анемії, що набуває особливої актуальності у разі оперативного розродження, коли об'єм крововтрати значно вищий, ніж у разі вагінальних пологів. У периопераційному періоді принцип «менеджменту крові пацієнта» або технології мінімізації крововтрати та застосування

алогенних компонентів крові в акушерстві включає наступні етапи [250, 298, 336].

Під час вагітності:

- регулярна перевірка концентрації гемоглобіну та рівня феритину;
- лікування анемії та залізодефіцитного стану;
- оцінка стану системи гемостазу;
- виявлення факторів ризику післяпологової кровотечі;
- планове оперативне розродження у разі високого ризику

масивної крововтрати.

Під час пологів (під час операції):

- оцінка стану системи гемостазу;
- використання утеротоніків (карбетоцин та ін.) та транексамової

кислоти;

- механічна та хірургічна зупинка кровотечі;
- емболізація (оклюзія) маткових артерій (аорти);
- реінфузія еритроцитів;
- трансфузія компонентів крові.

Після пологів (після операції):

- індивідуальна оцінка рівня гемоглобіну з оцінкою рівня феритину, С-реактивного білка та сатурації трансферину;
- призначення препаратів заліза (пероральних, внутрішньовенних);
- оцінка стану системи гемостазу;
- рестриктивна стратегія трансфузії компонентів крові

Під час вагітності відбувається низка фізіологічних змін у гемодинамічній, серцево-судинній та коагуляційно-фібринолізній системі, які спрямовані на запобігання крововтраті під час пологів. Протягом першого триместру відбувається збільшення об'єму крові [205], обсяг крові продовжує швидко збільшуватись у 2-му триместрі (30-50%) до досягнення стабільного рівня в останні 3 місяці вагітності. Паралельно збільшується кількість

еритроцитів, але меншою мірою (20%), що призводить до відносної анемії внаслідок гемодилуції [120], яка досягає свого максимуму в 30-32 тижні вагітності. Таким чином, дилуційне зниження гемоглобіну є звичайним фізіологічним процесом під час вагітності, особливо в терміни між 28 і 34 тижнями, коли концентрація гемоглобіну найнижча.

Основною причиною анемії під час вагітності є дефіцит заліза [303]. Потреба у залізі значно зростає під час вагітності та оцінюється в 1 г додаткового заліза на добу [128]. Біопсія кісткового мозку показала, що якщо не отримувати додаткове залізо під час вагітності, у 80% пацієнток запаси заліза будуть вичерпані на момент пологів [193].

NICE (Англійський національний інститут здоров'я та досконалості догляду) рекомендує проводити загальний аналіз крові на початку вагітності та в терміні 28 тижнів з метою забезпечення своєчасної діагностики та терапії анемії [254]. Інші національні товариства рекомендують проводити визначення феритину та загальний аналіз крові під час взяття на облік по вагітності та в динаміці щосеместрово. Показник середнього об'єму еритроцитів може бути використаний для діагностики етіології анемії:

- мікроцитарна анемія розвивається внаслідок дефіциту заліза або гемоглобінопатії;
- макроцитарна анемія, пов'язана з дефіцитом вітаміну B12 або фолієвої кислоти;
- нормоцитарна анемія, пов'язана з захворюваннями/інфекціями матері.

Феритин сироватки крові є найкращим і найбільш практичним маркером анемії. Феритин – білковий комплекс, що виконує роль основного внутрішньоклітинного депо заліза у людини та тварин. Рівень феритину сироватки - найкорисніший і найлегший доступний лабораторний параметр для оцінки дефіциту заліза під час вагітності. Рівні феритину сироватки менше 15 мкг/л вказують на підтверджений дефіцит заліза та вимагають корекції. Рівень феритину сироватки менше 30 мкг/л з/або без анемії вказує на недостатні запаси заліза і необхідність корекції [250]. Проте, оскільки

феритин – білок гострої фази, рівень феритину сироватки у нормальному діапазоні не виключає дефіциту заліза при запаленні (рекомендується контроль С-реактивного білка), то можна додатково визначати сатурацію трансферину – глікозильованого білка, який зв'язує та транспортує іони заліза. У цих умовах сатурація трансферину менше 20% (у нормі від 20 до 50%) за різних патологічних станів свідчить про залізодефіцитний стан [182, 112, 135].

Оскільки потреба у залізі зростає під час вагітності, нелікований дефіцит заліза призводить до прогресування анемії. Для профілактики дефіциту заліза та залізодефіцитної анемії ВООЗ рекомендує вагітним жінкам приймати аліментарне залізо у кількості 30-60 мг/добу. [328]. У країнах із підвищеною поширеністю дефіциту заліза та анемії, особливо у країнах з низькими ресурсами, рутинне призначення заліза є доцільною стратегією. Оскільки прийом препаратів заліза може спричинити небажані побічні ефекти у близько 25% вагітних жінок [268], цілеспрямована терапія латентного залізодефіциту та гестаційної анемії є кращою стратегією у популяціях, де дефіцит заліза у вагітних жінок не є надзвичайно високим. Отже, рекомендується перевірити рівень феритину сироватки крові на початку вагітності та запропонувати пероральні добавки заліза, якщо феритин сироватки нижче 30 нг/мл. Для жінок із залізодефіцитною анемією легкого та середнього ступеня тяжкості рекомендується щоденний пероральний прийом препаратів заліза в дозі 160-200 мг/добу. [131, 267, 189].

Внутрішньовенне введення препаратів заліза рекомендується у разі непереносимості пероральних форм заліза (побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту); якщо рівень Hb не підвищується належним чином (менше 10 г/л протягом 14 днів) через порушення всмоктування в кишечнику; у разі вираженої, прогресуючої або тяжкої анемії (Hb<90 г/л); якщо необхідне швидке лікування анемії через пізній гестаційний вік або у свідків Ієгови [131, 329].

Для мінімізації ризику ППК доведена ефективність активного ведення третього періоду пологів, що включає профілактичне застосування утеротоніків, таких як окситоцин, карбетоцин або ергометрин. Основною складовою цього комплексу є застосування окситоцину або карбетоцину [201, 242, 316]. Раннє перетискання пуповини обмежує обсяг крові, що надходить до новонародженого, і може призвести до дефіциту заліза та анемії. Тому систематичне раннє перетискання пуповини не рекомендується, за винятком екстрених випадків, таких як тяжкий стан плода або розрив плаценти [188].

Велике багатоцентрове рандомізоване контрольоване дослідження WOMAN у жінок із ППК показало зниження захворюваності, а також смертності у разі використання препаратів транексамової кислоти. Смертність від кровотечі значно знизилася у жінок, які отримували транексамову кислоту (155 [1,5%] з 10 036 пацієнток проти 191 [1,9%] з 9985 у групі плацебо; $p=0,045$), особливо у жінок, які отримували лікування протягом перших 3-х годин після пологів (89 [1,2%] у групі транексамової кислоти проти 127 [1,7%] у групі плацебо; $p=0,008$). Необхідно наголосити, що ефект був найкращим, якщо транексамова кислота вводилася протягом перших трьох годин після початку кровотечі, інакше ефективність знижувалась на 10% за кожні 15 хв. кровотечі, до повної відсутності ефекту через 3 год. [146, 179, 281, 296].

Французьке рандомізоване контрольоване дослідження виявило позитивний ефект профілактичного введення препаратів транексамової кислоти на частоту виникнення ППК [295]. У жінок, які отримували профілактику ППК препаратами транексамової кислоти (1 або 0,5 г внутрішньовенно) з утеротоніками після вагінальних пологів або кесарева розтину, частота кровотечі була суттєво нижчою [256].

Визначення післяпологового гемоглобіну може мати великий вплив на здоров'я матері. Дослідники з Іспанії виявили зв'язок між концентрацією феритину в післяпологовому періоді та післяпологовою депресією. Проблема

цих досліджень полягає в тому, що рівень феритину після пологів часто є помилково підвищеним через запалення, зокрема після кесарева розтину та ППК, оскільки феритин підвищується в гострій фазі запалення [108].

1.4. Психологічні особливості перипартального періоду та їх вплив на перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду

Тривожні розлади – найбільш поширені психічні розлади, які зустрічаються у жінок репродуктивного віку. Перипартальний період - це особливо напружений період, під час якого у деяких жінок підвищується ризик розвитку нових або загострення вже наявних тривожних симптомів та розладів. Часто підвищена тривожність поєднується з проявами депресії, і у багатьох випадках симптоми тривоги є основною причиною звернення до психіатра. Висока тривожність під час вагітності є одним із найсильніших факторів ризику розвитку післяпологової депресії. Більше того, у багатьох випадках скарги на підвищену тривожність можуть бути єдиним проявом депресії [220, 282, 331].

Для вагітних та породіль нормально відчувати симптоми тривоги. До двох третин жінок відчують занепокоєння, що найчастіше складається з побоювань щодо народження дитини з патологією; ускладнень під час вагітності та пологів; своєї здатності доглядати дитину, включаючи грудне вигодовування; а також занепокоєння з приводу фізичних змін, відносин із партнером, роботи, фінансів тощо [327].

Структура та частота проявів тривожних розладів під час пологів та післяпологового періоду відображена в Табл.1.1

Часте занепокоєння – нормальне явище для вагітних та жінок після пологів. Якщо хвилювання забирають більше 50% повсякденного життя та заважають функціонуванню та/або викликають значний душевний дискомфорт, діагностується генералізований тривожний розлад [106, 327].

Крім того, діагноз може бути поставлений, якщо пацієнтка не може заспокоїтися через свої переживання, якщо тривога не піддається контролю або коли немає можливості ідентифікувати тригер, що викликає прояви тривожності. Приблизно в половині випадків спостерігається супутні велика депресія або субсиндромальна депресія [282, 326]. На відміну від депресії, жінки з тривожними проявами, описують, що відчують себе дратівливими, гіперактивними та виснаженими наприкінці дня [106].

Таблиця 1.1

Оцінки поширеності перинатальних тривожних розладів

Тривожний розлад	Під час вагітності	В післяпологовому періоді
Генералізовані тривожні розлади	10% [106, 327]	7%–8% [326]
Обсесивно-компульсивні розлади	1,2%–5,2% [106, 313, 317]	0,7%–4% через 6-8 тиж. 4% через 6 міс. < 1% через 12 міс. [103]
Панічні розлади	1,4%–9,8% [200]	0,5%–2,9% через 6-10 тиж. [145, 326]
Соціальна тривожність	2%–6,4% [248, 327]	4,1% через 8 тиж. 2,3% через 6 міс. 1,7% через 12 міс. [326]
Посттравматичні тривожні розлади пов'язані з пологами	-	0,8%–4,6% [149, 171]

Панічні атаки зазвичай мають різкий початок, досягають піку протягом декількох хвилин і супроводжуються почуттям сильного страху, прискореним серцебиттям, задишкою, пітливістю, тремтінням, онімінням тощо [200]. Часті панічні атаки, що виникають регулярно протягом більш ніж 1 місяця, та призводять до сильного дискомфорту і поведінкових змін, вказують на панічний розлад [145].

Панічні атаки у вагітних і післяпологових жінок схожі формою проявів на панічні атаки, що виникають у невагітних жінок. Панічний розлад може призвести до виникнення агорафобії, соціальної ізоляції та залежності від інших людей. Панічний розлад у матерів часто асоціюється з почуттям

провини та соромом, може значно знизити самооцінку жінки та її впевненість у тому, що вона може піклуватися про дитину. Крім того, жінки з панічними розладами частіше звертаються за медичною допомогою під час вагітності та післяпологового періоду [145, 326].

Обсесивно-компульсивний розлад – це розлад, що рідко зустрічається в загальній популяції вагітних, який характеризується нав'язливими ідеями – повторюваними, небажаними, недоречними і нав'язливими думками, образами або спонуканнями, і компульсіями – повторюваними поведінковими (миття, перевірка) або розумовими (підрахунок, повторення слів) діями у відповідь на нав'язливу ідею [106, 313]. Нав'язливі думки часто зустрічаються під час вагітності та післяпологовому періоді, про них повідомляють до 91% молодих матерів [103]. Коли симптоми ОКР виражені сильно, вони можуть провокувати відмову від спілкування з немовлям, наприклад, мати доручає догляд за дитиною своєму партнеру або іншим членам сім'ї. Компульсії у матерів з ОКР зустрічаються рідко. Нав'язливі думки можуть поєднуватися з симптомами депресії приблизно у 50% випадків [317, 326]. ОКР слід відрізняти від післяпологового психозу, під час якого у матері виникають думки про заподіяння шкоди дитині, які вона сама не сприймає як недоречні. Післяпологовий психоз вважається невідкладним психіатричним станом, тоді як післяпологовий ОКР можна успішно лікувати в амбулаторних умовах за допомогою психотерапії та медикаментів [103].

Соціальні тривожні розлади, незважаючи на те, що зустрічається майже так само часто, як і генералізовані тривожні розлади, у літературі зазвичай не розглядається. Жінки, у яких спостерігається перинатальні соціальні тривожні розлади, зазвичай спостерігають їх ще до вагітності. Вони відзначають такі прояви як уникання соціальних відносин, страх перед громадськими виступами та новим досвідом. Іноді клінічно значуща соціальна тривожність виникає після пологів і може утруднити адаптацію молодих матерів у суспільстві. Зокрема, це може призвести до напружених стосунків з партнером, труднощів з адаптацією до роботи після відпустки з

приводу вагітності та пологів і зниження рівнів задоволеності життям [248, 326, 327].

Хоча близько 75% жінок повідомляють про страх, пов'язаний з пологами, посттравматичні стресові розлади, пов'язані з пологами, зустрічаються рідко. У жінок, які пережили травматичний досвід під час вагітності та пологів, може розвинутися ПТСР, в результаті чого вони відчувають страх, що вони або їх немовля можуть померти, або що їм або їх дитині можуть завдати серйозну шкоду [171]. Типовими симптомами є:

1. Повторне переживання травми (спогади та кошмари).
2. Ухиляння, що виявляється у неадекватному догляді за дитиною, пропуску візитів у акушера-гінеколога.
3. Відчуження: проявляється дистанціюванням від оточуючих, недостатньою прихильністю до дитини.
4. Підвищена збудливість: легко лякається плачу дитини.

Особиста історія травматичних подій та насильства підвищує ризик виникнення ускладнень під час пологів та посттравматичного стресового розладу. Наявна висока, до 65% за деякими даними, коморбідність ПТСР та післяпологової важкої депресії [149, 171].

Існує гіпотеза, що тривожна симптоматика корелює із біологічними змінами, що відбуваються в організмі жінки під час вагітності [129]. Жінки з особистою чи сімейною історією тривожних розладів особливо вразливі до цих змін.

У численних дослідженнях повідомлялося про підвищену частоту акушерських та перинатальних ускладнень у жінок з тривожними симптомами та тривожними розладами, включаючи прееклампсію, передчасні пологи, слабкість пологової діяльності, післяпологову кровотечу та інші несприятливі результати. Крім того, жінки, схильні до підвищеної тривожності, частіше повідомляють про негативний досвід перебування в лікарні, більш низьку здатність до догляду за дитиною та сумніви у своїх батьківських навичках [117]. Вони також мають більш високий ризик

розвитку післяпологової депресії [259]. Також повідомлялося про негативні наслідки надмірної материнської тривожності для немовлят та дітей, включаючи низьку масу тіла при народженні, уповільнений когнітивний та моторний розвиток, підвищений ризик розвитку синдрому дефіциту уваги/гіперактивності та інших емоційних та поведінкових проблем у дітей від народження до 4-8 років [258, 318].

Порушення сну поширені під час вагітності [245]. Їх прояви можуть впливати на результат вагітності та пологів [269, 311]. За даними міжнародних досліджень, близько 45,7% майбутніх матерів скаржилися на погану якість сну [156], а близько 38,2% вагітних страждали від безсоння, пік якого припадав на третій триместр [291]. Психологічний дискомфорт під час вагітності може бути пов'язаний також із можливим хронічним порушенням та фрагментацією сну [156]. Дефіцит сну може спричинити ментальні розлади [168], зокрема є фактором ризику розвитку післяпологових депресивних симптомів [185]. І навпаки, у матерів з депресією ризик розвитку порушень сну вищий. Таким чином, тривожність, депресія та порушення сну пов'язані між собою двонаправлено, незалежно від того, яке порушення є початковим тригером.

Останні дослідження підкреслюють критичну роль скринінгу, ранньої діагностики та відповідного лікування безсоння під час вагітності у зниженні депресивних симптомів [156]. Зв'язок між поганим сном та перинатальними психічними розладами має важливе клінічне значення; вагітні жінки, які страждають на погану якість сну, можуть бути легко виявлені під час планових оглядів, що сприятиме профілактиці афективних розладів [139].

У даний час існує кілька самостійних опитувальників для оцінки якості сну та безсоння у загальній популяції. Пітсбурзький індекс якості сну (PSQI), опитувальник симптомів інсомнії (ISQ) та індекс тяжкості інсомнії (ISI) є найбільш широко використовуваними опитувальниками [156, 291].

У попередніх дослідженнях повідомлялося про зв'язок між допологовою депресією та прееклампсією [274]. У одному з досліджень було

встановлено, що депресія пов'язана з 2,5-кратним збільшенням ризику розвитку прееклампсії порівняно з контрольною групою вагітних [226].

У дослідженні, проведеному у Фінляндії, не було виявлено підвищеного ризику прееклампсії серед жінок, які страждають на легку депресію, порівняно з контрольною групою; однак у жінок з помірною депресією ризик прееклампсії був у 2,3 рази вищим, тоді як депресія середньої тяжкості асоціювалася з 3,2-кратним збільшенням ризику прееклампсії [274]. Аналогічно, мета-аналіз, який охоплював 29 досліджень, що вивчають вплив допологової депресії на результат вагітності, дійшов висновку, що жінки, які страждають на депресію під час вагітності, мають підвищений ризик передчасних пологів і низької ваги при народженні [187].

Раніше описаний взаємозв'язок між депресією та зміненою імунною реакцією, що виражається у зниженні активності природних клітин-кілерів та підвищенні концентрації прозапальних цитокінів у плазмі крові [181, 321]. Пов'язана з депресією активація імунної системи впливає на матір, плід, плаценту, децидуальну оболонку та міометрій, що зрештою призводить до передчасних пологів. Таким чином, запалення може опосередковувати зв'язок між депресією та передчасними пологами [184]. Цим самим механізмом можна пояснити збільшення числа передчасних пологів під час стресових ситуацій, таких як бойові дії та війни [265]. Нещодавнє дослідження показало, що тривожні розлади є незалежним фактором ризику спонтанних передчасних пологів та КР [334].

1.5. ДРТ та пізній репродуктивний вік як тригери прогресування перинатальних депресивних розладів

Поширеність антенатальної депресії у вагітних високого ризику варіювала у різних дослідженнях та становила від 12,5 до 44,2%. Найнижча поширеність антенатальної депресії була відзначена Катонем зі співавторами [134] у США. Найвища поширеність депресивної симптоматики була

відзначена Бренденом із співавторами [152] у дослідницькій групі також у США. У європейських дослідженнях поширеність коливалася від 17,6 до 32,9% [130, 153].

Жінки з ендометріозом, який часто асоціюється з безпліддям, схильні до ризику психосоціальних порушень, включаючи високу тривожність, депресивні симптоми та інші психічні розлади [339]. Оскільки ендометріоз пов'язаний з ускладненнями вагітності, такими як передчасні пологи, це захворювання є потенційним ускладнюючим фактором [180].

Natasha та ін. [320] повідомили про вищу поширеність антенатальної депресії в обох крайніх вікових групах (юні вагітні та вагітні пізнього репродуктивного віку), тоді як Dagklis та ін. [153], Dame та ін. [217], Tsakiridis та ін. [130] та Вурн та ін. [252] не виявили жодного зв'язку між антенатальною депресією та віком матері.

Багато авторів концентрують увагу на впливі безпліддя на психічний стан. Діагноз "безпліддя" є значним джерелом стресу, а проходження ДРТ-терапії може викликати страх невдачі внаслідок часто тривалого лікування, підвищуючи тим самим рівень стресу. Хоча результати сучасних досліджень суперечливі, багато дослідників виявили підвищений рівень тривожності у пар, які проходять лікування безпліддя.

У дослідженні, проведеному Рейсом та спіавт., було виявлено, що пари, які розпочинали лікування ДРТ вперше, мали вищий рівень тривожності порівняно з парами, що брали участь у кількох циклах ДРТ [215]. У іншому дослідженні вищий рівень тривожності був виявлений у жінок, яким не вдалося досягти вагітності за допомогою ЕКЗ [278]. Дослідження, проведене Kahyaoglu Sut та спіавт., показало, що лікування безпліддя було пов'язане з нижчою якістю життя та вищим рівнем тривожності [114].

Tsakiridis та ін. доведено, що історія безпліддя та застосування допоміжних репродуктивних технологій впливає на психічний стан вагітних жінок. Фактично, необхідність застосування допоміжних репродуктивних технологій може негативно впливати на емоційний і психологічний добробут

як окремої людини, так і пари; ці ситуації провокують підвищений ризик розвитку депресії у подальшому житті [270].

Одне з досліджень, проведене на території Німеччини, показало, що жінки та чоловіки з безпліддям мали вищий рівень тривожності порівняно з популяцією в цілому, а у жінок рівень тривожності був вищим, ніж у чоловіків. Більше того, рівень тривожності підвищувався під час лікування безпліддя. Деякі інші дослідження також виявили зв'язок між тривалістю безпліддя та підвищеним рівнем тривожності [278].

І навпаки, великі популяційні дослідження, проведені на скандинавській популяції, не підтвердили значного впливу лікування ДРТ на поширеність тривожних розладів. Дослідження на групі з 98 320 датських жінок показало відсутність зв'язку між результатами лікування безпліддя та ризиком тривожних розладів [284]. Одним з обмежень дослідження є те, що до нього увійшли ті жінки, які були госпіталізовані у зв'язку з тривожними розладами, тоді як більшість тривожних розладів лікуються амбулаторно. Дослідження, проведене в Норвегії на групі з 9200 жінок, розглядало самооцінку самопочуття, функціональні порушення, наявність тривоги та депресії та якість життя у групі інфертильних жінок у порівнянні з жінками без фертильних проблем, а також серед жінок з порушенням фертильності, які мали та не мали дітей. Бездітні жінки з діагнозом "безпліддя" повідомили про більшу кількість скарг, пов'язаних зі здоров'ям та нижчий рівні задоволеності життям, але при цьому не було виявлено значних відмінностей у рівні тривожності порівняно з жінками, які мали дитину, як з історією безпліддя, так і без неї [319]. Автори іншого дослідження, проведеного на групі з 530 жінок у Швеції, оцінювали довгостроковий вплив процедури ЕКЗ на психічний стан. Вони виявили, що більшість жінок, які пройшли процедуру ЕКЗ, не мали більш високих показників частоти психічних захворювань через два десятиліття після процедури, але ті жінки, які не мали дітей та партнера, мали більш високий ризик розвитку тривожних розладів [293]. Цікаві результати були отримані у дослідженні, проведеному Sejbaek

та ін. в Данії у групі з 41050 жінок, які проходили лікування за допомогою процедур ДРТ. Депресію було діагностовано загалом у 552 жінок. Дослідження показало, що жінки, які залишилися бездітними, мали нижчий ризик розвитку депресії порівняно з тими, хто народив дитину після процедур ДРТ. Ризик депресії серед пацієток, які завагітніли, був найвищим протягом перших 42 днів після пологів і, хоча і знижувався, але залишався підвищеним протягом першого року після пологів, а також через один рік після пологів [110].

1.6. Діагностика, профілактика та корекція ментальних розладів під час вагітності та після пологів

Оскільки виявлення та лікування перинатальних тривожних розладів має вирішальне значення для покращення материнського благополуччя та зниження несприятливих наслідків вагітності, Американський конгрес акушерів-гінекологів (ACOG) рекомендує проводити скринінг на тривожність хоча б один раз протягом перинатального періоду. ACOG попереджає, що одного скринінгу недостатньо для покращення клінічних результатів, і рекомендує акушерам поєднувати скринінг з відповідною наступною оцінкою та лікувальними заходами, такими як направлення на психотерапію, медикаментозне лікування та/або за наявності показань направлення до центрів психічного здоров'я.

Рекомендації ACOG [247]:

1. Тривожність може проявлятися у вигляді хвилювання, паніки, фізичного занепокоєння, соматичних скарг, румінації/обсесії мислення, надмірного почуття провини чи самокритичності, підвищеної пильності та амбівалентності/нерішучості.
2. Неліковані тривожні розлади незмінно асоціюються з негативними материнськими, акушерськими та фетальними/неонатальними наслідками.

Лікування перинатальної тривожності може покращити материнське благополуччя і знизити ризик несприятливих результатів.

3. Акушери ідеально підходять для виявлення, навчання та лікування вагітних та післяпологових жінок із високою тривожністю враховуючи характер терапевтичного партнерства та частоти клінічних контактів.

4. Оптимізація фізичного здоров'я та початок психотерапії є найважливішими компонентами управління тривоною.

5. Жінки з легкою та помірною тривожністю можуть відповісти на психотерапію, зміну зовнішніх стресових факторів та збільшення психосоціальної підтримки; жінкам з помірною та важкою тривожністю знадобиться фармакотерапія на додаток до немедикаментозного втручання.

6. Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) – це препарати першої лінії для лікування тривожних розладів у вагітних та жінок, що годують.

7. Один препарат у вищій дозі є кращим, ніж кілька препаратів у субоптимальних дозах.

8. Припинення прийому ефективних антидепресантів у третьому триместрі вагітності не має явної неонатальної користі та пов'язане з підвищеним ризиком післяпологового рецидиву.

9. Жінкам з помірною або сильною тривожністю та/або безсонням може знадобитися додатковий прийом протитривожних препаратів в очікуванні ефекту від застосування СІЗЗС.

10. Короткострокове розумне використання бензодіазепінів, таких як лоразепам, для усунення сильної тривожності/безсоння є ключовим компонентом лікування симптомів у жінок без факторів ризику зловживання психоактивними речовинами.

11. Агресивне лікування безсоння, особливо післяпологового, має вирішальне значення для профілактики психіатричної декомпенсації.

12. Міцний сон (5-6 годин поспіль) необхідний для підтримки емоційної стабільності. Жінкам може знадобитися заохочення, щоб змінити свої уявлення про грудне вигодовування та зберегти нічний сон.

13. Обговорення з пацієнтами необхідності допомоги вночі під час догляду за немовлям та його годування, у разі призначення седативних препаратів, що були призначені для лікування безсоння.

14. До показань для консультації психіатра відноситься тяжкий розлад, діагностична невизначеність, міркування безпеки, психоз, відсутність реакції на початкові втручання та/або необхідність призначення психіатричних препаратів.

Когнітивно-поведінкова терапія є методом першого ряду для корекції перинатальних тривожних розладів легкого та середнього ступеня тяжкості. Однак у помірних та тяжких випадках слід розглянути можливість фармакологічного лікування. Хоча медикаментозне лікування має потенційні ризики, вони мають бути зіставлені з ризиком нелікованої материнської тривожності та її наслідків. В цілому, вагітні жінки віддають перевагу психотерапії над фармакотерапією, так як фармакологічні засоби зазвичай додають ще один фактор занепокоєння для матері [111, 151].

Психотерапевтичні підходи до корекції тривожних розладів є важливими для впливу на когнітивні процеси, що лежать в основі надмірного генералізованого занепокоєння. Мета психотерапії у вагітних жінок із ТР – знизити загальний рівень вегетативного збудження, знизити тривожність матері та забезпечити підтримку зниження тривожності до помірному рівня.

Когнітивно-поведінкова терапія – це форма психотерапії, спрямована на зміну дезадаптивних моделей мислення та поведінки. Ефективність КПТ у лікуванні тривожних розладів була доведена у загальній популяції населення [111, 113]. Одне з досліджень показало, що групова терапія із застосуванням КПТ серед вагітних жінок з легкими та помірними проявами тривожності привела до значного зниження рівня тривожності; ефект зберігався і в післяпологовому періоді [163]

Тренінг усвідомленості, заснований на техніці медитації – це комплекс вправ на концентрацію та увагу, спрямованих на прийняття свого реального стану, емоцій, думок та фізичних відчуттів. Було показано, що протягом перинатального періоду такий тренінг значно знижує негативний емоційний фон, рівні тривожності та стресу [164, 186]. Оцінка групової когнітивної терапії на основі принципу усвідомленості з метою корекції перинатальної тривожності показала статистично та клінічно значуще зниження рівнів тривожності, занепокоєння та депресії, а також значне підвищення рівнів самоспівчуття та усвідомленості [124]. Крім того, у цьому дослідженні 94% жінок з ТР після проведеної корекції перестали відповідати діагностичним критеріям даного розладу.

Такі вправи, як прогресивна м'язова релаксація та діафрагмальне дихання, є невід'ємною частиною багатьох методів лікування ТР, орієнтованих на КПТ. У рандомізованому контрольованому дослідженні, проведеному Bastani та ін., було показано, що прикладна релаксаційна терапія значно знижує рівень тривожності та стресу у вагітних жінок порівняно з тими, хто отримував звичайний допологовий патронаж [118].

1.7. Перинатальні ускладнення притаманні для жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю після ДРТ, їх діагностика та профілактика

Однією з найактуальніших проблем акушерської науки і практики є зниження перинатальної і материнської смертності. Не викликає сумнівів, що показники перинатальної смертності і захворюваності є похідними дії факторів ризику, що відображають стан здоров'я матері, перебіг пологів і вагітності. Одним із аспектів вирішення цих проблем є раціональна тактика ведення пологів з позицій прогнозування ймовірних ускладнень для матері і плода з урахуванням визначення факторів перинатального ризику в антенатальному періоді.

Аналізуючи літературні джерела, можна відмітити, що дослідження констатують збільшення ризику перинатальних ускладнень після ЕКЗ: вроджених вад розвитку і орфанних захворювань у дітей. З іншого боку, у багатьох роботах відзначено відсутність будь-якої різниці в фізичному і психомоторному розвитку таких дітей. Однак за одноплідної вагітності внаслідок ДРТ у жінок пізнього репродуктивного віку, відзначався підвищений ризик асфіксії при народженні, перинатальної смертності, низької маси тіла при народженні і передчасних пологів [169, 194, 264].

На жаль, на сьогоднішній день не існує єдиної думки про те, чи пов'язані проблеми здоров'я дітей безпосередньо з ЕКЗ або з першопричинами безпліддя. Також ризики несприятливого перинатального результату збільшуються у жінок пізнього репродуктивного віку [300, 306].

Багато авторів вказують, що велика частина перинатальної патології при вагітності, що настала після екстракорпорального запліднення, виникає в антенатальний період, а в її походженні провідну роль відіграють структурно-функціональні порушення, що виникають в системі мати – плацента – плід [14, 20, 68].

Як відомо, пренатальний період є одним з найбільш вразливих періодів життя індивідуума. Наслідки впливів зовнішнього середовища можуть бути різними в залежності від стадії розвитку ембріона та плода. Порушення органогенезу у ембріональному періоді може призвести до незворотних структурних аномалій, а порушення в фетальному періоді нерідко впливають на ріст, розміри і функцію окремих органів. Чутливість ембріонів на доімплантаційному етапі розвитку до зовнішніх чинників навколишнього середовища також висока, що може стати причиною порушень розвитку плода [262].

При аналізі численних робіт, що стосуються результатів вагітностей і стану дітей, народжених після застосування методів ДРТ, можна виділити 6 основних напрямків: 1) перебіг та наслідки вагітностей після застосування методів ДРТ; 2) частота вроджених аномалій розвитку; 3) ризик

онкологічних захворювань; 4) зростання дитини, фізичний і психомоторний розвиток; 5) ендокринні порушення; 6) епігенетичний вплив і порушення імпринтингу.

У останні два десятиліття велика увага приділяється вивченню перинатальних наслідків вагітностей після ЕКЗ. Неодноразово відмічено, що одне з основних ускладнень застосування даного методу є підвищений ризик передчасних пологів (особливо при багатоплідних вагітностях) і, як результат, недоношеність і незрілість дітей, а також підвищена перинатальна смертність.

Ризик ускладнень в пре- і перинатальному періоді після застосування методів ДРТ перевищує загальнопопуляційні. Однак наявні дані свідчать про негативний вплив самого факту багатоплідної вагітності, генетичних факторів і причин, що викликали безпліддя, на розвиток і формування плода.

Носенко О. та ін.. (2020) за даними ретроспективного суцільного обсерваційного дослідження 105 новонароджених, які народилися від одноплідної вагітності після ДРТ, констатували, що число доношених дітей склало 84,76 % (89), недоношених — 15,24 % (16) (ВШ=30,94; 95% ДІ: 14,58-65,68). Серед недоношених дітей переважна більшість мала гестаційний вік 34-36 тижнів і 31-33 тижні (43,75 і 37,50 % відповідно). Авторами встановлено, що доношені діти в ранньому неонатальному періоді характеризувалися вищою частотою перинатальних уражень центральної нервової системи (ЦНС) (24,72%), кон'югаційної жовтяниці (16,85%), вроджених мальформацій (6,74%), помірної асфіксії (4,49%), тоді як серед недоношених дітей частота перинатальних уражень ЦНС склала 93,75%, помірної та важкої асфіксії – 50,0%, респіраторного дистрес-синдрому – 31,25%, внутрішньоутробної пневмонії – 25,0%, кон'югаційної жовтяниці – 25,00 %, вроджених мальформацій – 12,50 % [62].

Дослідження Catherine M. et.al показує, що діти з групи ЕКЗ, навіть ті, що народилися в строк, мають більш високий ризик низької маси тіла при

народженні. Автори відзначають високий відсоток дітей, які перенесли внутрішньоутробну гіпоксію під час вагітності та пологів [140].

В роботі Smith (2019) описує, що найбільш частими проявами ускладнень вагітності та пологів після ДРТ у жінок пізнього репродуктивного віку були затримка внутрішньоутробного розвитку (29,3%), асфіксія при народженні (89,4%), неврологічні порушення (53,6%) [237].

За даними Nagata С. (2019), серед дітей, народжених після ЕКЗ, число недоношених і двійнят склало 24,6% і 31,6%, що сильно відрізняється від відповідних показників в групі дітей, народжених після природного запліднення (4,0 і 0,6%) [251]. Загальна захворюваність у новонароджених після ДРТ (обумовлена в основному затримкою внутрішньоутробного розвитку, синдромом дихальних розладів, постгіпоксичними станами) більш ніж в 4 рази перевищувала загальну захворюваність серед дітей, зачатих в природному циклі.

За даними Єршової О. (2018), висока захворюваність новонароджених зумовлена збільшенням числа жінок ПРВ, які народжують вперше, особливо дітей народжених в результаті лікування безпліддя і звичного невиношування вагітності, а також із успіхами медицини, що забезпечують збільшення виживання недоношених з низькою масою тіла і дітей з важкою перинатальною патологією, в основному гіпоксичного та інфекційного генезу. Парадокс на думку автора полягає в тому, що перинатальні технології самі стають джерелом народження хворих дітей. Відзначено, що серед дітей, народжених доношеними після ДРТ – 85,4% мали першу та другу групи здоров'я і 13,3% - третю групу здоров'я [24].

Звертають на себе увагу суперечливі дані про підвищений ризик виникнення вроджених вад розвитку (ВВР) плода і хромосомних аномалій, особливо при виконанні ЕКЗ-ІКСІ. Деякі автори відзначають 2-кратне збільшення ризику вроджених вад розвитку плода при одноплідній і багатоплідній вагітностях після ЕКЗ та ЕКЗ-ІКСІ в порівнянні зі спонтанною вагітністю [233]. Дані про збільшення ВВР залишаються суперечливими,

проте дослідники рекомендують попереджувати батьків про підвищений ризик ВВР і хромосомних аномалій при проведенні ЕКЗ-ІКСІ [195]. Високий ризик розвитку ВВР у дітей, народжених за допомогою ДРТ, підтверджується не всіма дослідниками [81]. У дослідженні Громова і співав. (2018), було виявлено значне збільшення числа дітей з ВВР в порівнянні з загальною популяцією (4,6% проти 2,8%) [19]. Серед аномалій розвитку частіше за інших зустрічалися ВВР серцево-судинної системи, крипторхізм, наслідки хромосомних аномалій. Чотириразове збільшення частоти виникнення вроджених вад серця серед дітей після ЕКЗ також відзначено Посоховою і співав. (переважно відзначалися дефекти міжшлуночкової перетинки) [70].

З огляду на суперечливість даних з цього питання, Hoorsan Н. з співав. (2017) провели метааналіз 339 опублікованих досліджень, аналіз включав тільки вибіркові, засновані на популяційних даних роботи. Коефіцієнт відносного ризику склав 1,4, що вказує на 40% збільшення ризику ВВР серед дітей, народжених за допомогою методів ДРТ. Ризик ВВР серед дітей, народжених із застосуванням методів ДРТ, незалежно від ЕКЗ або ІКСІ, був більший, ніж серед дітей зачатих природнім шляхом [202].

У дослідженні Luke В. та інш. (2017), виявлено підвищений ризик вроджених аномалій серед дітей від одноплідних вагітностей після ЕКЗ у жінок ПРВ. Частіше за інших спостерігалися наступні ВВР: дефекти нервової трубки, гастроінтестинальні дефекти, вади розвитку лицьового черепа і порожнини рота, гіпоспадії та інші вади розвитку уrogenітальної системи, вади розвитку серцево-судинної системи, вади розвитку опорно-рухового апарату, хромосомні аномалії, психічні розлади (аутизм, розумова відсталість, порушення поведінки), вади розвитку зорового аналізатора (недорозвинення оболонки очей, дисплазія головного мозку в проекції провідних шляхів зорового аналізатора), імпрітінгове захворювання, в тому числі синдрому Ангельмана, Беквіта-Відемана [237].

Допоміжні репродуктивні технології можуть потенційно вплинути на якість ембріона і їх негативний вплив неможливо подолати навіть при наявності доведеного здорового середовища матки [332].

Патофізіологія підвищеного ризику макросомії у гестаційному віці у одноплідних вагітностях після ДРТ залишається неясною. Можливі фактори: соматичні захворювання матері, а також процедури ДРТ. Високі показники асфіксії (9,2-34,2%), пологового травматизму (10,9-24%) під час пологів великим плодом через природні пологові шляхи, мають велике медичне і, безсумнівно, соціальне значення [46, 236].

Кілька досліджень показали, що у дітей, народжених після кріоембріотрансферу, перинатальні результати в більшості випадків є кращими, ніж у дітей народжених після запліднення за допомогою свіжих ембріонів [183, 207, 236]. Більш того, хоча було показано, що використання кріоембріотрансферу асоціюється з нижчим ризиком недоношеності за одноплідної вагітності, діти народжені після кріоембріотрансферу мають більший ризик макросомії, в порівнянні з трансфером свіжого ембріона [56].

У своєму ретроспективному когортному дослідженні, яке оцінює вплив свіжих і заморожених ембріонів на неонатальний розвиток, масу тіла новонароджених і траєкторію набору ваги, Ainsworth та інш. не підтвердили зв'язок між кріоембріотрансфером і збільшенням маси тіла при народженні. Більш того, вони не виявили зв'язку між перенесенням свіжих або заморожених ембріонів на масу тіла новонародженого і траєкторію набору ваги в дитинстві [107].

Рівень перинатальної смертності при заплідненні свіжими ембріонами в процедурах ЕКЗ і ІКСІ вищий, ніж при використанні кріоембріотрансферу, що може бути частково пов'язано зі значно покращеними техніками кріорезервації ембріонів і відповідно з їх підвищеною в цілому життєстійкістю [166]

Частота макросомії, низької гестаційної маси, ризик гіпоксії плода, відсоток мертвонародження, і порушень метаболізму новонароджених корелює з віком матері [132].

Резюме до розділу 1

За останні десятиріччя частота пологів у віці 35 років та старше збільшилася майже в 4 рази. Все більше жінок намагаються відбутися у професії та відкладають материнство на потім. Для пізнього репродуктивного віку характерні фізіологічне зниження репродуктивного потенціалу та наявність супутніх хронічних патологій. Вік, хронічні екстрагенітальні та гінекологічні захворювання, допоміжні репродуктивні технології є незалежними факторами ризику розвитку важких акушерських та перинатальних ускладнень. Зокрема, гестаційного діабету, гестаційної анемії, преєклампсії, синдрому затримки росту плода, передчасних пологів, порушення адаптації новонароджених. Репродуктивні невдачі, необхідність звернення за допомогою репродуктологів, відносно нижча вірогідність успіху ДРТ додатково стимулюють тривожні та депресивні розлади серед пацієнок пізнього репродуктивного віку. Ряд досліджень підтвердили теорію щодо потенціювання частоти та вираженості ускладнень у разі поєднання вікового та ДРТ факторів у однієї жінки і необхідності виділення таких пацієнок в окрему групу високого акушерського та перинатального ризику. Проте ці дослідження поодинокі, їх результати розрізнені, а єдиної тактики ведення вагітності та пологів у пацієнок пізнього репродуктивного віку з вагітністю після ДРТ наразі немає.

Враховуючи підвищені ризики акушерської та перинатальної захворюваності серед пацієнок пізнього репродуктивного віку після ДРТ перспективним на сьогоднішній день вважається визначення особливостей перебігу вагітності та пологів у цих жінок та формування патогенетично обґрунтованого клініко-діагностичного комплексу лікувально-профілактичних заходів.

РОЗДІЛ 2. ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика етапів та груп дослідження

Для вирішення поставлених цілей та завдань була розроблена програма та дизайн наукового дослідження (Рис. 2.1), відповідно до якої робота виконувалась в два етапи на клінічних базах кафедри акушерства та гінекології №1 НУОЗ України імені П.Л. Шупика та на базі ТОВ «Пологовий будинок «Лелека».

На першому етапі було проведено ретроспективний аналіз 201 історій вагітності та пологів пацієнток пізнього репродуктивного віку з одноплідною вагітністю у головному передлежанні, які народжували вперше протягом 2018-2020 років. Відповідно до способу зачаття було сформовано дві групи: основна група – 90 пацієнток з вагітністю отриманою внаслідок використання допоміжних репродуктивних технологій та контрольна група – 111 пацієнток зі спонтанним зачаттям.

Розрахунок необхідної кількості випадків вагітності та пологів для забезпечення репрезентативності вибіркової сукупності проводили за формулою У. Кохрена для відносних величин [8, 54]:

$$n = \frac{N * 1,96^2 * p * (100 - p)}{N * 10^2 + t^2 * p * (100 - p)}, \text{ де}$$

n – необхідна кількість спостережень;

N – розмір генеральної сукупності;

p – частота проявів показника, що досліджується;

За даними Київського міського наукового інформаційно-аналітичного центру медичної статистики протягом 2018-2019 років в м. Києві відбулося 65609 пологів одним плодом, з них 3280 перших пологів у пацієнток пізнього

репродуктивного віку та 820 перших пологів у пацієнок пізнього репродуктивного віку після ДРТ [17]. Таким чином прийmemo, що розмір генеральної сукупності (N) на етапі ретроспективного аналізу склав 820 випадків вагітності та перших пологів у пацієнок пізнього репродуктивного віку після ДРТ.

