

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ПАДЧЕНКО АНАСТАСІЯ СЕРГІЇВНА

УДК 618.39-036-06:618.177-06:616.43/.45-071.1

ДИСЕРТАЦІЯ
**ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ У ЖІНОК
З ЕНДОКРИННИМ БЕЗПЛІДДЯМ В АНАМНЕЗІ**

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

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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



Анастасія ПАДЧЕНКО

Науковий керівник: Горбунова О. В., доктор медичних наук професор

Київ – 2025

АНОТАЦІЯ

Падченко А. С. Тактика ведення передчасних пологів у жінок з ендокринним безпліддям в анамнезі. Кваліфікаційна наукова робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»). Київ, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України; 2025.

Дисертаційна робота присвячена зниженню частоти невиношування та передчасних пологів у жінок з ендокринним безпліддям в анамнезі на підставі вивчення клініко-гемостазіологічних, ендокринологічних, імунологічних та морфологічних досліджень, а також удосконаленню алгоритму лікувально-профілактичних заходів. Для вирішення поставленої мети були визначені наступні завдання: провести оцінку різних форм та методів лікування ендокринного безпліддя у жінок; з'ясувати особливості системного гемостазу у вагітних з ендокринним безпліддям в анамнезі; показати роль дисгормональних та імунологічних порушень у генезі невиношування вагітності та передчасних пологів; встановити взаємозв'язок між клінічними, гемостазіологічними, ендокринологічними та імунологічними змінами у жінок з ендокринним безпліддям в анамнезі; оцінити ефективність удосконаленого алгоритму лікувально-профілактичних заходів у жінок з ендокринним безпліддям в анамнезі. Об'єкт дослідження – невиношування вагітності та передчасні пологи. Предмет дослідження – перебіг вагітності та пологів у жінок з ендокринним безпліддям в анамнезі. Методи дослідження – клінічні, ехографічні, гемостазіологічні, ендокринологічні, імунологічні, мікробіологічні, морфологічні та статистичні.

Науково обґрунтований негативний вплив різних форм ендокринного безпліддя на рівень невиношування та передчасних пологів. Розширені дані про патогенез передчасних пологів у жінок з ендокринним безпліддям в анамнезі, які полягають у наявності гіпокоагуляції серед вагітних з ендокринним безпліддям в анамнезі на тлі клінічних ознак загрози переривання вагітності та передчасних пологів, про що свідчить зниження протромбінового індексу, підвищення розчинних фібрин-мономерних комплексів, збільшення активованого тромбопластинового часу, подовження часу згортання крові та тривалості кровотечі, також зниження рівнів хоріонічного гонадотропіну людини, альфа-фетопротейну і прогестерону, що є наслідком недостатності лютеїнової фази до вагітності. Встановлено, що рівень цитокінів інтерлейкіну-2, інтерлейкіну-6 та фактору некрозу пухлини при розвитку передчасних пологів підвищується при одночасній наявності імуноглобуліну G до вірусу герпесу і цитомегаловірусу в середніх і високих титрах, що свідчить про суттєву роль хронічного персистуючого ендометриту в генезі невиношування. Отримані дані дозволили науково обґрунтувати необхідність удосконалення алгоритму лікувально-профілактичних заходів у жінок з ендокринним безпліддям в анамнезі. Вивчено порівняльні аспекти причин та методів лікування ендокринного безпліддя. Проведено порівняльний клінічний аналіз перебігу вагітності, пологів та перинатальних наслідків у жінок з ендокринним безпліддям в анамнезі, які отримували різні тактики лікувально-профілактичних заходів. Удосконалено та впроваджено алгоритм лікувально-профілактичних заходів у жінок з ендокринним безпліддям в анамнезі на підставі диференційованого підходу до використання медикаментозної корекції. Авторкою проведено клініко-лабораторне і функціональне обстеження 90 жінок, з яких 60 мали ендокринне безпліддя в анамнезі. 30 жінок склали контрольну групу – без порушень

репродуктивної функції. Самостійно зроблений забір і підготовка біологічного матеріалу. Авторкою написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки, удосконалено алгоритм лікувально-профілактичних заходів, самостійно виконано статистичну обробку отриманих результатів. Матеріали дисертації викладені в наукових працях, опублікованих самостійно, а також в тій частині актів впровадження, які стосуються науково-практичної новизни.

Результати проведених досліджень свідчать, що провідними причинами ендокринного безпліддя у жінок є дисфункція яєчників (38,3%), ендометріоз асоційовані причини (35,0%), гіперпролактинемія (15,0%) та гіперандрогенія (11,7%). Для лікування ендокринного безпліддя у жінок використано гормональну корекцію (95,0%), поєднання хірургічного і медикаментозного лікування (51,7%) та допоміжні репродуктивні технології (35,0%). Результати порівняльного аналізу показників гемостазу свідчать про наявність ознак гіпокоагуляції серед вагітних з ендокринним безпліддям в анамнезі на тлі клінічних ознак загрози переривання вагітності та передчасних пологів, про що свідчить достовірне ($p < 0,05$) зниження протромбінового індексу – до $98,81 \pm 1,12\%$, підвищення розчинних фібрин-мономерних комплексів – до $20,95 \pm 0,51$ мг/100 мл, збільшення активованого тромбoplastинового часу – до $32,88 \pm 0,47$ с, подовження часу згортання крові – до $4,92 \pm 0,05$ хв і тривалості кровотечі – до $2,06 \pm 0,03$ хв відповідно. При оцінці ендокринологічного статусу у жінок з ендокринним безпліддям в анамнезі встановлено достовірне ($p < 0,05$) зниження рівнів хоріонічного гонадотропіну людини, альфа-фетопроतेїну і прогестерону, що є наслідком недостатності лютеїнової фази до вагітності. У жінок з ендокринним безпліддям в анамнезі констатовано, що рівень цитокінів інтерлейкіну-2, інтерлейкіну-6 та фактору некрозу пухлини (TNF- α) при розвитку передчасних пологів достовірно ($p < 0,05$) підвищується за одночасної

наявності імуноглобуліну G до вірусу герпесу і цитомегаловірусу в середніх і високих титрах, що свідчить про суттєву роль хронічного персистуючого ендометриту в генезі невиношування. Жінки з ендокринним безпліддям в анамнезі становлять групу високого ризику щодо передчасного переривання вагітності у ранні терміни та передчасних пологів. При розробці алгоритму лікувально-профілактичних заходів у жінок з ендокринним безпліддям в анамнезі необхідно використовувати диференційований підхід. З метою прогнозування клінічного перебігу вагітності та своєчасної корекції лікувально-профілактичних заходів у жінок з ендокринним безпліддям в анамнезі слід проводити динамічну оцінку гемостазіологічних, ендокринологічних та імунологічних показників. Використання удосконаленого нами алгоритму лікувально-профілактичних заходів у жінок з ендокринним безпліддям в анамнезі дозволило знизити частоту