За даними літератури частота проявів акушерських ускладнень (гестаційна анемія, прееклампсія, передчасні пологи, сумнівний стан плода, післяпологова кровотеча) у пацієнок пізнього репродуктивного віку після ДРТ може сягати 30% [119, 237].

Отже, мінімальна величина репрезентативної вибірки становить

$$n = \frac{820 * 1,96^2 * 30 * 70}{820 * 10^2 + 1,96^2 * 30 * 70} = 74$$

Для визначення мінімального репрезентативного обсягу вибірки контрольної групи використали формулу Lopez-Jimenez [8, 54]

$$n_c = \frac{p_1 * (100 - p_1) + p_2 * (100 - p_2) * 7,9}{(p_2 - p_1)^2}, \text{ де}$$

n_c – необхідна кількість спостережень в контрольній групі,

p_1 – частота проявів показника, що досліджується в основній групі;

p_2 – частота проявів показника, що досліджується в контрольній групі.

За даними літератури частота проявів акушерських ускладнень (гестаційна анемія, прееклампсія, передчасні пологи, сумнівний стан плода, післяпологова кровотеча) у пацієнок пізнього репродуктивного віку зі спонтанною вагітністю становить близько 14% [214, 235].

Таким чином, мінімальна кількість випадків в контрольній групі мала становити:

$$n_c = \frac{30 * (100 - 30) + 14 * (100 - 14) * 7,9}{(30 - 14)^2} = 102$$



Рис. 2.1. Дизайн дисертаційного дослідження

На етапі ретроспективного аналізу були досліджені дані соціального, соматичного та акушерсько-гінекологічного анамнезів, результати клініко-лабораторного обстеження, перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду, перинатальні результати. У ході дослідження порівняли частоту та вираженість проявів акушерських та перинатальних ускладнень, структуру вагінальних пологів та кесарева розтину, об'єм крововтрати, перинатальні результати в групах дослідження; визначили прогностичні фактори ризику розвитку ускладнень. Також було проведене телефонне опитування щодо психологічного стану пацієнок груп дослідження під час вагітності та післяпологового періоду, зокрема проявів підвищеної тривожності та депресії; проявів гіпогалакції.

За результатами ретроспективного аналізу сформовано клініко-діагностичний комплекс лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на зниження частоти акушерських та перинатальних ускладнень серед жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, яка наступила після застосування ДРТ. Даний комплекс включає декілька структурних блоків: профілактика гестаційної анемії, профілактика післяпологової кровотечі, профілактика переносування вагітності та профілактика високої тривожності і перипартальної депресії.

На другому етапі проведено проспективне дослідження перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду у 150 пацієток пізнього репродуктивного віку.

Критерії включення до дослідження були сформульовані наступним чином:

- інформована згода пацієтки на участь у дослідженні.
- пізній репродуктивний вік пацієток (35-45 років);
- перші очікувані пологи;
- одноплідна вагітність;
- головне передлежання плода після 37 тижнів вагітності;
- відсутність критичних вроджених вад розвитку плода;
- відсутність у жінки важкої соматичної патології та вад розвитку

матки, які є показами до розродження шляхом планового кесарева розтину.

До критеріїв виключення з дослідження відносилися: неправильне положення плода після 37 тижнів вагітності, відмова жінки від участі у дослідженні на будь-якому з етапів. Мінімальні репрезентативні об'єми вибірок проспективного етапу визначали аналогічно ретроспективному, скорегувавши об'єм генеральної сукупності та частоту показника, що досліджується відповідно до отриманих в ході ретроспективного аналізу результатів.

Відповідно до завдань даного етапу дослідження було сформовано три групи:

- основна група – 50 пацієток з вагітністю після ДРТ, вагітність, пологи та післяпологовий період у яких вели відповідно до сформованого клініко-діагностичного комплексу лікувально-профілактичних заходів;
- група порівняння – 50 пацієток з вагітністю після ДРТ, вагітність, пологи та післяпологовий період у яких вели згідно з чинними протоколами МОЗ України;
- контрольна група – 50 пацієток із спонтанною вагітністю вагітність, пологи та післяпологовий період у яких вели згідно з чинними протоколами МОЗ України. Розподіл пацієток до основної групи та групи порівняння проводився рандомним методом.

У ході проспективного етапу з дослідження вибули по 1 пацієнтці з основної групи і групи порівняння та 2 пацієнтки з контрольної групи.

Під час даного етапу дослідження проаналізовано соціальний, соматичний та акушерсько-гінекологічний анамнези, перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду; оцінено ефективність клініко-діагностичного комплексу лікувально-профілактичних заходів та розпочато його впровадження в клінічну практику.

Об'єктом дослідження були акушерські та перинатальні ускладнення у жінок пізнього репродуктивного віку після ДРТ.

Предметом дослідження виступали перебіг вагітності, пологів, післяпологового періоду, методи розродження, перинатальні наслідки.

Для вирішення поставлених задач використовували наступні методи дослідження: клінічні (анамнестичні, об'єктивні), лабораторні (загальні клінічні, біохімічні), апаратні (комп'ютерна кардіотокографія, сонографія, доплерометрія), скринінг психологічного та психічного стану пацієток, математичні та статистичні методи для аналізу отриманих результатів.

2.2. Клініко-діагностичний комплекс лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на зниження частоти акушерських та перинатальних ускладнень у жінок пізнього репродуктивного віку після ДРТ

Діагноз гестаційної анемії встановлювали відповідно до міжнародних настанов [88, 249, 266], для зручності верифікації ступеня тяжкості анемії під час вагітності, пологів та післяпологового періоду рекомендації були зведені до таблиці 2.1 [18].

Таблиця 2.1

Ступінь тяжкості анемії, відповідно до терміну вагітності та післяпологового періоду

Термін вагітності та післяпологового періоду	Норма	Ступені тяжкості анемії (рівень гемоглобіну, г/л)		
		Легкий	Середній	Тяжкий
I триместр [266, 88]	>110 г/л	109-100 г/л	99-70 г/л	<70 г/л
II-III триместри [266, 88]	>105 г/л	104-100 г/л	99-70 г/л	<70 г/л
Перші 48 годин після пологів [249, 88]	>100 г/л	<100 г/л		<70 г/л
Через 1 тиждень після пологів [249, 88]	>110 г/л	109-100 г/л	99-70 г/л	<70 г/л
Через 8 тижнів після пологів [249, 88]	>120 г/л	119-100 г/л	99-70 г/л	<70 г/л

З метою профілактики гестаційної анемії запровадили додаткове визначення рівнів феритину в термінах гестації 28-30 тижнів, 35-37 тижнів та через 6-8 тижнів після пологів. Стан латентного дефіциту заліза діагностували за рівнів феритину менше 30 г/л [131], у цьому разі пацієнткам призначали терапію пероральними препаратами заліза у дозі 50 мг елементарного заліза на добу.

Для корекції легкої анемії призначали пероральну терапію препаратами заліза у дозі 100 мг елементарного заліза на добу; у разі діагностики анемії середнього ступеня добову дозу перорального заліза підвищували до 200 мг елементарного заліза, або у разі неефективності терапії через 2-3 тижні призначали інфузійну терапію препаратами заліза у дозі 200 мг в перерахунку на елементарне залізо 3 рази на тиждень, кумулятивну дозу елементарного заліза для інфузійної терапії визначали відповідно до загального дефіциту заліза в організмі пацієнта за формулою Ганзоні [177]:

Дефіцит Fe = [маса тіла(кг) * (130 – Hb пац. (г/л)) * 0,24 + 500] (мг), де
Hb пац. – гемоглобін пацієнтки на момент початку терапії.

У разі встановлення діагнозу тяжка анемія розпочинали інфузійну терапію препаратами заліза за вищевказаною схемою з подальшим переходом на пероральні препарати заліза [88, 249, 266]. Показники гемоглобіну контролювали в динаміці кожні 2-3 тижні. Терапія препаратами заліза тривала протягом 3 місяців після нормалізації показників гемоглобіну та мінімум протягом 12 тижнів післяпологового періоду.

Тактика ведення пологів пацієнток пізнього репродуктивного віку після ДРТ зображена на рисунку 2.2.

У разі відсутності спонтанної пологової діяльності в терміні гестації 40-41 тиждень, беручи до уваги низьку ефективність індукції пологів у групі жінок пізнього репродуктивного віку після ДРТ, план ведення пологів змінювали на користь планового кесарева розтину. Враховуючи високий ризик розвитку ППК, одразу після пересічення пуповини цим пацієнткам внутрішньовенно вводили препарат транексамової кислоти у дозі 1г та карбетоцин у дозі 100 мкг.

Для профілактики порушень психологічного та психічного стану пацієнток у відповідні терміни оцінювали рівень реактивної та особистісної тривожності, якість сну, наявність депресивних проявів. Рівні тривожності

визначали за допомогою шкали тривожності Спілберга (STAI) в термінах 22-24 тижні, 35-37 тижнів, через 48-72 години та 6-8 тижнів після пологів. Високими рівнями тривожності вважали суму балів вище 45.

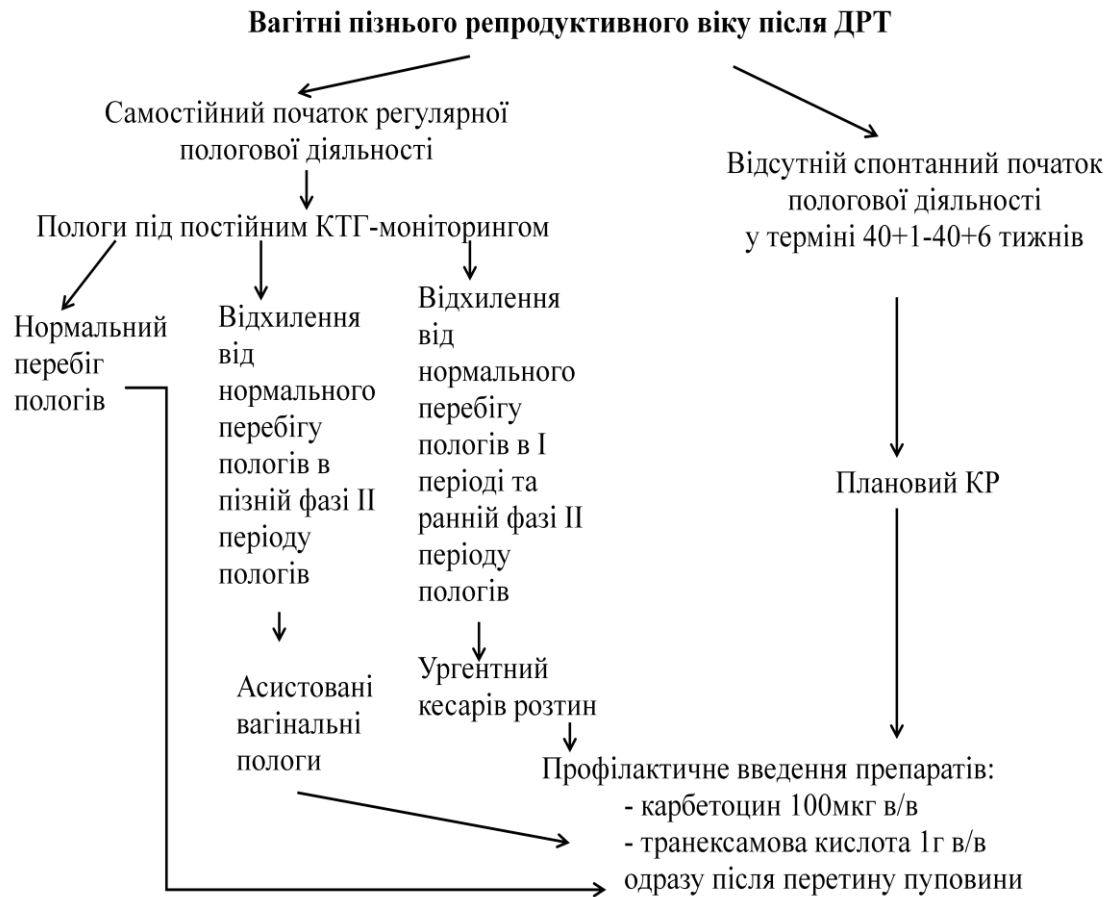


Рис. 2.2. Алгоритм розродження пацієток пізнього репродуктивного віку після ДРТ

Для оцінки якості сну використовували Пітсбурзький індекс якості сну (PSQI). Скринінг проводили в термінах 22-24 та 35-37 тижнів гестації, через 6-8 тижнів після пологів. Порушення якості сну діагностували у разі значення PSQI 5 та вище балів. Виражена інсомнія відповідала оцінці 10 балів та вище, до ведення таких пацієток додатково залучали невролога та психотерапевта.

Для оцінки проявів постнатальних депресивних розладів використовували Единбурзьку шкалу післяпологової депресії (EPDS),

скринінг проводили через 48-72 години та 6-8 тижнів після пологів. Оцінка менше 10 балів свідчила про низький ризик розвитку депресії; оцінка 10-12 балів – про помірний ризик розвитку депресії, пацієнтки з сумою балів 13 та більше мали високий ризик прогресування депресивних розладів. Сума балів 13 та більше за Единбурзькою шкалою післяпологової депресії була показом до залучення психотерапевта/психіатра до ведення цих пацієнток.

Дігностична складова комплексу відображена у таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

Терміни діагностичних заходів в групах дослідження

Показник	Термін дослідж. Група дослідж.	22-24 тиж.	28-30 тиж.	35-37 тиж.	3 початком пологової діяльності	Через 48-72 год. після пологів	Через 6-8 тижнів після пологів
1	2	3	4	5	6	7	8
Феритин	Основна група		+	+			+
	Група порівняння			+			+
	Контрольна група			+			+
ЗАК	Основна група		+	+	+	+	+
	Група порівняння		+	+	+	+	+
	Контрольна група		+	+	+	+	+
Визначення рівнів реактивної та особистісної тривожності	Основна група	+		+		+	+
	Група порівняння	+		+		+	+
	Контрольна група	+		+		+	+

1	2	3	4	5	6	7	8
Оцінки якості сну	Основна група	+		+			+
	Група порівняння	+		+			+
	Контрольна група	+		+			+
Скринінг проявів постнатальних депресивних розладів	Основна група					+	+
	Група порівняння					+	+
	Контрольна група					+	+

Відповідно до результатів вищевказаних скринінгів, пацієнтки отримували поради психолога щодо корекції розкладу дня (режимів сну, харчування, відпочинку), застосування початкових медитаційних технік концентрації та релаксації з метою самокорекції психологічного дискомфорту; наголошувалось, на які тривожні ознаки потрібно звернути увагу. Консультації проводилися в термінах 22-24 та 35-37 тижнів гестації, через 48-72 години і 6-8 тижнів після пологів та на вимогу пацієнток. У разі високих рівнів тривожності, порушення сну, використовували техніки когнітивно-поведінкової терапії під час очних візитів, до консультування пацієнток залучали психотерапевта/психіатра, за потреби призначали медикаментозне лікування (седативні засоби, антидепресанти).

2.3. Клінічні методи дослідження

Під час збору анамнезу аналізували соціальний статус, вік, наявність шкідливих звичок, антропометричні характеристики, індекс маси тіла вагітної під час постановки на облік по веденню вагітності (до 12 тижнів вагітності), наявність хронічних соматичних захворювань та оперативних втручань, вік менархе, характер та тривалість менструального циклу, вік

початку статевого життя, наявність ендокринних та гінекологічних патологій, оперативних втручань на органах малого тазу, попередніх вагітностей, характеристики безпліддя. Порівнювали показники терміну пологів, структури вагінальних пологів та кесарева розтину, об'єму крововтрати, частоти акушерських та перинатальних ускладнень, тривалості перебування в стаціонарі після пологів.

Під час проспективного обстеження пацієнток оцінювали загальний стан, гемодинамічні параметри жінки, прояви соматичної патології, наявність та інтенсивність проявів акушерських ускладнень.

Термін вагітності та очікувану дату пологів (очікувані 40+0 тижнів гестації) визначали за датою ембріотрансферу, датою останньої менструації перед вагітністю (якщо пацієнтка мала регулярний менструальний цикл) чи результатами УЗ-фетометрії, яка була виконана в терміні 11+0-13+6 тиж., чи у разі її відсутності за результатами найбільш ранньої фетометрії, яка була виконана в терміні пізніше ніж 13+6 тиж. У пацієнток з вагітністю, яка наступила внаслідок допоміжних репродуктивних технологій, ОДП визначали за формулою:

$$\text{ОДП} = \text{дЕТ} - \text{вік ембріонів (дні)} + 266, \text{ де}$$

ОДП – очікувані 40 тижнів гестації;

дЕТ – дата ембріотрансферу.

У разі розходження показників на 1-5 дні, термін вагітності визначали за ДОМ; якщо різниця між термінами становила більше 5 днів, термін гестації та ОДП визначали за результатами першого пренатального скринінгу; у разі, якщо УЗД виконане пізніше 13+6 тиж. та різниця між ОДП за ДОМ і УЗД більше 10 дн., термін гестації визначали за даними фетометрії [159].

Під час акушерського обстеження визначали положення та передлежання плода, вимірювали серцебиття плода та рухову активність;

звертали увагу на динаміку показників висоти стояння дна матки та обводу живота.

Вагінальне дослідження проводили за стандартною методикою у разі необхідності.

Оцінку стану новонароджених за шкалою Апгар на 1й та 5й хвилині після народження проводили разом з неонатологом, також визначали стандартні антропометричні параметри дітей (зріст, вагу, обвід голівки та грудної клітини).

2.4. Методи психологічного скринінгу

Для оцінки психологічного стану пацієнток груп дослідження використовували опитувальник Спілберга STAI (State-Trait Anxiety-Inventory). Шкала тривожності Спілбергера є інформативним методом самооцінки рівня тривожності та складається з двох розділів: STAI-S (СТ), що оцінює ситуативну тривожність (виникає як емоційна реакція на стресову ситуацію і може бути різною за інтенсивністю та динамічністю у часі) та STAI-T (ОТ) – визначає рівень особистісної тривожності (стійка індивідуальна характеристика, що відображає схильність суб'єкта генерувати певні рівні тривоги) [310]. STAI-S та STAI-T складаються з двадцяти (прямих та зворотніх) питань, із чотирма варіантами відповідей та відповідним балами за кожний (Додаток 1). Зіставлення результатів обох підшкал дає можливість оцінити індивідуальну значущість стресової ситуації для пацієнта.

Ситуативну тривожність (STAI-S) визначали за формулою:

$$СТ = \sum \text{балів за питання (№№ 3, 4, 6, 7, 9, 12, 13, 14, 17, 18)} - \\ \sum \text{балів за питання (№№ 1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 16, 19, 20)} + 50$$

Особистісну тривожність (STAI-T) визначали за формулою:

$$ОТ = \sum \text{балів за питання (№№ 22, 23, 24, 25, 28, 31, 32, 34, 35, 37, 38, 40)} - \\ \sum \text{балів за питання (№№ 21, 26, 27, 30, 33, 36, 39)} + 35$$

Рівні тривожності оцінювали наступним чином:

- низька тривожність – сума балів СТ чи ОТ менше 30;
- помірна тривожність – сума балів СТ чи ОТ 31-44;
- висока тривожність – сума балів СТ чи ОТ 45 та більше.

Для оцінки якості сну пацієнток груп дослідження використовували Пітсбурзький індекс якості сну (PSQI) – самоопитувальник, який дозволяє оцінити якість сну протягом 1 місяця (Додаток 2). Він складається з 19 окремих пунктів з яких формуються 7 компонентів: тривалість засинання; порушення сну; тривалість сну; денна дисфункція через сонливість; ефективність сну; суб'єктивна якість сну та використання снодійних медикаментів. Кожен із компонентів сну оцінювали в балах від 0 до 3, вищий бал вказував на більшу дисфункцію, методика оцінки компонентів відображена у таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Методика оцінки компонентів Пітсбурзького індексу якості сну (PSQI)

Компоненти	Питання	Бали
С1. Суб'єктивна якість сну	Питання 9	0 – 0 б.; 1 – 1 б.; 2 – 2 б.; 3 – 3 б.
С2. Тривалість засинання	Сума балів за питання 2 та 5а	№ 2: < 15 хв. – 0 б.; 15-30 хв. – 1 б.; 30-60 хв. – 2 б.; >60 хв. – 3 б. № 5а: 0 – 0 б.; 1-2 – 1б.; 3-4 – 2 б.; 5-6 – 3 б.
С3. Тривалість сну	Питання 4	>7 – 0 б.; 6-7 – 1б.; 5-6 – 2 б.; < 5 – 3 б.
С4. Ефективність сну	Питання 1,3,4	$\frac{\text{Загальна тривалість сну (год.)}}{\text{загальна тривалість перебування у ліжку (год.)}} * 100\% =$ >85% – 0 б.; 75%-84% – 1 б. 65%-74% – 2 б.; < 65% – 3 б.
С5. Порушення сну	Питання 5b-5j	Сума балів за питання 5b-5j = 0 – 0 б.; 1-9 – 1 б.; 10-18 – 2 б.; 19-27 – 3 б.
С6. Прийом ліків для сну	Питання 6	0 – 0б.; 1 – 1 б.; 2 – 2б.; 3 – 3 б.
С7. Денна дисфункція через сонливість	Питання 7-8	Сума балів за питання 7-8 = 0 – 0 б.; 1-2 – 1 б.; 3-4 – 2 б.; 5-6 – 3 б.

Оцінки компонентів сну додаються для отримання загального балу. Нормальною якістю сну вважали у разі показників загального балу 5 та менше [290]. Важкою вважали інсомнію у разі значення загального балу 10 та більше.

Для оцінки проявів післяпологової депресії використовували Единбурзьку шкалу післяпологової депресії (EPDS) – валідований опитувальник із 10 пунктів для скринінгу проявів післяпологової депресії. Відповіді на питання опитувальника відображають самопочуття матері протягом попереднього тижня.

Оцінку балів проводили наступним чином: питання 1,2,4 оцінювали з права на ліво від 0 до 3; питання 3,5-10 оцінювали у зворотному порядку: з права на ліво від 3 до 0. Окремо увагу звертали на пункт 10 (суїцидальні думки). Загальна оцінка 10-12 балів свідчила про помірний ризик розвитку депресії, пацієнтки з сумою балів 13 та більше мали високий ризик прогресування депресивних розладів. У сумнівних випадках тест повторювали через 2 тижні [104].

2.5. Оцінка об'єму крововтрати

Під час дослідження з метою визначення об'єму крововтрати використовували пряму та непряму оцінку. Об'єм крововтрати визначали за показниками рідини в посудині вакуум відсмоктувача та каліброваного пакета-приймача, а також гравіметричним методом, шляхом віднімання від ваги матеріалу просоченого кров'ю ваги сухого матеріалу [109].

Враховуючи можливість похибки через змішування з кров'ю навколоплідних вод та інших біологічних рідин, перевірку правильності вимірів проводили розрахунковим шляхом за допомогою формули Moore [210].

$$\text{Об'єм крововтрати} = \text{ОЦК} \frac{(\text{Ht до пологів} - \text{Ht після пологів})}{\text{Ht до пологів}}, \text{ де}$$

ОЦК – об'єм циркулюючої крові, у вагітних належне ОЦК становить 75 мл/кг

Ht до пологів – гематокрит у першому періоді пологів;

Ht після пологів – гематокрит через 48-72 години після пологів.

2.6 Лабораторні методи дослідження

Усі вагітні на етапі проспективного дослідження були повністю клініко-лабораторно обстежені відповідно до Наказу МОЗ України № 417 від 15.07.2011 р. [58]. За показаннями проводили додаткові обстеження для верифікації діагнозу та оцінки стану пацієнок.

Визначення показників гемоглобіну, еритроцитів, тромбоцитів, лейкоцитів проводили на гематологічному аналізаторі «MINDRAY BC 3000 PLUS». Оцінку показників згортання крові (ПТІ, фібриноген, МНО, протромбінів час, АЧТЧ) проводили за допомогою коагулометра «Coag Chrom 3003». Показники сечі, зокрема рівень протеїнурії визначали за допомогою аналізатора сечі Mindray. Рівні феритину визначали за допомогою аналізатора Cobas 6000. Для дослідження рН пуповинної крові використовували аналізатор електролітів та газів крові Medica EASY STAT, лактат пуповинної крові визначали за допомогою аналізатора Premier GEM 3500.

2.7. Апаратні методи дослідження

Ультразвукові дослідження проводили на діагностичних апаратах SonoAce R7 та Imagic Agile.

Пренатальні ультразвукові дослідження проводили в плановому порядку у термінах 28-30 тиж. та 36-37 тиж., необхідність додаткового УЗД

визначали індивідуально. Під час дослідження визначали показники кровотоку в маткових артеріях, артеріях пуповини та за потреби середній мозковій артерії, амніотичний індекс; за формулою Hadlock для чотирьох показників (біпаріетального розміру, обводу голівки та живота, довжини стегна) вираховували передбачувану масу плода [191]. Визначення та оцінку отриманих результатів проводили відповідно до рекомендацій та настанов Міжнародного Товариства Ультразвуку в Акушерстві та Гінекології (ISUOG) [59, 232]; за допомогою пренатальних он-лайн калькуляторів Фонду Медицини Плода (Fetal Medicine Foundation) [64] та калькулятора Gratacos'a (Fetal Medicine Barcelona) [63].

Через 48-72 години після пологів усім породіллям проводили трансабдомінальне ультразвукове дослідження органів малого тазу.

З метою оцінки стану плода в динаміці з 32 тиж. проводили комп'ютеризовану кардіотокографію 1 раз на 2 тижні за допомогою фетального монітору SonicAid Team. Під час комп'ютерного аналізу апарат визначає показник короткострокової варіабельності (STV) та дотримання критеріїв благополуччя плода Доуза-Редмана [154, 305]. Мінімальна тривалість запису у разі повного благополуччя становила 10 хв., максимальна – 1 год.

Причини за яких критерії Доуза-Редмана не можуть бути досягнуті:

1. Базальна частота серцевих скорочень поза нормальних значень (<110 та >160 уд./хв.)
2. Глибокі тривалі децелерації
3. Відсутність епізодів високої варіабельності
4. Відсутність рухів та менше 3 акцелерацій
5. Визначення базального ритму неможливе
6. Короткочасна варіабельність менше 3 мс
7. Можлива помилка наприкінці запису
8. Децелерації наприкінці запису
9. Високочастотний синусоїдальний ритм

10. Передбачуваний синусоїдальний ритм

11. Довготривала варіабельність високих епізодів нижче за норму

12. Відсутність акцелерацій

Показник короткострокової варіабельності (STV) вимірюється за 3,75 с (7 – 10 серцевих циклів), таким чином, цей показник не залежить від базальної ЧСС. STV не може бути оцінений візуально і не може використовуватися ізольовано для оцінки стану плода. Середні значення STV збільшуються з гестаційним терміном. Референтні значення STV наступні (остаточна оцінка патологічних результатів проводиться у разі тривалості запису 60 хв.):

- STV > 5мс : варіант норми;
- STV = 4-4,9 мс – норма, показано повторити КТГ через 24 год.
- STV = 3-3,9 мс: порушений стан плода, показано повторити КТГ через 4 год.
- STV < 3 мс: претермінальний стан плода, показане ургентне розродження протягом 24 год.
- STV < 2 мс: термінальний стан плода – показане ургентне розродження, категорія 1 [154, 276, 305].

Оцінку серцевого ритму плода під час пологів проводили відповідно до настанов NICE оновлених у 2017 р. [253]

2.8. Методи статистичної обробки результатів дослідження

Статистичну обробку отриманих результатів проводили використовуючи програми Statistica 12.0 (Statsoft Inc., США), Prism 9.0 (GraphPad Software, LLC, США) та статистичний апарат Microsoft Office Excel 2007.

Аналіз нормальності розподілу вибірки проводили за допомогою тестів Колмагорова-Смірнова та Шапіро-Уїлкса. Для несиметричних виборок методом дескриптивної статистики розраховували 25-й та 75-й перцентилі

(Q1 і Q3 квантилі) та відповідно до них визначали медіану (Me). Результати дослідження наводили у вигляді Me (Q1; Q3).

Порівняння медіан двох незалежних виборок, що не відповідали нормальному розподілу проводили за допомогою непараметричного критерію Манна-Уїтні. Для перевірки рівності медіан трьох та більше незалежних виборок з ненормальним розподілом використовували непараметричний ранговий критерій Краскела-Уолліса.

Під час статистичного аналізу було визначено і порівняно середні значення та стандартні відхилення ($M \pm \sigma$) для безперервних та дискретних числових змінних, та відсоткові показники для якісних та категоріальних. Для оцінки достовірності відмінностей бінарних та категоріальних даних використовували точний критерій Фішера та критерій хі-квадрат. Достовірність різниці безперервних змінних визначали за допомогою t-критерію Ст'юдента. Визначення різниці середніх значень параметру у трьох групах з нормальним розподілом проводили шляхом дисперсійного аналізу (ANOVA). Для показників частот були розраховані відношення шансів та 95% довірчий інтервал. Для оцінки сили і напрямку взаємозв'язку між непараметричними та категоріальними змінними використовували коефіцієнт кореляції Спірмена (r). З метою порівняння бінарних даних та виявлення факторів впливу визначали відношення шансів з використанням методу багатофакторної логістичної регресії для контролю множинних конфаундерів. Відмінності між величинами вважали статистично значущими за рівня достовірності $p < 0,05$ (99,5%).

Для зменшення помилки вибірки використовували жорсткі критерії відбору пацієнтів. Для зниження інформаційної помилки використовували одні й ті самі методи діагностики (одна лабораторія, однакова апаратура) для всіх пацієнтів. Методи оцінки факторів впливу і результатів також були однакові для всіх пацієнтів.

РОЗДІЛ 3.

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ, ПОЛОГІВ ТА ПІСЛЯПОЛОГОВОГО ПЕРІОДУ У ПАЦІЄНТОК ПІЗЬНОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ВАГІТНІСТЮ ПІСЛЯ ДРТ ТА СПОНТАННИМ ЗАЧАТТЯМ

3.1. Анамнестична характеристика пацієнток пізнього репродуктивного віку після ДРТ

Середній вік пацієнток основної групи становив 37,0 (36,0; 40,0) років, в контрольній групі він дорівнював 37,0 (35,0;38,0) років ($p > 0,05$).

Усі жінки обох груп мали вищу освіту, 22,2% пацієнток основної та 24,3% пацієнток контрольної груп були домогосподарками, 32,0 % респонденток основної та 27,0% контрольної груп мали власний бізнес, решта жінок працювали на посадах, щодо яких висунуті високі кваліфікаційні вимоги. Соціально-побутові умови місця проживання усіх жінок обох груп спостереження характеризувалися як задовільні.

У зареєстрованому шлюбі перебували 70,0% жінок основної групи та 72,1% контрольної; у цивільному шлюбі знаходилися 26,7% респонденток в основній групі та 24,3 % в контрольній; частка матерів-одиначок в основній групі склала 3,3%, в контрольній – 2,7%.

Наявність шкідливих звичок заперечували всі респондентки груп спостереження.

Структура соматичної захворюваності в досліджуваних групах представлена в таблиці 3.1. Ми не спостерігали достовірної ($p > 0,05$) різниці між частотою певних видів екстрагенітальної патології у групах дослідження.

На першому за поширеністю місці серед екстрагенітальних захворювань у обох групах знаходилися захворювання шлунково-кишкового тракту (23,3% в основній групі та 27,0% в контрольній), переважали хронічні

гастрити, гастродуоденіти, холецистити, панкреатити, холецистопанкреатити.

Таблиця 3.1

Структура соматичної захворюваності пацієнток груп дослідження

Показники	Основна група (n ₁ =90)		Контрольна група (n ₂ =111)		p
	Абс. кіл-ть	%	Абс. кіл-ть	%	
Патологія щитоподібної залози (аутоімунний тиреоїдит, вузловий та дифузний зоб, гіпотиреоз)	20	22,2	23	20,7	p>0,1
Хронічні захворювання ШКТ (хронічний гастрит, холецистит, панкреатит, синдром подразненого кишківника)	21	23,3	30	27	p>0,1
Хронічні захворювання серцево-судинної системи (артеріальна гіпертензія, пролапс мітрального клапану, нейроциркуляторна дистонія)	7	7,8	11	9,9	p>0,1
Хронічні захворювання сечовидільної системи (хронічний цистит, сечокам'яна хвороба, пієлонефрит)	9	10,0	12	10,8	p>0,1
Хронічні захворювання ЛОР-органів (хронічний тонзиліт, синусит, фарингіт, отит)	13	14,4	19	17,1	p>0,1
Патологія органів зору (міопія, астигматизм, лазерна корекція зору)	17	18,9	22	19,8	p>0,1
Доброякісна патологія молочних залоз (фіброзно-кістозна мастопатія, фіброаденома, фіброма)	10	11,1	15	13,5	p>0,1
Ожиріння	7	7,8	9	8,1	p>0,1
Варикозна хвороба вен нижніх кінцівок, промежини	17	18,9	23	20,7	p>0,1
Патологія системи згортання крові (тромбофілія, тромбоцитопенія, АФС)	5	5,6	2	1,8	p>0,1

На другому місці за частотою знаходилася доброякісна патологія щитоподібної залози (аутоімунний тиреоїдит, вузлуватий та змішаний зоб I-II ст.) з гіпо- та еутиреоїдними станами. Так 12,2% пацієнток основної групи та

10,2% контрольної потребували корекцію гіпотиреозу препаратами тироксину в різних дозах (25-100мкг).

Серед патології молочних залоз переважали гіперпроліферативні процеси, зокрема фіброзно-кістозна мастопатія (8,9% в основній та 9,0 в контрольній групі, $p>0,05$) та ізольовані фіброаденоми молочних залоз.

У близько 5,0% респонденток обох груп дослідження спостерігали гіпертензивні розлади. Захворювання сечовидільної системи представлені переважно хронічним циститом (4,4% в основній та 4,5 % в контрольній групі, $p>0,05$), сечокам'яною хворобою (3,3% в основній та 1,8 % в контрольній групі, $p>0,05$) та хронічним пієлонефритом. З боку ЛОР-органів найчастіше спостерігали хронічні тонзиліт (11,1% в основній та 13,5 % в контрольній групі, $p>0,05$) та гайморит (5,6% в основній та 7,2 % в контрольній групі, $p>0,05$). Варикозну хворобу вен нижніх кінцівок діагностували у 18,9% жінок основної групи та 20,7% контрольної.

Середні показники індексу маси тіла напередодні вагітності склали 23,4 (21,1; 27,2) кг/м² в основній групі та 23,1 (20,8; 26,8) кг/м² в контрольній ($p>0,05$). Частка пацієнток з надлишковою масою тіла (ІМТ = 25-29,9 кг/м²) в основній групі становила 24,4%, в контрольній – 22,5%; ожиріння (ІМТ \geq 30 кг/м²) в основній групі мали 7,8% пацієнток, в контрольній – 8,1%.

За даними гінекологічного анамнезу, пацієнтки груп дослідження не мали достовірних відмінностей в становленні та особливостях менструальної (регулярність і тривалість менструального циклу та менструації, особливості менструації) і сексуальної функцій (вік початку сексуального життя, методи контрацепції). Середній вік менархе становив 12,0 (10,0; 14,0) років в основній групі проти 12,0 (11,0; 14,0) років у контрольній ($p>0,05$). У 78,9 % жінок основної групи та 76,6 % пацієнток контрольної менструальний цикл встановився одразу чи впродовж перших шести місяців. Середня тривалість менструального циклу становила 31,0 (26,8; 34,0) днів в основній та 31,0 (26,0; 32,0) днів у контрольній групах ($p>0,05$). Середня тривалість menses становила 5,0 (4,0; 6,0) днів в основній та 5,0 (4,0; 7,0) днів у контрольній

групах ($p>0,05$). Близько 80% жінок в обох групах оцінювали об'єм кров'янистих виділень, як помірний, а менструальні болі як помірні.

Середній вік початку статевого життя не мав суттєвих відмінностей у групах дослідження та становив 18,0 (17,0; 20,0) в основній та 19,0 (17,0; 20,0) у контрольній групах ($p>0,05$).

Структура гінекологічної патології в групах дослідження представлена в таблиці 3.2. Серед пацієток пізнього репродуктивного віку після ДРТ частота позаматкових вагітностей була у 3,4 рази вищою, ніж у жінок контрольної групи ($p=0,021$). Також у пацієток основної групи в 1,5 рази частіше виявляли запальні захворювання органів малого тазу ($p=0,012$), у 1,8 рази частіше діагностували поліпи ендометрію ($p=0,047$), у 2,6 рази частіше – ендометріоз ($p=0,008$) та у 5,6 разів частіше – синдром полікістозних яєчників ($p=0,006$). На нашу думку, ці патології призводили до формування безпліддя у пацієток основної групи.

Таблиця 3.2

Структура гінекологічної захворюваності пацієток груп дослідження

Гінекологічна патологія	Основна група ($n_1=90$)		Контрольна група ($n_2=111$)		p
	Абс. кіл-ть	%	Абс. кіл-ть	%	
Позаматкові вагітності	11	12,2	4	3,6	$p=0,021$
Самовільні викидні	17	18,9	12	10,8	$p=0,105$
Штучні аборти	10	11,1	18	16,2	$p=0,3$
Запальні захворювання органів малого тазу	25	27,8	21	18,9	$p=0,012$
Функціональні кісти яєчників	9	10,0	12	10,8	$p=0,852$
Міоми матки	18	20,0	23	20,7	$p=0,899$
Ендометріоз	19	21,1	9	8,1	$p=0,008$
Синдром полікістозних яєчників	9	10,0	2	1,8	$p=0,006$
Поліп ендометрію	22	24,4	15	13,5	$p=0,047$
Патологія шийки матки («ерозія», дисплазія, поліп цервікального каналу)	17	18,9	19	17,1	$p=0,287$

Показники частот виявлення функціональних кіст яєчників, міоми матки та доброякісних патологічних станів шийки матки не мали статистично значущих відмінностей в групах дослідження.

Діагноз первинне безпліддя в основній групі мали 66,7%, вторинне – 33,3% пацієнток. Етіопатогенетична структура безпліддя пацієнток основної групи мала наступний вигляд: безпліддя поєднаного генезу було діагностовано у 38,9% пацієнток, трубно-перитонеального генезу – у 17,8%, ендометріального генезу – у 15,5%, ендокринне безпліддя – у 12,2%, безпліддя нез'ясованого генезу – у 10,0%, частка чоловічого безпліддя склала – 5,6%.

Зважаючи на особливості підготовки до проведення циклів ДРТ, зрозумілою є вища частота діагностичних гістеро- та лапароскопій в основній групі пацієнток (7,8% проти 0%, $p=0,003$ та 14,4% проти 2,7%, $p=0,002$ відповідно). Структура хірургічних втручань на органах малого тазу та шийці матки відображена в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Структура хірургічних втручань на органах малого тазу в групах дослідження

Гінекологічні операції	Основна група ($n_1=90$)		Контрольна група ($n_2=111$)		p
	Абс. кіл-ть	%	Абс. кіл-ть	%	
Діагностична лапароскопія	13	14,4	3	2,7	$p=0,002$
Діагностична гістроскопія	7	7,8	0	0	$p=0,003$
Поліпектомія	22	24,4	13	11,7	$p=0,018$
Операції на яєчниках (цистектомія, резекція яєчника, ушивання розриву яєчника)	11	12,2	14	12,6	$p=0,934$
Тубектомія (одно-, двостороння)	15	16,7	7	6,3	$p=0,019$
Консервативна міомектомії	14	15,6	17	15,3	$p=0,963$
Оперативні втручання на шийці матки (кріо-, лазерна, радіохвильова деструкція, конізація)	17	18,9	19	17,1	$p=0,689$

Пацієнтки основної групи у 2,1 рази частіше переносили поліпектомії ($p=0,018$) та у 2,7 рази частіше операції з приводу позаматкової вагітності ($p=0,019$). Показники частоти оперативних втручань з приводу патології яєчників, матки та шийки матки суттєво не відрізнялися.

3.2. Особливості перебігу вагітності у жінок пізнього репродуктивного віку після ДРТ

Усім пацієнткам основної групи було проведено кріоембріотрансфер через 3-12 місяців після стимуляції овуляції та забору яйцеклітин. За схемою ведення посттрансферного періоду усі жінки отримували препарати прогестерону (мікронізований прогестерон у дозах 400-800 мг чи дідрогестерон у дозах 10-40 мг), 10% пацієток отримували препарати метилпреднізолону, 17,8% – естрогени, 32,2% жінок отримували протягом I триместру низькомолекулярні гепарини чи кардіоаспірини з метою профілактики та корекції порушень системи гемостазу. Гормональну підтримку в циклах ДРТ поступово відмінляли: препарати естрогенів починаючи з 6 тижнів гестації, препарати прогестерону – з 12 тижнів.

Структура ускладнень періоду гестації представлена в таблиці 3.4

Таблиця 3.4.

Структура ускладнень перебігу вагітності в групах дослідження

Ускладнення вагітності	основна група ($n_1=90$)		контрольна група ($n_2=111$)		p
	абс. кіл-ть	%	абс. кіл-ть	%	
1	2	3	4	5	6
Гестаційна гіпертензія	4	4,4%	3	2,7%	$p=0,503$
Прееклампсія	8	8,9%	4	3,6%	$p=0,116$
Тяжка прееклампсія	2	2,2%	1	0,9%	$p=0,442$
СЗРП	13	14,4%	5	4,5%	$p=0,014$
Дистрес плода	3	3,3%	1	0,9%	$p=0,22$
Анемія	32	35,6%	38	34,2%	$p=0,845$

1	2	3	4	5	6
Гіпотиреоз, мед. корекція	11	12,2%	12	10,8%	p= 0,755
Гестаційний цукровий діабет	14	15,6%	17	15,3%	p= 0,963
Внутрішньопечінковий холестаза	15	16,7%	7	6,3%	p= 0,019
Загроза переривання вагітності	37	41,1%	34	30,6%	p= 0,123
Істміко-цервікальна недостатність	8	8,9%	6	5,4%	p= 0,229
Загроза передчасних пологів	20	22,2%	19	17,1%	p= 0,363
Інфекції ЛОР-органів	11	12,2%	15	13,5%	p= 0,786
Інфекції сечостатевої системи	5	5,6%	9	8,1%	p= 0,627
Кольпіт (бактеріальної, грибової чи змішаної етіології)	37	41,1%	34	30,6%	p= 0,123

У основній групі гестаційну гіпертензію спостерігали у 1,6 рази частіше, преєклампсію у 2,5 рази частіше та дистрес плода під час вагітності у 3,7 рази частіше, ніж в контрольній (p>0,05). Затримку росту плода діагностували в 14,4% випадків в основній групі та у 4,5% випадків в контрольній (p= 0,014).

Діагноз дистрес плода під час вагітності виставляли у разі порушення серцевого ритму плода за даними кардіотокографічного дослідження, порушення кровотоків в артеріях пуповини, веноній протоці, середній мозковій артерії, передчасному вилитті навколоплідних вод з меконієм у поєднанні з одним з попередньо вказаних порушень.

Внутрішньопечінковий холестаза діагностували у 16,7% пацієток пізнього репродуктивного віку після ДРТ, в той час, як у групі цей стан виявляли у 2,7 рази рідше (p= 0,019).

Гестаційний цукровий діабет було діагностовано у близько 15% пацієток обох груп дослідження. Для корекції порушення толерантності до глюкози та гіперглікемічних станів використовували дієтотерапію; призначення інсулінотерапії пацієтки не потребували.

Частоти загрози переривання вагітності та передчасних пологів в групах дослідження були вищими, ніж в цілому в популяції, проте достовірних відмінностей даних показників в основній та контрольній групах

ми не спостерігали. Так, у основній групі загрозу переривання вагітності діагностували у 41,1%, у контрольній у 30,6% пацієток ($p>0,05$). В рамках терапії цього стану вагітні отримували препарати мікронізованого прогестерону чи дідрогестерону та симптоматичну терапію. Загроза передчасних пологів ускладнювала вагітність у близько 20% пацієток обох груп дослідження. У 8,9% жінок основної групи та 5,4% контрольної діагностували вкорочення шийки матки менше 25 мм, що потребувало встановлення акушерського песарію та подальшу терапію препаратами мікронізованого прогестерону.

У другому та третьому триместрах (до 36 тижнів) препарати мікронізованого прогестерону в різних дозах (200-600мг) в залежності від акушерської ситуації отримували 42,3% пацієток основної групи та 38,7% вагітних контрольної ($p>0,05$).

Гестаційна анемія ускладнювала перебіг вагітності у 35,6% пацієток в основній групі та у 34,2% в контрольній ($p>0,05$).

3.3. Особливості перебігу пологів та післяпологового періоду у жінок пізнього репродуктивного віку після ДРТ

Частота передчасних (в термінах 22+0 – 36+6 тижнів) пологів у роділь основної групи становила 6,7 % та була у 1,9 рази вищою, ніж у контрольній групі ($p>0,05$) (Рис.3.1).

Пологи в терміні 37+0 – 40+0 тижнів відбувалися у 1,3 рази рідше в основній групі порівняно з контрольною ($p= 0,007$). Тенденція до запізнілих пологів чітко відслідковувалася в групі пацієток ПРВ після ДРТ, так відношення шансів настання пологів в терміні 40+1 – 42+0 тижнів, в тому числі індукованих, в основній групі порівняно з контрольною становило 2,09 (95% ДІ 1,13 до 3,87, $p = 0,02$).

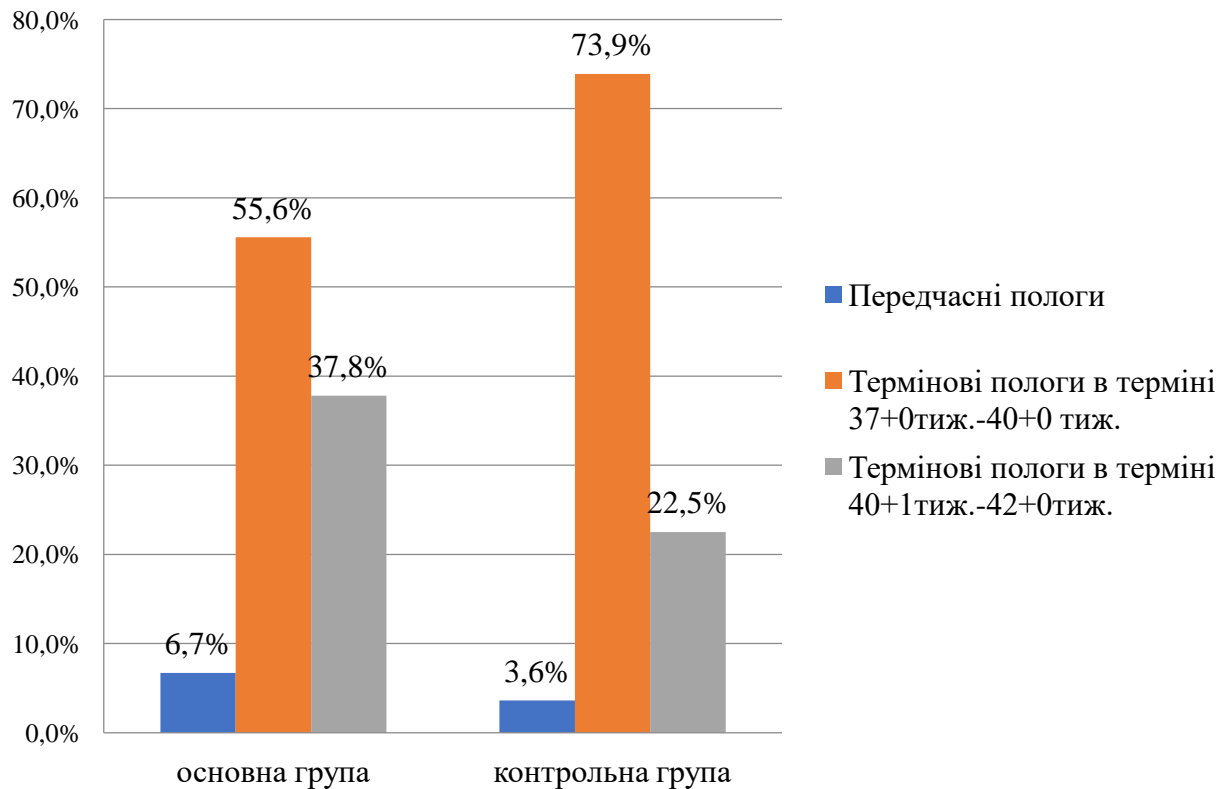


Рис. 3.1. Терміни пологів в групах дослідження

Преіндукцію / індукцію пологів з метою профілактики переносування вагітності проводили в терміні 41+0 – 41+5 днів за умови задовільного стану вагітної та плода; в основній групі в 28,9 % та в 13,5% випадків в контрольній групі. Відповідно, пацієнтки основної групи мали в два рази вищі шанси мати преіндукцію/індукцію пологів порівняно з пацієнтками контрольної групи (ВШ=2,6; 95%ДІ 1,28 до 5,29; $p=0,008$). Преіндукцію пологів проводили за умови наявності незрілих пологових шляхів (1-7 балів за шкалою Бішопа) шляхом інтравагінального / інтрацервікального введення гелевих препаратів простагландину E2. Індукцію пологів виконували за наявності зрілих пологових шляхів за стандартною схемою: амніотомія + інфузія розчину окситоцину (5 Од на 500 мл фізіологічного розчину) з початковою швидкістю 6-8 крапель за хвилину та збільшенням інтенсивності інфузії на 6 крапель за хвилину кожні 30 хвилин до встановлення регулярної ефективно продуктивної пологової діяльності.

Частота невдалої спроби індукції пологів була в 3,1 рази вищою в основній групі (5,6%), порівняно з контрольною групою (1,8%), проте достовірної різниці цих показників не спостерігали ($p=0,149$).

Частота вагінальних пологів в групі пацієток ПРВ після ДРТ становила 53,3% та була достовірно нижчою, ніж в групі пацієток ПРВ зі спонтанною вагітністю – 73,0% ($p=0,004$). Частоти нормальних пологів в групах дослідження розподілились наступним чином: 37,8% в основній групі та 64,9% – в контрольній. Вагітні ПРВ після ДРТ мали в майже три рази нижчі шанси мати нормальні пологи, ніж вагітні цього ж віку зі спонтанною вагітністю (ВШ=0,33; 95%ДІ 0,18 до 0,58; $p=0,0042$). Частота передчасного розриву плодових оболонок достовірно не відрізнялась в групах дослідження і становила 20,0% та 19,8% відповідно.

Серед індукованих пологів частка неускладнених в контрольній групі становила 60,0%, натомість в основній групі цей показник знизився до 23,0% ($p=0,019$). Вірогідність мати ускладнення під час індукованих пологів у пацієток ПРВ після ДРТ була майже у 5 разів вищою, ніж за самостійного початку пологової діяльності в цій групі (ВШ=4,85; 95%ДІ 1,64 до 18,02; $p=0,03$).

Середня крововтрата була достовірно більшою ($p = 0,003$) в основній групі та становила відповідно 445,0 (347,5; 782,5) мл проти 370,0 (300,0; 700,0) мл в контрольній. Було окремо проведено аналіз об'єму крововтрати під час вагінальних пологів та під час кесарева розтину. Середня крововтрата під час вагінальних пологів складала 360,0 (310,0; 410,0) мл в основній групі та 330,0 (280,0; 390,0) мл в контрольній, ($p = 0,03$). Під час кесарева розтину показники об'єму крововтрати в групах дослідження становили 840,0 (780,0; 910,0) мл та 715,0 (657,5; 732,5) мл в основній та контрольній групах відповідно ($p < 0,001$).

Частота післяпологової кровотечі в основній групі пацієток становила 10,0% проти 1,8% в контрольній групі ($p=0,012$). Вірогідність розвитку ППК у пацієток ПРВ після ДРТ була в 6 разів вище (ВШ=6,06; 95%ДІ 1,27 до

28,78; $p = 0,024$). Показники патологічної плацентації спектру Placenta accreta були в 1,4 рази вищі в основній групі (7,8% проти 5,4%, $p > 0,05$).

Діагностика дистресу плода під час пологів базувалася на оцінці серцевого ритму плода за даними непрямого інтранатального кардіотокографічного дослідження та появи меконію в навколоплідних водах. У основній групі цей стан діагностували у 1,9 рази частіше (16,7%) порівняно з контрольною групою (9,0%) ($p > 0,05$). За результатами аналізу екстенсивних показників в середині підгрупи пацієток з діагностованим дистресом плода, структура розподілу цього показника за періодами пологів виглядала наступним чином: дистрес плода в I періоді пологів діагностували у 46,7% випадків в основній групі та 80,0% випадків у контрольній ($p > 0,05$); в II періоді пологів у 53,3% в основній групі та в 20,0% у контрольній групі ($p > 0,05$).

За результатами ретроспективного аналізу частота інструментальних вагінальних пологів (вакуум-екстракції плода) була у 2,5 рази вище в основній групі та становила 8,9% проти 3,6% в контрольній групі, проте достовірної різниці цих показників не спостерігали, $p = 0,12$. Покази до вакуум-екстракції плода в групах дослідження розподілилися наступним чином: дистрес плода в II періоді пологів: 6,7% в основній групі та 2,7% в контрольній ($p > 0,05$); слабкість потуг: 2,2% в основній групі проти 0,9% в контрольній ($p > 0,05$).

Епізіотомію виконували 26,7 % пацієток основної групи та 23,4% контрольної; розриви промежини I ступеня мали місце у 12,2 % жінок основної групи та 10,8% контрольної, розриви промежини II ступеня були виявлені у 1,1 % породіль основної групи та 1,8% контрольної; розриви піхви мали місце 15,6 % пацієток основної групи та 24,3% контрольної; розриви шийки матки I-II ступеня були діагностовані у 2,2 % жінок основної групи та 4,5% контрольної. Достовірна різниця вищезазначених показників пологового травматизму відсутня ($p > 0,1$).

46,7% пацієток основної групи були розроджені шляхом операції кесарева розтину, оперативне абдомінальне розродження в контрольній групі виконали у 27,0%. Таким чином, вагітні пізнього репродуктивного віку після ДРТ мали більш ніж в 2 рази вищі ризики кесарева розтину, ніж пацієтки ПРВ зі спонтанною вагітністю (ВШ=2,36; 95%ДІ 1,31 до 4,26; $p=0,0042$). Серед індукованих пологів частота кесарева розтину становила 62,0% в основній групі та 33,3% в контрольній групі. Індукція пологів в основній групі підвищувала шанси пацієток щодо оперативного розродження шляхом кесарева розтину майже в 3 рази (ВШ=2,82; 95%ДІ 1,23 до 6,69; $p=0,015$).

Відсоткові відношення планового та ургентного кесарева розтину достовірно не відрізнялися; в обох групах дослідження переважали ургентні операції, їх відсоток дорівнював 78,6% та 86,7%, відповідно. Високі показники ургентного кесарева розтину в обох групах пояснюються жорсткими критеріями відбору до груп дослідження, що виключають більшість показань до планового оперативного абдомінального розродження.

Структура показань до кесарева розтину в групах дослідження була відносно однорідною, достовірної різниці частоти показників в групах дослідження не спостерігали (Табл.3.5).

Таблиця 3.5

Структура показань до кесарева розтину

Показник	основна група ($n_1=90$)		контрольна група ($n_2=111$)		p
	Абс. кіл-ть.	%	Абс. кіл-ть.	%	
Клінічно вузький таз	9	10,0%	9	8,1%	$p>0,05$
Слабкість пологової діяльності	10	11,1%	7	6,3%	$p>0,05$
- первинна	4	4,4%	3	2,7%	$p>0,05$
- вторинна	6	6,7%	4	3,6%	$p>0,05$
Дистрес плода	10	11,1%	9	8,1%	$p>0,05$
- під час вагітності	3	3,3%	1	0,9%	$p>0,05$
- в I періоді пологів	7	7,8%	8	7,2%	$p>0,05$
Невдала спроба індукції пологів	5	5,6%	2	1,8%	$p>0,05$
Інше	8	8,9%	3	2,7%	$p>0,05$

З метою більше глибокого аналізу показань до кесарева розтину були обчислені екстенсивні показники частот в середині підгруп пацієток, яким було виконано абдомінальне оперативне розродження (Рис.3.2).

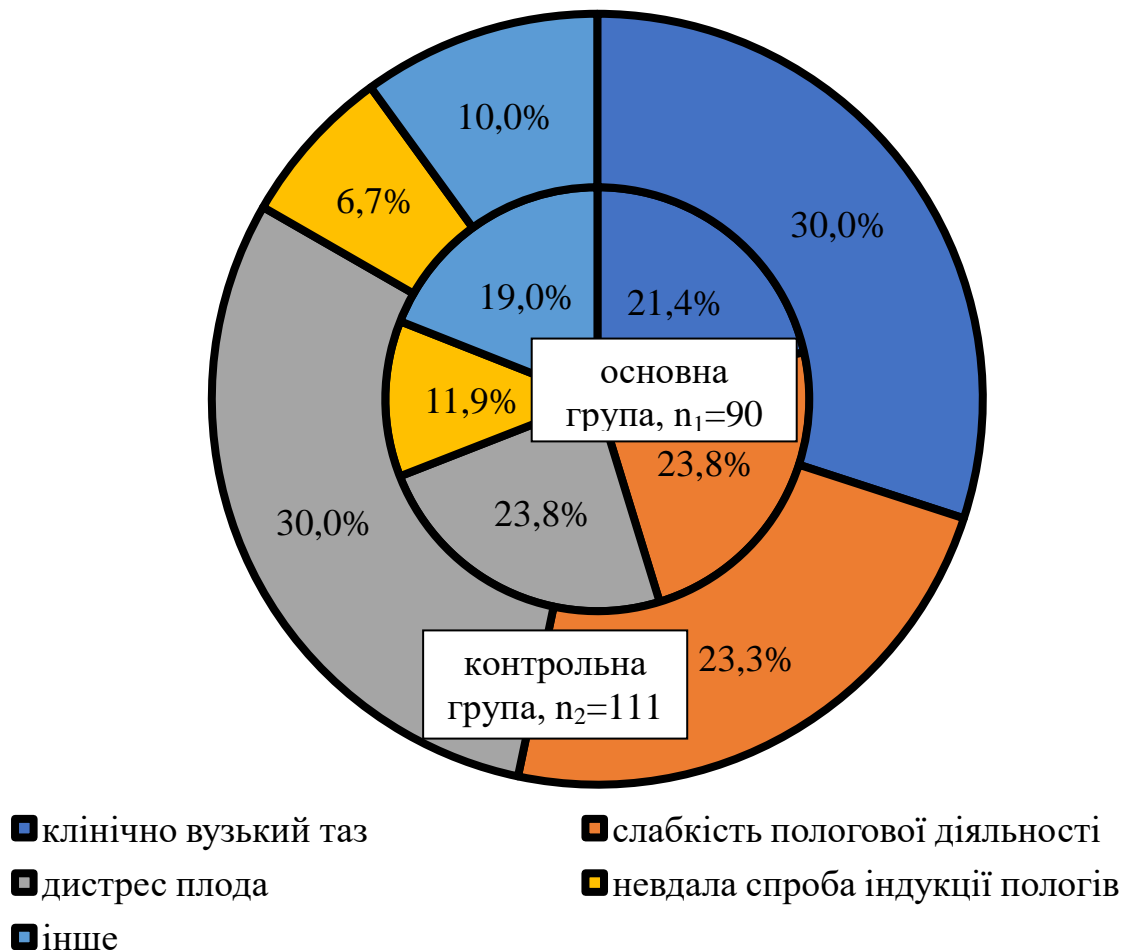


Рис. 3.2. Екстенсивна структура показань до кесарева розтину в групах дослідження

Відповідно до результатів розрахунків, кесарів розтин з приводу дистресу плода виконали в 23,8% випадків в основній групі та в 30,0% в контрольній; з приводу слабкості пологової діяльності в 23,8% в основній групі та 23,3% в контрольній; з приводу клінічно вузького тазу в 21,4% в основній групі та в 30,0 в контрольній.

Передчасні пологи шляхом кесарева розтину відбулися у трьох пацієток (3,3%) основної групи з приводу дистресу плода під час вагітності,

кровотечі за передлежання плаценти і передчасного розриву плідних оболонок в терміні 26 тижнів гестації; та 1 пацієнтки (0,9%) контрольної групи з приводу дистресу плода під час вагітності.

Для оцінки достовірності різниці, визначення та оцінки додаткових факторів ризику розвитку ускладнень вагітності та пологів було проведено багатовимірний логістичний регресійний аналіз в основній та контрольній групах окремо. У ході якого був доведений негативний прогностичний вплив наступних анамнестичних факторів: вік 40-45 років, генітальний ендометріоз, синдром полікістозних яєчників (СПКЯ), поліпи ендометрія – на частоту таких ускладнень вагітності та пологів, як ПЕ, СЗРП, внутрішньопечінковий холестаза, патологічні пологи, пологи у терміні 41-42 тижні, індукція пологів, КР, дистрес плода, ППК.

Таблиця 3.6

Мультиваріативний логістичний регресійний аналіз анамнестичних факторів ризику розвитку акушерських та перинатальних ускладнень в основній групі

Змінні	ВШ	95% ДІ	p
1	2	3	4
Залежна змінна	Прееклампсія		
Інтерсепт	0,03855	0,008102–0,1244	p < 0,0001
Вік 40-45 років	7,942	1,918–37,18	p = 0,0047
Ендометріоз	3,281	0,6562–16,38	p = 0,1030
Поліп ендометрію	0,7844	0,09152–4,395	p = 0,8072
СПКЯ	6,935	1,087–43,63	p = 0,0033
Залежна змінна	СЗРП		
Інтерсепт	0,06819	0,01919–0,1838	p < 0,0001
Вік 40-45 років	7,483	2,051–29,45	p = 0,0026
Ендометріоз	1,295	0,2362–5,819	p = 0,7445
Поліп ендометрію	0,9778	0,1721–4,406	p = 0,9777
СПКЯ	4,298	0,7033–23,66	p = 0,0940
Залежна змінна	Внутрішньо-печінковий холестаза		
Інтерсепт	0,09810	0,03299–0,2383	p < 0,0001
Вік 40-45 років	5,158	1,525–17,69	p = 0,0078
Ендометріоз	1,620	0,3698–6,259	p = 0,4941
Поліп ендометрію	1,343	0,3120–5,068	p = 0,6714
СПКЯ	1,573	0,1991–8,466	p = 0,6208

1	2	3	4
Залежна змінна	Індукція пологів		
Інтерсепт	0,2998	0,1414–0,5877	p = 0,0008
Вік 40-45 років	5,187	1,732–17,16	p = 0,0044
Ендометриоз	1,175	0,3633–3,620	p = 0,7802
Поліп ендометрію	1,909	0,6528–5,606	p = 0,2340
СПКЯ	2,662	0,5910–12,57	p = 0,1979
Залежна змінна	Патологічні пологи		
Інтерсепт	0,7343	0,3795–1,388	p < 0,0001
Вік 40-45 років	6,554	1,589–45,02	p = 0,4186
Ендометриоз	8,193	2,002–56,17	p = 0,2451
Поліп ендометрію	1,824	0,6079–5,862	p = 0,9227
СПКЯ	6,825	1,062–134,5	p = 0,0864
Залежна змінна	Кесарів розтин		
Інтерсепт	0,3739	0,1828–0,7177	p = 0,0045
Вік 40-45 років	3,407	1,120–11,35	p = 0,0355
Ендометриоз	3,291	1,103–10,53	p = 0,0364
Поліп ендометрію	1,391	0,4786–4,045	p = 0,5411
СПКЯ	6,433	1,356–47,11	p = 0,0313
Залежна змінна	Дистрес плода		
Інтерсепт	0,2460	0,1109–0,4969	p = 0,0002
Вік 40-45 років	5,210	1,746–16,26	p = 0,0034
Ендометриоз	1,297	0,3695–4,206	p = 0,6712
Поліп ендометрію	0,8122	0,2236–2,602	p = 0,7354
СПКЯ	0,7340	0,09625–3,652	p = 0,7277
Залежна змінна	ППК		
Інтерсепт	0,06979	0,01811–0,1947	p < 0,0001
Вік 40-45 років	1,050	0,1389–5,289	p = 0,9559
Ендометриоз	0,5572	0,02811–3,762	p = 0,6043
Поліп ендометрію	5,579	1,403–24,64	p = 0,0160
СПКЯ	0,9971	0,04725–7,571	p = 0,9980

У основній групі (Табл. 3.6) віковий фактор (40-45 років) достовірно підвищував вірогідність розвитку ПЕ майже у 10 разів, СЗРП більше ніж у 7 разів, внутрішньо печінкового холестазу, індукції пологів та дистресу плода у 5 разів, КР – у більш ніж 3 рази. Ендометриоз підвищував вірогідність КР у 3 рази; наявність поліпів ендометрію і, відповідно, гістерорезектоскопії в анамнезі збільшували ймовірність ППК у 5,6 разів; СПКЯ підвищував

вірогідність розвитку ПЕ майже у 7 разів, СЗРП у більш ніж 4 рази, частоту патологічних пологів майже у 7 разів та КР у 6,4 рази.

У контрольній групі (Табл. 3.7) віковий фактор (40-45 років) підвищував вірогідність розвитку ПЕ та СЗРП більше ніж у 9 разів, індукції пологів у 5 разів, патологічних пологів та КР у 4 рази, дистресу плода у 5,6 разів. СПКЯ достовірно підвищував ймовірність розвитку ПЕ та СЗРП, проте слід відмітити невелику кількість випадків СПКЯ у контрольній групі (Таблиця 3.7).

Таблиця 3.7

Мультиваріативний логістичний регресійний аналіз анамнестичних факторів ризику розвитку акушерських та перинатальних ускладнень в контрольній групі

Змінні	ВШ	95% ДІ	p
1	2	3	4
Залежна змінна	Прекламсія		
Інтерсепт	0,01619	0,002035–0,06123	p < 0,0001
Вік 40-45 років	9,229	0,9900–91,28	p = 0,0394
Ендометріоз	4,833	0,2015–60,29	p = 0,2308
Поліп ендометрію	1,092	0,03066–12,75	p = 0,9505
СПКЯ	59,11	1,631–2630	p = 0,0165
Залежна змінна	СЗРП		
Інтерсепт	0,01058	0,001018–0,04748	p < 0,0001
Вік 40-45 років	9,343	0,9686–96,31	p = 0,0424
Ендометріоз	7,369	0,2875–115,6	p = 0,1488
Поліп ендометрію	5,201	0,4397–57,34	p = 0,1576
СПКЯ	41,45	1,051–1764	p = 0,0322
Залежна змінна	Внутрішньопечінковий холестаза		
Інтерсепт	0,03836	0,01018–0,1015	p < 0,0001
Вік 40-45 років	7,161	1,258–37,87	p = 0,0189
Ендометріоз	2,202	0,1014–18,61	p = 0,5146
Поліп ендометрію	1,112	0,05328–8,386	p = 0,9279
Залежна змінна	Індукція пологів		
Інтерсепт	0,1548	0,07739–0,2814	p < 0,0001
Вік 40-45 років	5,018	1,424–17,52	p = 0,0104
Ендометріоз	1,454	0,1933–7,213	p = 0,6713
Поліп ендометрію	1,570	0,3599–5,753	p = 0,5145
СПКЯ	5,158	0,1877–140,2	p = 0,2652

продовження таблиці 3.7

1	2	3	4
Залежна змінна	Патологічні пологи		
Інтерсепт	0,4646	0,2838–0,7399	p = 0,0016
Вік 40-45 років	4,020	1,189–15,99	p = 0,0316
Ендоменіріоз	2,361	0,5671–10,39	p = 0,2336
Поліп ендометрію	2,726	0,8670–9,105	p = 0,0893
СПКЯ	1,304	0,04591–36,04	p = 0,8588
Залежна змінна	Кесарів розтин		
Інтерсепт	0,2203	0,1198–0,3786	p < 0,0001
Вік 40-45 років	4,327	1,275–15,21	p = 0,0185
Ендоменіріоз	3,109	0,6828–13,40	p = 0,1253
Поліп ендометрію	2,291	0,6550–7,563	p = 0,1772
СПКЯ	2,998	0,1073–82,13	p = 0,4585
Залежна змінна	Дистрес плода		
Інтерсепт	0,09425	0,03985–0,1908	p < 0,0001
Вік 40-45 років	5,599	1,429–21,14	p = 0,0107
Ендоменіріоз	0,9600	0,04702–6,644	p = 0,9717
Поліп ендометрію	2,900	0,6632–11,29	p = 0,1322

3.4. Особливості перебігу післяпологового періоду у пацієнок пізнього репродуктивного віку після ДРТ

Одним з найбільш частих ускладнень післяпологового періоду була анемія. Анемії важкого ступеня, що потребували гемотрансфузії були діагностовані через 48-72 години після пологів у 4 пацієнок (4,4%) основної групи та у однієї пацієнтки (0,9%) контрольної (Табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Структура анемій у пацієнок груп дослідження в післяпологовому періоді

Показник	Основна група (n ₁ =90)		Контрольна група (n ₂ =111)		p
	Абс. кіл-ть	%	Абс. кіл-ть	%	
Гемоглобін >100 г/л	50	55,6%	67	60,4%	p= 0,492
Анемія легкого ступеня (гемоглобін <100 г/л)	36	40,0%	43	38,7%	p= 0,925
Анемія важкого ступеня (гемоглобін <70 г/л)	4	4,4%	1	0,9%	p= 0,109

Середні рівні гемоглобіну через 3-4 тижні після пологів в групах дослідження не мали достовірних відмінностей ($p=0,08$) та становили 105,0 (99,5; 110,3) г/л в основній групі та 107,0 (96,0; 118,0) г/л в контрольній. У післяпологовому періоді діагноз анемія було встановлено пацієнткам основної групи в 44,4% випадків, натомість в контрольній групі анемії спостерігали у 39,7 % породіль.

Антибактеріальну терапію у післяпологовому періоді отримували 16,7% пацієток основної групи та 14,4% контрольної. Основними показаннями до продовження чи призначення антибактеріальних препаратів були тривалий безводний період, інтраопераційні ускладнення, глибокі розриви піхви, розриви промежини II-III ступенів, гіпертермія в пологах.

Ускладнення з боку післяопераційної рани після кесарева розтину спостерігали відносно рідко: серома розвинулась у 1,1 % пацієток основної групи та 0,9 % контрольної; гематома підшкірно жирової клітковини у 1,1% пацієток основної групи. Запалення та розходження швів на промежині спостерігали у 0,9% породіль контрольної групи; після санації цій пацієнтці було накладено вторинні шви – загоєння проходило без особливостей. Лохіометра була виявлена у 1,1% пацієток основної групи та 0,9% контрольної, цим пацієнткам була проведена вакуум-аспірація вмісту порожнини післяпологової матки та призначена утеротонічна терапія. Достовірної різниці частоти розвитку акушерських ускладнень післяпологового періоду між групами породіль ми не спостерігали.

Прояви гіпогалакції та потребу у догодовуванні протягом перших 6 місяців після пологів відзначали 54,4% пацієток основної групи та 39,6 % контрольної ($p>0,05$).

За даними телефонного опитування пацієнтки основної групи достовірно частіше скаржилися на прояви надмірної тривожності (62,2% проти 28,8%, $p < 0,001$) та виражені порушення сну (37,8% проти 18,0%, $p = 0,002$) під час вагітності та першого року після пологів. Вірогідність прогресування надмірної тривожності у даного контингенту жінок була у 4

рази вищою (ВШ=4,07; 95% ДІ 2,25 до 7,35; $p<0,05$), а вірогідність розвитку виражених порушень сну – у 2,8 рази вищою (ВШ=2,76; 95%ДІ 1,45 до 5,27; $p<0,05$), ніж у респонденток зі спонтанним зачаттям. 5,5% пацієнток основної групи потребували психотерапевтичного лікування та призначення антидепресантів у післяпологовому періоді.

Виявлено середній прямий кореляційний зв'язок між проявами надмірної тривожності та частотою загрози передчасних пологів ($r=0,56$, $p<0,001$), патологічних пологів ($r=0,52$, $p<0,001$), гіпогалакції ($r=0,55$, $p<0,001$). Також підтверджено наявність прямої середньої кореляції між проявами вираженої інсомнії та надмірної тривожності ($r=0,69$, $p<0,001$).

На запитання «Чи погодилися б Ви на періодичні психологічні опитування та консультування протягом вагітності?» та «Чи вважаєте Ви доцільними та корисними заходи психологічної підтримки під час вагітності та післяпологового періоду» схвально відповіли 94,4% жінок основної групи та 96,4% контрольної.

3.5. Перинатальні результати у жінок пізнього репродуктивного віку після ДРТ

Під час аналізу перинатальних результатів, встановлено, що новонароджені кількісно не відрізнялися за статтю, в основній групі народилося 61,1% новонароджених чоловічої статі та 38,9% новонароджених жіночої статі, в контрольній групі ці показники становили 63,1% та 46,9% відповідно. За масо-ростовими характеристиками ми не спостерігали достовірних відмінностей ($p>0,05$) в групах дослідження, так середня маса тіла доношених новонароджених становила 3515,0 (3155,0; 3813,0) г в основній групі та 3480,0 (3270,0; 3820,0) г – в контрольній; середні показники довжини тіла становили 50,0 (47,0; 54,0) см в основній групі та 50,0 (47,0; 54,0) см в контрольній групі. Проте, в основній групі частіше народжувалися

діти з масою тіла 4000г та більше, частка великовагових новонароджених в основній групі становила 18,1%, у контрольній – 14,0% ($p>0,05$).

Середні показники оцінки стану доношених новонароджених за шкалою Апгар суттєво не відрізнялися ($p>0,05$) в групах дослідження та становили на першій хвилині 8,0 (7,0; 8,0) в основній групі проти 8,0 (7,0; 9,0) в контрольній; на п'ятій хвилині 9,0 (8,0; 9,0) в основній групі проти 9,0 (8,0; 9,0) в контрольній.

Оцінку менше 7 балів за шкалою Апгар на першій хвилині життя мали 10,7% доношених новонароджених в основній групі та 2,8% в контрольній ($p>0,05$), проведення первинних реанімаційних заходів одразу після народження потребували 9,5% доношених дітей в основній групі та 1,9% в контрольній ($p>0,05$). Діагноз помірної асфіксії при народженні було виставлено 3,6% доношених новонароджених в основній групі та 1,9% в контрольній ($p>0,05$).

Індукція пологів у пацієток ПРВ після ДРТ підвищувала вірогідність потреби доношених новонароджених у первинній реанімації у 5 разів (ВШ=4,97; 95%ДІ 1,40 до 16,36; $p=0,0092$)

Травми в пологах (кефалогематома, перелом ключиці) отримали 3,3% новонароджених основної групи та 2,7% контрольної ($p>0,05$).

У 40,5% доношених немовлят основної групи неонатальний період ускладнювався проявами неонатальної жовтяниці, в той час, як у контрольній групі це ускладнення спостерігали у 24,3% дітей ($p=0,028$). Діагноз внутрішньоутробне інфікування з позаутробною маніфестацією мали 8,3 % доношених новонароджених в основній групі та 3,7 % в контрольній, проте достовірної різниці цих показників в групах дослідження не спостерігали. Респіраторний дистрес синдром було виявлено у двох недоношених новонароджених основної групи та одного контрольної ($p>0,05$).

Середня тривалість сумісного перебування в стаціонарі породіль з доношеними новонародженими була достовірно більшою в основній групі та

становила 5,0 (4,0; 7,0) ліжкоднів, натомість в контрольній групі цей показник становив 4,0 (3,0; 5,0) ліжкоднів ($p < 0,0001$).

Резюме до розділу 3

Отже, за результати ретроспективного аналізу було встановлено, що за віком, соціально-економічним статусом, частотою і характером екстрагенітальної патології групи дослідження були репрезентативними та не мали статистично значущих відмінностей. Для основної групи пацієнок характерна була достовірно більш висока частота запальних захворювань органів малого тазу, синдрому полікістозних яєчників, ендометріозу і гіперпроліферативних станів ендометрія (поліп ендометрія), пацієнтки пізнього репродуктивного віку після ДРТ також достовірно частіше мали в анамнезі позаматкову вагітність з подальшою тубектомією. Вищевказана гінекологічна патологія, на нашу думку, лежала в основі і в більшості випадків була причиною формування безпліддя у пацієнок основної групи.

З огляду на особливості підготовки і запліднення в ДРТ циклах, безумовно, пацієнтки основної групи мали достовірно більшу кількість оперативних абдомінальних та внутрішньоматкових втручань (діагностична лапароскопія, тубектомія, діагностична гістероскопія, гістерорезектоскопія і безпосередньо сам ембріотрансфер), що в свою чергу підвищувало ризики формування патології плаценталії спектру *placenta accreta*.

Виходячи з результатів ретроспективного аналізу, специфічним ускладненням перебігу вагітності у пацієнок пізнього репродуктивного віку після ДРТ був внутрішньопечінковий холестаза. Фактором ризику розвитку даного ускладнення, на думку авторів, є гормональна стимуляція і тривала високодозована підтримка на етапах забору яйцеклітин, підготовки до ембріотрансферу і протягом мінімум першого триместру вагітності.

Синдром затримки росту плода достовірно частіше діагностували у пацієнок пізнього репродуктивного віку після ДРТ. Частота розвитку прееклампсії і дистресу плода під час вагітності у пацієнок основної групи

була більш ніж в 2 рази вище, ніж у контрольній, проте достовірної різниці даних показників не простежувалося.

Для обох груп дослідження в однаковій мірі характерною є вища, ніж в популяції частота загрози переривання вагітності і передчасних пологів. Підвищені ризики передчасних пологів в обох групах ймовірно пов'язані з віковими змінами синтезу прогестерону і особливостями функціонування рецепторного апарату. У той же час пацієнтки пізнього репродуктивного віку після ДРТ мали більш ніж в два рази вищі шанси на преіндукцію / індукцію пологів в терміні 41-42 тижні гестації з метою профілактики переносування вагітності.

Частота вагінальних пологів була достовірно нижчою в основній групі, жінки пізнього репродуктивного віку після ДРТ мали в 3 рази нижчі шанси на фізіологічні пологи і в два рази вище шанси на кесарів розтин, ніж пацієнтки контрольної групи. Вкрай висока частота патологічних індукованих пологів (76%) в основній групі свідчить про неефективність та недоцільність планової індукції пологів з приводу профілактики переносування вагітності у пацієток ПРВ після ДРТ.

Середня крововтрата під час пологів була достовірно вищою в основній групі; ймовірність розвитку післяпологової кровотечі в основній групі була в шість разів вищою, ніж у контрольній. Також звертає на себе висока частота анемії в післяпологовому періоді у пацієток обох груп.

Скарги на високу тривожність, виражені порушення сну достовірно частіше спостерігали у пацієток основної групи. Необхідно зазначити, що тривожність у таких жінок зазвичай обумовлена обтяженим репродуктивним анамнезом (тривалою історією непліддя, невдалими спробами завагітніти, репродуктивними втратами, тощо), а не тільки притаманними всім вагітним жінкам чинникам. Враховуючи додаткові об'єктивні фактори вагітних жінок ПРВ після ДРТ, на нашу думку, необхідно відносити до групи високої тривожності та запровадити для таких пацієток обов'язкове профілактичне психологічне консультування, скринінги рівнів тривожності, якості сну,

проявів депресії та, за потреби, психотерапевтичну та психофармакотерапевтичну допомогу.

Новонароджені основної групи були в більшій мірі схильні до розвитку ускладнень ранньої постнатальної адаптації, проявом чого стала висока частота неонатальної жовтяниці. Це призводило до збільшення тривалості стаціонарного лікування, оскільки для стабілізації стану діти потребували фото- та фармакотерапії.

Таким чином, жінки пізнього репродуктивного віку, які народжують вперше з вагітністю отриманою внаслідок застосування ДРТ відносяться до групи високого акушерського та перинатального ризику і потребують ретельного індивідуального персоніфікованого діагностично-профілактичного підходу і динамічного моніторингу стану матері та плода протягом вагітності, пологів та післяпологового періоду.

Розділ висвітлено в матеріалах публікацій:

1. [284] Rubinshtein AM, Golyanovskiy OV. Obstetric outcomes in women of advanced maternal age after assisted reproduction. Clin. Exp. Obstet. Gynecol. 2021; 48(4): 893–900; <https://doi.org/10.31083/j.ceog4804141>

2. [19] 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. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.9-10.2021.252598>

РОЗДІЛ 4.

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КЛІНІЧНОЇ КОМПОНЕНТИ КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ ЛІКУВАЛЬНО- ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ, СПРЯМОВАНИХ НА ЗНИЖЕННЯ ЧАСТОТИ АКУШЕРСЬКИХ ТА ПЕРИНАТАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ЖІНОК ПІЗЬНОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ПІСЛЯ ДРТ

4.1. Анамнестична характеристика груп дослідження

Групи дослідження були відносно репрезентативними за соціальним, економічним та професійним статусом пацієнток. Вищу освіту здобули 100,0% пацієнток трьох груп дослідження. За фаховим розподілом близько 50,0% жінок груп дослідження працювали на посадах, щодо яких висунуті високі кваліфікаційні вимоги (менеджер, керівник відділу, економіст, юрист, тощо), близько 30,0% пацієнток мали власний бізнес (в тому числі зареєстровані як ФОП), решта були домогосподарками. Соціально-побутові умови місця проживання жінок трьох груп дослідження характеризували як задовільні. Близько 70,0% усіх пацієнток перебували у офіційно зареєстрованому шлюбі, близько 25,0% мали цивільні відносини (співмешкання, «цивільний шлюб»), частка матерів одначок склала близько 3,0% в трьох групах дослідження. Наявність шкідливих звичок заперечували всі респондентки.

Медіани показників віку пацієнток становили 38,0 (36,0; 40,0) років в основній групі, 37,0 (35,0; 39,0) років в групі порівняння та 36,0 (35,0; 37,0) років в контрольній групі ($p_{1,3} = 0,048$; $p_{1,2}; p_{2,3} > 0,05$). Частка пацієнток у віці 40-45 років становила 36,0% в основній групі, 22,0% в групі порівняння та 12,0% в контрольній групі ($p_{1,2} = 0,046$; $p_{1,3}; p_{2,3} > 0,05$).

Медіани показників індексу маси тіла в групах дослідження не мали суттєвих відмінностей та становили 21,4 (19,5; 24,6) кг/м² в основній групі, 21,1 (19,2; 23,6) кг/м² в групі порівняння та 20,8 (19,7; 25,1) кг/м² в

контрольній групі ($p_{1,2}; p_{1,3}; p_{2,3} > 0,05$). Частка пацієток з індексом маси тіла менше $18,5 \text{ кг/м}^2$ становила 10,0% в основній групі, 18,0% в групі порівняння та 8,0% в контрольній групі; відсоток пацієток з надлишковою масою тіла склав 12,0%, 14,0% та 26,0% відповідно; в основній та контрольній групах дослідження знаходилися 10,0% та 6,0% пацієток з ожирінням I ступеня.

Метаболічний синдром діагностували у 14,0% жінок основної групи та групи порівняння, що було у 7 разів частіше, ніж в контрольній групі, де даний діагноз було встановлено лише у 2,0% пацієток. Достовірної різниці решти показників соматичного анамнезу респонденток трьох груп дослідження під час проведення статистичного аналізу виявлено не було (Табл.4.1).

Таблиця 4.1

Соматичний анамнез пацієток груп дослідження

Показник	Основна група ($n_1=50$)		Група порівняння ($n_2=50$)		Група контролю ($n_3=50$)		p
	абс. кіл-ть	%	абс. кіл-ть	%	абс. кіл-ть	%	
1	2	3	4	5	6	7	8
Патологія органів зору	8	16,0%	12	24,0%	12	24,0%	$p_{1,2}>0,05$ $p_{2,3}>0,05$ $p_{3,1}>0,05$
Патологія щитоподібної залози	13	26,0%	12	24,0%	11	22,0%	$p_{1,2}>0,05$ $p_{2,3}>0,05$ $p_{3,1}>0,05$
Патологія органів дихання	6	12,0%	7	14,0%	4	8,0%	$p_{1,2}>0,05$ $p_{2,3}>0,05$ $p_{3,1}>0,05$
Патологія серцево-судинної системи	2	4,0%	3	6,0%	3	6,0%	$p_{1,2}>0,05$ $p_{2,3}>0,05$ $p_{3,1}>0,05$
Метаболічний синдром	7	14,0%	7	14,0%	1	2,0%	$p_{1,2}>0,05$ $p_{1,3}; p_{2,3} = 0,027$
Патологія органів травлення	12	24,0%	9	18,0%	6	12,0%	$p_{1,2}>0,05$ $p_{2,3}>0,05$ $p_{3,1}>0,05$

продовження таблиці 4.1

1	2	3	4	5	6	7	8
Патологія нирок та сечовивідної системи	5	10,0%	6	12,0%	4	8,0%	$p_{1,2}>0,05$ $p_{2,3}>0,05$ $p_{3,1}>0,05$
Патологія молочних залоз	4	8,0%	5	10,0%	4	8,0%	$p_{1,2}>0,05$ $p_{2,3}>0,05$ $p_{3,1}>0,05$
Варикозна хвороба нижніх кінцівок	4	8,0%	6	12,0%	3	6,0%	$p_{1,2}>0,05$ $p_{2,3}>0,05$ $p_{3,1}>0,05$

У структурі соматичної захворюваності у всіх групах дослідження превалювала патологія щитоподібної залози, яка була представлена переважно аутоімунним тиреоїдитом та вузловим зобом. Патологію органів зору (міопію, астигматизм, дистрофію сітківки) діагностували у 16,0% пацієток основної групи та 24,0% жінок групи порівняння та контрольної групи. Різноманітні хронічні захворювання органів травлення (гастроезофагальнорефлюксна хвороба, гастрит, панкреатит, холецистит, синдром Жильбера, синдром подразненого кишківника) спостерігали у 24,0% пацієток основної групи, 18,0% жінок групи порівняння та 12,0% пацієток контрольної групи. Близько 10,0% респонденток усіх груп дослідження мали хронічні захворювання органів дихання (вазомоторний риніт, синусит, тонзиліт), нирок та сечовидільних шляхів (сечокам'яна хвороба, цистит), патологію молочних залоз (фіброзно-кістозна мастопатія, фіброаденоми молочних залоз) та прояви варикозної хвороби нижніх кінцівок. У майже 5,0% жінок виявили не тяжку патологію серцево-судинної системи (артеріальна гіпертензія, синусова тахікардія, пароксизмальна тахікардія, пролапс та недостатність мітрального та аортального клапанів).

Середній вік менархе достовірно не відрізнявся у групах дослідження та становив 13,0 (12,0; 14,0) років в основній групі, 13,0 (12,0;13,3) років в групі порівняння та 13,0 (12,0; 14,0) років в контрольній групі.

За даними гінекологічного анамнезу (Табл.4.2) серед пацієток основної групи та групи порівняння на противагу жінкам контрольної групи

у 4,5 та 4 рази частіше виявляли запальні захворювання органів малого тазу ($p_{1,2}>0,05$; $p_{1,3}=0,026$; $p_{2,3} = 0,046$); у 2,3 та 2 рази частіше – прояви гіперплазії ендометрію ($p_{1,2}; p_{1,3}>0,05$; $p_{2,3}=0,046$); у 4 та 5 разів частіше – дисгормональні патологічні стани репродуктивної системи ($p_{1,2}>0,05$; $p_{1,3} = 0,015$; $p_{2,3}=0,005$), а також у 4 та 3 рази частіше – позаматкові вагітності ($p_{1,2}; p_{2,3}>0,05$; $p_{1,3}=0,046$).

Показники частоти самовільних викиднів були дещо вищими в основній групі (32,0%) та групі порівняння (30,0%), проте не мали достовірної різниці з відповідними показниками контрольної групи (20,0%) ($p_{1,2}; p_{1,3}; p_{2,3} > 0,05$). Частота медичних абортів за бажанням пацієнток знаходилась на рівні 10,0% у всіх групах дослідження.

Таблиця 4.2

Гінекологічний анамнез пацієнток груп дослідження

Показник	Основна група ($n_1=50$)		Група порівняння ($n_2=50$)		Група контролю ($n_3=50$)		p
	абс. кіл-ть	%	абс. кіл-ть	%	абс. кіл-ть	%	
1	2	3	4	5	6	7	8
Позаматкові вагітності	8	16,0%	6	12,0%	2	4,0%	$p_{1,2}>0,05$; $p_{2,3}>0,05$ $p_{1,3}=0,046$
Викидні	16	32,0%	15	30,0%	10	20,0%	$p_{1,2}>0,05$ $p_{2,3}>0,05$ $p_{3,1}>0,05$
Медичні аборти за бажанням пацієнтки	7	14,0%	6	12,0%	5	10,0%	$p_{1,2}>0,05$ $p_{2,3}>0,05$ $p_{3,1}>0,05$
Запальні захворювання органів малого тазу	9	18,0%	8	16,0%	2	4,0%	$p_{1,2}>0,05$ $p_{1,3}=0,026$ $p_{2,3}=0,046$
Функціональні кісти яєчників	3	6,0%	3	6,0%	2	4,0%	$p_{1,2}>0,05$ $p_{2,3}>0,05$ $p_{3,1}>0,05$

продовження таблиці 4.2

1	2	3	4	5	6	7	8
Кістоподібні утворення яєчників	1	2,0%	2	4,0%	1	2,0%	$p_{1,2}>0,05$ $p_{2,3}>0,05$ $p_{3,1}>0,05$
Міома матки	8	16,0%	9	18,0%	9	18,0%	$p_{1,2}>0,05$ $p_{2,3}>0,05$ $p_{3,1}>0,05$
Ендометріоз	4	8,0%	6	12,0%	1	2,0%	$p_{1,2}>0,05$ $p_{2,3}>0,05$ $p_{3,1}>0,05$
Синдром полікістозних яєчників	8	16,0%	10	20,0%	1	2,0%	$p_{1,2}>0,05$ $p_{1,3}=0,015$ $p_{2,3}=0,005$
Вогнищева та дифузна гіперплазія ендометрія	12	24,0%	14	28,0%	6	12,0%	$p_{1,2}, p_{1,3} > 0,05$ $p_{2,3}=0,046$

Серед запальних захворювань органів малого тазу переважали сальпінгіти, аднексити та хронічні ендометрити з в'ялим перебігом. Їх частота становила 18,0% в основній групі, 16,0% в групі порівняння та 4,0% в контрольній групі.

Міому матки діагностували приблизно у 20,0% пацієток усіх груп дослідження, суттєвих відмінностей частоти даної патології між групами виявлено не було.

Внутрішній ендометріоз (аденоміоз, ендометріодні кісти яєчників) в 4 та 6 разів частіше спостерігали у пацієток основної групи та групи порівняння на відміну від групи контролю, де цей показник залишався на рівні 2,0% ($p_{1,2}; p_{1,3}; p_{2,3} > 0,05$).

Синдром полікістозних яєчників спостерігали майже у 20,0% пацієток основної групи та групи порівняння, тоді як у групі контролю цю патологію діагностували у 2,0% пацієток ($p_{1,2}>0,05$; $p_{1,3} = 0,015$; $p_{2,3}=0,005$).

Під час подальшого аналізу встановлено, що вище розглянуті патології, зокрема запальні захворювання органів малого тазу, гіперпластичні процеси

ендометрію, ендометріоз, СПКЯ виступили етіопатогенетичними чинниками безпліддя у пацієнок основної групи та групи порівняння.

Даний механізм формування безпліддя підтверджується достовірно вищою частотою гінекологічних операцій (Табл.4.3). Порівняно з контрольною групою, діагностичні лапароскопії проводили у 7 та 8 разів частіше серед пацієнок основної групи та групи порівняння, відповідно ($p_{1,2}>0,05$; $p_{1,3} = 0,027$; $p_{2,3}=0,015$); діагностичні гістероскопії – у 7 та 4 рази ($p_{1,2}; p_{2,3}>0,05$; $p_{1,3} = 0,027$); гістерорезектоскопії – у 3 та 3,5 рази ($p_{1,2}>0,05$; $p_{1,3} = 0,03$; $p_{2,3}=0,01$); тубектомії, в тому числі з приводу позаматкової вагітності – у 4,5 та 4 рази частіше ($p_{1,2}>0,05$; $p_{1,3} = 0,046$; $p_{2,3}=0,026$).

Таблиця 4.3

Структура оперативних гінекологічних втручань в групах дослідження

Показник	Основна група ($n_1=50$)		Група порівняння ($n_2=50$)		Група контролю ($n_3=50$)		p
	абс. кіл-ть	%	абс. кіл-ть	%	абс. кіл-ть	%	
Діагностичні лапароскопії	7	14,0%	8	16,0%	1	2,0%	$p_{1,2}>0,05$ $p_{1,3}=0,027$ $p_{2,3}=0,015$
Діагностичні гістероскопії	7	14,0%	4	8,0%	1	2,0%	$p_{1,3}=0,027$ $p_{1,2}; p_{2,3} > 0,05$
Гістерорезектоскопії	12	24,0%	14	28,0%	4	8,0%	$p_{1,2}>0,05$ $p_{1,3} = 0,03$ $p_{2,3}=0,01$
Тубектомії	9	18,0%	8	16,0%	2	4,0%	$p_{1,2}>0,05$ $p_{1,3}=0,046$ $p_{2,3}=0,026$
Консервативні міомектомії	4	8,0%	6	10,0%	4	8,0%	$p_{1,2}>0,05$ $p_{2,3}>0,05$ $p_{3,1}>0,05$
Операції на яєчника	4	8,0%	4	8,0%	1	2,0%	$p_{1,2}>0,05$ $p_{2,3}>0,05$ $p_{3,1}>0,05$
Операції на шийці матки	7	14,0%	6	12,0%	4	8,0%	$p_{1,2}>0,05$ $p_{2,3}>0,05$ $p_{3,1}>0,05$

Частота консервативної міомектомії не мала суттєвих відмінностей в групах дослідження. Проте необхідно додати, що до груп дослідження не включали жінок після видалення міоматозних вузлів 2-5 типів за класифікацією FIGO (2011), оскільки їх видалення супроводжується порушенням цілісності міометрію з проникненням в порожнину матки та є фактором ризику розриву матки під час вагітності та пологів.

Серед операцій на шийці матки переважали радіохвильова деструкція та лазерна коагуляція тканин шийки матки з приводу помірної дисплазії, масивної ектопії з частими рецидивами хронічних цервіцитів, зокрема ВПЛ – позитивних. Частота патології шийки матки та оперативних втручань на шийці матки не мали суттєвих відмінностей між групами дослідження.

Етіопатогенетична структура безпліддя в основній групі та групі порівняння не мала суттєвих відмінностей (Рис.4.1).

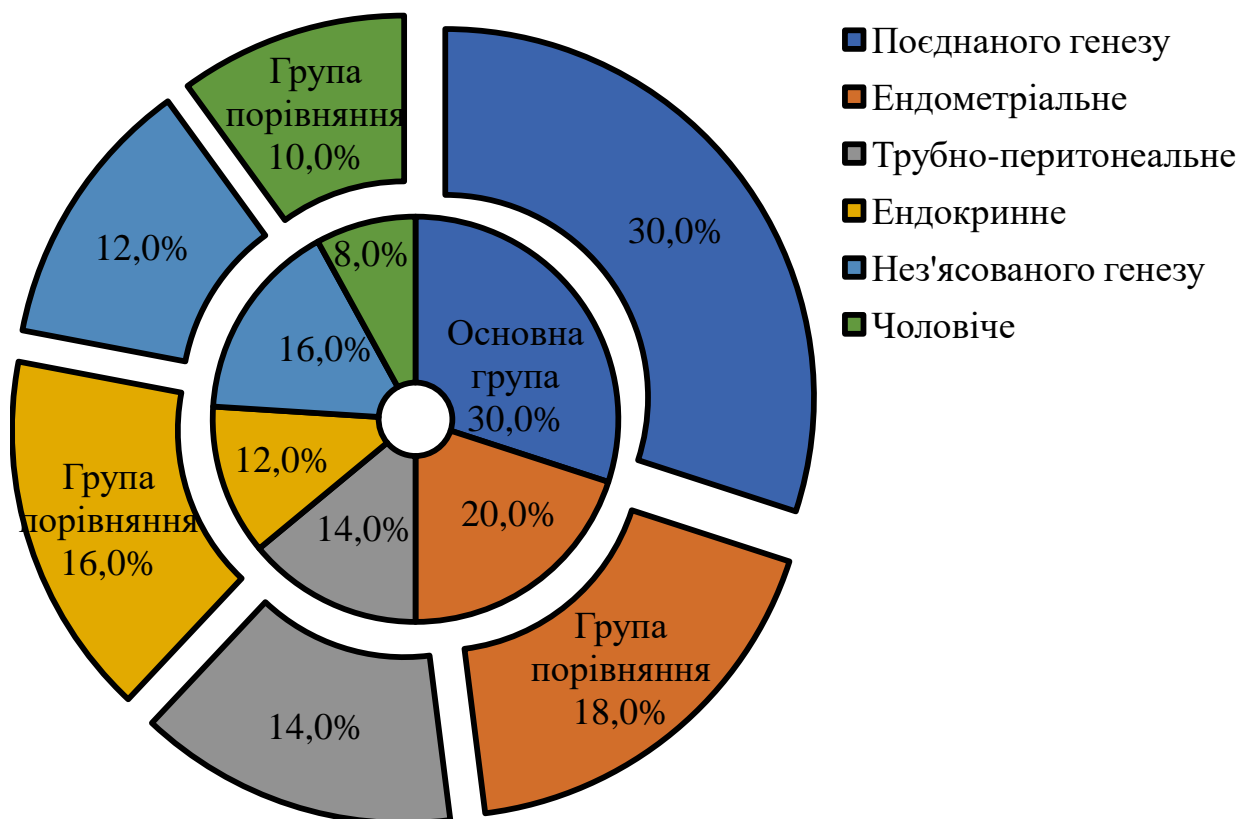


Рис. 4.1. Етіопатогенетична структура безпліддя в основній групі та групі порівняння

За даними гінекологічного анамнезу у 30,0% пацієток основної групи та групи порівняння безпліддя було спровоковане поєднанням декількох факторів, у близько 20,0% пацієток обох груп дослідження виявили порушення функції ендометрію, зокрема хронічний ендометрит, порушення рецепторного апарату ендометрію; у близько 15,0% пацієток були діагностовані ендокринне та трубно-перитонеальне безпліддя. У близько 10,0% пар чинником безпліддя був чоловічий фактор.

4.2. Особливості перебігу вагітності в групах дослідження

Під час аналізу перебігу вагітності звертає на себе увагу відсутність достовірної різниці частоти проявів гестаційної гіпертензії, преєклампсії та гестаційного діабету в групах дослідження (Табл.4.4).

Таблиця 4.4

Ускладнення вагітності в групах дослідження

Ускладнення гестації	Основна група (n ₁ =50)		Група порівняння (n ₂ =50)		Група контролю (n ₃ =50)		p
	абс. кіл-ть	%	абс. кіл-ть	%	абс. кіл-ть	%	
1	2	3	4	5	6	7	8
Гестаційна гіпертензія	8	16,0%	9	18,0%	2	4,0%	p _{1,2} >0,05 p _{2,3} >0,05 p _{3,1} >0,05
Преєклампсія	4	8,0%	4	8,0%	3	6,0%	p _{1,2} >0,05 p _{2,3} >0,05 p _{3,1} >0,05
Синдром затримки росту плода	3	6,0%	6	12,0%	2	4,0%	p _{1,2} >0,05 p _{2,3} >0,05 p _{3,1} >0,05
Гестаційний діабет	5	10,0%	6	12,0%	4	8,0%	p _{1,2} >0,05 p _{2,3} >0,05 p _{3,1} >0,05
Патологія нирок та сечовидільної системи	3	6,0%	4	8,0%	3	6,0%	p _{1,2} >0,05 p _{2,3} >0,05 p _{3,1} >0,05

1	2	3	4	5	6	7	8
Загроза передчасних пологів	6	12,0%	11	22,0%	9	18,0%	$p_{1,2}>0,05$ $p_{2,3}>0,05$ $p_{3,1}>0,05$
ПРПО	16	32,0%	15	30,0%	18	36,0%	$p_{1,2}>0,05$ $p_{2,3}>0,05$ $p_{3,1}>0,05$
ГРЗ	8	16,0%	14	28,0%	13	26,0%	$p_{1,2}>0,05$ $p_{2,3}>0,05$ $p_{3,1}>0,05$
Кольпіт/бак. вагіноз	15	30,0%	16	32,0%	14	28,0%	$p_{1,2}>0,05$ $p_{2,3}>0,05$ $p_{3,1}>0,05$

Частота проявів синдрому затримки росту плода в групі порівняння була в 2 рази вищою порівняно з основною групою та в 3 рази вище, ніж в контрольній групі, проте суттєвої різниці частоти проявів цього ускладнення в групах дослідження не спостерігали. Частота проявів загрози передчасних пологів в основній групі становила 12,0%, в контрольній - 18,0%, у групі порівняння цей показник був дещо вищим та склав 22,0% ($p_{1,2}; p_{1,3}; p_{2,3} > 0,05$). Також ми не спостерігали достовірної різниці показників запальних ускладнень з боку сечовидільної системи (безсимптомна бактеріурія, цистит, гестаційний пієлонефрит) та респіраторного тракту (ГРВІ, ГРЗ) в групах дослідження. Передчасний розрив плодових оболонок діагностували у 32,0% пацієток основної групи, 36,0% жінок групи порівняння та 30,0% пацієток контрольної групи ($p_{1,2}; p_{1,3}; p_{2,3} > 0,05$).

Прояви кольпіту ускладнювали перебіг вагітності у 30,0% пацієток основної групи, 32,0% пацієток групи порівняння та 28,0% пацієток контрольної групи, проте достовірної різниці цих показників між групами виявлено не було.

За результатами оцінки рівнів феритину в терміні 28-30 тижнів, субклінічні прояви залізодефіциту (концентрація феритину менше 30 мкг/л) було діагностовано у 34,0% пацієток основної групи, яким була призначена

корегуюча терапія препаратами заліза. Середні показники гемоглобіну (Табл.4.5) та кількість пацієнок з клінічно діагностованою гестаційною анемією (Табл.4.6) в терміні 28-30 тиж. не мали суттєвих різниць в групах дослідження.

Таблиця 4.5

Середні значення концентрації феритину та гемоглобіну в групах дослідження

Показник	Основна група (n ₁ =50)	Група порівняння (n ₂ =50)	Група контролю (n ₃ =50)	p
Середні значення гемоглобіну (г/л) в терміні 28-30 тиж.	119,5 (110,0; 127,0)	118,0 (104,0; 128,3)	125,0 (114,8; 130,0)	p _{1,2} >0,05 p _{2,3} >0,05 p _{3,1} >0,05
Середні значення феритину (мкг/л) в терміні 35-37 тиж	30,75 (26,4; 41,0)	25,15 (16,95; 32,25)	30,7 (17,95; 35,9)	p _{1,2} = 0,002 p _{2,3} > 0,05 p _{1,3} = 0,026
Середні значення гемоглобіну (г/л) в терміні 35-37 тиж.	130,5 (127,0; 134,3)	114,0 (104,0; 123,3)	119,0 (112,5; 128,3)	p _{1,2} <0,01 p _{2,3} >0,05 p _{3,1} <0,01
Середні значення гемоглобіну (г/л) на момент госпіталізації до пологової зали	128,0 (125,8; 132,0)	112,5 (107,8; 118,3)	116,0 (108,8; 121,0)	p _{1,2} <0,01 p _{2,3} >0,05 p _{3,1} <0,01
Середні значення гемоглобіну (г/л) через 48 год. після пологів	111,5 (106,0; 115,0)	98,0 (93,8; 110,3)	101,5 (95,0; 109,0)	p _{1,2} <0,01 p _{2,3} >0,05 p _{3,1} <0,01
Середні значення феритину (мкг/л) в через 8 тиж. після пологів	30,75 (26,4; 41,0)	25,15 (16,95; 32,25)	30,7 (17,95; 35,9)	p _{1,2} = 0,002 p _{2,3} > 0,05 p _{1,3} = 0,026
Середні значення гемоглобіну (г/л) через 8 тиж. після пологів	127,5 (125,0; 131,3)	117,0 (105,8; 125,3)	121,0 (113,8; 126,0)	p _{1,2} <0,01 p _{2,3} >0,05 p _{3,1} <0,01

У терміні 35-37 тижнів, на фоні корекції субклінічних проявів залізодефіциту, середні показники феритину були істотно вищими в основній

групі, ніж в групі порівняння та контрольній групі (30,75 (26,4; 41,0) мкг/л проти 25,15 (16,95; 32,25) мкг/л в та 30,7 (17,95; 35,9) мкг/л, відповідно, $p_{1,2}=0,002$; $p_{2,3}>0,05$; $p_{1,3}=0,026$). Кількість пацієток з лабораторно підтвердженим дефіцитом заліза без проявів анемії не мала суттєвих відмінностей в групах дослідження та становила 30,0% в основній групі, 28,0% в групі порівняння та 32,0% в контрольній групі.

Таблиця 4.6

Частота проявів анемії в групах дослідження

Показники	Основна група ($n_1=50$)		Група порівняння ($n_2=50$)		Група контролю ($n_3=50$)		p
	Абс. Кіл-ть	%	Абс. Кіл-ть	%	Абс. Кіл-ть	%	
Гестаційна анемія в терміні 28-30 тиж. (Hb <105 г/л)	12	24,0%	14	28,0%	10	20,0%	$p_{1,2}>0,05$ $p_{2,3}>0,05$ $p_{1,3}>0,05$
Гестаційна анемія в терміні 35-37 тиж. (Hb <105 г/л)	1	2,0%	15	30,0%	9	18,0%	$p_{1,2}<0,01$ $p_{2,3}>0,05$ $p_{1,3}<0,05$
Гестаційна анемія на момент госпіталізації до пологової зали (Hb <105 г/л)	1	2,0%	11	22,0%	10	20,0%	$p_{1,2}<0,05$ $p_{2,3}>0,05$ $p_{1,3}<0,05$
Анемія через 48 год. після пологів (Hb <100 г/л)	4	8,0%	20	40,0%	16	32,0%	$p_{1,2}<0,05$ $p_{2,3}>0,05$ $p_{1,3}>0,05$
Анемія через 6 тиж. після пологів (Hb <120 г/л)	1	2,0%	16	32,0%	11	22,0%	$p_{1,2}<0,01$ $p_{2,3}>0,05$ $p_{1,3}<0,05$

Проте частота проявів гестаційної анемії в основній групі була на 28,0% нижчою, ніж в групі порівняння та на 16,0% нижчою, ніж в контрольній групі ($p_{1,2}<0,01$; $p_{2,3}>0,05$; $p_{1,3}<0,05$), переважно за рахунок анемії легкого ступеня. Середні значення концентрації гемоглобіну у термінах 35-37 тижнів гестації та на початку пологів також були достовірно вищими в основній групі ($p_{1,2}<0,01$; $p_{2,3}>0,05$; $p_{1,3}<0,01$).

Також необхідно зазначити, що прояви передозування препаратами заліза не були виявлені у жодної з пацієток груп дослідження.

4.3. Особливості перебігу пологів в групах дослідження

Частота передчасних пологів суттєво не відрізнялася в групах дослідження та становила 6,0% в основній групі, 8,0% в групі спостереження та 2,0% в контрольній групі ($p_{1,2}; p_{1,3}; p_{2,3} > 0,05$). Пологи в терміні 37-40 тижнів відбулися у 36,0% пацієток ПРВ після ДРТ та застосування розробленого клініко-діагностичного комплексу лікувально-профілактичних заходів; у 26,0% пацієток групи порівняння та у 40,0% пацієток ПРВ зі спонтанною вагітністю. Пологи у терміні 40-41 тиждень відбулись у 58,0% пацієток основної групи, 66,0% пацієток групи порівняння та 58,0% пацієток контрольної групи (Рис.4.2).

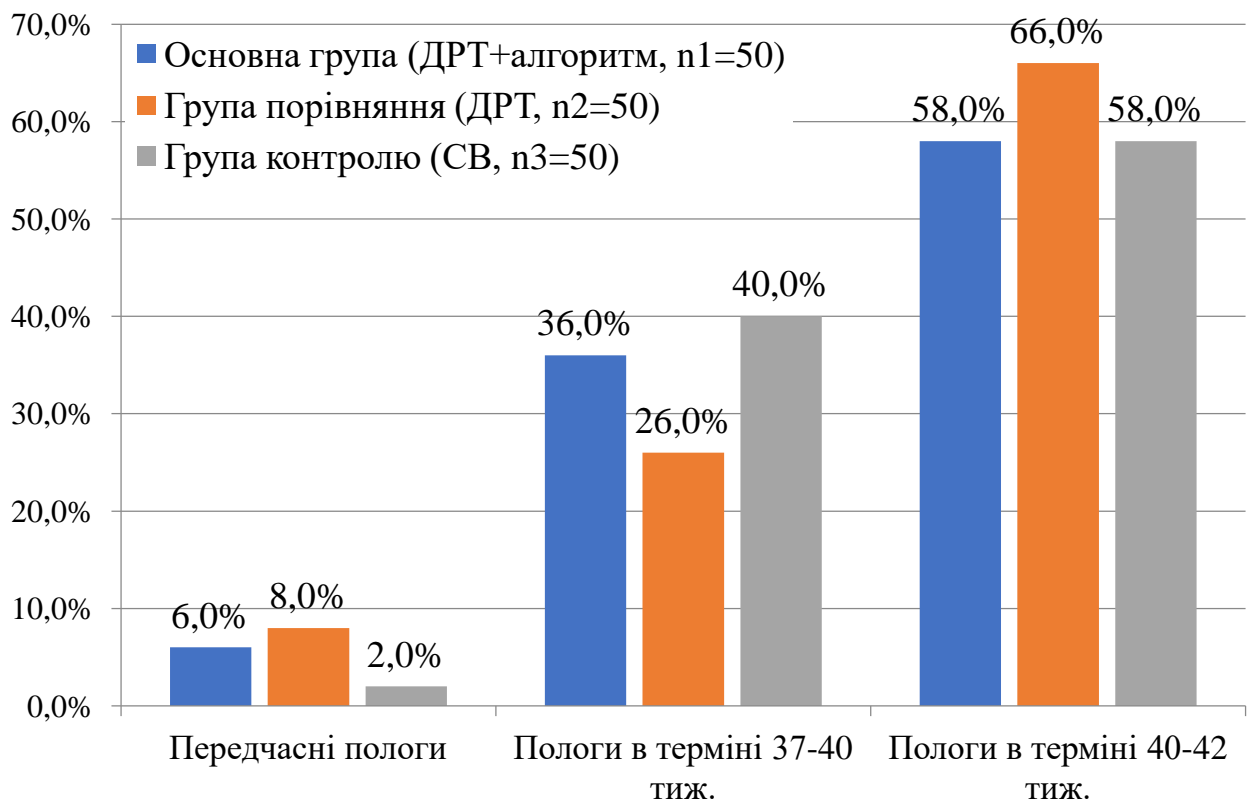


Рис. 4.2. Терміни пологів в групах дослідження

Преіндукцію/індукцію пологів було проведено у 32,0% пацієнток групи порівняння та 16,0% пацієнток контрольної групи; відповідно до розробленого клініко-діагностичного комплексу лікувально-профілактичних заходів 16,0% пацієнток основної групи було проведено плановий кесарів розтин у зв'язку з відсутністю спонтанного початку регулярної пологової діяльності та терміном вагітності 40-41 тиж.

Частка нормальних пологів склала 40,0% в основній групі, 28,0% в групі порівняння та 60,0% в контрольній групі ($p_{1,2}>0,05$; $p_{2,3}<0,05$; $p_{1,3}>0,05$). Асистовані вагінальні пологи (вакуум-екстракція плода) відбулись у 2,0% роділь основної групи, 8,0% пацієнток групи порівняння та 4,0% пацієнток контрольної групи ($p_{1,2}$; $p_{2,3}$; $p_{1,3}>0,05$).

Стимуляцію пологової діяльності шляхом інфузії розчину окситоцину з приводу слабкості пологової діяльності проводили у 38,0% пацієнток основної групи, 52,0% жінок групи порівняння та 62,0% пацієнток контрольної групи, проте достовірної різниці цих показників виявлено не було. Також значущої різниці частоти епізіо/перінеотомії та розривів пологових шляхів виявлено не було. Так епізіо/перінеотомію проводили під час 25,9% вагінальних пологів роділлям основної групи, 31,6% групи порівняння та 28,6% контрольної групи ($p_{1,2}$; $p_{2,3}$; $p_{1,3}>0,05$). Основними показаннями до цієї операції були дистрес плода наприкінці другого періоду пологів, асистовані вагінальні пологи, загроза розриву промежини. Частота розривів промежини I та II ступенів від загальної кількості вагінальних пологів склала 25,9% в основній групі, 26,3% в групі порівняння та 11,4% в контрольній групі ($p_{1,2}$; $p_{2,3}$; $p_{1,3}>0,05$). Частота розривів піхви від загальної кількості вагінальних пологів склала 25,9% в основній групі, 42,1% в групі порівняння та 40,0% в контрольній групі ($p_{1,2}$; $p_{2,3}$; $p_{1,3}>0,05$). Частота розривів шийки матки від загальної кількості вагінальних пологів становила 3,7% в основній групі, 10,5% в групі порівняння та 11,4% в контрольній групі ($p_{1,2}$; $p_{2,3}$; $p_{1,3}>0,05$).

Ручну/інструментальну ревізію стінок порожнини матки у ранньому післяпологовому періоді після вагінальних пологів проводили 7,4% пацієток основної групи, 10,5% жінок групи порівняння та 8,6% пацієток контрольної групи; проте достовірної різниці цих показників між групами дослідження виявлено не було. Основними показаннями до проведення цих маніпуляцій були обрив оболонок по краю, дефекти дольки плаценти, атонія матки, патологія плацентації типу *placenta accreta spectrum*.

Середній об'єм крововтрати в основній групі склав 300,0 (250,0; 642,5)мл, був достовірно меншим, ніж середній об'єм крововтрати в групі порівняння (690,0 (300,0; 800,0) мл, $p_{1,2}<0,001$) та значно не відрізнявся від показників контрольної групи (300,0 (250,0; 600,0) мл, $p_{1,3}<0,05$). Показники крововтрати під час вагінальних пологів становили 250,0 (200,0; 280,0) мл в основній групі, 300,0 (255,0; 350,0) мл в групі порівняння та 300,0 (250,0; 300,0) мл в контрольній групі ($p_{1,2}=0,004$, $p_{1,3}; p_{2,3}>0,05$).

Частота кесарева розтину склала 46,0% в основній групі, 62,0% в групі порівняння та 30,0% в контрольній групі ($p_{1,2}; p_{1,3}; p_{2,3}>0,05$).

За екстенсивною структурою розподіл оперативних втручань на планові та ургентні, відповідно до критеріїв включення до дослідження та після впровадження алгоритму розродження в основній групі виглядав наступним чином (Рис. 4.3): частота ургентного кесарева розтину в основній групі становила 52,0% та була достовірно нижче, ніж 80,6% в групі порівняння та 86,7% в контрольній групі ($p_{1,2}; p_{1,3}<0,05$).

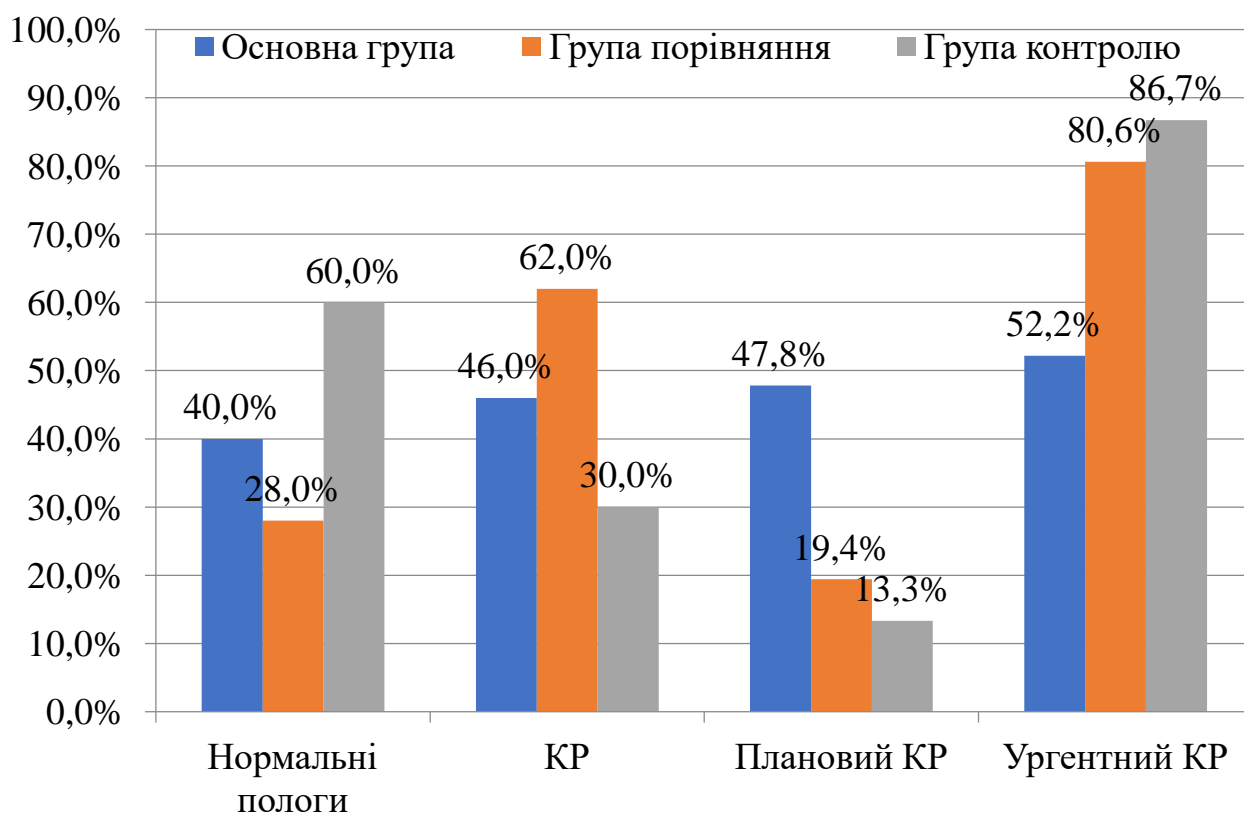


Рис. 4.3. Структура пологів в групах дослідження

Основними показаннями до ургентного кесарева розтину були: слабкість пологової діяльності (21,7 % в основній групі, 32,3% в групі порівняння та 40,0 % в контрольній групі), дистрес плода (13,0 % в основній групі, 19,4% в групі порівняння та 26,7 % в контрольній групі) та клінічно вузький таз (13,0 % в основній групі, 16,1% в групі порівняння та 20,0 % в контрольній групі), проте достовірної різниці частот цих показників між групами виявлено не було ($p_{1,2}; p_{1,3}; p_{2,3} > 0,05$). З приводу невдалої індукції пологів провели 19,4% планових абдомінальних пологів в групі порівняння та 13,3% оперативних втручань в контрольній групі (Рис.4.4).

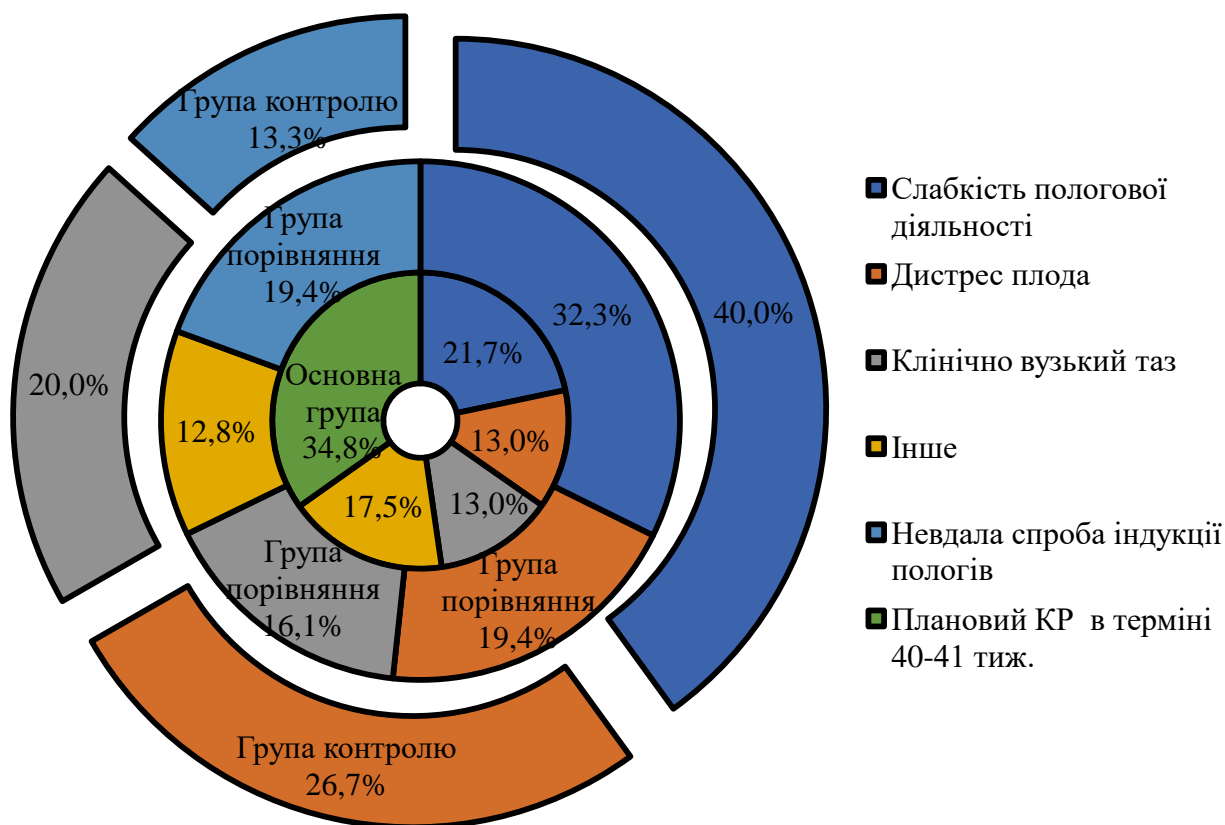


Рис. 4.4. Екстенсивна структура показань до кесарева розтину в групах дослідження

Передчасні пологи шляхом операції кесарів розтин відбулися у 6,0% пацієток групи порівняння з приводу тяжкої прееклампсії та відсутності умов для ургентного розродження через природні пологові шляхи, дистресу плола під час вагітності та передчасного розриву плодових оболонок в терміні 31 тиждень гестації.

Середній об'єм крововтрати після кесарева розтину в основній групі склав 650,0 (610,0; 740,0) мл, був достовірно меншим, ніж середній об'єм крововтрати в групі порівняння (750,0 (700,0; 800,0) мл, $p_{1,2}=0,01$) та суттєво не відрізнявся від аналогічного показника в контрольній групі (600,0 (600,0; 700,0) мл, $p_{1,3}>0,05$).

Частота патології плацентації *placenta accreta spectrum* в групах дослідження суттєво не відрізнялась та становила 4,0% в основній групі,

6,0% в групі порівняння та 2,0% в контрольній групі. Післяпологові кровотечі ускладнювали пологи у 2,0% пацієток основної групи, 8,0% пацієток групи порівняння та 4,0% пацієток контрольної групи ($p_{1,2}; p_{1,3}; p_{2,3} > 0,05$).

Одним із основних ускладнень післяпологового періоду була післяпологова анемія. Анемію через 48 годин після пологів діагностували у 8,0% породіль основної групи, 40,0% жінок групи порівняння та 32,0% породіль контрольної групи ($p_{1,2}; p_{1,3} < 0,05$). Анемію важкого ступеня, що потребувала гемотрансфузії (гемоглобін < 70 г/л) спостерігали у 6,0% пацієток групи порівняння та 2,0% породіль контрольної групи, в той же час в основній групі такі випадки були відсутні.

Через 8 тижнів після пологів середні рівні феритину залишалися суттєво вищими в основній групі ($p_{1,2} = 0,002$), проте латентний залізодефіцит було діагностовано у 22,0% пацієток основної групи та 16,0% пацієток групи порівняння ($p_{1,2} > 0,05$). У той же час, анемію у післяпологовому періоді діагностували у 2,0% пацієток основної групи, 32,0% породіль групи порівняння та 22,0% жінок контрольної групи ($p_{1,2} < 0,01; p_{2,3} > 0,05; p_{1,3} < 0,05$), переважно за рахунок анемії легкого ступеня. Ми не спостерігали випадків анемії важкого ступеня у пацієток груп дослідження в ці терміни. Середні значення концентрації гемоглобіну у післяпологовому періоді також залишалися суттєво вищими в основній групі.

Прояви інших післяпологових та післяопераційних ускладнень (післяопераційна серома, гематома, лохію-/гематометра, лактостаз) не мали достовірної різниці між групами дослідження та залишалися на рівні 2,0-4,0%.

4.4 Перинатальні результати в групах дослідження

Аналіз перинатальних результатів довів відсутність достовірної різниці антропометричних показників в групах дослідження. Середні значення маси

тіла доношених новонароджених становили $3461,8 \pm 70,8$ г в основній групі, $3494,2 \pm 67,3$ г в групі порівняння та $3401,6 \pm 65,5$ г в контрольній групі; середні значення зросту доношених немовлят становили $53,4 \pm 0,42$ см в основній групі, $54,3 \pm 0,61$ см в групі порівняння та $53,2 \pm 0,39$ см в контрольній групі. Кількість немовлят з масою тіла більше 4000,0 г була в 1,9 рази більшою в основній групі та в 1,5 рази більшою в групі порівняння, ніж в контрольній групі (19,1% та 15,2% проти 10,2% в контрольній групі відповідно), проте достовірної різниці цих показників виявлено не було ($p_{1,2}; p_{1,3}; p_{2,3} > 0,05$). Середні значення оцінки доношених новонароджених за шкалою Апгар на першій хвилині становили 8,0 (8,0; 8,0) балів в основній групі, 8,0 (7,0; 8,0) балів в групі порівняння та 8,0 (8,0; 8,0) балів в контрольній групі; на п'ятій хвилині цей показник був 9,0 (8,0; 9,0) балів в основній групі, 9,0 (8,0; 9,0) балів в групі порівняння, 9,0 (8,0; 9,0) балів в контрольній групі. Достовірної різниці середніх показників оцінок за шкалою Апгар в групах дослідження не виявили ($p_{1,2}; p_{1,3}; p_{2,3} > 0,05$).

Для оцінки стану новонароджених визначали рівні лактату та рН в пуповинній крові на першій хвилині після народження. Середні значення концентрації лактату пуповинної крові достовірно не відрізнялися та становили 4,4 (3,0; 6,3) ммоль/л в основній групі, 4,1 (2,3; 6,1) ммоль/л в групі порівняння та 5,2 (3,7; 7,2) ммоль/л в контрольній групі. Частка новонароджених з показниками лактату пуповинної крові вище 6 ммоль/л в основній групі становила 22,0%, 28,0 % в групі порівняння та 26,0% контрольній групі ($p_{1,2}; p_{1,3}; p_{2,3} > 0,05$). Середні значення концентрації рН пуповинної крові становили 7,34 (7,28; 7,38) в основній групі, 7,34 (7,28; 7,38) в групі порівняння та 7,31 (7,24; 7,37) в контрольній групі. Частка новонароджених з показниками рН пуповинної крові менше 7,2 в основній групі становила 8,0%, в групі порівняння – 14,0%, в контрольній групі – 12,0% ($p_{1,2}; p_{1,3}; p_{2,3} > 0,05$).

Кількість доношених новонароджених з оцінкою менше 7 балів за шкалою Апгар наприкінці першої хвилини після народження та показниками

pH менше 7,15 склала 10,6% в групі порівняння та 6,1% в контрольній, в основній групі новонароджені з проявами помірної асфіксії були відсутні ($p_{1,2} < 0,05$; $p_{1,3}; p_{2,3} > 0,05$). 2,1% доношених новонароджених основної групи потребували проведення первинної реанімації, що було у 4 рази рідше порівняно з дітьми групи порівняння (8,5%) та контрольної групи (8,1%) ($p_{1,2}; p_{1,3}; p_{2,3} > 0,05$).

Частота пологового травматизму (кефалогематома, перелом ключиці) сягала 4,0% в усіх групах дослідження, частота проявів внутрішньоутробного інфікування та гемолітичної хвороби новонароджених не перевищувала 4,0% в усіх групах дослідження. Одним з основних ускладнень раннього неонатального періоду була неонатальна жовтяниця. У основній групі цей патологічний стан проявився у 21,3% доношених новонароджених, в групі порівняння у 39,1% та в контрольній групі у 24,5% ($p_{1,2}; p_{1,3}; p_{2,3} > 0,05$).

Діагноз внутрішньоутробне інфікування з позаутробною маніфестацією мали 2,1 % доношених новонароджених в основній групі, 8,7% в групі порівняння та 4,1 % в контрольній ($p_{1,2}; p_{1,3}; p_{2,3} > 0,05$). Респіраторний дистрес синдром було виявлено у двох недоношених новонароджених групи порівняння.

На 100,0% грудному вигодовуванні через 2 місяці після пологів перебували 70,0% малюків з основної групи, 54,0% малюків в групі порівняння, 66,0% малюків в контрольній групі. На змішаному вигодовуванні знаходилися 26,0% немовлят із основної та контрольної груп і 32,0% малюків з групи порівняння ($p_{1,2}; p_{1,3}; p_{2,3} > 0,05$). Повністю штучне вигодовування отримували 4,0% малюків основної групи, 14,0% малюків групи порівняння та 8,0% дітей контрольної групи.

Середній термін перебування в стаціонарі після термінових пологів становив 4,0 (3,0; 5,0) днів в основній групі, був достовірно меншим, ніж 5,0 (4,0; 6,0) днів в групі порівняння ($p_{1,2} = 0,0008$) та не відрізнявся від показника контрольної групи ($p_{1,3} > 0,05$; $p_{2,3} = 0,002$).

Резюме до розділу 4

У ході дослідження доведено ефективність та безпечність клінічної частини запропонованого комплексу. Визначення концентрації феритину наприкінці другого і третього триместрів та через 6-8 тижнів після пологів з подальшою корекцією лабораторно підтвердженого залізодефіциту дозволяє, відповідно до основних настанов менеджменту крові пацієнта, профілакувати розвиток гестаційної анемії та з іншого боку не призводить до передозування препаратами заліза.

Відмова від планової індукції пологів з метою профілактики перенесеної вагітності, у разі відсутності самостійного початку регулярної пологової діяльності у терміні 40-41 тиждень, на користь елективного кесарева розтину дозволяє достовірно знизити частоту ургентних оперативних розроджень за рахунок збільшення частки планових та не призводить до зростання загальної частоти кесаревих розтинів.

Профілактичне введення карбетоцину та транексамової кислоти після перетину пуповини приводить до суттєвого зменшення об'ємів крововтрати та зниження частоти ППК.

Виокремлення жінок пізнього репродуктивного віку, які народжують вперше з вагітністю отриманою в результаті ДРТ до групи високого акушерського і перинатального ризиків та використання щодо даного контингенту клініко-діагностичного комплексу лікувально-профілактичних заходів дозволяє суттєво знизити частоту ускладнень, покращити результати та задоволеність пацієнток, а також знизити економічні витрати.

Розділ висвітлено в матеріалах публікацій:

1. [18] Голяновський ОВ, Рубінштейн АМ. Профілактика акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних пізнього репродуктивного віку після застосування допоміжних репродуктивних технологій. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2022; 1(2): 83-95. <https://doi.org/10.52705/2788-6190-2022-01-8>.

2. [78] Рубінштейн АМ. Тактика ведення вагітності, пологів та післяпологового періоду у пацієнок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, яка настала за допомогою допоміжних репродуктивних технологій. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022; 4(59): 16-22. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2022.262761>

РОЗДІЛ 5.

**ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ПСИХОЛОГІЧНОЇ КОМПОНЕНТИ
КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ ЛІКУВАЛЬНО-
ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ, СПРЯМОВАНИХ НА ЗНИЖЕННЯ
ЧАСТОТИ АКУШЕРСЬКИХ ТА ПЕРИНАТАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ У
ЖІНОК ПІЗЬНОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ПІСЛЯ ДРТ**

5.1. Порівняльний аналіз рівнів тривожності в групах дослідження

На момент включення до дослідження (в терміні 22-24 тижні) середні показники реактивної тривожності були достовірно нижчі ($p_{1,3}; p_{2,3} < 0,05$; $p_{1,2} > 0,05$) в контрольній групі, порівняно з основною групою та групою порівняння (Рис.5.1).

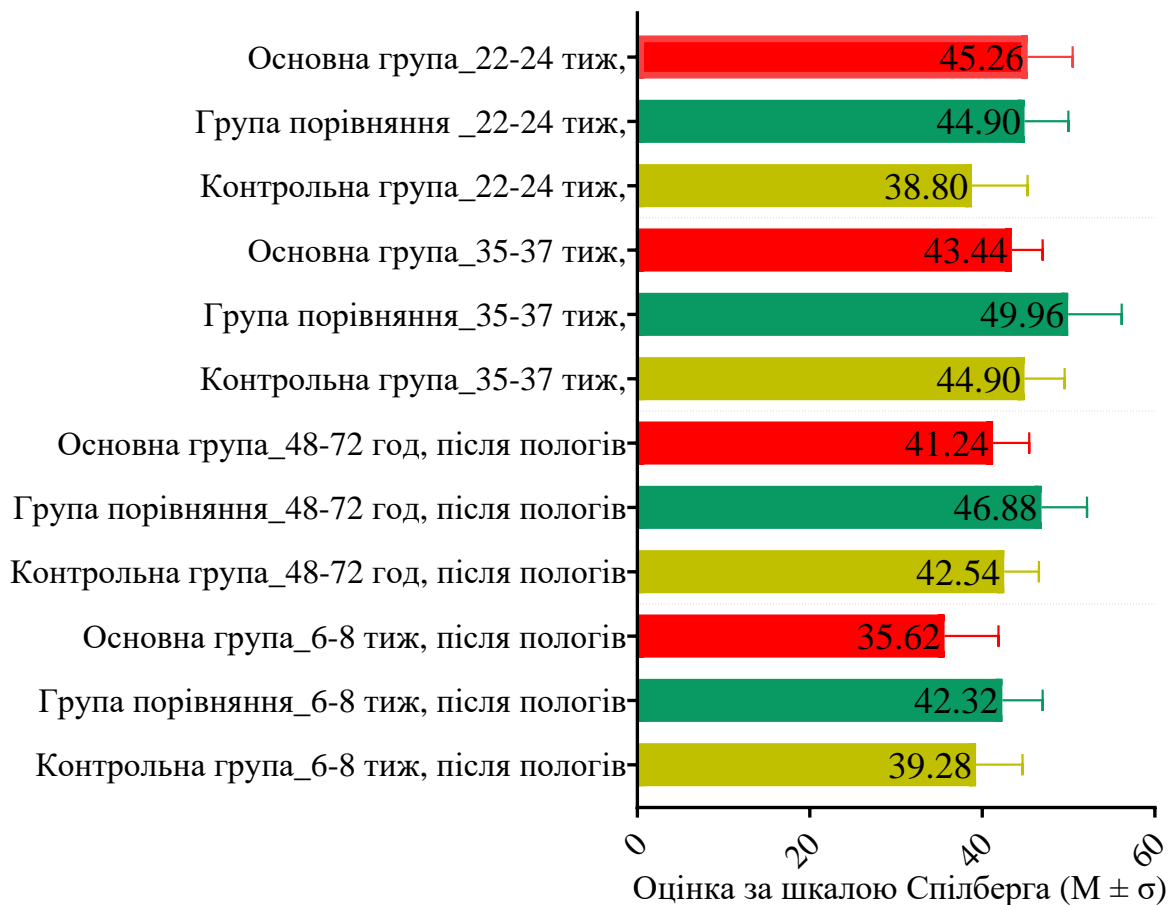


Рис. 5.1. Середні показники реактивної тривожності в групах дослідження

У той же час ми не спостерігали суттєвої різниці показників реактивної тривожності в основній групі та групі порівняння перед початком психологічної підтримки (консультування з використанням медитаційних технік концентрації та релаксації для самокорекції психологічного дискомфорту, формування та корекція режиму сну та відпочинку та інш.). Особливу увагу ми звертали на підгрупи пацієнок з високими рівнями тривожності (вище 45 балів), оскільки висока антенатальна тривожність є сильним предиктором післяпологової депресії та асоціюється з вищою частотою несприятливих перинатальних наслідків [331]. Частота проявів високої тривожності серед пацієнок груп дослідження відображена на Рис.5.2. Частка пацієнок з високими рівнями РТ в основній групі та групі порівняння становила близько 40,0% та була істотно вищою, ніж в контрольній групі (10,0%, $p_{1,3}$; $p_{2,3} < 0,05$).

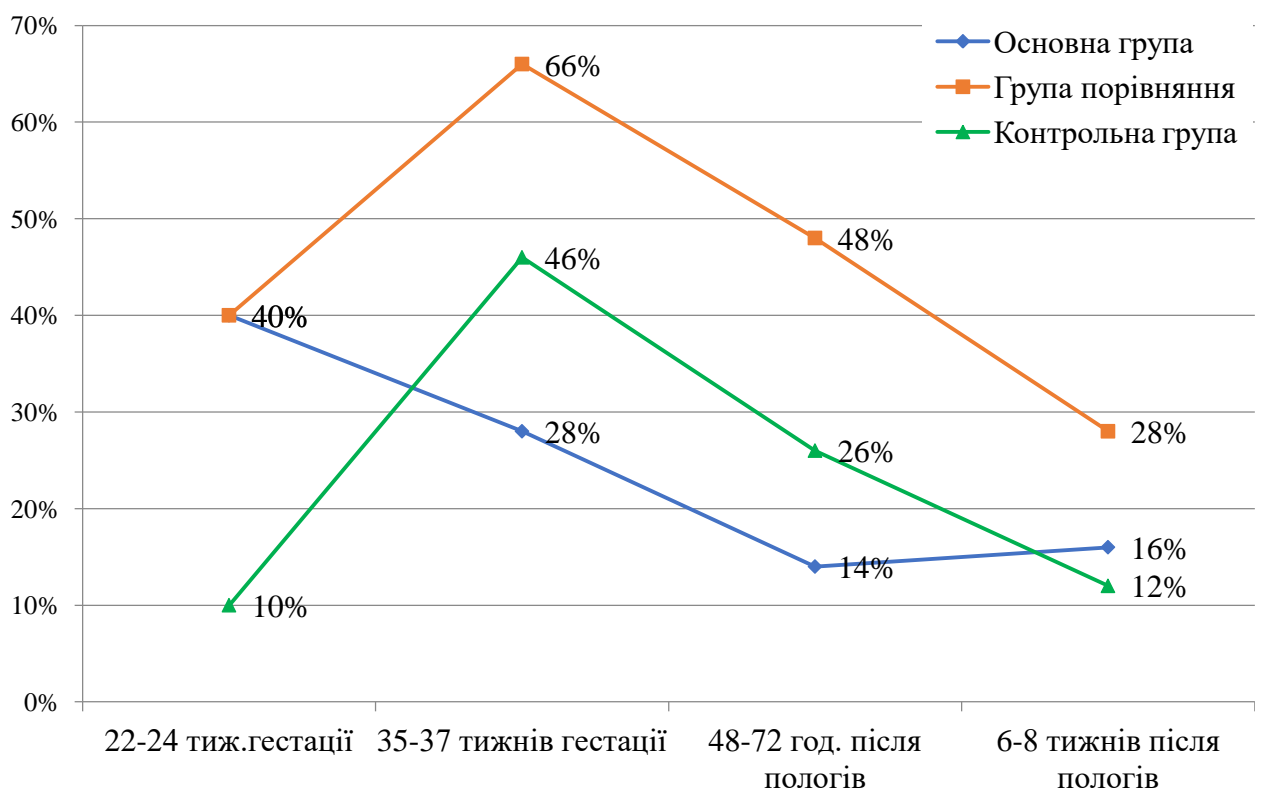


Рис. 5.2. Частота проявів високих рівнів реактивної тривожності в групах дослідження

У терміні 35-37 тижнів простежується зниження рівнів реактивної тривожності в основній групі (з $45,26 \pm 5,23$ до $43,44 \pm 3,57$, $p < 0,05$) на тлі суттєвого підвищення рівнів РТ в групі порівняння та контрольній групі. Середні показники РТ залишалися достовірно вищими в групі порівняння, ніж у контрольній групі. Частка пацієток з високими рівнями РТ в основній групі була достовірно нижче, ніж у групі порівняння (28,0% проти 66,0% відповідно, $p_{1,2} < 0,05$), в контрольній групі цей показник склав 46,0% та не відрізнявся від решти груп дослідження ($p_{1,3}; p_{2,3} > 0,05$).

У післяпологовому періоді спостерігається поступове зниження рівнів РТ в усіх групах, проте достовірність різниць між групами зберігається. Через 48-72 години після пологів частка пацієток з високими рівнями РТ в основній групі була достовірно нижче, ніж в групі порівняння (14,0% проти 48,0% відповідно, $p_{1,2} < 0,05$), в контрольній групі цей показник становив 26,0%. Через 6-8 тижнів після пологів розподіл пацієток з високими рівнями РТ в групах дослідження не мав достовірних відмінностей та складав 16,0%, 28,0% та 12,0% в основній, групі порівняння та контрольній групах відповідно ($p_{1,2}; p_{1,3}; p_{2,3} > 0,05$).

Коливання рівнів особистісної тривожності мали спільні тенденції зі змінами показників реактивної тривожності. Так, у термінах 22-24 тижні гестації особистісна тривожність також була вища ($p_{1,3}; p_{2,3} < 0,05$; $p_{1,2} > 0,05$) в основній групі та групі порівняння на відміну від контрольної групи (Рис. 5.3.). Частка пацієток з високими рівнями ОТ в основній групі та групі порівняння була значно вищою ($p_{1,3}; p_{2,3} < 0,05$; $p_{1,2} > 0,05$), ніж в контрольній і становила 24,0%, 32,0% та 8,0% відповідно (Рис. 5.4). Ми пов'язували високі рівні реактивної та особистісної тривожності у пацієток пізнього репродуктивного віку після ДРТ в першу чергу з обтяженим репродуктивним анамнезом (тривалою історією непліддя, невдалими спробами завагітніти, репродуктивними втратами, тощо), а не тільки з притаманними всім вагітним жінкам чинниками (побоювання щодо стану дитини, перебігу вагітності, пологів, можливих ускладнень з боку дитини та жінки, тощо).

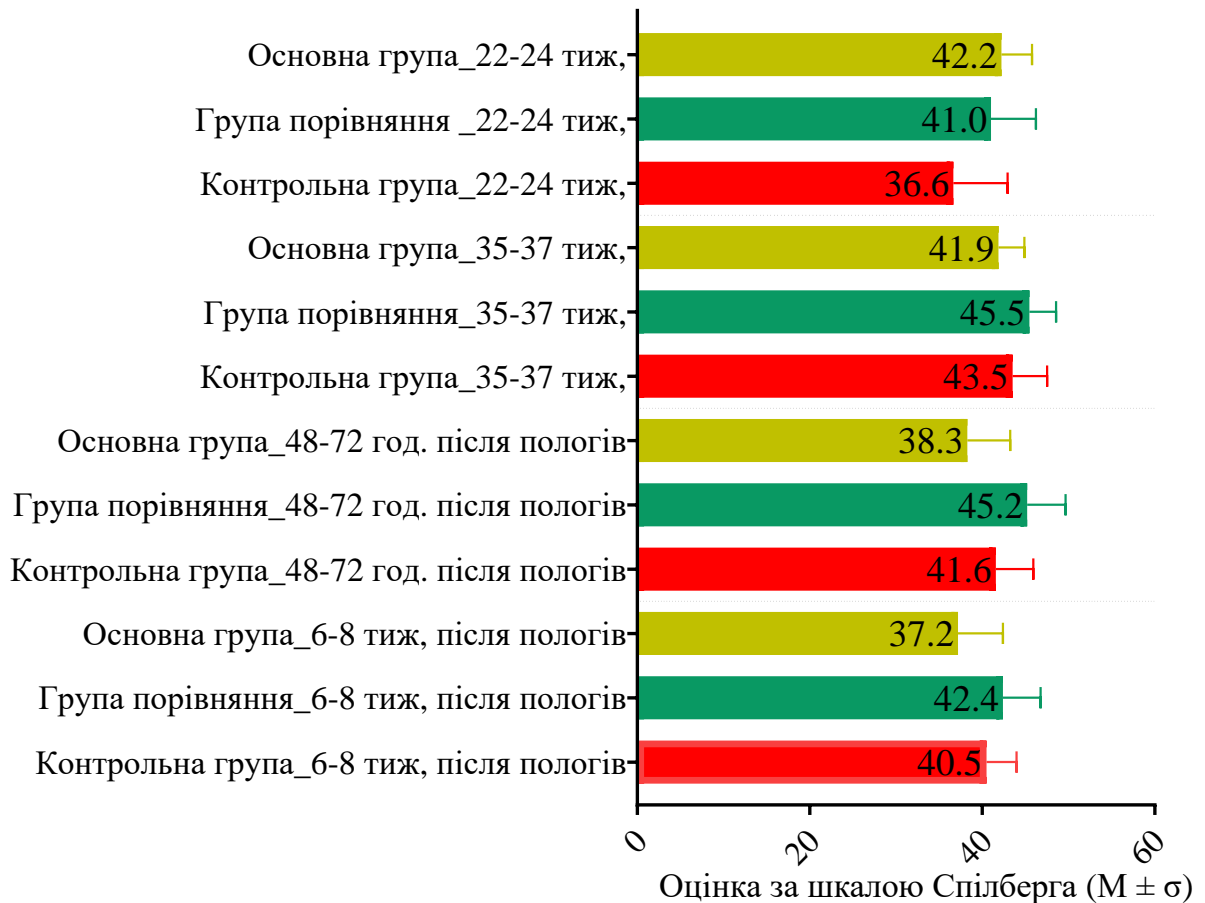


Рис. 5.3. Середні показники ситуативної тривожності в групах дослідження

З прогресуванням вагітності спостерігається підвищення рівнів ОТ в групі порівняння та контрольній групі, натомість в основній групі середній показник ОТ дещо знизився ($41,88 \pm 3,01$ порівняно з $42,22 \pm 3,55$, $p > 0,05$). У терміні 35-37 тижнів частка пацієток з високими рівнями ОТ в основній групі становила 14,0%, та була в 3,7 рази нижчою, ніж в групі порівняння та в 2,1 рази нижчою, ніж в контрольній групі ($p_{1,2} < 0,05$; $p_{1,3}; p_{2,3} > 0,05$). У післяпологовому періоді середні рівні ОТ поступово знижувались, проте зберігалась достовірна різниця середніх показників ОТ в групах дослідження.

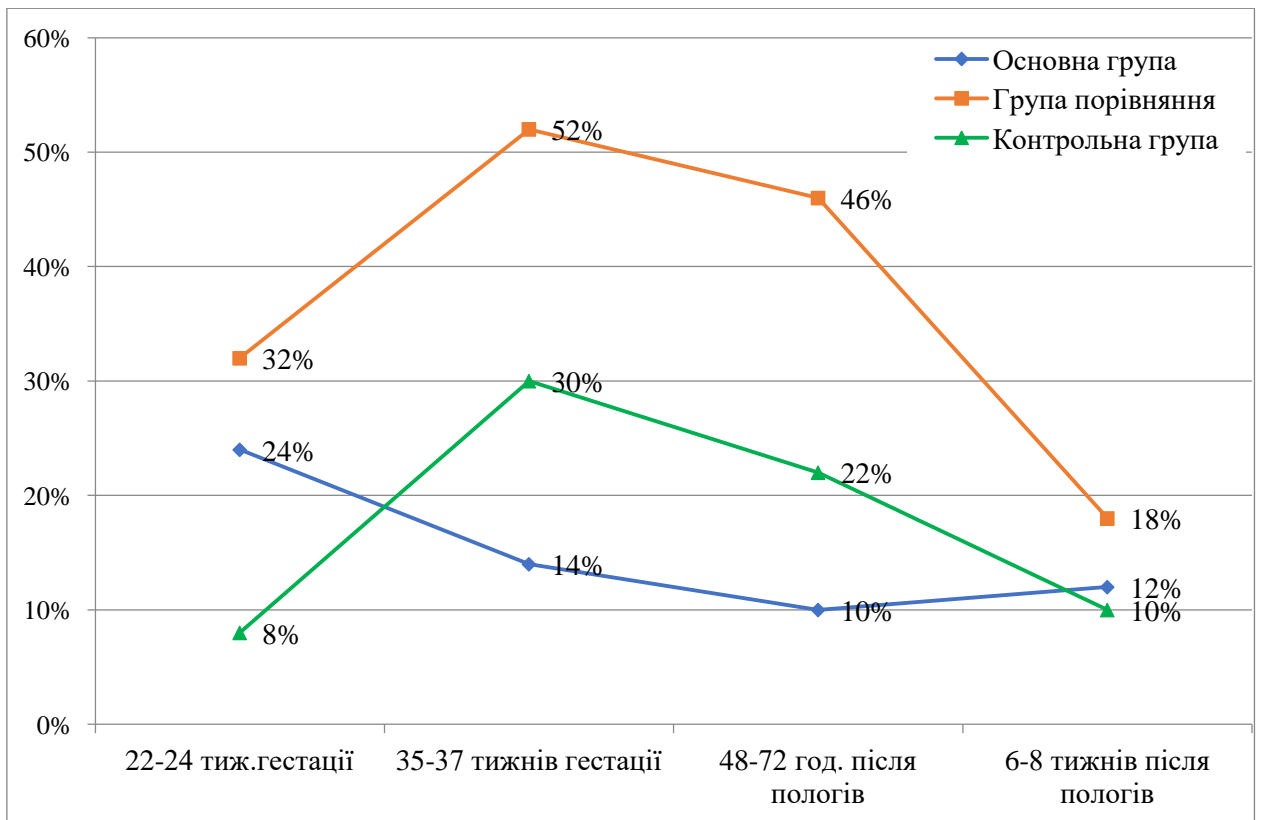


Рис. 5.4. Частота проявів високих рівнів особистісної тривожності в групах дослідження

Через 48-72 години після пологів частка пацієток з високими рівнями ОТ в основній групі становила 10,0%, в той же час у групі порівняння цей показник був в 4,6 разів вищим ($p_{1,2} < 0,05$). Через 6-8 тижнів після пологів кількість пацієток з високими рівнями ОТ в основній групі склала 12,0%, в групі порівняння – 18,0% та в контрольній групі – 10,0% ($p_{1,2}; p_{1,3}; p_{2,3} > 0,05$).

5.2. Порівняльний аналіз якості сну в групах дослідження

Окремим фактором психологічного та психічного добробуту під час вагітності є достатній за своєю якістю та тривалістю сон. Скарги пов'язані з погіршенням якості та тривалості сну є типовими для контингенту вагітних жінок. Порушення сну часто є самостійним ускладненням, проте може бути як спровокованим високою тривожністю, так і самостійно провокувати тривожні та депресивні перинатальні розлади.

На етапі первинних консультацій в терміні 22-24 тижні порушення сну (оцінка за Пітсбурзьким індексом якості сну (PSQI) 5 та більше балів) ми спостерігали у 80,0-90,0% пацієток усіх груп дослідження. Середні значення показників PSQI знаходилися на рівні 6-6,5 балів, достовірної різниці цих показників в групах дослідження виявлено не було. Частка пацієток з важкою інсомнією (PSQI 10 та більше балів) становила 2,0% в групі порівняння та в контрольній групі ($p_{1,2}; p_{1,3}; p_{2,3} > 0,05$).

З прогресуванням вагітності погіршення якості сну відмітили пацієтки усіх груп дослідження (Рис.5.5). Проте середні значення показників PSQI були істотно нижчими в основній групі, ніж в групі порівняння ($6,28 \pm 1,96$ проти $8,68 \pm 1,89$, $p_{1,2} < 0,05$) та контрольній групі ($8,0 \pm 1,7$, $p_{1,3} < 0,05$). Частка пацієток з важкою інсомнією також зросла і становила 6,0% в основній групі, що було достовірно нижче, ніж 26,0% в групі порівняння ($p_{1,2} < 0,05$) та суттєво не відрізнялося від 18,0% в контрольній групі ($p_{1,3} > 0,05$).

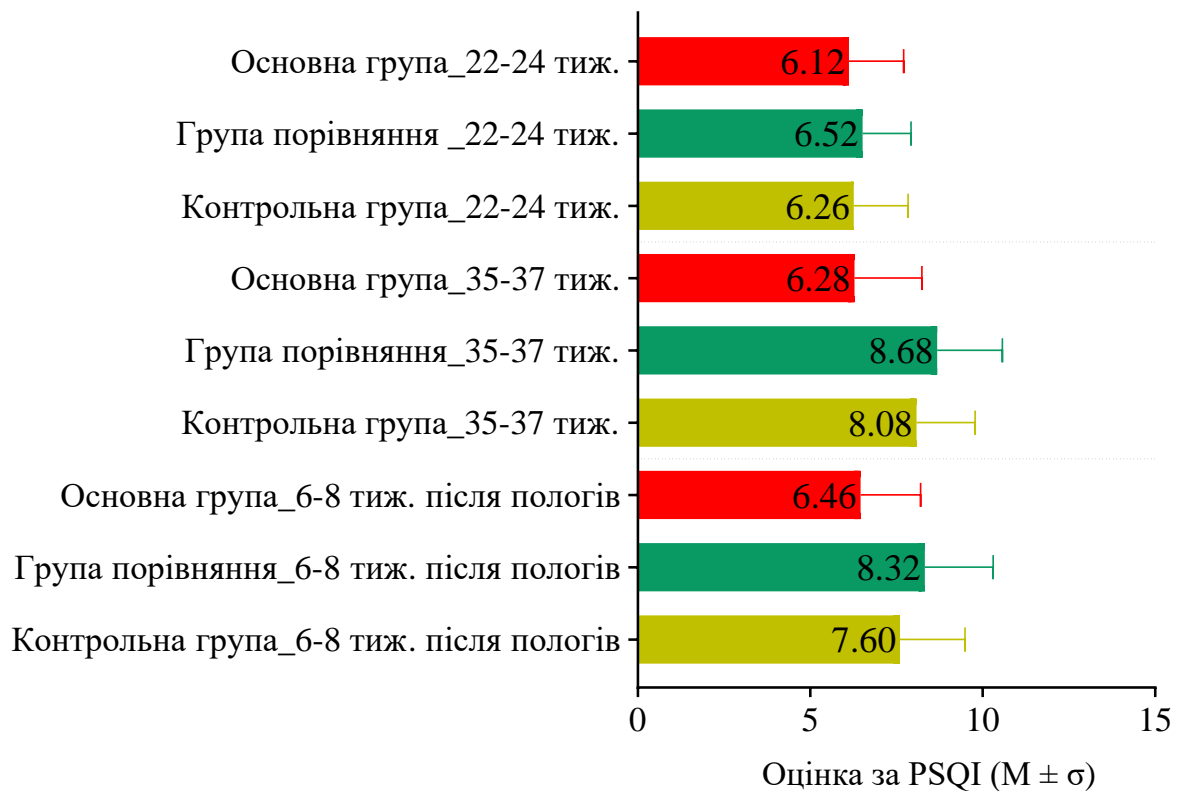


Рис. 5.5. Середні показники якості сну в групах дослідження

Одним із основних чинників порушення сну у післяпологовому періоді є неадаптований до потреби грудного вигодовування розклад доби. Необхідно також зазначити, що адаптація до адекватно сформованого режиму сну та відпочинку в післяпологовому періоді також триває певний час.

Середні показники якості сну через 6-8 тижнів після пологів залишалися істотно нижчими в основній групі та становили $6,46 \pm 1,74$ проти $8,32 \pm 1,98$ в групі порівняння та $7,6 \pm 1,88$ в контрольній групі. Частка пацієнток з важкою інсомнією залишалася достовірно нижчою в основній групі і становила 2,0% проти 26,0% в групі порівняння та 16,0% в контрольній групі ($p_{1,2}; p_{1,3} < 0,05$; $p_{2,3} > 0,05$).

Компонентна оцінка якості сну на початку дослідження (в терміні 22-24 тижні) суттєво не відрізнялася в групах дослідження. Більшість пацієнток оцінювали власний сон як достатньо хороший, практично не потребували прийому снодійних та не страждали від надмірної сонливості вдень (Табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Оцінка компонентів якості сну в групах дослідження

Компонент	Основна група ($n_1 = 50$)	Група порівняння ($n_2 = 50$)	Контрольна група ($n_3 = 50$)	p
1	2	3	4	5
Термін: 22-24 тижні гестації				
C1. Суб'єктивна якість сну	$1,08 \pm 0,75$	$0,98 \pm 0,7$	$1,08 \pm 0,78$	$p_{1,2}; p_{2,3}; p_{1,3} > 0,05$
C2. Тривалість засинання	$1,12 \pm 0,69$	$1,32 \pm 0,47$	$1,16 \pm 0,58$	$p_{1,2}; p_{2,3}; p_{1,3} > 0,05$
C3. Тривалість сну	$0,32 \pm 0,07$	$0,2 \pm 0,06$	$0,12 \pm 0,05$	$p_{1,2}; p_{2,3} > 0,05$ $p_{1,3} < 0,05$
C4. Ефективність сну	$0,3 \pm 0,07$	$0,48 \pm 0,1$	$0,26 \pm 0,06$	$p_{1,2}; p_{2,3}; p_{1,3} > 0,05$
C5. Порушення сну	$1,58 \pm 0,5$	$1,7 \pm 0,46$	$1,76 \pm 0,43$	$p_{1,2}; p_{2,3}; p_{1,3} > 0,05$

продовження таблиці 5.1

1	2	3	4	5
С6. Прийом ліків для сну	0,44 ± 0,07	0,48 ± 0,07	0,5 ± 0,08	p _{1,2} ; p _{2,3} ; p _{1,3} > 0,05
С7. Денна дисфункція через сонливість	1,28 ± 0,64	1,36 ± 0,48	1,38 ± 0,49	p _{1,2} ; p _{2,3} ; p _{1,3} > 0,05
Термін: 35-37 тижні гестації				
С1. Суб'єктивна якість сну	1,08 ± 0,75	1,46 ± 0,82	1,22 ± 0,76	p _{1,2} < 0,05 p _{2,3} ; p _{1,3} > 0,05
С2. Тривалість засинання	1,32 ± 0,47	1,82 ± 0,63	1,46 ± 0,5	p _{1,2} ; p _{2,3} < 0,05 p _{1,3} > 0,05
С3. Тривалість сну	0,46 ± 0,09	0,34 ± 0,08	0,34 ± 0,07	p _{1,2} ; p _{2,3} ; p _{1,3} > 0,05
С4. Ефективність сну	0,5 ± 0,1	0,54 ± 0,1	0,38 ± 0,08	p _{1,2} ; p _{2,3} ; p _{1,3} > 0,05
С5. Порухення сну	1,4 ± 0,53	1,72 ± 0,57	1,78 ± 0,46	p _{1,2} ; p _{1,3} < 0,05 p _{2,3} > 0,05
С6. Прийом ліків для сну	0,42 ± 0,07	1,2 ± 0,64	1,3 ± 0,65	p _{1,2} ; p _{1,3} < 0,05 p _{2,3} > 0,05
С7. Денна дисфункція через сонливість	1,24 ± 0,62	1,6 ± 0,57	1,6 ± 0,49	p _{1,2} ; p _{1,3} < 0,05 p _{2,3} > 0,05
Термін: 6-8 тижнів після пологів				
С1. Суб'єктивна якість сну	0,94 ± 0,09	1,32 ± 0,74	1,06 ± 0,1	p _{1,2} < 0,05 p _{2,3} ; p _{1,3} > 0,05
С2. Тривалість засинання	1,34 ± 0,52	1,66 ± 0,52	1,36 ± 0,48	p _{1,2} ; p _{2,3} < 0,05 p _{1,3} > 0,05
С3. Тривалість сну	0,32 ± 0,07	0,42 ± 0,08	0,3 ± 0,07	p _{1,2} ; p _{2,3} ; p _{1,3} > 0,05
С4. Ефективність сну	0,54 ± 0,09	0,46 ± 0,01	0,32 ± 0,07	p _{1,2} ; p _{2,3} ; p _{1,3} > 0,05
С5. Порухення сну	1,38 ± 0,49	1,64 ± 0,53	1,84 ± 0,37	p _{1,2} ; p _{2,3} ; p _{1,3} < 0,05
С6. Прийом ліків для сну	0,6 ± 0,08	1,28 ± 0,76	1,16 ± 0,71	p _{1,2} ; p _{1,3} < 0,05 p _{2,3} > 0,05
С7. Денна дисфункція через сонливість	1,18 ± 0,39	1,54 ± 0,54	1,56 ± 0,5	p _{1,2} ; p _{1,3} < 0,05 p _{2,3} > 0,05

У терміні 35-37 тижнів звертає на себе увагу загальне зниження тривалості та ефективності сну (час проведений уві сні вночі), проте для пацієнок основної групи на відміну від пацієнок групи порівняння не було характерним суттєве збільшення тривалості засинання (1,32 ± 0,47 проти 1,82

$\pm 0,63$, $p_{1,2} < 0,05$), кількості прокидань за ніч ($1,4 \pm 0,53$ проти $1,72 \pm 0,57$, $p_{1,2} < 0,05$), ці пацієнтки практично не потребували прийому медикаментів для засинання ($0,42 \pm 0,07$ проти $1,2 \pm 0,64$, $p_{1,2} < 0,05$) та рідше страждали від надмірної сонливості вдень ($1,24 \pm 0,62$ проти $1,6 \pm 0,57$, $p_{1,2} < 0,05$) і, відповідно, мали суттєво вищу суб'єктивну оцінку якості сну ($1,08 \pm 0,75$ проти $1,46 \pm 0,82$, $p_{1,2} < 0,05$). Ця тенденція зберігалася і в післяпологовому періоді. Денне функціонування та суб'єктивна оцінка якості сну через 6-8 тижнів після пологів в основній групі залишалися стабільно кращими, ніж в групі порівняння ($1,18 \pm 0,39$ проти $1,54 \pm 0,54$ та $0,94 \pm 0,09$ проти $1,32 \pm 0,74$ відповідно, $p_{1,2} < 0,05$).

5.3. Порівняльний аналіз частоти та вираженості перинатальних депресивних проявів в групах дослідження

Перший скринінг на наявність проявів постнатальної депресії проводили напередодні виписки зі стаціонару через 48-72 години після пологів. Середні показники психічного стану за шкалою EPDS в основній групі становили $7,54 \pm 2,41$, в групі порівняння $9,34 \pm 2,82$, в контрольній групі $8,2 \pm 2,68$ ($p_{1,2}; p_{2,3} < 0,05$). Частка пацієток з помірним ризиком розвитку депресії (Рис. 5.6) в основній групі склала 16,0% та була в 2,3 рази меншою, ніж в групі порівняння (36,0%), в контрольній групі цей показник дорівнював 20,0% ($p_{1,2} < 0,05$; $p_{2,3}; p_{1,3} > 0,05$).

Також в групі порівняння було виявлено 6,0% жінок з високим ризиком розвитку постнатальних депресивних розладів, ці пацієнтки були направлені на консультацію до психотерапевта/психіатра.

Під час другого психологічного скринінгу через 6-8 тижнів після пологів середні показники психічного стану за шкалою EPDS в основній групі становили $7,0 \pm 2,0$, в групі порівняння $9,1 \pm 2,26$, в контрольній групі $7,88 \pm 2,27$ ($p_{1,2}; p_{2,3}; p_{1,3} < 0,05$). Частка пацієток з помірним ризиком розвитку депресії в основній групі залишалася суттєво нижчою, ніж в групі порівняння

(12,0% проти 38,0% відповідно, $p_{1,2} < 0,05$), в контрольній групі цей показник істотно не змінився і дорівнював 18,0% ($p_{2,3}; p_{1,3} > 0,05$).

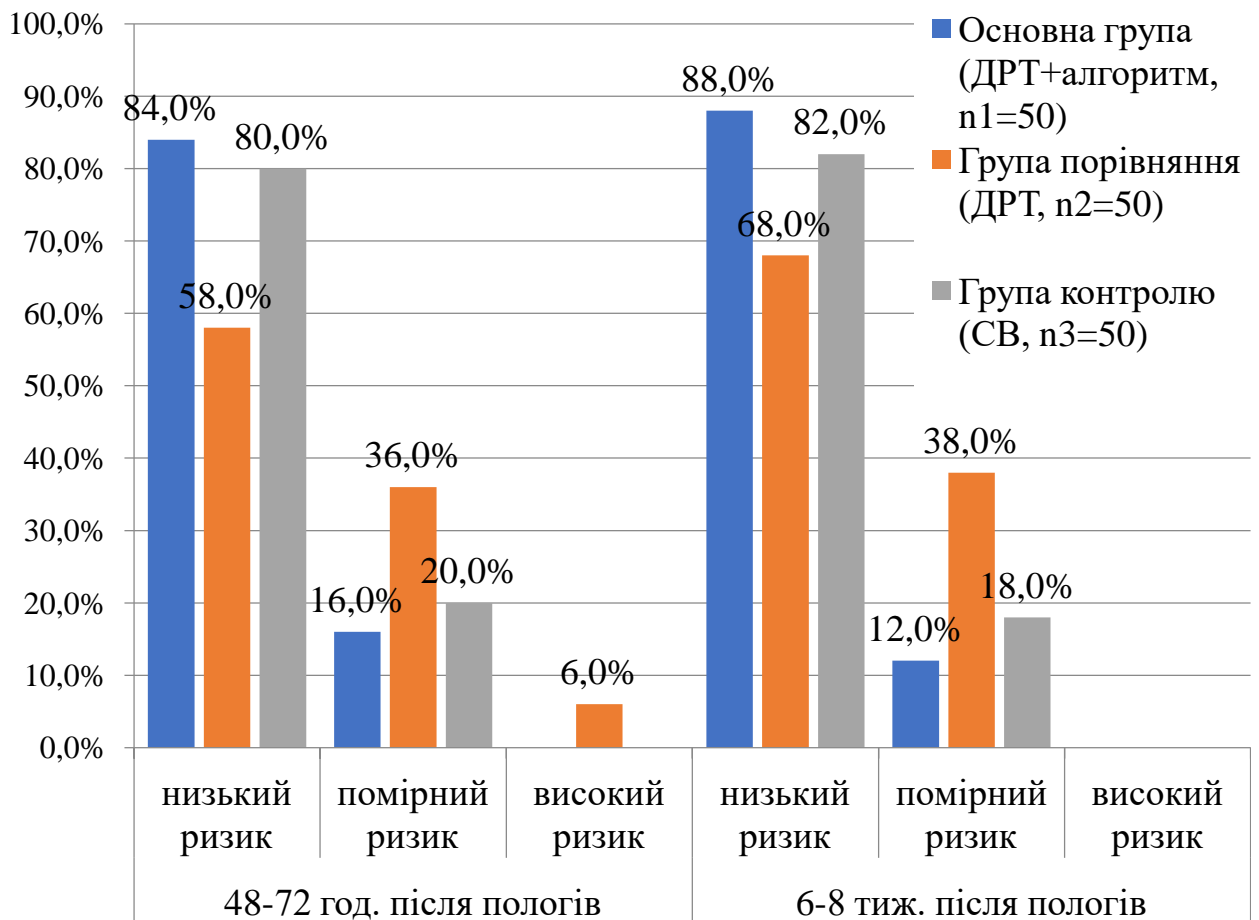


Рис. 5.6. Градація ступенів ризику розвитку постнатальної депресії в групах дослідження

Резюме до розділу 5

Таким чином, у ході дослідження доведено, що комплекс заходів психологічної підтримки вагітних та породіль пізнього репродуктивного віку після ДРТ дозволяє на ранніх етапах виявити та своєчасно корегувати депресивні порушення, достовірно знизити рівні тривожності та покращити якість сну пацієнток.

Розділ висвітлено в матеріалах публікацій:

- [285] Rubinshtein A, Golyanovskiy O. Prevention of perinatal mental

disorders in women of advanced maternal age with pregnancy resulted from assisted reproduction. EUREKA: Health Sciences. 2022; 2: 10-16. <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2022.002372>.

2. [78] Рубінштейн АМ. Тактика ведення вагітності, пологів та післяпологового періоду у пацієнок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, яка настала за допомогою допоміжних репродуктивних технологій. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022; 4(59): 16-22. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2022.262761>

РОЗДІЛ 6.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Формування когорти пацієнток пізнього репродуктивного віку, які завагітніли шляхом ДРТ є одним з поширених соціодемографічних трендів XXI сторіччя. Вагітність, пологи та післяпологовий період у цих жінок супроводжується більшою кількістю ускладнень, ніж за спонтанного зачаття чи в активному репродуктивному віці. Під час ретроспективного аналізу встановлено, що для пацієнток пізнього репродуктивного віку після ДРТ порівняно зі спонтанним зачаттям характерна у 3,4 рази вища частота позаматкових вагітностей (12,2% проти 3,6%, $p=0,021$). Також у цих жінок у 1,5 рази частіше виявляли запальні захворювання органів малого тазу (27,8% проти 18,9%, $p=0,012$), у 1,8 рази частіше – гіперпластичні процеси ендометрію (24,4% проти 13,5%, $p=0,047$), у 2,6 рази частіше – ендометріоз (21,1% проти 8,1%, $p=0,008$) та у 5,6 разів частіше – синдром полікістозних яєчників (10% проти 1,8%, $p=0,006$). Зважаючи на особливості підготовки до проведення циклів ДРТ, зрозумілою є вища частота діагностичних гістеро- та лапароскопій в основній групі (7,8% проти 0%, $p=0,003$ та 14,4% проти 2,7%, $p=0,002$ відповідно).

Перебіг вагітності у жінок пізнього репродуктивного віку після ДРТ у 1,6 разів частіше ускладнювала гестаційна гіпертензія, у 2,5 рази – преєклампсія та у 2,1 рази – дистрес плода, який було діагностовано антенатально ($p>0,05$). Також у цих пацієнток частіше діагностували СЗРП (14,4% проти 4,5% випадків в контрольній групі, $p=0,014$) та внутрішньопечінковий холестаза (16,7% проти 6,3% в контрольній групі, $p=0,019$).

Гестаційну анемію діагностували у 35,6% пацієнток основної групи та у 34,2% контрольної. Враховуючи вищу, ніж в популяції частоту гестаційної анемії у пацієнток пізнього репродуктивного віку, адекватними заходами

профілактики цього ускладнення на нашу думку є діагностика та корекція дефіциту заліза на доклінічному етапі.

Частота загрози переривання вагітності та передчасних пологів в групах дослідження були вищими, ніж в цілому в популяції, проте не мали достовірних відмінностей. В основній групі загрозу переривання вагітності діагностували у 41,1%, у контрольній – у 30,6%.

Частота передчасних пологів в основній групі становила 6,7 % та була в 1,9 рази вищою, ніж в контрольній групі ($p > 0,05$). Пологи в терміні 37+0 – 40+0 тижнів відбулися у 55,6 % пацієток основної групи та у 73,9% жінок контрольної ($p = 0,007$).

Тенденцію до запізнених пологів чітко відслідковували в групі пацієток ПРВ після ДРТ, вірогідність пологів у термінах 40+1 – 42+0 тижнів, в тому числі індукованих, в основній групі була в 2,1 рази вищою, ніж в контрольній (ВШ=2,09 95% ДІ 1,13 до 3,87; $p = 0,02$). Преіндукцію / індукцію пологів в терміні 40-41 тиж. з метою запобігання переносування вагітності проводили 28,9 % пацієток в основній групі та 13,5% жінок в контрольній групі ($p = 0,008$). Частота невдалої спроби індукції пологів в основній групі була у 3,1 рази вищою, ніж у контрольній ($p = 0,149$)

Частота вагінальних пологів в групі пацієток ПРВ після ДРТ становила 53,3% та була достовірно нижчою, ніж в групі пацієток ПРВ зі спонтанною вагітністю – 73,0% ($p = 0,004$). Вірогідність нормальних вагінальних пологів в основній групі була в 3 рази нижчою, ніж в контрольній (ВШ=0,33; 95%ДІ 0,18 до 0,58; $p = 0,0042$). Частка неускладнених індукованих пологів в контрольній групі становила 60,0%, натомість в основній групі цей показник був і 2,6 рази меншим ($p = 0,019$). Беручи до уваги той факт, що індукція пологів у разі відсутності спонтанного початку регулярної пологової діяльності в терміні 40-41 тиждень гестації у 76,9% респонденток пізнього репродуктивного віку з вагітністю отриманою шляхом застосування ДРТ асоціювалася з важкими перипартальними ускладненнями (дистрес плода, аномалії пологової діяльності, клінічно вузький таз,

післяпологові кровотечі), ми вважаємо доцільним відмовитися від індукції пологів на користь планового кесарева розтину.

За результатами ретроспективного аналізу жінки пізнього репродуктивного віку з вагітністю, яка наступила внаслідок застосування ДРТ порівняно зі спонтанним зачаттям мали достовірно більшу крововтрату в пологах ($p=0,003$) та частоту геморагічних ускладнень ($p=0,012$). Вірогідність розвитку ППК у цих пацієнток була в 6,1 разів вищою (ВШ=6,06 95%ДІ 1,27 до 28,78; $p = 0,024$). Високий ризик розвитку акушерських кровотеч обумовлює необхідність проведення профілактичних заходів, максимально ефективними серед яких є внутрішньовенне введення 100 мг карбетоцину та 1 г транексамової кислоти одразу після перетину пуповини [146, 242, 256, 295, 316].

Інтранатально дистрес плода діагностували в 3,7 рази частіше в основній групі, ніж в контрольній ($p>0,05$). Діагноз дистрес плода в I періоді пологів встановили у 7,8% роділь основної групи та 7,2% жінок контрольної; в II періоді пологів у 8,9% в основній групі та у 1,8% в контрольній ($p>0,05$).

Частота асистованих вагінальних пологів (вакуум-екстракції плода) була в 2,5 рази вище в основній групі та становила 8,9% проти 3,6% в контрольній групі ($p>0,05$). Показаннями до вакуум-екстракції плода були дистрес плода в II періоді пологів та слабкість потуг, їх розподіл достовірно не відрізнявся в групах дослідження.

Вірогідність розродження шляхом кесарева розтину у пацієнток пізнього репродуктивного віку після ДРТ була у 2,4 рази вищою, ніж у вагітних зі спонтанним зачаттям (ВШ=2,36; 95%ДІ 1,31 до 4,26; $p=0,0042$). Серед індукованих пологів частота кесарева розтину в основній групі була 1,9 рази вищою, ніж в контрольній та становила 62,0%. Індукція пологів в основній групі підвищувала шанси пацієнток мати КР майже в 3 рази (ВШ=2,82; 95%ДІ 1,23 до 6,69; $p=0,015$).

Відсоткові відношення планового та ургентного кесарева розтину достовірно не відрізнялися; в обох групах дослідження переважали ургентні

операції, їх відсоток дорівнював 78,6% та 86,7% відповідно. Високі показники ургентного кесарева розтину в обох групах пояснюються жорсткими критеріями відбору до груп дослідження, що виключають більшість показань до планового оперативного абдомінального розродження.

Структура показань до кесарева розтину в групах дослідження була відносно однорідною. Найбільш частими показаннями до КР були дистрес плода, слабкість пологової діяльності та клінічно вузький таз. Питома вага кожного з цих показників в загальній структурі склала близько 20% ($p>0,05$).

Частота акушерського травматизму не перевищувала загальнопопуляційні значення та істотно не відрізнялися в групах дослідження.

Одним з найбільш частих ускладнень післяпологового періоду була анемія. Анемію тяжкого ступеня, що потребувала гемотрансфузії було діагностовано через 48-72 години після пологів у 4 пацієнток (4,4%) основної групи та у однієї пацієнтки (0,9%) контрольної. Середні рівні гемоглобіну через 3-4 тижні після пологів в групах дослідження не мали достовірних відмінностей ($p=0,08$) та становили 105,0 (99,5; 110,3) г/л в основній групі та 107,0 (96,0; 118,0) г/л в контрольній. У післяпологовому періоді діагноз анемія було встановлено 44,4% пацієнток основної групи та 39,7 % контрольної ($p>0,05$).

Прояви гіпогалактії та потребу у догодовуванні немовлят протягом перших 6 місяців після пологів відчували 54,4% пацієнток основної групи та 39,6 % контрольної ($p>0,05$).

Вірогідність прогресування надмірної тривожності під час вагітності та першого року після пологів у жінок пізнього репродуктивного віку після ДРТ була у 4 рази вищою (ВШ=4,07; 95% ДІ 2,25 до 7,35; $p<0,05$), а вірогідність розвитку виражених порушень сну – у 2,8 рази вищою (ВШ=2,76; 95%ДІ 1,45 до 5,27; $p<0,05$), ніж у респонденток зі спонтанним зачаттям. П'ять пацієнток основної групи потребували психотерапевтичного лікування та призначення антидепресантів у післяпологовому періоді. Враховуючи зазвичай несприятливі передумови обумовлені репродуктивними невдачами, високу

частоту ускладнень вагітності та пологів зрозумілою є часта психологічна напруга у вагітних. Вчасно не діагностовані та не кореговані тривожні стани є основними факторами ризику розвитку післяпологової депресії та гострого післяпологового психозу [220, 282]. У ході дослідження було виявлено середній прямий кореляційний зв'язок між проявами надмірної тривожності та частотою загрози передчасних пологів ($r=0,56$, $p<0,001$), патологічних пологів ($r=0,52$, $p<0,001$), гіпогалакції ($r=0,55$, $p<0,001$). Також підтверджено наявність прямої середньої кореляції між проявами вираженої інсомнії та надмірної тривожності ($r=0,69$, $p<0,001$). Отримані результати вказують на необхідність динамічних психологічних скринінгів під час вагітності та післяпологового періоду. Близько 95% усіх респонденток погодились би на проведення періодичних психологічних консультувань під час вагітності та післяпологового періоду та вважали би їх доцільними.

Середні показники оцінки стану доношених новонароджених за шкалою Апгар суттєво не відрізнялися ($p>0,05$) в групах дослідження та становили на першій хвилині 8,0 (7,0; 8,0) в основній групі проти 8,0 (7,0; 9,0) в контрольній; на п'ятій хвилині 9,0 (8,0; 9,0) в основній групі проти 9,0 (8,0; 9,0) в контрольній.

В основній групі оцінку менше 7 балів за шкалою Апгар на першій хвилині життя мали в 3,8 рази більше доношених новонароджених (10,7%), а проведення первинних реанімаційних заходів одразу після народження потребували в 5 разів більше доношених немовлят (9,5%), ніж в контрольній ($p>0,05$). Діагноз помірної асфіксії при народженні було виставлено 3,6% доношених новонароджених в основній групі та 1,9% в контрольній ($p>0,05$).

Індукція пологів у пацієнток ПРВ після ДРТ підвищувала вірогідність потреби доношених новонароджених у первинній реанімації у 5 разів (ВШ=4,97; 95%ДІ 1,40 до 16,36; $p=0,0092$)

Частота проявів неонатальної жовтяниці серед доношених немовлят основної групи (40,5%) була в 1,7 разів вищою, ніж в контрольній ($p=0,028$). Діагноз внутрішньоутробне інфікування з позаутробною маніфестацією мали

8,3% доношених новонароджених основної групи та 3,7 % контрольної ($p > 0,05$). Респіраторний дистрес синдром було виявлено у двох недоношених новонароджених основної групи та одного контрольної ($p > 0,05$).

Середня тривалість сумісного перебування в стаціонарі породіль з доношеними новонародженими була достовірно більшою в основній групі та становила 5,0 (4,0; 7,0) ліжкоднів, натомість в контрольній групі цей показник становив 4,0 (3,0; 5,0) ліжкоднів ($p < 0,0001$).

За результатами ретроспективного аналізу ми встановили основні акушерські та перинатальні ризики і сформували клініко-діагностичний комплекс лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на зниження частоти акушерських та перинатальних ускладнень серед жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, яка наступила після застосування ДРТ, який включає профілактику гестаційної анемії шляхом раннього виявлення та корекції латентного залізодефіциту; постійний КТГ-моніторинг під час вагінальних пологів та елективний кесарів розтин у разі відсутності спонтанного початку регулярної пологової діяльності в терміні 40-41 тиждень; профілактику післяпологових кровотеч; раннє виявлення і профілактику перинатальних тривожних розладів та постнатальної депресії.

На другому етапі було проведено проспективне дослідження перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду у 150 жінок пізнього репродуктивного віку, яких розподілили на три групи відповідно до способу зачаття та застосування сформованого клініко-діагностичного комплексу лікувально-профілактичних заходів.

Групи дослідження були репрезентативними за соціальним, економічним та професійним статусом пацієнток. Медіани показників віку пацієнток становили 38,0 (36,0; 40,0) років в основній групі, 37,0 (35,0; 39,0) років в групі порівняння та 36,0 (35,0; 37,0) років в контрольній групі ($p_{1,3} = 0,048$; $p_{1,2}$; $p_{2,3} > 0,05$). Частка пацієнток у віці 40-45 років становила 36% в основній групі, 22% в групі порівняння та 12% в контрольній групі ($p_{1,2} = 0,046$; $p_{1,3}$; $p_{2,3} > 0,05$). Метаболічний синдром діагностували у 14,0%

пацієнок основної групи та групи порівняння, що було в 7 разів частіше, ніж у контрольній групі. Під час статистичного аналізу достовірної різниці частот інших соматичних захворювань у пацієнок трьох груп дослідження виявлено не було.

Показники основних характеристик менструальної та репродуктивної функцій не мали суттєвих відмінностей в групах дослідження. За даними гінекологічного анамнезу пацієнтки основної групи та групи порівняння були схильними до запальних, гіперпластичних та дисгормональних патологічних станів репродуктивної системи, а також позаматкових вагітностей. Під час подальшого аналізу підтверджено, що вище розглянуті патології, зокрема запальні захворювання органів малого тазу, гіперпластичні процеси ендометрію, ендометріоз, СПКЯ виступили етіопатогенетичними чинниками безпліддя у пацієнок основної групи та групи порівняння. Даний механізм формування безпліддя підтверджується достовірно вищою частотою гінекологічних операцій (діагностичні лапаро- та гістероскопії, гістерорезектоскопії та тубектомії) у пацієнок основної групи та групи порівняння. Етіопатогенетична структура безпліддя в основній групі та групі порівняння не мала суттєвих відмінностей: у 30,0% пацієнок основної групи та групи порівняння безпліддя було спровоковане поєднанням декількох факторів; у близько 20% пацієнок обох груп чинником безпліддя був ендометріальний фактор; у близько 15,0% пацієнок було діагностовано ендокринне та трубно-перитонеальне безпліддя; у близько 10% випадків чинником безпліддя був чоловічий фактор.

Під час аналізу перебігу вагітності звертає на себе увагу відсутність достовірної різниці частоти проявів гестаційної гіпертензії, прееклампсії та гестаційного діабету в групах дослідження. Частота проявів затримки росту плода (ЗРП) була дещо вища в групі порівняння, проте суттєвої різниці частоти проявів цього ускладнення в групах дослідження не спостерігали.

За результатами оцінки рівнів феритину в терміні 28-30 тижнів, субклінічні прояви залізодефіциту (концентрація феритину менше 30 мкг/л)

було діагностовано у 34% пацієток основної групи, цим пацієтками була призначена корегуюча терапія препаратами заліза. Середні показники гемоглобіну та кількість пацієток з клінічно діагностовано гестаційної анемією в терміні 28-30 тиж. не мали суттєвих відмінностей в групах дослідження.

У терміні 35-37 тижнів, на фоні корекції субклінічних проявів залізодефіциту, середні показники феритину та гемоглобіну були істотно вищим в основній групі, ніж в групі порівняння та контрольній ($p_{1,2}; p_{1,3} < 0,05$; $p_{2,3} > 0,05$). Кількість пацієток з лабораторно підтвердженим дефіцитом заліза без проявів анемії становила 30% в основній групі, 28% в групі порівняння та 32% в контрольній групі ($p_{1,2}; p_{2,3}; p_{1,3} > 0,05$). У той же час застосування сформованого клініко-діагностичного комплексу лікувально-профілактичних заходів сприяло зниженню частоти проявів гестаційної анемії в основній групі на 28,0% на противагу групі порівняння та на 16,0% порівняно з контрольною групою ($p_{1,2} < 0,01$; $p_{2,3} > 0,05$; $p_{1,3} < 0,05$).

Частота загрози передчасних пологів в основній групі була найнижчою та становила 12,0%, у групі порівняння цей показник був в 1,8 рази вищим, у контрольній групі загрозу передчасних пологів спостерігали у 18,0% жінок ($p_{1,2}; p_{1,3}; p_{2,3} > 0,05$). Передчасний розрив плодових оболонок діагностували у 32% пацієток основної групи, 36,0% пацієток групи порівняння та 30,0% пацієток контрольної групи ($p_{1,2}; p_{1,3}; p_{2,3} > 0,05$).

Частота передчасних пологів суттєво не відрізнялася в групах дослідження та становила 6,0% в основній групі, 8,0% у групі порівняння та 2,0% у контрольній групі ($p_{1,2}; p_{1,3}; p_{2,3} > 0,05$). Пологи в терміні 37-40 тижнів відбулися у 36,0% пацієток основної групи; 26,0% жінок групи порівняння та у 40,0% пацієток контрольної групи ($p_{1,2}; p_{1,3}; p_{2,3} > 0,05$). Преіндукцію/індукцію пологів було проведено 32,0% пацієток групи порівняння та 16,0% пацієток контрольної групи; відповідно до розробленого клініко-діагностичного комплексу лікувально-профілактичних заходів 16,0% пацієток основної групи було проведено плановий кесарів

розтин у зв'язку з відсутністю спонтанного початку регулярної пологової діяльності та терміном вагітності 40-41 тиж.

Частка нормальних пологів склала 40,0% в основній групі, 28,0% в групі порівняння та 60,0% в контрольній групі ($p_{1,2}>0,05$; $p_{2,3}<0,05$; $p_{1,3}>0,05$). Асистовані вагінальні пологи (вакуум-екстракція плода) сталися у 2% пацієток основної групи, 8,0% пацієток групи порівняння та 4,0% пацієток контрольної групи ($p_{1,2}>0,05$; $p_{2,3}<0,05$; $p_{1,3}>0,05$).

Частота кесарева розтину становила 46,0% в основній групі, 62,0% в групі порівняння та 30,0% в контрольній групі ($p_{1,2}$; $p_{1,3}$; $p_{2,3}>0,05$). Необхідно підкреслити, що застосування запропонованого клініко-діагностичного комплексу лікувально-профілактичних заходів дозволило знизити частоту ургентного кесарева розтину в основній групі до 52,2%, в групі порівняння цей показник (80,6%) був в 1,6 рази вищим, а в контрольній групі (86,7%) – в 1,7 рази ($p_{1,2}$; $p_{1,3}<0,05$; $p_{2,3}>0,05$). Основними показаннями до ургентного кесарева розтину були слабкість пологової діяльності, дистрес плода та клінічно вузький таз, проте достовірної різниці частот цих показників не визначали ($p_{1,2}$; $p_{1,3}$; $p_{2,3}>0,05$).

Додаткові заходи профілактики геморагічних ускладнень сприяли достовірному зниженню об'єму перипартальної крововтрати та зниженню частоти ППК у 4 рази в основній групі на противагу групі порівняння ($p_{1,2}$; $p_{1,3}$; $p_{2,3}>0,05$). Середній об'єм крововтрати в основній групі склав 300,0 (250,0; 642,5) мл, був достовірно меншим, ніж в групі порівняння (690,0 (300,0; 800,0) мл, $p_{1,2}<0,001$) та значно не відрізнявся від показників контрольної групи (300,0 (250,0; 600,0) мл, $p_{1,3}<0,05$). Показники крововтрати під час вагінальних пологів становили 250,0 (200,0; 280,0) мл в основній групі, 300,0 (255,0; 350,0) мл в групі порівняння та 300,0 (250,0; 300,0) мл в контрольній групі ($p_{1,2}=0,004$, $p_{1,3}$; $p_{2,3}>0,05$). Середній об'єм крововтрати після кесарева розтину в основній групі склав 650,0 (610,0; 740,0) мл, був достовірно меншим, ніж середній об'єм крововтрати в групі порівняння

(750,0 (700,0; 800,0) мл, $p_{1,2}=0,01$) та суттєво не відрізнявся від аналогічного показника в контрольній групі (600,0 (600,0; 700,0) мл, $p_{1,3}>0,05$).

Вчасна діагностика та корекція залізодефіциту, зменшення об'єму крововтрати в пологах привело до зниження частоти анемії у післяпологовому періоді в основній групі в 5 разів на противагу групі порівняння та у 4 рази порівняно з пацієнтками контрольної групи ($p_{1,2}; p_{1,3} <0,05$). Через 8 тижнів після пологів середні рівні феритину та гемоглобіну залишалися суттєво вищими в основній групі ($p_{1,2}<0,05$). Латентний залізодефіцит було діагностовано у 22,0% пацієток основної групи та 16,0% пацієток групи порівняння ($p_{1,2}>0,05$). У той же час анемію діагностували лише у 2,0% пацієток основної групи, 32,0% пацієток групи порівняння та 22,0% пацієток контрольної групи ($p_{1,2}<0,01; p_{2,3}>0,05; p_{1,3}<0,05$).

Частоти проявів інших післяпологових ускладнень (післяопераційна серома, гематома, лохію-/гематометра, лактостаз) не мали достовірної різниці в групах дослідження та залишалися на рівні 2,0-4,0%.

Аналіз перинатальних результатів показав відсутність достовірної різниці середніх значень антропометричних показників, результатів оцінювання за шкалою Апгар на 1й та 5й хвилини життя, медіан показників рН та лактату пуповинної крові в групах спостереження.

У ході дослідження доведено ефективність сформованого клініко-діагностичного комплексу лікувально-профілактичних заходів щодо зниження частоти проявів асфіксії серед доношених новонароджених. Кількість доношених новонароджених з оцінкою менше 7 балів за шкалою Апгар наприкінці першої хвилини після народження та показниками рН менше 7,15 склала 10,6% в групі порівняння та 6,1% в контрольній, в той же час у основній групі новонароджені з проявами помірної асфіксії були відсутні ($p_{1,2} <0,05; p_{1,3}; p_{2,3} >0,05$). 2,1% доношених новонароджених основної групи потребували проведення первинної реанімації, що було у 4 рази рідше порівняно з дітьми групи порівняння (8,5%) та контрольної групи (8,1%) ($p_{1,2}; p_{1,3}; p_{2,3} >0,05$).

Прояви неонатальної жовтяниці у доношених немовлят, які потребували фото- та медикаментозної терапії в основній групі спостерігали в 1,8 рази рідше, ніж в групі порівняння (39,1%), у контрольній групі цей показник становив 24,5% ($p_{1,2}; p_{1,3}; p_{2,3} > 0,05$). Діагноз внутрішньоутробне інфікування з позаутробною маніфестацією у доношених новонароджених в основній групі виставляли в 4,1 рідше, ніж в групі порівняння (8,7%) та в 2 рази рідше, ніж в контрольній групі (4,1%) ($p_{1,2}; p_{1,3}; p_{2,3} > 0,05$). Респіраторний дистрес синдром було виявлено у двох недоношених новонароджених групи порівняння.

На 100,0% грудному вигодовуванні через 2 місяці після пологів перебували 70,0% малюків з основної групи, 54,0% – в групі порівняння, 66,0% – в контрольній групі ($p_{1,2}; p_{1,3}; p_{2,3} > 0,05$). На змішаному вигодовуванні знаходилися 26,0% немовлят із основної та контрольної груп і 32,0% малюків з групи порівняння ($p_{1,2}; p_{1,3}; p_{2,3} > 0,05$). Повністю штучне вигодовування отримували 4,0% малюків основної групи, в групі порівняння цей показник був більшим в 3,5 разів, а контрольній – в 2 рази ($p_{1,2}; p_{1,3}; p_{2,3} > 0,05$).

Про економічну ефективність запропонованого комплексу заходів свідчить зниження середнього терміну перебування в стаціонарі після термінових пологів пацієток основної групи на противагу групі порівняння ($p_{1,2} = 0,0008$).

Аналіз результатів психологічних скринінгів показав, що на момент включення до дослідження (в терміні 22-24 тижні) середні показники реактивної тривожності були достовірно нижчими ($p_{1,3}; p_{2,3} < 0,05$; $p_{1,2} > 0,05$) в контрольній групі, порівняно з основною групою та групою порівняння. Частка пацієток з високими рівнями РТ в основній групі та групі порівняння становила близько 40,0% та була істотно вище, ніж в контрольній групі (10,0%, $p_{1,3}; p_{2,3} < 0,05$).

У терміні 35-37 тижнів простежується зниження рівнів реактивної тривожності в основній групі (з $45,26 \pm 5,23$ до $43,44 \pm 3,57$, $p < 0,05$) на тлі суттєвого підвищення рівнів РТ в групі порівняння та контрольній групі.

Запровадження динамічних психологічних скринінгів в основній групі сприяло зменшенню частки пацієток з високими рівнями РТ в 2,4 рази на відміну від групи порівняння ($p_{1,2} < 0,05$), в контрольній групі цей показник становив 46,0% та достовірно не відрізнявся від решти груп дослідження ($p_{1,3}; p_{2,3} > 0,05$). У післяпологовому періоді спостерігається поступове зниження рівнів РТ в усіх групах, проте достовірність різниць між групами зберігається. Через 48-72 години після пологів частка пацієток з високими рівнями РТ в основній групі була нижчою, ніж в групі порівняння (14,0% проти 48,0% відповідно, $p_{1,2} < 0,05$), в контрольній групі цей показник становив 26,0%. Через 6-8 тижнів після пологів частка пацієток з високими рівнями РТ в основній групі була в 1,8 рази меншою, ніж в групі порівняння (28,0%), в контрольній групі цей показник склав 12,0% ($p_{1,2}; p_{1,3}; p_{2,3} > 0,05$).

Коливання рівнів особистісної тривожності мали спільні тенденції зі змінами показників реактивної тривожності. Так, у термінах 22-24 тижні гестації особистісна тривожність також була вищою в основній групі та групі порівняння на відміну від контрольної групи ($p_{1,3}; p_{2,3} < 0,05$; $p_{1,2} > 0,05$). Частка пацієток з високими рівнями ОТ в основній групі та групі порівняння склала 24,0% та 32,0% відповідно, на противагу 8,0% в контрольній ($p_{1,3}; p_{2,3} < 0,05$; $p_{1,2} > 0,05$).

Ми пов'язували високі рівні реактивної та особистісної тривожності у пацієток пізнього репродуктивного віку після ДРТ в першу чергу з обтяженим репродуктивним анамнезом (тривалою історією непліддя, невдалими спробами завагітніти, репродуктивними втратами, тощо), а не тільки з притаманними всім вагітним жінкам чинниками (побоювання щодо стану дитини, перебігу вагітності, пологів, можливих ускладнень з боку дитини та жінки, тощо).

З прогресуванням вагітності спостерігали підвищення рівнів ОТ в групі порівняння та контрольній групі, натомість в основній групі середній показник ОТ дещо знизився ($41,88 \pm 3,01$ порівняно з $42,22 \pm 3,55$, $p > 0,05$). У терміні 35-37 тижнів частка пацієток з високими рівнями ОТ в основній

групі склала 14,0% і була в 3,7 рази нижчою, ніж в групі порівняння та в 2,1 рази нижчою, ніж в контрольній групі ($p_{1,2}<0,05$; $p_{1,3};p_{2,3}>0,05$). У післяпологовому періоді середні рівні ОТ поступово знижувалися, проте зберігалася достовірна різниця середніх показників ОТ в групах дослідження.

Через 48-72 години після пологів частка пацієток з високими рівнями ОТ в основній групі склала 10,0% та залишалася у 4,6 рази нижчою, ніж в групі порівняння ($p_{1,2}<0,05$), в контрольній групі цей показник становив 22,0%. Через 6-8 тижнів після пологів кількість пацієток з високими рівнями ОТ в основній групі становила 12,0%, в групі порівняння 18,0% та в контрольній групі – 10,0% ($p_{1,2}; p_{1,3};p_{2,3} > 0,05$).

На етапі первинних консультацій в терміні 22-24 тижні порушення сну ми спостерігали у 80-90% пацієток усіх груп дослідження. Середні значення показників PSQI знаходилися на рівні 6-6,5 балів, достовірної різниці цих показників в групах дослідження виявлено не було. Компонентна оцінка якості сну суттєво не відрізнялася в групах дослідження. Більшість пацієток оцінювали власний сон як достатньо хороший, практично не потребували прийому снодійних та не страждали від надмірної сонливості вдень. Частка пацієток з важкою інсомнією (PSQI 10 та більше балів) становила 2,0% в групі порівняння та в контрольній групі ($p_{1,2}; p_{1,3};p_{2,3} > 0,05$).

З прогресуванням вагітності погіршення якості сну відмітили пацієтки усіх груп дослідження. Проте середні значення показників PSQI були істотно нижчими в основній групі, ніж в групі порівняння ($6,28\pm 1,96$ проти $8,68\pm 1,89$, $p_{1,2}<0,05$) та контрольній групі ($8,0\pm 1,7$, $p_{1,3}<0,05$). У терміні 35-37 тижнів звертає на себе увагу загальне зниження тривалості та ефективності сну (час проведений уві сні вночі), проте для пацієток основної групи на відміну від пацієток групи порівняння не було характерним суттєве збільшення тривалості засинання ($1,32\pm 0,47$ проти $1,82 \pm 0,63$, $p_{1,2}<0,05$), кількості прокидань за ніч ($1,4\pm 0,53$ проти $1,72\pm 0,57$, $p_{1,2}<0,05$), ці пацієтки практично не потребували прийому медикаментів для засинання ($0,42\pm 0,07$ проти $1,2\pm 0,64$, $p_{1,2}<0,05$) та рідше страждали від надмірної сонливості вдень

($1,24 \pm 0,62$ проти $1,6 \pm 0,57$, $p_{1,2} < 0,05$) і, відповідно, мали суттєво вищу суб'єктивну оцінку якості сну ($1,08 \pm 0,75$ проти $1,46 \pm 0,82$, $p_{1,2} < 0,05$). Частка пацієнток з важкою інсомнією становила 6% в основній групі, була в 4,3 рази нижчою, ніж групі порівняння ($p_{1,2} < 0,05$), та суттєво не відрізнялась від показника контрольної групи ($p_{1,3} > 0,05$).

Одним із основних чинників порушення сну у післяпологовому періоді є неадаптований до потреби грудного вигодовування добовий графік. Необхідно також зазначити, що адаптація до адекватно сформованого режиму сну та відпочинку в післяпологовому періоді також триває певний час. Середні показники якості сну через 6-8 тижнів після пологів залишалися істотно кращими в основній групі та становили $6,46 \pm 1,74$ проти $8,32 \pm 1,98$ в групі порівняння та $7,6 \pm 1,88$ в контрольній групі ($p_{1,2}; p_{2,3}; p_{1,3} < 0,05$).

Денне функціонування та суб'єктивна оцінка якості сну також залишалася стабільно кращими, ніж в групі порівняння ($1,18 \pm 0,39$ проти $1,54 \pm 0,54$ та $0,94 \pm 0,09$ проти $1,32 \pm 0,74$ відповідно, $p_{1,2} < 0,05$). Частка пацієнток з важкою інсомнією в основній групі була на 24,0% меншою, ніж в групі порівняння та на 14,0% меншою, ніж в контрольній групі ($p_{1,2}; p_{1,3} < 0,05$; $p_{2,3} > 0,05$).

Середні показники вираженості депресивних проявів через 48-72 години після пологів за шкалою EPDS в основній групі становили $7,54 \pm 2,41$, в групі порівняння $9,34 \pm 2,82$, в контрольній групі $8,2 \pm 2,68$ ($p_{1,2}; p_{2,3} < 0,05$). Частка пацієнток з помірним ризиком розвитку депресії в основній групі становила 16% та була в 2,3 рази меншою, ніж в групі порівняння ($p_{1,2} < 0,05$), у контрольній групі цей показник дорівнював 20% ($p_{1,3}; p_{2,3} > 0,05$). Також в групі порівняння було виявлено 6% жінок з високим ризиком розвитку постнатальних депресивних розладів, ці пацієнтки були направлені на консультацію до психотерапевта/психіатра.

Під час другого психологічного скринінгу через 6-8 тижнів після пологів середні показники психічного стану за шкалою EPDS в основній групі становили $7,0 \pm 2,0$, в групі порівняння $9,1 \pm 2,26$, в контрольній групі

$7,88 \pm 2,27$ ($p_{1,2}; p_{2,3}; p_{1,3} < 0,05$). Частка пацієток з помірним ризиком розвитку депресії в основній групі залишалась в 3,2 рази меншою, ніж в групі порівняння (12% проти 38% відповідно, $p_{1,2} < 0,05$), в контрольній групі цей показник істотно не змінився і дорівнював 18%.

У ході дослідження було встановлено, що пацієтки пізнього репродуктивного віку з вагітністю отриманою внаслідок ДРТ мають істотно вищі шанси на патологічні пологи, індукцію пологів, ургентний кесарів розтин та атонічну маткову кровотечу. Вагітність та післяпологовий період у цих жінок часто ускладнюється проявами залізодефіцитної анемії. Також в цій групі істотно частіше діагностують перинатальні тривожні та депресивні розлади. Поєднання вікового фактору, ДРТ та індукції пологів у однієї пацієтки у 5 разів підвищує шанси на патологічні пологи. Наявність в анамнезі ендометріальних поліпів, ендометріозу та СПКЯ є додатковими факторами ризику розвитку прееклампсії, СЗРП, патологічних пологів та ППК.

Результати ретроспективного етапу роботи були покладені в основу клініко-діагностичного комплексу лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на зниження частоти акушерських та перинатальних ускладнень у цього контингенту жінок.

На етапі проспективного дослідження доведено ефективність створеного комплексу щодо зменшення об'ємів перипартальної крововтрати, зниження частоти ургентного кесарева розтину та післяпологових кровотеч, профілактики залізодефіцитної анемії та тривожних і депресивних розладів. У цілому, дана тактика дозволила зменшити кількість новонароджених з проявами помірної асфіксії та немовлят, які потребують проведення первинних реанімаційних заходів. На тлі нижчої частоти акушерських ускладнень, відносно низьких рівнів тривожності та кращої якості сну зменшується частота проявів гіпогалакції та збільшується кількість новонароджених, які отримують грудне вигодовування.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлені теоретичне обґрунтування та практичне вирішення актуальної наукової проблеми сучасного акушерства – ефективної профілактики акушерських та перинатальних ускладнень у жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, яка наступила внаслідок застосування ДРТ.

1. За результатами власних досліджень встановлено, що у структурі гінекологічної патології жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю після ДРТ, порівняно зі спонтанним зачаттям, у 5,6 разів переважали СПКЯ ($p=0,006$), у 3,4 рази – ектопічні вагітності ($p=0,021$), у 2,6 рази – ендометріоз ($p=0,008$), у 1,8 рази – гіперпластичні процеси ендометрію ($p=0,047$), у 1,5 рази – запальні захворювання органів малого тазу ($p=0,012$). Вищевказані патології призводили до достовірного збільшення частоти оперативних втручань на матці та додатках, які в свою чергу також виступали факторами ризику репродуктивних невдач.
2. Поєднання ДРТ та вікового фактору підвищувало вірогідність індукції пологів у 2,6 рази (ВШ=2,6; 95%ДІ 1,28 до 5,29; $p=0,008$); кесарева розтину – у 2,4 рази (ВШ=2,36; 95%ДІ 1,31 до 4,26; $p=0,0042$); післяпологових кровотеч у 6,1 рази (ВШ=6,06 95%ДІ 1,27 до 28.78; $p=0,024$). У роділь пізнього репродуктивного віку з вагітністю, отриманою шляхом застосування ДРТ порівняно зі спонтанним зачаттям виявлено достовірну залежність між індукцією пологів та вірогідністю патологічних пологів (ВШ=4,85; 95%ДІ 1,64 до 18,02; $p=0,03$), кесарева розтину (ВШ=2,82; 95%ДІ 1,23 до 6,69; $p=0,015$) та первинної реанімації новонароджених (ВШ=4,97; 95%ДІ 1,40 до 16,36; $p=0,0092$).
3. Ретроспективний аналіз психологічного стану респонденток під час вагітності та першого року після пологів показав, що поєднання вікового фактору та ДРТ підвищує вірогідність розвитку перинатальних тривожних розладів в 4 рази (ВШ=4,07; 95% ДІ 2,25 до 7,35; $p<0,05$), а виражених

розладів сну – в 2,8 рази (ВШ=2,76; 95%ДІ 1,45 до 5,27; $p<0,05$). Доведено наявність прямого кореляційного зв'язку між проявами надмірної тривожності та частотою загрози передчасних пологів ($r=0,56$, $p<0,001$), патологічних пологів ($r=0,52$, $p<0,001$), а також гіпогалакції ($r=0,55$, $p<0,001$).

4. Використання розробленого клініко-діагностичного комплексу лікувально-профілактичних заходів привело до достовірного підвищення показників феритину і гемоглобіну під час третього триместру вагітності та післяпологового періоду ($p_{1,2}<0,05$), а також дозволило знизити частоту гестаційної анемії на 28,0% ($p_{1,2}<0,05$) та післяпологової анемії – на 30,0% ($p_{1,2}<0,05$).
5. Ефективність і безпечність запропонованого клініко-діагностичного комплексу лікувально-профілактичних заходів підтверджено зниженням частоти ургентних кесаревих розтинів на 28,4% ($p_{1,2}<0,05$), частоти проявів помірної асфіксії при народженні на 10,6% ($p_{1,2}<0,05$), а також достовірним зменшенням об'єму перипартальної крововтрати ($p_{1,2}<0,05$).
6. Превентивна психологічна підтримка згідно розробленого клініко-діагностичного комплексу заходів дозволила антенатально знизити частоту проявів високої РТ у 2,4 рази та високої СТ – у 3,7 рази ($p_{1,2}<0,05$), у той же час після пологів високі рівні РТ спостерігали у 3,4 рази рідше, а високої СТ – у 4,6 рази рідше ($p_{1,2}<0,05$). На фоні психологічного консультування респондентки відзначали достовірне покращення якості сну, частота проявів важкої інсомнії знизилась на 20,0% в третьому триместрі ($p_{1,2}<0,05$) та на 24,0% після пологів ($p_{1,2}<0,05$). Стабілізація психологічного стану та корекція якості сну жінок сприяли зменшенню кількості пацієток з помірним ризиком розвитку депресії одразу після пологів у 2,3 рази ($p_{1,2}<0,05$) та наприкінці післяпологового періоду – у 3,2 рази ($p_{1,2}<0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Враховуючи високу частоту проявів анемії серед вагітних та породіль пізнього репродуктивного віку, рекомендуємо запровадити визначення рівнів феритину та оцінку показників крові (еритроцити, гемоглобін, ШОЕ) в термінах гестації 28-30 тижнів, 35-37 тижнів та через 6-8 тижнів після пологів.

Латентний дефіцит заліза встановлюють антенатально у разі значення феритину менше 30 г/л. Оцінку ступеня тяжкості анемії відповідно до терміну вагітності та післяпологового періоду рекомендуємо проводити згідно таблиці 2.1.

Для корекції дефіцита заліза призначають пероральні препарати заліза у дозі 50 мг елементарного заліза на добу, для терапії легкої анемії добова доза становить 100 мг елементарного заліза, а у разі анемії середнього ступеня – 200 мг елементарного заліза; за відсутності ефекту терапії через 2–3 тижні признають інфузійну терапію у дозі 200 мг елементарного заліза 3 рази на тиждень. За тяжкої анемії проводять інфузійну терапію за вищевказаною схемою з подальшим переходом на пероральні препарати заліза.

Контроль результатів терапії проводять кожні 2–3 тижні. Терапію препаратами заліза проводять впродовж мінімум 3 місяців після нормалізації показників гемоглобіну до нормалізації показників феритину.

2. Зважаючи на високу частоту дистресу плода під час пологів, у разі ведення пологів через природні пологові шляхи, рекомендуємо проводити безперервний КТГ-моніторинг впродовж пологів.

3. Враховуючи високу частоту акушерських ускладнень індукції пологів у даного контингенту жінок, рекомендуємо, у разі відсутності самостійного початку регулярної пологової діяльності у терміні 40-41 тиждень, план ведення пологів переглянути на користь елективного кесарева розтину.

4. Профілактику післяпологових кровотеч рекомендуємо проводити за наступної схемою: після перетину пуповини роділлям однократно

внутрішньовенно вводять препарати транексамової кислоти у дозі 1 г та утеротонік тривалої дії – карбетоцин у дозі 100 мкг.

5. Приймаючи до уваги високі показники реактивної та особистісної тривожності, схильність до прогресування інсомнії та дебютування депресивних проявів під час вагітності та післяпологового періоду серед жінок пізнього репродуктивного віку після ДРТ, рекомендуємо запровадити психологічні скринінги та постскринінгові консультації для цих пацієнток.

З метою оцінки психологічного стану жінок рекомендуємо наступні скринінги у відповідні терміни:

а. Рівні реактивної та особистісної тривожності визначають за допомогою шкали тривожності Спілберга (STAI) в термінах 22-24 і 35-37 тижнів гестації, через 48-72 години та 6-8 тижнів після пологів. Високими рівнями тривожності вважають суму балів вище 45.

б. Скринінг якості сну проводять за допомогою опитувальника Пітсбурзький індекс якості сну (PSQI) у термінах 22-24 і 35-37 тижнів гестації та через 6-8 тижнів після пологів.

Порушення якості сну діагностують у разі значення PSQI 5 та вище балів. Виражена інсомнія відповідає оцінці 10 балів та вище, до ведення таких пацієнток додатково залучають невролога та психотерапевта.

с. Для оцінки проявів постнатальних депресивних розладів використовують Единбурзьку шкалу післяпологової депресії (EPDS), скринінг проводять в термінах 35-37 тижнів гестації, через 48-72 години та 6-8 тижнів після пологів.

Оцінка 10-12 балів свідчить про помірний ризик розвитку депресії, пацієнтки з сумою балів 13 та більше балів мають високий ризик прогресування депресивних розладів та потребують консультування психотерапевта/психіатра.

Постскринінгові психологічні консультації проводять планово у відповідні скринінгам терміни та додатково у разі виникнення потреби з метою:

- a. Оцінки результатів скринінгових опитувань та надання рекомендацій.
- b. Формування/корекція розкладу дня (режимів сну, харчування, відпочинку).
- c. Навчання основам медитаційних технік концентрації та релаксації.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Андрійчук ТП, Сенчук АЯ, Мартинова ДА. Діагностика та корекція магнієвого дефіциту у вагітних із обтяженим гінекологічним анамнезом. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології, 2019; №(1):38-42. doi:10.11603/24116-4944.2019.1.10172
2. Авраменко ТВ, Мелліна ІМ. Гестаційний цукровий діабет: лікувально-профілактичні заходи в питаннях та відповідя. Здоров'я України. 2020; № 2:3-5. <https://health-ua.com/multimedia/5/0/2/7/6/1592997888.pdf> (дата звернення: 01.11.2020).
3. Аксьонова СЮ. Середній вік матері при народженні дитини: чи можлива реверсія?. Демографія та соціальна економіка. 2018; № 2 (33):53-66.
4. Аксьонова СЮ. Черговість народження у матерів середнього і пізнього репродуктивного віку. Демографія та соціальна економіка. 2015; № 3 (25):64–74. doi: 10.15407/dse2015.03.004.
5. Амор МВ, Гнатко ОП, Шкуратіна НГ. Акушерські й перинатальні наслідки у вагітних із різним ступенем тяжкості та строками маніфестації прееклампсії. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2018; 2:110-113. doi:10.11603/24116-4944.2018.2.9572
6. Бачанова АБ, Бирюкова МК. Особенности течения беременности у пациенток в программе ЭКО и ПЭ. БМИК. 2017. №5. <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-techeniya-beremennosti-u-patsientok-v-programme-eko-i-pe> (дата звернення: 01.11.2020).
7. Бейк ЕП, Сыркашева АГ, Долгушина НВ. Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток позднего репродуктивного возраста. Гинекология. 2018; №1. <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-programm-vspomogatelnyh-reproduktivnyh-tehnologiy-u-patsientok-pozdnego-reproduktivnogo-vozrasta> (дата звернення: 26.10.2020).

8. Біостатистика : підручник за заг. ред. Тетяна Степанівна Грузєва. – Вінниця : Нова книга, 2020. – 381 с. : іл., табл.
9. Бойчук АВ, Корман ОМ, Курило ОЮ. Деякі аспекти розвитку істміко-цервікальної недостатності при вагітності в терміні до 22 тижнів, та її корекція. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2015; № 2:69-72.
10. Бойчук АВ, Овчарук ВВ, Хлібовська ОІ. Діагностика і корекція порушень у вагітних з дисфункцією плаценти. Акушерство. Гінекологія. Генетика. 2017; №133:4.
11. Вдовиченко ЮП, Талько ОВ. Шляхи зниження акушерських та перинатальних ускладнень у жінок віком понад 40 років. Перинатологія та педіатрія. 2003; 2:12-16
12. Венцківський БМ, Поладич ІВ, Біла ВВ, Костенко ОЮ. Особливості перебігу вагітності та пологів у жінок з багатопліддям. МТ України. 2015; №3:8-15.
13. Вигівська ЛН, Никонюк ТР. Етіопатогенетичні аспекти перебігу І триместра вагітності у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій. Здоровье женщины. 2017; №4 (120):99-101.
14. Воробей ЛИ, Ткачук РР. Состояние регуляторно-адаптационных процессов в системе мать–плацента–плод у беременных с нарушением нейровегетативной регуляции. Health of woman. 2016; №4(110):84–90; doi 10.15574/HW.2016.110.84
15. Вороная ВВ, Рыбалка АН, Сулима АН, Литвинов ВВ. Актуальность криопротоколов и оптимизации подготовки эндометрия у пациенток с многократными неудачными имплантациями. ТМБВ. 2017. №2:2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/aktualnost-krioprotokolov-i-optimizatsii-podgotovki-endometriya-u-patsientok-s-mnogokratnymi-neudachnymi-implantatsiyami> (дата звернення: 31.10.2020).
16. Гнатко ОП, Тишко КМ. Акушерські та перинатальні наслідки вагітності у жінок з ожирінням. Актуальні питання педіатрії,

акушерства та гінекології. 2017;№(1):56-61.

<https://doi.org/10.11603/24116-4944.2017.1.7496>

17. Гойко ОВ. Практичне використання пакета STATISTICA для аналізу медико-біологічних даних: навчальний посібник для студентів вищих навчальних закладів - Київ, 2004. - 76 с.
18. Голяновський О, Рубінштейн А. Профілактика акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних пізнього репродуктивного віку після застосування допоміжних репродуктивних технологій. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2022; 2,1:83–95. doi:10.52705/2788-6190-2022-01-8.
19. 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. doi:10.30841/2708-8731.9-10.2021.252598
20. Дарій ОС. Оптимізація тактики використання допоміжних репродуктивних технологій у подружніх пар з обтяженим генетичним анамнезом. Здоров'я жінки. 2018;N 8:103-106.
21. Допоміжні репродуктивні технології лікування безпліддя. Навчальний посібник для лікарів-слухачів закладів (факультетів) післядипломної освіти / За заг. ред. проф. ФВ Дахно, чл.-кор. НАМН України проф. ВВ Камінськог та проф. ОМ Юзька. – К., 2011. – 338 с
22. Дорофєєва УС, Бойчук ОГ. Сучасні погляди на непліддя жінок старшого репродуктивного віку (огляд літератури). Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2020; № (1):74-79. doi:10.11603/24116-4944.2020.1.11489
23. Думанська ВП. Внесок новітніх репродуктивних технологій у народжуваність в Україні. Демографія та соціальна економіка. 2018. № 2 (33):82-93.

24. Ершова ЕГ, Ремнёва ОВ. Акушерский риск. Критические моменты системы перинатального прогноза // МиД. 2018. №2. <https://cyberleninka.ru/article/n/akusherskiy-risk-kriticheskie-momenty-sistemy-perinatalnogo-prognoza> (дата звернення: 21.10.2020).
25. Жабченко ІА. Алгоритм акушерських дій при істміко-цервікальній недостатності. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології, 2015; №1:122-125.
26. Жабченко ІА. Проблеми відкладеного дітонародження: порушення фертильності у жінок старшого репродуктивного віку та методи їх корекції. Репродуктологія. 2019; № 3:12-14.
27. Жук СІ. Сумнівний стан плода – актуальна проблема сучасної акушерської практики. Здоров'я України. 2015; №12:15-16.
28. Жуковская СВ. Современный практический подход к преодолению бесплодия у пациенток с синдромом поликистозных яичников. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2018; № 6:838-851.
29. Исупова ОГ. Вспомогательные репродуктивные технологии: новые возможности. Демографическое обозрение. 2017. №1. <https://cyberleninka.ru/article/n/vspomogatelnye-reproduktivnye-tehnologii-novye-vozmozhnosti> (дата звернення: 25.10.2020).
30. Калинина ЕА. "Отсроченное материнство": современные возможности сохранения репродуктивного потенциала. Акушерство и гинекология. 2019; № 1:56-60.
31. Калугина ЛВ, Юско ТИ. Мио-инозитол: терапевтические возможности и прегравидарная подготовка при синдроме поликистозных яичников. Репродуктивна ендокринологія. 2018; № 4 (42):31-32. https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2018/Akush_3_2018/Akush_3_2018_st31_32.pdf (дата звернення: 02.11.2020).
32. Камінський АВ. Клініко-анамнестичні особливості жінок з безпліддям та психосоматичними розладами. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2018; №1 (41):99-106.

33. Керівництво Передчасні спонтанні пологи та ведення пологів: рекомендації Європейської асоціації перинатальної медицини. Переклад. Перинатологія і педіатрія. Україна. 2018. № 3 (75). С. 7-26. doi:10.1080/14767058.2017.1323860.
34. Київський міський науковий інформаційно-аналітичний центр медичної статистики. Статистичні дані системи ДОЗ м. Києва <https://medstat.kiev.ua/statistichni-zviti/> (дата звернення 05.04.2022 р.)
35. Кінаш НМ. Особливості перебігу вагітності та пологів у жінок із поєднаним безпліддям в анамнезі. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології, 2015; №1:126-128 doi:10.11603/24116-4944.2015.1.4701
36. Клінічний протокол з акушерської допомоги «Невиношування вагітності» Затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України від 03.11.2008 № 624. З внесенням змін 08.05.2014. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0624282-08#Text>. (дата звернення: 02.11.2020 р.)
37. Коломійченко ТВ, Рогава ІВ. Особливості гомеостазу вагітних після ДРТ асоційовані з прееклампсією. Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику 27-28 лютого 2020 року. Збірник наукових праць Всеукраїнської міждисциплінарної науково-практичної конференції За редакцією ММ Корди, СМ Геряк, МІ Шведа. С.40-41.
38. Корда ІВ, Хміль СВ, Хміль АС. Проблеми фертильності у жінок старшого репродуктивного віку (огляд літератури). Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2015; № 2: 108-111. doi:10.11603/24116-4944.2015.2.4790.
39. Кравченко ОВ. Індукована вагітність: перинатальні проблеми та шляхи їх вирішення. Акушерство клінічний практикум. 2019; №4:27 https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2019/Akush_4_2019/Akush_4_2019_st27.

pdf. (дата звернення: 02.11.2020 р.)

40. Кравченко ОВ. Сучасні погляди на лікування плацентарної дисфункції у вагітних після ЕКЗ. Репродуктивна ендокринологія. 2018; № (44):30-34.
41. Краснопольская КВ. Материалы конференции. Поздний репродуктивный возраст и современные технологии. Гинекология. 2019. №4. <https://cyberleninka.ru/article/n/pozdnyy-reproduktivnyy-vozrast-i-sovremennye-tehnologii> (дата звернення: 26.10.2020).
42. Краснопольская КВ. Использование ооцитов донора для лечения пациенток с бесплодием в позднем репродуктивном возрасте (состояние проблемы). Российский вестник акушера-гинеколога. 2017; Т. 17, № 3:102-107.
43. Крут ЮЮ, Шевченко АА. Сучасні можливості визначення предикторів загрози передчасних пологів. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019; № (1):160-164. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2019.1.10206>
44. Лаба ОВ. Профилактика нарушений фетоплацентарного комплекса у женщин с риском и угрозой преждевременных родов (обзор литературы). Health of woman. 2020; 5-6(151-152): 99-102; doi10.15574/hw.2020.151-152.99
45. Лахно ИВ, Коровай СВ. Актуальні питання прогнозування і профілактики передчасних пологів. Health of woman. 2020;1(147): 8–13; doi 10.15574/HW.2020.147.8
46. Ляличкина НА, Макарова ТВ, Саямова ЛШ. Макросомия плода. Акушерские и перинатальные исходы. Современные проблемы науки и образования. 2016; № 3:71.
47. Мандрикова АС. Оптимізація тактики ведення вагітності та ранніх передчасних пологів у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій. Здоровье женщины. 2018; № 5:104-107.

48. Маркін ЛБ, Шатилович КЛ, Кропивницька ЛП, Киричинська ІГ. Профілактика тромботичних ускладнень у гінекології з допомогою комплексного використання прямих антикоагулянтів і препаратів венотонічної та ангіопротекторної дії. *Здоров'є жінки*. 2015; № 2: 49–52.
49. Маркін ЛБ, Ященко ЛМ. Плацентарна недостатність як фактор ризику перенесування вагітності. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2019; №(1):114-118. doi:10.11603/24116-4944.2019.1.9871
50. Масло ДМ. Оптимізація тактики ведення вагітності та пологів у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій. *Здоров'є жінки*. 2016; №5 (111):160-164.
51. Махмадалиева МР, Коган ІЮ, Ниаури ДА, Мекина ІД, Гзгзян АМ. Влияние избытка массы тела и ожирения на эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий Ж. акуш. и жен. болезн. 2018; №2. <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-izbytk-massy-tela-i-ozhireniya-na-effektivnost-programm-vspomogatelnyh-reproduktivnyh-tehnologiy> (дата звернення: 02.11.2020).
52. Мелей М. Профилактика и лечение синдрома гиперстимуляции яичников среднетяжелой и тяжелой степени. *Медичні аспекти здоров'я жінки*. 2017; №1 (105):18-27.
53. Міністерство Охорони Здоров'я України НАКАЗ від 31 грудня 2004 року N 676 Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0676282-04#Text>
54. Мінцер ОП. Оброблення клінічних і експериментальних даних у медицині: навч. посібник / О.П. Мінцер, Ю.В. Вороненко, В.В. Власов - К.: Вища шк., 2003. - 350 с.
55. Москвяк-Лесняк ДС, Красівська АВ, Жигалюк ІТ. Вивчення факторів, які впливають на зростання рівня кесаревого розтину, за період 2017–2018 рр. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я*

України. 2019; № 3 (81):25-29.

56. Мочалова МН, Пономарева ЮН, Мудров АА, Мудров ВА. Возможности диагностики макросомии плода на современном этапе. Ж. акуш. и жен. болезн. 2016; №5. <https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-diagnostiki-makrosomii-ploda-na-sovremennom-etape> (дата звернення: 02.11.2020).
57. Наказ МОЗ України № 417 від 15.07.2011 р. «Про організацію амбулаторної акушерсько_гінекологічної допомоги» – К., 2011.
58. Наказ МОЗ України від 15.07.2011 № 417 "Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні" <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0417282-11#Text> (дата звернення: 02.11.2021)
59. Настанови Міжнародного Товариства Ультразвуку в Акушерстві та Гінекології (ISUOG) <https://www.isuog.org/clinical-resources/isuog-guidelines.html> (дата звернення: 02.11.2021)
60. Невідкладні стани в акушерстві та гінекології (довідник) / за ред. членкореспондента НАМН України, проф. Венцківського БМ. – К., 2017. 85 с.
61. Нікітіна ІМ. Ефективність мікронізованого прогестерону при невиношуванні багатоплідної вагітності Вісник Вінницького національного медичного університету. 2017; №1, Ч. 2 (Т.21)
62. Носенко ОМ, Ханча ФО. Особливості здоров'я немовлят, що народилися від одноплідних вагітностей після штучного запліднення у жінок з вилікуваним непліддям. Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику 27-28 лютого 2020 року. Збірник наукових праць Всеукраїнської міждисциплінарної науково-практичної конференції За редакцією ММ Корди, СМ Геряк, МІ Шведа.
63. Он-лайн калькулятор Gratacos'a (Fetal Medicine Barcelona)

- <http://medicinafetalbarcelona.org/calcul/> (дата звернення 01.03.2022)
64. Он-лайн калькулятори Фонду медицини плода (Fetal Medicine Foundation) <https://fetalmedicine.org/research/> (дата звернення 10.01.2022)
 65. Паньків ІВ, Коритко ОО. Вміст вітаміну Д, частота його недостатності й дефіциту в пацієнток із синдромом полікістозних яєчників. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018. № 6 (14).
 66. Пирогова ВІ, Ференц. Фертильність і оваріальний резерв. Здоров'я жінки. 2018; №8 (134):10-13
 67. Пирогова ВІ. Особливості гестаційного процесу та медикаментозне забезпечення виношування вагітності внаслідок застосування репродуктивних технологій. Жіночий лікар. 2018; №1:15.
 68. Пітик МІ. Перинатальні ураження нервової системи. Здоров'я України. 2015; №1:38-40.
 69. Посохова СП, Николаева СВ, Ниточко КА. Вопросы профилактики преэклампсии у женщин с ожирением. Health of woman. 2020; №4(150):61–66. doi 10.15574/HW.2020.150.61
 70. Посохова С, Кучеренко О. Фактори ризику гіпоксично-ішемічної енцефалопатії недоношених новонароджених. Science Review. 2020; №3 (30). <https://cyberleninka.ru/article/n/faktori-riziku-gipoksichno-ishemichnoyi-entsefalopatiyi-nedonoshenih-novonarodzhenih> (дата звернення: 02.11.2020).
 71. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги : наказ МОЗ України від 31.12.2004 р. No 676. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0676282-04#Text> (дата звернення: 02.11.2020).
 72. Радынова СБ, Лодырева МС, Кеняйкина АГ, Горбунова КА. Характеристика основных причинных факторов развития бесплодия. Colloquium-journal. 2019; №10 (34). <https://cyberleninka.ru/article/n/harakteristika-osnovnyh-prichinnyh-faktorov-razvitiya-besplodiya> (дата звернення: 02.11.2020).

73. Рекомендації ACOG (American College of Obstetricians & Gynecologists). Гестаційний цукровий діабет. 2018. <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2018/02/gestational-diabetes-mellitus> (дата звернення: 02.11.2020).
74. Рекомендації ВООЗ з профілактики та лікування преєклампсії та еклампсії. ВООЗ. 2014. https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/rhr_11_30/ru (дата звернення: 31.10.2020).
75. Романенко ТГ. Профилактика акушерских и перинатальных осложнений у беременных после экстракорпорального оплодотворения при патологии щитовидной железы. *Здоровье женщины*. 2016; № 3:57-61.
76. Романенко ТГ. Плацетарна дисфункція як предиктор невиношування вагітності. *Репродуктивна ендокринологія*. 2017; №1 (33):77-82.
77. Романенко ТГ, Міцода РМ, Бобик ЮЮ. Сучасний погляд на великі акушерські синдроми. *Здоровье женщины*. 2019; №2 (138):96-103.
78. Рубінштейн АМ. Тактика ведення вагітності, пологів та післяпологового періоду у пацієнок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, яка настала за допомогою допоміжних репродуктивних технологій. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2022; 4(59): 16-22. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2022.262761>
79. Світова статистика ВООЗ <https://apps.who.int/iris/handle/10665/324835>. (дата звернення: 01.11.2020).
80. Серебренникова КГ, Кузнецова ЕП, Банке ЕС, Иванова ТВ, Милославский ЮВ. Прегравидарная подготовка у пациенток с тонким эндометрием в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекология*. 2017; № 3:139-146. [doi:10.18565/aig.2017.3.139-46](https://doi.org/10.18565/aig.2017.3.139-46).

81. Стоева ТВ, Синенко ВВ, Стречень ЕА. Врожденные вади развития у детей, рожденных с применением вспомогательных репродуктивных технологий. Актуальные вопросы педиатрии. 2016; № 8(80):45-48; doi 10.15574/SP.2016.80.45.
82. Стрелко ГВ, Ночвіна ОА. Ретроспективний аналіз ефективності програм допоміжних репродуктивних технологій у жінок із різними формами безпліддя. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології, 2019; №(2):70-77. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2019.2.10927>
83. Суслікова ЛВ, Сербенюк АВ. Аналіз випадків невдалих спроб лікування трубно-перитонеальної безплідності методами допоміжних репродуктивних технологій. Семейная медицина. 2018; №2 (76):16-21.
84. Терапия невынашивания беременности Укр. мед. Часопис. 2019; 3 (131), Т. 1 – V/VI: 42-46. <https://www.umj.com.ua/wp/wp-content/uploads/2019/06/4758.pdf?upload=> (дата звернення: 01.11.2020)
85. Тетруашвили НК, Агаджанова АА. Ведение пациенток с одно- и многоплодной беременностью и привычным выкидышем в анамнезе. Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. 2018. №2 (20). <https://cyberleninka.ru/article/n/vedenie-patsientok-s-odno-i-mnogoplodnoy-beremennostyu-i-privychnym-vykidyshem-v-anamneze-1> (дата звернення: 01.11.2020).
86. Ткаченко РА. Профилактика и терапия периоперационной и перипартальной кровопотери: что нового? Медичні аспекти здоров'я жінки. 2018; 2 (115):151-152.
87. Токова ЗЗ. Гинекологический анамнез женщин, поступивших для лечения в программы вспомогательных репродуктивных технологий. Гинекология. 2013; № 15 (5):56—58.
88. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги "Залізодефіцитна анемія" затверджений наказом № 709 МОЗ України від 02.11.2015

89. Хажиленко К. Оваріальний резерв: визначення маркери та сенс тестування. *Ob&gyn ultrasound and fetal medicine*. 2019. № 1. <https://extempore.info/component/content/article/9-journal/1725-ovarialnyi-rezerv-vyznachennia-markery-ta-sens-testuvannia.html?Itemid=357>. (дата звернення: 29.10.2020).
90. Хизроева ДХ. Антифосфолипидный синдром и неудачи экстракорпорального оплодотворения. *Практическая медицина*. 2013; №06(75):154-160.
91. Хміль СВ, Корда ІВ, Микула РП, Хміль МС. Вік пацієток як один із факторів ризику невдалих спроб у циклах екстракорпорального запліднення (аналітичний огляд літератури). *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2017; 4:110–115.
92. Хміль МС, Вентсківський БМ, Хміль СВ. Сучасні підходи до лікування безпліддя у жінок із синдромом полікістозних яєчників у програмі допоміжних репродуктивних технологій. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, 2020; №(1):108-115. doi:10.11603/24116-4944.2020.1.1149
93. Черкасова СВ, Камаев ЮО, Черкасов СН. Факторы риска, определяющие состояние здоровья недоношенных новорожденных в течение первых трех лет жизни. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2017; №10. <https://cyberleninka.ru/article/n/factory-riska-opredelyayuschie-sostoyanie-zdorovya-nedonoshennyh-novorozhdennyh-v-techenie-pervyh-treh-let-zhizni> (дата звернення: 02.11.2020).
94. Чжан Н, Чен Х, Сюй З, Ван Б, Сунь Х, Ху Ю. Беременность, роды и неонатальные исходы экстракорпорального оплодотворения-переноса эмбриона у пациентки с предыдущим рубцом после кесарева сечения. *Med Sci Monit*. 2016; № 22:3288-3295.
95. Шалина РИ, Михалева МВ, Кирющенков АП, Шаманова МБ, Гаврилина ЕН. Дифференцированный подход к прегравидарной подготовке у пациенток с привычным невынашиванием беременности в

анамнезе. Российский вестник акушера-гинеколога. 2015; № 15 (5):36-40. doi:10.17116/rosakush201515436-40.

96. Шургая М. Профілактика передчасних пологів: семирічне ретроспективне дослідження. Український медичний часопис. 2019.№7. <https://www.umj.com.ua/article/159551/profilaktika-peredchasnih-pologiv-semirichne-retrospektivne-doslidzhennya> (дата звернення 26.11.2021)
97. Шурпак СА. Современные формы натурального прогестерона с различными путями введения при лечении угрозы прерывания беременности и предупреждении преждевременных родов. Обзор литературы. Здоровье женщины. 2013. №10 (86). С.46-52.
98. Шурыгина ОВ, Тугушев МТ, Байзарова АА, Сараева НВ. Витрификация гамет и эмбрионов – эффективный инструмент повышения результативности программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Современные проблемы науки и образования. 2016. № 4: 87-92.
99. Щербина МО, Ліпко ОП, Мерцалова ОВ, Потапова ЛВ. Нові підходи до профілактики несприятливих перинатальних наслідків у жінок із невиношуванням вагітності. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології, 2019; №(1):156-159. doi:10.11603/24116-4944.2019.1.10205 .
100. Югина АА. Пенжоян МА. Риски осложнений беременности после ЭКО на ранних сроках. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017; № 4 (часть 1):292-295.
101. Юренева СВ. Альтернативный путь решения специфических проблем перименопаузы. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2017; Том 7. N 4:685-693.
102. Яковлева ОВ, Глухова ТН, Рогожина ИЕ, Проданова ЕВ, Столярова УВ. Основные проблемы беременности после ВРТ. Современные проблемы науки и образования. 2018; № 6. <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28279> (дата звернення: 22.10.2020).

103. Abramowitz JS, Foa EB, Franklin ME. Exposure and ritual prevention for obsessive-compulsive disorder: effects of intensive versus twice-weekly sessions. *J Consult Clin Psychol* 2003;71(2):394–8.
104. ACOG Committee Opinion No. 757 (2018) Screening for perinatal depression. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 132:e208–12
105. Adams BD. Global cultural and socioeconomic factors that influence access to assisted reproductive technologies. *Womens Health*. 2016;V.5.№4.;351-358.
106. Adewuya A, Ola B, Aloba O, et al. Anxiety disorders among Nigerian women in late pregnancy: a controlled study. *Arch Womens Ment Health* 2006;9:325.
107. Ainsworth AJ, Wyatt MA, Shenoy CC, Hathcock M, Coddington CC. Fresh versus frozen embryo transfer has no effect on childhood weight. *Fertil Steril*. 2019; № 112(4):684-690. e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.05.020.
108. Albacar G, Sans T, Martin-Santos R, Garcia-Esteve L, Guillamat R, Sanjuan J, Canellas F, Gratacos M, Cavalle P, Arija V, Gaviria A, Gutierrez-Zotes A, Vilella E. An association between plasma ferritin concentrations measured 48 h after delivery and postpartum depression. *J Affect Disorders*. 2011;131:136–142. doi: 10.1016/j.jad.2010.11.006.
109. American College of Obstetricians & Gynecologists. Quantitative blood loss in obstetric hemorrhage: ACOG committee opinion, No. 794. *Obstetrics & Gynecology*. 2019; 134(6), e150–e156. <https://www.acog.org/-/media/project/acog/acogorg/clinical/files/committee-opinion/articles/2019/12/quantitative-blood-loss-in-obstetric-hemorrhage.pdf> (дата звернення 23.12.2022 р.)
110. American College of Obstetricians and Gynecologists. Screening for perinatal depression: Committee Opinion No. 757. *Obstetrics & Gynecology*. 2018;125:1268-71. <https://www.acog.org/-/media/project/acog/acogorg/clinical/files/committee->

opinion/articles/2018/11/screening-for-perinatal-depression.pdf (дата звернення 23.12.2022 р.)

111. Arch JJ. Cognitive behavioral therapy and pharmacotherapy for anxiety: Treatment preferences and credibility among pregnant and non-pregnant women. *Behav Res Ther.* 2014;52:53–60.
112. Auerbach M, Adamson JW. How we diagnose and treat iron deficiency anemia. *Am J Hematol.* 2016; 91(1): 31–38. DOI: 10.1002/ajh.24201
113. Austin M-P, Frilingos M, Lumley J, et al. Brief antenatal cognitive behaviour therapy group intervention for the prevention of postnatal depression and anxiety: A randomised controlled trial. *J Affect Disord* 2008;105:35–44.
114. Baldur-Felskov B, Kjaer SK, Albieri V, et al. Psychiatric disorders in women with fertility problems: results from a large Danish register-based cohort study. *Hum Reprod.* 2013; 28(3): 683–690, doi: 10.1093/humrep/des422
115. Balogun OO, da Silva Lopes K, Ota E, et al. Vitamin supplementation for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016. №5. CD004073. Published 2016 May 6. doi:10.1002/14651858.CD004073.pub4
116. Banker M, Sorathiya D, Shah S. Effect of Body Mass Index on the Outcome of In-Vitro Fertilization. *Intracytoplasmic Sperm Injection in Women // J. Hum. Reprod. Sci.* 2017; V.10.№ 1:37–43.
117. Barnett B, Parker G. Possible determinants, correlates and consequences of high levels of anxiety in primiparous mothers. *Psychol Med.* 1986;16(1):177–85.
118. Bastani F, Hidarnia A, Kazemnejad A, Vafaei M, Kashanian M. A randomized controlled trial of the effects of applied relaxation training on reducing anxiety and perceived stress in pregnant women. *J Midwifery Womens Health* 2005;50:e36–e40
119. Belanoff C, Declercq ER, Diop H, Gopal D, Kotelchuck M, Luke B, et al. Severe maternal morbidity and the use of assisted reproductive technology in Massachusetts. *Obstetrics and Gynecology.* 2016; 127: 527–534.

120. Bernstein IM, Ziegler W, Badger GJ. Plasma volume expansion in early pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2001; 97(5 Pt 1):669–672
121. Blázquez A, García D, Rodríguez A, Vassena R, Figueras F, Vernaev V. Is oocyte donation a risk factor for preeclampsia? A systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet.* 2016; № 33(7):855-863. doi:10.1007/s10815-016-0701-9.
122. Blood Matters Program, Department of Health, Victoria, Australia. 2015. <http://www.health.vic.gov.au/bloodmatters/tools/management.htm> (дата звернення: 31.10.2020.)
123. Bodeau-Livinec F, Zeitlin J, Blondel B, et. all. Etude Epidémiologique sur les Petits Ages Gestationnels (EPIPAGE) group. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013; № 98 (6):480-487.
124. Borkovec BT, Newman MG, Castonguay LG. Cognitive-behavioral therapy for generalized anxiety disorder with integrations from interpersonal and experiential therapies. *CNS Spectr.* 2003;8:382–389.
125. Bosch E, De Vos M, Humaidan P. The Future of Cryopreservation in Assisted Reproductive Technologies. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:67. doi: 10.3389/fendo.2020.00067.
126. Bosdou JK, Anagnostis P, Goulis DG, et al. Risk of gestational diabetes mellitus in women achieving singleton pregnancy spontaneously or after ART: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2020; № 26(4): 514-544. doi: 10.1093/humupd/dmaa011.
127. Bosdou JK, Venetis CA, Tarlatzis BC, Grimbizis GF, Kolibianakis EM. Higher probability of live-birth in high, but not normal, responders after first frozen-embryo transfer in a freeze-only cycle strategy compared to fresh embryo transfer: a meta-analysis. *Hum Reprod.* 2019; № 34:491–505. doi: 10.1093/humrep/dey388
128. Bothwell TH. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72 (1 Suppl): 257–264. doi:10.1093/ajcn/72.1.257S

129. Boyce P, Condon J. Traumatic childbirth and the role of debriefing. In: Raphael B, Wilson JP, editors. *Psychological debriefing: theory, practice and evidence*. Cambridge (England): Cambridge University Press; 2000. p. 272–80.
130. Brandon AR, Trivedi MH, Hynan LS, et al. Prenatal depression in women hospitalized for obstetric risk. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69(4):635–643
131. Breymann C, Honegger C, Hosli I, Surbek D. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia in pregnancy and postpartum. *Arch Gynecol Obstet*. 2017; 296(6):1229–1234. doi:10.1007/s00404-017-4526-2
132. Bukowski R, Hansen NI, Willinger M, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Stillbirth Collaborative Research Network. Fetal growth and risk of stillbirth: a population-based case-control study. *PLoS Med*. 2014.№ 22. 11(4):e1001633. doi: 10.1371/journal.pmed.1001633.
133. Bushnik T, Cook JL, Yuzpe AA, Tough S, Collins J. Estimating the prevalence of infertility in Canada. *Hum. Reprod*. 2012; № 27:738-746
134. Byrn M, Penckofer S. The relationship between gestational diabetes and antenatal depression. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2015; 44(2):246–255. <https://doi.org/10.1111/1552-6909.12554>
135. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol*. 2017; 92(10):1068–1078.
136. Carolan M. Maternal age ≥ 45 years and maternal and perinatal outcomes: a review of the evidence. *Midwifery*. 2013; №29(5):479-89.
137. Carp HJ. Progestogens in the prevention of miscarriage. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2016; №27 (2):55-62.
138. Casteleiro A, Paz-Zulueta M, Parás-Bravo P, Ruiz-Azcona L, Santibañez M. Association between advanced maternal age and maternal and neonatal morbidity: A cross-sectional study on a Spanish population. *PLoS One*. 2019; 26:14(11):e0225074. doi: 10.1371/journal.pone.0225074.

139. Castronovo V., Galbiati A., Marelli S., et al. Validation study of the Italian version of the Insomnia Severity Index (ISI) *Neurol. Sci.* 2016;37:1517–1524. doi: 10.1007/s10072-016-2620-z.
140. Castillo CM, Horne G, Fitzgerald ChT, et al. The impact of IVF on birthweight from 1991 to 2015: a cross-sectional study. *Human Reproduction.* 2019; V.34, Is.5:920–931. doi:10.1093/humrep/dez025
141. Chan YY, Jayaprakasan K, Tan A, et al. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; №38(4): 371-382. doi: 10.1002/uog.10056.
142. Choux C, Barberet J, Ginod P. Severe ovarian hyperstimulation syndrome modifies early maternal serum beta-human chorionic gonadotropin kinetics, but obstetrical and neonatal outcomes are not impacted. *Fertil. Steril.* 2017; V.108. №4:650–658.
143. Chu D, Fu L, Zhou W, Li Y. Effects of different open cryo-carriers on embryo survival and clinical outcome in frozen embryo transfer cycle patients. *Syst Biol Reprod Med.* 2018; №64(2):138-145. doi:10.1080/19396368.2017.1419510.
144. Churchill SJ, Wang ET, Akhlaghpour M, et al. Mode of conception does not appear to affect placental volume in the first trimester. *Fertil Steril.* 2017. № 107(6). P.1341-1347 .e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.04.010
145. Cohen LS, Sichel DA, Dimmock JA, et al. Postpartum course in women with preexisting panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1994;55(7):289–92.
146. Collaborators WT. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England).* 2017. 389(10084):2105–2116. doi:10.1016/s0140-6736(17)30638-4
147. Comparison in pregnancy, delivery and miscarriage rate according to patients age with ART Registry 2015. Japan Society of Obstetrics & Gynecology (JSOG). https://plaza.umin.ac.jp/~jsogart/2015data_201. (дата

звернення: 26.10.2020).

148. Coomarasamy A, et al A Randomized trial of progesterone in women with recurrent miscarriages (PROMISE). *N. Engl. J. Med.* 2015; Vol. 373. N 22:2141-2148.
149. Creedy K, Sochet M, Horsfall J. Childbirth and the development of acute trauma symptoms: incidents and contributing factor. *Birth* 2000;27(2):105–11.
150. Cromi A, Candeloro I, Marconi N, et al. Risk of peripartum hysterectomy in births after assisted reproductive technology. *Fertil Steril.* 2016; № 106(3):623-628. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.05.005.
151. Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole S, et al. Psychological treatment of generalized anxiety disorder: A meta-analysis. *Clin Psychol Rev.* 2014; 34:130–140.
152. Dagklis T, Tsakiridis I, Chouliara F, et al. Antenatal depression among women hospitalized due to threatened preterm labor in a highrisk pregnancy unit in Greece. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018; 31(7):919–925. doi:10.1080/14767058.2017.1301926
153. Dame P, Cherubini K, Goveia P, et al. Depressive symptoms in women with gestational diabetes mellitus: the LINDA-Brazil study. *J Diabetes Res.* 2017:7341893. <https://doi.org/10.1155/2017/7341893>
154. Dawes GS, Moulden M, Redman CW. Improvements in computerised fetal heart rate pattern analysis antepartum. *J Perinat Med.* 1996;24:25-36.
155. Dayan N, Lanes A, Walker MC, Spitzer KA, Laskin CA. Effect of chronic hypertension on assisted pregnancy outcomes: a population-based study in Ontario, Canada. *Fertil Steril.* 2016; № 105(4):1003-1009. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.11.039.
156. De Chiara L, Mazza Cr, Ricci El., et al. The Relevance of Insomnia in the Diagnosis of Perinatal Depression: Validation of the Italian Version of the

- Insomnia Symptom Questionnaire. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(23):12507. doi: 10.3390/ijerph182312507
157. De Geyter C, Motrenko T, Scaravelli GJ. European IVF-monitoring consortium for the European society of human reproduction and embryology. ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE: the European IVF - monitoring consortium for the European society of human reproduction and embryology. *Hum. Reprod*. 2018; № 33:1586-1601
 158. Deatsman S, Vasilopoulos T, Rhoton-Vlasak A. Age and Fertility: A Study on Patient Awareness. *JBRA Assist Reprod*. 2016; №20(3):99-106. doi:10.5935/1518-0557.20160024.
 159. Delaney M, Roggensack A. No. 214-Guidelines for the Management of Pregnancy at 41+0 to 42+0 Weeks. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2017; 39(8):e164–e174. doi:10.1016/j.jogc.2017.04.020
 160. De-Regil LM, Peña-Rosas JP, Fernández-Gaxiola AC, Rayco-Solon P. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015. Issue 12. doi:10.1002/14651858.CD007950.pub3 (дата звернення: 01.11.2020).
 161. Devroey P, Polyzos NP, Blockeel C. An OHSS-Free Clinic by segmentation of IVF treatment. *Hum. Reprod*. 2011; № 26:2593-2597
 162. Doyle JO, Richter KS, Lim J, et al. Successful elective and medically indicated oocyte vitrification and warming for autologous in vitro fertilization, with predicted birth probabilities for fertility preservation according to number of cryopreserved oocytes and age at retrieval. *Fertil Steril*. 2016; №105(2):459-466. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.10.026.
 163. Duncan LG, Bardacke N. Mindfulness-based childbirth and parenting education: Promoting family mindfulness during the perinatal period. *J Child Fam Stud*. 2010;19: 190–202.

164. Dunn C, Hanieh E, Roberts R, Powrie R. Mindful pregnancy and childbirth: Effects of a mindfulness-based intervention on women's psychological distress and wellbeing in the perinatal period. *Arch Womens Ment Health* 2012;15:139–143.
165. Dunn L, Kumar S, Beckmann M. Maternal age is a risk factor for caesarean section following induction of labour. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2017; № 57:426-431.
166. Dyer S, Chambers GM, de Mouzon J, et al. International committee for monitoring assisted reproductive technologies world report: Assisted reproductive technologies 2008, 2009 and 2010. *Human reproduction.* 2016; № 31(7):1588-609.
167. Elden H, Hagberg H, Wessberg A, et al. Study protocol of SWEPIIS, a Swedish multicentre register based randomised controlled trial to compare induction of labour at 41 completed gestational weeks versus expectant management and induction at 42 completed gestational weeks. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016; № 16:49.
168. Emamian F, Khazaie H, Okun ML, Tahmasian M, Sepehry AA. Link between insomnia and perinatal depressive symptoms: A meta-analysis. *J. Sleep Res.* 2019;28:e12858. doi:10.1111/jsr.12858.
169. Ensing S, Abu-Hanna A, Roseboom TJ, et al. Risk of poor neonatal outcome at term after medically assisted reproduction: a propensity score-matched study. *Fertil Steril.* 2015; №104(2):384-390. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.04.035.
170. Farhi J, Cohen K, Mizrachi Y, et al. Should ICSI be implemented during IVF to all advanced-age patients with non-male factor subfertility? *Reprod Biol Endocrinol.* 2019; №17(1):30. doi:10.1186/s12958-019-0474-y
171. Ford E, Ayers S, Bradley R. Exploration of a cognitive model to predict posttraumatic stress symptoms following childbirth. *J Anxiety Disord.* 2010;24:353–9.

172. Fox R, Kitt J, Leeson P, Aye C, Lewandowski AJ. Preeclampsia: Risk Factors, Diagnosis, Management, and the Cardiovascular Impact on the Offspring. *Journal of clinical medicine*. 2019; №8(10):1625. <https://doi.org/10.3390/jcm8101625>
173. Franasiak JM, Forman EJ, Hong KH, et al. The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophectoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. *Fertil Steril*. 2014. № 101(3):656-663. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.11.004.
174. Frankenthal D, Hirsh-Yechezkel G, Boyko V. The effect of body mass index (BMI) and gestational weight gain on adverse obstetrical outcomes in pregnancies following assisted reproductive technology as compared to spontaneously conceived pregnancies. *Obes. Res. Clin. Pract*. 2018; Vol. 27: S1871–403X(18)30257–6. doi: 10.1016/j.orcp.2018.11.239.
175. Frederiksen LE, Ernst A, Brix N, et al. Risk of adverse pregnancy outcomes at advanced maternal age. *Obstet Gynecol*. 2018. №131. P. 457-463.
176. Frederiksen Y, Farver-Vestergaard I, Skovgård NG, et al. Efficacy of psychosocial interventions for psychological and pregnancy outcomes in infertile women and men: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2015;5:e006592. doi:10.1136/bmjopen-2014- 006592
177. Ganzoni AM. “Intravenous iron-dextran: therapeutic and experimental possibilities,” *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*. 1970; Vol. 100, No. 7:301–303.
178. Gasparri ML, Nirgianakis K, Taghavi K, Papadia A, Mueller MD. Placenta previa and placental abruption after assisted reproductive technology in patients with endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2018; № 298(1):27-34. doi: 10.1007/s00404-018-4765-x.
179. Gayet-Ageron A, Prieto-Merino D, Ker K, et al. Effect of treatment delay on the effectiveness and safety of antifibrinolytics in acute severe haemorrhage: a meta-analysis of individual patient-level data from 40138 bleeding patients.

Lancet (London, England). 2018;391(10116):125–132.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32455-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32455-8)

180. Gdańska P, Drozdowicz-Jastrzębska E, Grzechocińska B, et al. Anxiety and depression in women undergoing infertility treatment. *Ginekologia Polska*. 2017; Vol. 88, No. 2:109–112. doi: 10.5603/GP.a2017.0019
181. Gennaro S, Fehder W, Nuamah IF, et al. Caregiving to very low birth weight infants: a model of stress and immune response. *Brain Behav Immun* 1997;11:201–15.
182. Georgieff M.K. Iron deficiency in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2020; S0002–9378(20)30328–8. doi: 10.1016/j.ajog.2020.03.006
183. Ginström Ernstad E, Wennerholm UB, Khatibi A, Petzold M, Bergh C. Neonatal and maternal outcome after frozen embryo transfer: Increased risks in programmed cycles. *Am J Obstet Gynecol*. 2019; № 221(2):126.e1-126.e18. doi: 10.1016/j.ajog.2019.03.010.
184. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371:75–84.
185. González-Mesa E, Cuenca-Marín C, Suarez-Arana M, et al. Poor sleep quality is associated with perinatal depression. A systematic review of last decade scientific literature and meta-analysis. *J. Périnat. Med*. 2019;47:689–703. doi: 10.1515/jpm-2019-0214.
186. Goodman JH, Guarino A, Chenausky K, et al. CALM Pregnancy: Results of a pilot study of mindfulness-based cognitive therapy for perinatal anxiety. *Arch Womens Ment Health* 2014;17:373–387
187. Grote NK, Bridge JA, Gavin AR, et al. A meta-analysis of depression during pregnancy and the risk of preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth restriction. *Arch Gen Psychiatr* 2010;67:1012–24
188. Gulmezoglu AM, Lumbiganon P, Landoulsi S, et al. Active management of the third stage of labour with and without controlled cord traction: a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*.

2012 379(9827):1721–1727. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)60206-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)60206-2)

189. Gynecologists ACoO. ACOG Practice Bulletin No. 95: Anemia in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*: 2008; Vol.112 Issue1:201-207. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181809c0d.
190. Haavaldsen C, Sarfraz AA, Samuelsen SO, Eskild A. The impact of maternal age on fetal death: does length of gestation matter? *Am J Obstet Gynecol*. 2010; № 203:554.e1-554.e8
191. Hadlock FP. Estimation of fetal weight with the use of head, body and femur measurements a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151(3):333.
192. Harlev A, Walfisch A, Oran E, et al. The effect of fertility treatment on adverse perinatal outcomes in women aged at least 40 years. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018 Jan;140(1):98-104. doi: 10.1002/ijgo.12345.
193. Harstad TW, Mason RA, Cox SM. Serum erythropoietin quantitation in pregnancy using an enzyme-linked immunoassay. *Am J Perinatol*. 1992; 9(4):233–235. doi:10.1055/s-2007-994778
194. Hart R, Norman RJ. The longer-term health outcomes for children born as a result of IVF treatment. Part II-Mental health and development outcomes. *Hum Reprod Update*. 2013; №19(3):244-50. doi: 10.1093/humupd/dmt002.
195. Hayashi M, Nakai A, Satoh S, Matsuda Y. Adverse obstetric and perinatal outcomes of singleton pregnancies may be related to maternal factors associated with infertility rather than the type of assisted reproductive technology procedure used. *Fertil Steril*. 2012; № 98(4):922-8. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.05.049.
196. Hediger ML, Bell EM, Druschel CM, Buck Louis GM. Assisted reproductive technologies and children's neuro-developmental outcomes. *Fertil Steril*. 2013; №99(2):311-317. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.12.013.
197. Henriksson P, Westerlund E, Wallén H, et al. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilisation: cross

- sectional study. *BMJ*. 2013, №15:346. e8632. doi: 10.1136/bmj.e8632.
198. Herstad L, Klungsøyr K, Skjaerven R, et al. Maternal age and emergency operative deliveries at term: a population-based registry study among low-risk primiparous women. *BJOG*. 2015; № 122:1642-1651.
 199. Hertenstein E., Feige B., Gmeiner T., et al. Insomnia as a predictor of mental disorders: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med. Rev.* 2019;43:96–105. doi: 10.1016/j.smrv.2018.10.006.
 200. Hertzberg T, Wahlbeck K. The impact of pregnancy and puerperium on panic disorder: a review. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1999;20(2):59–64.
 201. Hofmeyr GJ, Abdel-Aleem H, Abdel-Aleem MA. Uterine massage for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 doi:10.1002/14651858.cd006431. pub3
 202. Hoorsan H, Mirmiran P, Chaichian S, Moradi Y, Hoorsan R, Jesmi F. Congenital Malformations in Infants of Mothers Undergoing Assisted Reproductive Technologies: A Systematic Review and Meta-analysis Study. *J Prev Med Public Health*. 2017; № 50(6):347-360. doi:10.3961/jpmph.16.122.
 203. Humaidan P, Alviggi C, Fischer R, Esteves SC. The novel POSeiDON stratification of ‘Low prognosis patients in Assisted Reproductive Technology and its proposed marker of successful outcome F1000 res. 2016; № 5:2911.
 204. Iavor K, Vladimirov, Tacheva D. Theory about the Embryo Cryo-Treatment. *Reprod Med Biol*. 2017; № 16(2):118–125.
 205. Ickx BE. Fluid and blood transfusion management in obstetrics. *Eur J Anaesthesiol*. 2010; 27(12):1031–1035. doi:10.1097/EJA.0b013e32833c30e3
 206. Imudia AN, Awonuga AO, Doyle JO, et al. Peak serum estradiol level during controlled ovarian hyperstimulation is associated with increased risk of small for gestational age and preeclampsia in singleton pregnancies after

in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2012; № 97(6):1374-1379.

207. Ishihara R, Araki A, Adamson K. Impact of frozen-thawed single-blastocyst transfer on maternal and neonatal outcome: an analysis of 277042 single-embryo transfer cycles from 2008 to 2010 in Japan. *Fertil. Steril.* 2014; № 101:128-133.
208. IVF success rate reports 2004–2013. Society for Assisted Reproductive Technology Web site. https://www.sartcorsonline.com/rptCSR_PublicMultYear.aspx?ClinicPKID=0. (дата звернення 11.12.2020)
209. Jančar N, Mihevc Ponikvar B, Tomšič S, Vrtačnik Bokal E, Korošec S. Is IVF/ICSI an Independent Risk Factor for Spontaneous Preterm Birth in Singletons? A Population-Based Cohort Study. *BioMed Res Int.* 2019; № 49: 403-414 doi:10.1155/2018/7124362
210. Jaramillo S, Montane-Muntane M, Capitan D, et al. Agreement of surgical blood loss estimation methods. *Transfusion.* 2019;59:508–15. <https://doi.org/10.1111/trf.15052>.
211. Jiang X, Deng CY, Sun ZY. Pregnancy Outcomes of In Vitro Fertilization with or without Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A Retrospective Cohort Study in Chinese Patients. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2015; vol. 128. № 2:3167–3172.
212. Johnston MK, Patrizio GP. Preterm births, multiples, and fertility treatment: recommendations for changes to policy and clinical practices. *Fertil. Steril.* 2014; № 102:36-39.
213. Kaarouch I, Bouamoud N, Madkour A, et al. Paternal age: Negative impact on sperm genome decays and IVF outcomes after 40 years. *Mol Reprod Dev.* 2018; № 85 (3):271-280. doi: 10.1002/mrd.22963.
214. Kahveci B, Melekoglu R, Evruke IC, Cetin C. The effect of advanced maternal age on perinatal outcomes in nulliparous singleton pregnancies. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 2018;18:343

215. Kahyaoglu Sut H, Balkanli Kaplan P. Quality of life in women with infertility via the FertiQoL and the Hospital Anxiety and Depression Scales. *Nurs Heal Sci.* 2015;17(1):84–89. doi:10.1111/nhs.12167.
216. Kalra SK, Ratcliffe SJ, Coutifaris C, Molinaro T, Barnhart KT. Ovarian stimulation and low birth weight in newborns conceived through in vitro fertilization. *Obstet Gynecol.* 2011; № 118(4):863-71. doi:10.1097/AOG.0b013e31822be65f.
217. Katon JG, Russo J, Gavin AR, Melville JL, Katon WJ. Diabetes and depression in pregnancy: is there an association? *J Womens Health (Larchmt).* 2011; 20(7):983–989. doi:10.1089/jwh.2010.2662
218. Kawwass J. F., Kulkarni A. D., Hipp H. S. Extremities of body mass index and their association with pregnancy outcomes in women undergoing in vitro fertilization in the United States. *Fertil. Steril.* 2016; vol.106 №7:1742–1750.
219. Keizo Kanasaki, Megumi Kanasaki. Angiogenic defects in preeclampsia: What is known, and how are such defects relevant to preeclampsia pathogenesis? *Hypertension Research in Pregnancy.* 2013; Vol. 1 Issue 2:57-65.
220. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, et al. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(6):617–27.
221. Keulen JKJ, Bruinsma A, Kortekaas JC, et al. Induction of labour at 41 weeks versus expectant management until 42 weeks (INDEX): multicentre, randomised non-inferiority trial. *BMJ.* 2019; № 364:344.
222. Kortekaas JC, Kazemier BM, Keulen JKJ, et al. Risk of adverse pregnancy outcomes of late- and postterm pregnancies in advanced maternal age: A national cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020; № 99(8):1022-1030. doi: 10.1111/aogs.13828.
223. Kouhkan A, Khamseh ME, Pirjani R, et al. Obstetric and perinatal outcomes of singleton pregnancies conceived via assisted reproductive technology complicated by gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study.

BMC Pregnancy Childbirth. 2018; № 18(1):495. doi: 10.1186/s12884-018-2115-4.

224. Kouichi Yoshimasu, Akiko Sato. Lack of association between receiving ART treatment and parental psychological distress during pregnancy: Preliminary findings of the Japan Environment and Children's Study. *Reproductive Biomedicine & Society Online*. 2018; Vol.5:5-16.
225. Kumar A. et al. Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial. *Fertil. Steril*. 2014; Vol. 102. № 5:1357-1363.
226. Kurki T, Hiilesmaa V, Raitasalo R, et al. Depression and anxiety in early pregnancy and risk for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2000; 95:487–90.
227. Law YJ, Zhang N, Venetis CA, Chambers GM, Harris K. The number of oocytes associated with maximum cumulative live birth rates per aspiration depends on female age: a population study of 221 221 treatment cycles. *Hum Reprod*. 2019. № 34(9). P. 1778-1787. doi: 10.1093/humrep/dez100. PMID: 31398253.
228. Lean SC, Derricott H, Jones RL, Heazell AEP. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12:e0186287.
229. Lecarpentier É, et al. Placental growth factor (PlGF) and sFlt-1 during pregnancy: physiology, assay and interest in preeclampsia.. *AnnBiolClin (Paris)*. 2016;№ 74 (3):259-267.
230. Lee HJ, Park TC, Kim HJ, et al. The influence of oral dydro-gesterone and vaginal progesterone on threatened abortion: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Res Int*. 2017; Article ID 3616875. 10 p. doi.org/10.1155/2017/3616875.
231. Lee MS. Angiogenic markers in pregnancies conceived through in vitro fertilization. *Am J Obstet. Gynecol*. 2015; № 213:1-8

232. Lees CC, Stampalija T, Baschat A, et al. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2020; 56(2): 298–312. doi:10.1002/uog.22134
233. Lei LL, Lan YL, Wang SY, Feng W, Zhai ZJ. Perinatal complications and live-birth outcomes following assisted reproductive technology: a retrospective cohort study. *Chinese medical journal*. 2019; № 132(20):2408–2416.
234. Chen L, Yu H, et al. Which type of congenital malformations is significantly increased in singleton pregnancies following after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; № 9(3):4267-4278. doi:10.18632/Oncotarget.23689.
235. Londero AP, Rossetti E, Pittini C, Cagnacci A, Driul L. Maternal age and the risk of adverse pregnancy outcomes: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2019; 19: 261.
236. Luke B, Brown MB, Wantman E, et al. Increased risk of large-for-gestational age birthweight in singleton siblings conceived with in vitro fertilization in frozen versus fresh cycles. *J Assist Reprod Genet*. 2017; № 34(2):191-200. doi: 10.1007/s10815-016-0850-x.
237. Luke B. Pregnancy and birth outcomes in couples with infertility with and without assisted reproductive technology: with an emphasis on us population-based studies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2017; 217: 270–281.
238. Machado D. E., Abrao M. S., Berardo P. T. Vascular density and distribution of vascular-endothelial growth factor (VEGF) and its receptor VEGFR-2 (Flk-1) are significantly higher in patients with deeply infiltrating endometriosis affecting the rectum. *J. Fertility Sterility*. 2016. V. 90. №1. P. 148-155.

239. Maheshwari, S. Pandey, E.A. Raja, A. Shetty Bhattacharya. Is frozen embryo transfer better for mothers and babies? Can cumulative meta-analysis provide a definitive answer? *Hum. Reprod. Update*, 2018. № 24. P.35-58.
240. Mark V. Sauer. Reproduction at an advanced maternal age and maternal health. *Fertility and Sterility*. 2015. VOLUME 103. ISSUE 5. P1136-1143. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.03.004>
241. Martin AS, Monsour M, Kissin DM, Jamieson DJ, Callaghan WM, Boulet SL. Trends in Severe Maternal Morbidity After Assisted Reproductive Technology in the United States, 2008-2012. *Obstet Gynecol*. 2016. № 127(1). P. 59-66. doi: 10.1097/AOG.0000000000001197. PMID: 26646124.
242. McDonald S, Abbott JM, Higgins SP (2004) Prophylactic ergometrine-oxytocin versus oxytocin for the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000201.pub2>
243. Meybohm P., Froessler B., Goodnough L.T. et al. Simplified International Recommendations for the Implementation of Patient Blood Management” (SIR4PBM). *Perioperative Medicine*. 2017;6(1): doi: 10.1186/s13741-017-0061-8.
244. Middleton P, Shepherd E, Crowther CA. Induction of labour for improving birth outcomes for women at or beyond term. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; № 5.CD004945.
245. Mindell JA, Cook RA, Nikolovski J. Sleep patterns and sleep disturbances across pregnancy. *Sleep Med*. 2015;16:483–488. doi: 10.1016/j.sleep.2014.12.006.
246. Mirza FG, Patki A, Pexman-Fieth C. Dydrogesterone use in early pregnancy. *Gynecol. Endocrinol*. 2016; Vol. 32. N 2:97-106.
247. Misri S, Abizadeh J, Sanders S, Swift E. Perinatal Generalized Anxiety Disorder: Assessment and Treatment. *Journal of Women’s Health*, 2015; 24(9):762–770. doi:10.1089/jwh.2014.5150
248. Mota N, Cox BJ, Enns MW, et al. The relationship between mental disorders, quality of life, and pregnancy: findings from a nationally

representative sample. *J Affect Disord* 2008;109:300–4.

249. Munoz M, Stensballe J, Ducloy-Bouthors AS, Bonnet MP, De Robertis E, Fonet I, et al. Patient blood management in obstetrics: prevention and treatment of postpartum haemorrhage. A NATA consensus statement. *Blood Transfus*. 2019;17(2):112–136.
250. Muñoz M., Peña-Rosas J.P., Robinson S., et al. Patient blood management in obstetrics: management of anaemia and haematinic deficiencies in pregnancy and in the post-partum period: NATA consensus statement. *Transfus Med*. 2018; 28(1): 22–39.
251. Nagata C, Yang L, Yamamoto-Hanada K, et al. Complications and adverse outcomes in pregnancy and childbirth among women who conceived by assisted reproductive technologies: a nationwide birth cohort study of Japan environment and children's study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019; 19(1):77. doi:10.1186/s12884-019-2213-y.
252. Natasha K, Hussain A, Khan AK. Prevalence of depression among subjects with and without gestational diabetes mellitus in Bangladesh: a hospital based study. *J Diabetes Metab Disord*. 2015; 14:64. doi:10.1186/s40200-015-0189-3
253. National Institute for Health and Clinical Excellence (2017) NICE Clinical Guideline 55. Intrapartum care: Care of healthy women and their babies during childbirth. <https://www.nice.org.uk/guidance/qs105/resources/intrapartum-care-pdf75545239323589> (дата звернення 10.01.2022)
254. National Institute for Health and Clinical Excellence NICE Clinical Guideline (2021). Antenatal care CG 201. NICE Guideline, London. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng201/resources/antenatal-care-pdf-66143709695941> (дата звернення 10.01.2022)
255. Noguchi S, Murakoshi T, Konno H, Matsushita M, Matsumoto M. Embryo transfer is a risk factor for severe postpartum hemorrhage and blood

- transfusion requirement. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019; №32(6):879-882. doi: 10.1080/14767058.2017.1394288.
256. Novikova N, Hofmeyr GJ, Cluver C. Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* (2015) <https://doi.org/10.1002/14651858.cd007872.pub3>
257. NCHS National Center for Health Statistics. 2018 https://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr68/nvsr68_13-508.pdf. (дата звернення 10.01.2022)
258. O'Connor TG, Heron J, Glover V. Antenatal anxiety predicts child behavioral/emotional problems independently of postnatal depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2002;41(12):1470.
259. O'Hara MW, Swain AM. Rates and risk of postpartum depression: a meta-analysis. *Int Rev Psychiatry* 1996;8:37–54.
260. O'Connor TG, Monk C, Fitelson EM. Practitioner review: maternal mood in pregnancy and child development--implications for child psychology and psychiatry. *J Child Psychol Psychiatry.* 2014; № 55(2):99-111. doi:10.1111/jcpp.12153
261. Ogawa K, Urayama KY, Tanigaki S, et al. Association between very advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: a cross sectional Japanese study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017; № 17(1):349. doi: 10.1186/s12884-017-1540-0.
262. Ombelet W, Martens G, Bruckers L. Pregnant after assisted reproduction: a risk pregnancy is born. 18-years perinatal outcome results from a population-based registry in Flanders, Belgium. *Facts Views Vis Obgyn.* 2016; № 8(4):193-204.
263. Osmundson SS, Gould JB, Butwick AJ, Yeaton-Massey A, El-Sayed YY. Labor outcome at extremely advanced maternal age. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; № 214(3):362.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2015.09.103.

264. Palomba S, Homburg R, Santagni S, La Sala GB, Orvieto R. Risk of adverse pregnancy and perinatal outcomes after high technology infertility treatment: a comprehensive systematic review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016; № 14(1):76. doi:10.1186/s12958-016-0211-8.
265. Pavlov M, Steiner N, Kessous R, et al. Obstetric and neonatal outcome in patients with anxiety disorders. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27:1339–42
266. Pavord S, Daru J, Prasannan N, et al. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol*. 2019;188(6):819-830. doi:10.1111/bjh.16221
267. Pavord S, Myers B, Robinson S, Allard S, Strong J, Oppenheimer C. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol*. 2012;156(5):588–600
268. Pena-Rosas JP, De-Regil LM, Dowswell T, Viteri FE. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004736>. pub4
269. Plancoulaine S, Flori S, Bat-Pitault F, et al. Sleep Trajectories among Pregnant Women and the Impact on Outcomes: A Population-Based Cohort Study. *Matern. Child Health J*. 2017;21:1139–1146. doi: 10.1007/s10995-016-2212-9.
270. Pope CJ, Sharma V, Sharma S, Mazmanian D. A Systematic review of the association between psychiatric disturbances and endometriosis. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015; 37(11):1006–1015. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)30050-0](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)30050-0)
271. Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology. Guidance on the limits to the number of embryos to transfer: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2017; № 107(4):901-903. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.02.107.

272. Qin J, Liu X, Sheng X, Wang H, Gao S. Assisted reproductive technology and the risk of pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in singleton pregnancies: a meta-analysis of cohort studies. *Fertil Steril*. 2016; № 105(1):73-85.e1-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.007.
273. Qin JB, Sheng XQ, Wu D, et al. Worldwide prevalence of adverse pregnancy outcomes among singleton pregnancies after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2017; № 295(2):285-301. doi: 10.1007/s00404-016-4250-3.
274. Qiu C, Sanchez SE, Lam N, et al. Associations of depression and depressive symptoms with preeclampsia: results from a peruvian case-control study. *BMC Women's Health* 2007;7:15.
275. Recurrent Pregnancy Loss. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). 154 p. <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss.aspx>. (дата звернення: 01.11.2020).
276. Redman CWG, Moulden M. Avoiding CTG misinterpretation: A review of the latest Dawes-Redman CTG analysis. *British Journal of Midwifery*; 2017. <https://wandc.invitro.com.au/assets/Uploads/Avoiding-CTGmisinterpretation-A-review-of-the-latestDawes-Redman-CTG-analysis.pdf> (дата звернення: 01.11.2021).
277. Redman CWG, Szafranski P, Georgieva A. Computerised antepartum fetal monitoring updated: The new Dawes-Redman 2016 system, *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2016; p.29-36
278. Reis S, Xavier MR, Coelho R, et al. Psychological impact of single and multiple courses of assisted reproductive treatments in couples: a comparative study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013; 171(1): 61–66, doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.07.034.
279. Richards MK, Flanagan MR, Littman AJ, Burke AK, Callegari LS. Primary cesarean section and adverse delivery outcomes among women of very

advanced maternal age. *J Perinatol.* 2016; № 36:272-277.

280. Rienzi L, Gracia C, Maggiulli R, LaBarbera AR. Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review and meta-analysis comparing slow-freezing versus vitrification to produce evidence for the development of global guidance. *Hum. Reprod.* 2017; № 23:139-155
281. Roberts I, Shakur H, Afolabi A, et al. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet (London, England).* 2011; 377(9771):1096–1101. doi:10.1016/ s0140-6736(11)60278-x
282. Robertson E, Grace S, Wallington T, et al. Antenatal risk factors for postpartum depression: a synthesis of recent literature. *Gen Hosp Psychiatry* 2004;26(4): 289–95.
283. Rostad B, Schmidt L, Sundby J, et al. Infertility experience and health differentials - a population-based comparative study on infertile and non-infertile women (the HUNT Study). *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014; 93(8): 757–764, doi: 10.1111/aogs.12404.
284. Rubinshtein AM, Golyanovskiy OV. Obstetric outcomes in women of advanced maternal age after assisted reproduction. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2021; 48(4):893–900. doi:10.31083/j.ceog4804141
285. Rubinshtein A, Golyanovskiy O. Prevention of perinatal mental disorders in women of advanced maternal age with pregnancy resulted from assisted reproduction. *EUREKA: Health Sciences.* 2022; 2:10-16. doi:10.21303/2504-5679.2022.002372
286. Schildberger B, Linzner D, Hehenberger L, Leitner H, Pfeifer C. Influence of maternal age on selected obstetric parameters. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2019; № 79(11):1208-1215. doi: 10.1055/a-0859-0826.
287. Schimmel MS, Bromiker R, Hammerman C, et al. The effects of maternal age and parity on maternal and neonatal outcome. *Arch Gynecol Obstet.* 2015; № 291: 793-798.

288. Schmidt L, Sobotka T, Bentzen JG, Nyboe Andersen A; ESHRE Reproduction and Society Task Force. ESHRE Reproduction and Society Task Force. Demographic and medical consequences of the postponement of parenthood. *Human Reproduction Update*. 2012; № 18(1): 29-43.
289. Schwartz A, Many A, Shapira U, et al. Perinatal outcomes of pregnancy in the fifth decade and beyond- a comparison of very advanced maternal age groups. *Sci Rep*. 2020; № 10(1):1809. doi:10.1038/s41598-020-58583-6.
290. Sedov ID, Anderson NJ, Dhillon AK, Tomfohr-Madsen LM. Insomnia symptoms during pregnancy: a meta-analysis. *J Sleep Res*. 2021;30(1):13207. doi:10.1111/jsr.13207.
291. Sedov ID, Anderson NJ, Dhillon AK, Tomfohr-Madsen LM. Insomnia symptoms during pregnancy: A meta-analysis. *J. Sleep Res*. 2020;30:e13207. doi: 10.1111/jsr.13207.
292. Seely EW, Ecker J. Chronic hypertension in pregnancy. *Circulation*. 2014; № 129(11):1254-61. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003904.
293. Sejbaek CS, Pinborg A, Hageman I, et al. Are repeated assisted reproductive technology treatments and unsuccessful outcome risk factors for unipolar depression in infertile women? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015; 94(10): 1048–1055, doi: 10.1111/aogs.12705
294. Sennström M, Rova K, Hellgren M, et al. Thromboembolism and in vitro fertilization – a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017; № 96(9):1045-1052. doi: 10.1111/aogs.13147.
295. Sentilhes L, Winer N, Azria E, et al. Tranexamic acid for the prevention of blood loss after vaginal delivery. *New Engl J Med*. 2018; 379(8):731–742. doi:10.1056/NEJMoa1800942
296. Shakur H, Roberts I, Bautista R, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2010; 376(9734):23–32. doi:10.1016/s0140-6736(10)60835-5

297. Shana Ginar da Silva, Mariângela Freitas da Silveira, Andréa Dâmaso Bertoldi Maternal and child-health outcomes in pregnancies following Assisted Reproductive Technology (ART): a prospective cohort study *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020; № 20:106.
298. Shaylor R, Weiniger CF, Austin N, et al. National and International Guidelines for Patient Blood Management in Obstetrics: A Qualitative Review. *Anesth Analg*. 2017; 124(1): 216–232. doi: 10.1213/ANE.0000000000001473
299. Sheen JJ, Wright JD, Goffman D, et al. Maternal age and risk for adverse outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2018; № 219(4):390.e1-390.e15. doi: 10.1016/j.ajog.2018.08.034.
300. Song S, Ghosh J, Mainigi M, et al. DNA methylation differences between in vitro- and in vivo-conceived children are associated with ART procedures rather than infertility. *Clin Epigenetics*. 2015; № 7(1): 41. doi: 10.1186/s13148-015-0071-7.
301. Stepan H. et al. Implementation of the sFlt-1/PLGD ratio for prediction and diagnosis of preeclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 2015; № 45 (3): 241-246.
302. Sterling L, Liu J, Okun N. Pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization. *Fertil. Steril*. 2016; Vol. 105.№ 3:791–797.
303. Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM, et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995-2011: a systematic analysis of population-representative data. *Lancet Glob Health*. 2013; 1(1):e16–e25. doi:10.1016/s2214 -109x(13)70001-9
304. Stevenson EL, Trotter KJ, Bergh C, Sloane R. Pregnancy-Related Anxiety in Women Who Conceive Via In Vitro Fertilization: A Mixed Methods Approach. *J Perinat Educ*. 2016; № 25(3):193-200. doi:10.1891/1058-1243.25.3.193.

305. Street P, Dawes GS, Moulden M, Redman CWG. Short term variation in abnormal fetal heart rate records. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;80:673-678.
306. Sullivan-Pike SS, Senapati S, Meinigi MA, Barnhart KT. In vitro fertilization and adverse obstetric and perinatal outcomes. *Semin Perinatol.* 2017; № 41 (6):345-353. doi:10.1053/j.semperi.2017.07.001.
307. Tannus S, Son WY, Gilman A, et al. The role of intracytoplasmic sperm injection in non-male factor infertility in advanced maternal age. *Hum Reprod.* 2017; № 32(1):119-124. doi: 10.1093/humrep/dew298.
308. Tavares LP. Who Delays Childbearing? The Associations Between Time to First Birth, Personality Traits and Education. *Eur J Popul.* 2016; № 32(4):575-597. doi:10.1007/s10680-016-9393-1
309. Thoma ME, McLain AC, Louis JF, King RB. Prevalence of infertility in the United States as estimated by the current duration approach and a traditional constructed approach. *Fertil. Steril.* 2013; № 99:1324-1331
310. Thorsness KR, Watson C, LaRusso EM. Perinatal anxiety: approach to diagnosis and management in the obstetric setting. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219:326–45. 10.1016/j.ajog.2018.05.017
311. Tomfohr LM, Buliga E, Letourneau NL, Campbell TS, Giesbrecht GF. Trajectories of Sleep Quality and Associations with Mood during the Perinatal Period. *Sleep.* 2015;38:1237–1245. doi: 10.5665/sleep.4900.
312. Tomic V, Tomic J. Neonatal outcome of IVF singletons versus naturally conceived in women aged 35 years and over. *Arch Gynecol Obstet.* 2011; № 284(6):1411-1416. doi: 10.1007/s00404-011-1873-2.
313. Torres AR, Prince MJ, Bebbington PE, et al. Obsessive-compulsive disorder: prevalence, comorbidity, impact, and help-seeking in the British National Psychiatric Morbidity Survey of 2000. *Am J Psychiatry.* 2006;163(11):1978–85.
314. Tsakiridis I, Bousi V, Dagklis Th, et al. Epidemiology of antenatal depression among women with high-risk pregnancies due to obstetric complications: a scoping review. *Archives of gynecology and obstetrics*

2019;300 (4), 849-859. doi:10.1007/s00404-019-05270-1

315. Tsiakkas A. et al. Serum soluble fms-like tyrosine kinase-1 in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. UK, *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015; № 45(5).
316. Tuncalp O, Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM. Prostaglandins for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000494.pub4>
317. Uguz F, Akman C, Kaya N, et al. Postpartum-onset obsessive-compulsive disorder: Incidence, clinical features, and related factors. *J Clin Psychiatry* 2007;68:132.
318. Van den Bergh BR, Marcoen A. High antenatal maternal anxiety is related to ADHD symptoms, externalizing problems, and anxiety in 8- and 9-year-olds. *Child Dev* 2004;75:1085–97.
319. Vikström J, Josefsson A, Bladh M, et al. Mental health in women 20- 23 years after IVF treatment: a Swedish cross-sectional study. *BMJ Open.* 2015; 5(10): e009426. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009426.
320. Vitale SG, La Rosa VL, Rapisarda AM, Lagana AS. Psychology of infertility and assisted reproductive treatment: the Italian situation. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2017; 38(1):1–3. doi:10.1080/0167482X.2016.1244184
321. Wadhwa PD, Culhan JF, Rauh V, et al. Stress, infection and preterm birth: a biobehavioural perspective. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001;15:17–29.
322. Walker KF, Bugg GJ, Macpherson M, et al. Randomized trial of labor induction in women 35 years of age or older. *New Engl J Med.* 2016; № 374:813-822.
323. Walker KF, Malin G, Wilson P, Thornton JG. Induction of labour versus expectant management at term by subgroups of maternal age: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016; № 197:1-5.

324. WY Alex, C Farquhar, E A Sullivan. Donor age is a major determinant of success of oocyte donation/recipient programme. *Human Reproduction*. 2012; Vol. 27. Issue 1:118–125, doi:10.1093/humrep/der359.
325. Wennberg AL, Opdahl S, Bergh C, et al. Effect of maternal age on maternal and neonatal outcomes after assisted reproductive technology. *Fertil Steril*. 2016; № 106(5):1142-1149.e14. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.06.021.
326. Wenzel A, Haugen EN, Jackson LC, et al. Anxiety symptoms and disorders at eight weeks postpartum. *J Anxiety Disord* 2005;19(3):295–311. 478 Williams & Koleva
327. Wenzel, A., & Stuart, S. (Collaborator). (2011). Anxiety in childbearing women: Diagnosis and treatment. American Psychological Association. <https://doi.org/10.1037/12302-000>
328. World Health Organization. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. Geneva, Switzerland, 2016. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250796/1/9789241549912-eng.pdf?ua=1> (дата звернення 14.01.2022 р.)
329. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. WHO, Geneva, 2009. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85839/WHO_NMH_NHD_MNM_11.1_eng.pdf (дата звернення 10.11.2021р.)
330. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/ NMH/NHD/MNM/11.1) Available from: <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf> (дата звернення 14.12.2021 р.)
331. Williams KE, Koleva Hr. Identification and Treatment of Peripartum Anxiety Disorders. *Obstet Gynecol Clin*. 2018; Am 45: 469–481. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ogc.2018.04.001>

332. Woo I, Hindoyan R, Landay M, et al. Perinatal outcomes after natural conception versus in vitro fertilization (IVF) in gestational surrogates: a model to evaluate IVF treatment versus maternal effects. *Fertil Steril*. 2017; № 108(6):993-998. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.09.014.
333. Xinyi Zhang. Perinatal and maternal outcomes after frozen versus fresh embryo transfer cycles in women of advanced maternal age. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2020; № 114:3, E313. doi:10.1016/j.ejogrb.2020.09.047
334. Yedid Sion M, Harlev A, Weintraub AY, et al. Is antenatal depression associated with adverse obstetric and perinatal outcomes? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016; 29(6):863–867. doi: <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1023708>
335. Yogev Y, Melamed N, Bardin R, et al. Pregnancy outcome at extremely advanced maternal age. *Am J Obstet Gynecol*. 2010; № 203(6):558.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2010.07.039.
336. Zdanowicz JA, Surbek D. Patient blood management in obstetrics – Review. *Transfus Apher Sci*. 2019; 58(4): 412–415.
337. Zhang B, Wei D, Legro RS, et al. Obstetric complications after frozen versus fresh embryo transfer in women with polycystic ovary syndrome: results from a randomized trial. *Fertil Steril*. 2018; № 109(2):324-329. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.10.020.
338. Zhang J, Du M, Li Z, et al. Fresh versus frozen embryo transfer for full-term singleton birth: a retrospective cohort study. *J Ovarian Res*. 2018; № 16. 11(1):59. doi: 10.1186/s13048-018-0432-x.
339. Zullo F, Spagnolo E, Saccone G, et al. Endometriosis and obstetrics complications: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2017; 108(4):667–672 e665. doi:10.1016/j.fertnstert .2017.07.019

ДОДАТКИ

Додаток 1

**Тест «Шкала реактивної і особистісної тривожності» Спілбергера
(The State-Trait Anxiety Inventory (STAI))**

ПІБ пацієнтки:

Дата народження:

Термін вагітності / післяпологового періоду:

Частина I: шкала ситуативної тривожності

Шановна пані, залежно від Вашого самопочуття в даний момент, будь ласка дайте відповіді на питання та поставте позначку навпроти відповіді, яка підходить найбільше: 1. ні, це не так; 2. можливо й так; 3. вірно; 4. абсолютно вірно.

№	Питання	ні, це не так	можливо й так	вірно	абсолютно вірно
1.	Ви спокійні?				
2.	Вам ніщо не загрожує?				
3.	Ви перебуваєте у напрузі?				
4.	Ви відчуваєте внутрішню скутість?				
5.	Ви почуваетесь вільно?				
6.	Ви засмучені?				
7.	Вас хвилюють можливі невдачі?				

№	Питання	ні, це не так	можливо й так	вірно	абсолютно вірно
8.	Ви відчуваєте душевний спокій?				
9.	Ви стурбовані?				
10.	Ви відчуваєте почуття внутрішнього задоволення?				
11.	Ви впевнені у собі?				
12.	Ви нервуєте?				
13.	Ви не знаходите собі місця?				
14.	Ви напружені?				
15.	Ви не відчуваєте скутість та напруження				
16.	Ви задоволені?				
17.	Ви стурбовані?				
18.	Ви занадто збуджені і вам ніяково				
19.	Вам радісно?				
20.	Вам приємно?				

Частина II: шкала особистісної тривожності

Шановна пані, залежно від Вашого самопочуття зазвичай, будь ласка дайте відповіді на питання та поставте позначку навпроти відповіді, яка підходить найбільше: 1. ніколи; 2. іноді; 3. часто; 4. майже завжди

№	Питання	ніколи	іноді	часто	майже завжди
21.	У Вас буває піднесений настрій?				
22.	Ви буваєте дратівливою?				
23.	Ви легко впадаєте в розпач?				
24.	Ви хотіли б бути настільки ж щасливою, як інші ?				
25.	Ви тяжко переживаєте неприємності та довго не можете про них забути?				
26.	Ви відчуваєте приплив сил і бажання працювати?				
27.	Ви спокійні, урівноважені і зібрані?				
28.	Вас турбують можливі труднощі?				
29.	Ви занадто переживаєте через дрібниці?				

		ніколи	іноді	часто	майже завжди
30.	Ви буваєте цілком щасливі?				
31.	Ви все приймаєте близько до серця?				
32.	Вам бракує впевненості у собі?				
33.	Ви почуваетесь беззахисною?				
34.	Ви намагаєтеся уникати критичних ситуацій і труднощів?				
35.	У Вас буває хандра, туга?				
36.	Ви буваєте задоволені?				
37.	Всякі дрібниці відволікають та нервують Вас?				
38.	Буває, що Ви відчуваєте себе невдахою?				
39.	Ви врівноважена людина?				
40.	Вас охоплює сильне занепокоєння, при думці про свої справи та турботи?				

**Пітсбурзький опитувальник якості сну
(Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI))**

ПІБ пацієнтки:

Дата народження:

Термін вагітності / післяпологового періоду:

Шановна пані, будь ласка, дайте відповідь на питання, що стосуються Вашого сну протягом минулого місяця. Ваші відповіді повинні відображати картину, що максимально відповідає перебігу більшості днів та ночей за минулий місяць.

1. О котрій годині Ви зазвичай лягали спати протягом останнього місяця?

2. Скільки часу (хв.) Вам зазвичай потрібно було щоб заснути протягом останнього місяця? _____

3. О котрій годині Ви зазвичай прокидалися протягом останнього місяця?

4. Скільки часу (год.) в середньому Ви спали за ніч протягом останнього місяця? _____

5. Як часто протягом минулого місяця у Вас були проблеми зі сном, тому що:	жодного разу	рідше, ніж 1 раз на тиждень	1-2 рази на тиждень	3 та більше разів на тиждень
a. Ви не могли заснути протягом 30 хв.				
b. Ви прокидалися в середині ночі чи під ранок				
c. Ви відвідували туалет				
d. Ви не могли вільно дихати				
e. Ви кашляли чи голосно хропіли				

f. Вам було холодно				
g. Вам було жарко				
h. Ви бачили погані сни				
i. Ви відчували біль				
j. інша причина				
6. Як часто за останній місяць Ви приймали снодійні?	жодного разу	рідше, ніж 1 раз на тиждень	1-2 рази на тиждень	3 та більше разів на тиждень
7. Як часто за минулий місяць Вам було складно залишатися пильною під час керування автомобілем, після їжі або в процесі соціальної діяльності?	жодного разу	рідше, ніж 1 раз на тиждень	1-2 рази на тиждень	3 та більше разів на тиждень
8. Наскільки складно протягом останнього місяця Вам було зберігати достатню вмотивованість для того, щоб зробити всі справи?	взагалі нескладно	трохи складно	дещо складно	дуже складно
9. Як Ви можете оцінити якість Вашого сну в цілому за останній місяць?	дуже добра	достатньо добра	скоріш погана	дуже погана
10. Чи є у Вас партнер, з яким Ви спите в одному ліжку чи сусід по кімнаті?	ні	сусід в іншій кімнаті	сусід по кімнаті	партнер, з яким ви спите в одному ліжку

11. Якщо у Вас є партнер чи сусід по кімнаті, спитайте його / її як, часто протягом останнього місяця:	жодного разу	рідше, ніж 1 раз на тиждень	1-2 рази на тиждень	3 та більше разів на тиждень
а. Ви голосно хропіли?				
б. Ви мали тривалі паузи між вдихами під час сну?				
с. Ви мали тремтіння чи подригування ніг під час сну?				
д. Ви мали епізоди дезорієнтації або збентеження під час сну?				
е. Ви мали інші прояви занепокоєння під час сну?				

Додаток 3

**Единбурзька шкала післяпологової (постнатальної) депресії
(Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS))**

ПІБ пацієнтки:

Дата народження:

Термін вагітності / післяпологового періоду:

Шановна пані, будь ласка, позначте в кожному пункті твердження, найбільш відповідне Вашому стану протягом останнього тижня, не тільки сьогодні?.

Як часто протягом останнього тижня:	так само, як завжди	дещо рідше, ніж завжди	значно рідше ніж завжди	жодного разу за останній тиждень
1. Ви були готові сміятися і бачити світлий бік того, що відбувається?				
2. Ви дивилися в майбутнє із задоволенням				
	більшість часу	іноді	не часто	Ніколи
3. Ви без потреби звинувачували себе, якщо щось відбувалося неправильно				
	ніколи	навряд чи коли не будь	іноді	дуже часто
4. Вам було тривожно і неспокійно без причини				

	досить часто	не часто	іноді	ніколи
5. Ви відчували переляк або паніку без причини				
	більшість часу я не була готова впоратися з ними взагалі	іноді я не справлялась так, як зазвичай	більшість часу я справлялась досить добре	я справлялась так само, як завжди
6. обставини були сильніші від Вас?				
	більшість часу	іноді	не часто	ніколи
7. Ви були такі нещасні, що навіть погано спали				
	більшість часу	часто	не часто	ніколи
8. Ви сумували або були нещасні				
	майже увесь час	досить часто	тільки випадково	ніколи
9. Ви були такі нещасні, що навіть плакали?				
10. у Вас виникала думка нанести собі шкоду?	більшість часу	іноді	навряд чи	ніколи

Додаток 4. Акти впровадження в наукову і практичну діяльність

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Генеральний директор

ТОВ «Пологовий будинок «Лелека»»

Зукін Валерій Дмитрович



(підпис)

"03" травня 2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Тактика ведення вагітності, пологів та післяпологового періоду у пацієнок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, що наступила внаслідок використання допоміжних репродуктивних технологій.
(найменування пропозиції для впровадження)

2. Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика.
(установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові авторів)
04112 Київ, вул. Дорогожицька, 9; О. В. Голяновський, А. М. Рубінштейн

3. Джерела інформації:

1. Голяновський О., Рубінштейн А. (2022). Профілактика акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних пізнього репродуктивного віку після застосування допоміжних репродуктивних технологій. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2, 1 (Квіт 2022), 83–95. . <https://doi.org/10.52705/2788-6190-2022-01-8>.

2. Rubinshtein A., Golyanovskiy O. (2022). Prevention of perinatal mental disorders in women of advanced maternal age with pregnancy resulted from assisted reproduction. EUREKA: Health Sciences, 2022, 2, 10-16. <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2022.002372>

4. Впроваджено в лікувально-профілактичну роботу акушерського стаціонару:

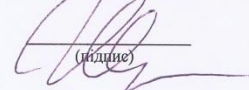
ТОВ «Пологовий будинок «Лелека»»

5. Зауваження та пропозиції: серед пацієнок пізнього репродуктивного віку після ДРТ, які народжують через природні пологові шляхи без акушерських ускладнень та тривалої стимуляції в пологах можна застосовувати активне ведення третього періоду пологів за стандартною схемою.

Відповідальний за впровадження:

Зав. акушерським відділенням

Шемякіна Наталія Миколаївна


(підпис)

"03" травня 2022р.



"ЗАТВЕРДЖУЮ"

 Керівник установи, в якій впроваджено ініціативу)

 20 22 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Тактика ведення вагітності, пологів та післяпологового періоду у пацієнок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, що наступила внаслідок використання допоміжних репродуктивних технологій.

(найменування пропозиції для впровадження)

2. Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, 04112 Київ, вул. Дорогожицька, 9; О.В.Голяновський, А.М. Рубінштейн

(установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові авторів)

3. Джерело інформації: Голяновський О., Рубінштейн А. (2022). Профілактика акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних пізнього репродуктивного віку після застосування допоміжних репродуктивних технологій. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2, 1 (Квіт 2022), 83–95. <https://doi.org/10.52705/2788-6190-2022-01-8>.

Rubinshtein A., Golyanovskiy O. (2022). Prevention of perinatal mental disorders in women of advanced maternal age with pregnancy resulted from assisted reproduction. EUREKA: Health Sciences, 2022, 2, 10-16. <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2022.002372>

4. Впроваджено в лікувально-профілактичну роботу акушерського стаціонару: ЛП

«Волинське територіальне меритим об'єднання захисту материнства і дитинства»

(найменування закладу)

5. Зауваження та пропозиції: _____

(заповнюється організацією, яка впровадила розробку)

Відповідальний за впровадження: _____

Зав. апар. Керіш
 посада
Керіш В.В.
 прізвище, ім'я, по-батькові (підпис)

" 04 " листопад 2022 р.



"ЗАТВЕРДЖУЮ"

(Керівник установи, в якій впроваджено пропозицію)

" 21.11.2022 " 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Тактика ведення вагітності, пологів та післяпологового періоду у пацієнок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, що наступила внаслідок використання допоміжних репродуктивних технологій.

(найменування пропозиції для впровадження)

2. Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, 04112 Київ, вул. Дорогожицька, 9; О.В.Голяновський, А.М. Рубінштейн

(установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові авторів)

3. Джерело інформації: Голяновський О., Рубінштейн А. (2022). Профілактика акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних пізнього репродуктивного віку після застосування допоміжних репродуктивних технологій. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2, 1 (Квіт 2022), 83–95. . <https://doi.org/10.52705/2788-6190-2022-01-8>.

Rubinshtein A., Golyanovskiy O. (2022). Prevention of perinatal mental disorders in women of advanced maternal age with pregnancy resulted from assisted reproduction. EUREKA: Health Sciences, 2022, 2, 10-16. <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2022.002372>

4. Впроваджено в лікувально-профілактичну роботу акушерського стаціонару: КМП

Високогорська ЦРЛ Велл

(найменування закладу)

5. Зауваження та пропозиції: _____

(заповнюється організацією, яка впровадила розробку)

Відповідальний за впровадження::

Зав. акушерсько-гінеко. б-го
посада
Губер Д.А. О.П.У.
прізвище, ім'я, по-батькові (підпис)

" 7 " 21.11.2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Тактика ведення вагітності, пологів та післяпологового періоду у пацієнок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, що наступила внаслідок використання допоміжних репродуктивних технологій.
 (найменування пропозиції для впровадження)
2. Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, 04112 Київ, вул. Дорогожицька, 9; О.В.Голяновський, А.М. Рубінштейн
 (установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові авторів)
3. Джерело інформації: Голяновський О., Рубінштейн А. (2022). Профілактика акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних пізнього репродуктивного віку після застосування допоміжних репродуктивних технологій. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2, 1 (Квіт 2022), 83–95. . <https://doi.org/10.52705/2788-6190-2022-01-8>.
 Rubinshtein A., Golyanovskiy O. (2022). Prevention of perinatal mental disorders in women of advanced maternal age with pregnancy resulted from assisted reproduction. EUREKA: Health Sciences, 2022, 2, 10-16. <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2022.002372>
4. Впроваджено в навчальний процес на кафедрі акушерства і гінекології №1 НЧОЗ Тернопільського національного університету імені Івана Печерського
 (найменування закладу)
5. Зауваження та пропозиції: набреше виробничим в розробничих закладах Тернопільської області.
 (заповнюється організацією, яка впровадила розробку)

Відповідальний за впровадження:

медичний директор
 посада
Гейман А.В. Гейман
 прізвище, ім'я, по-батькові (підпис)

" 23 вересня 2022 р.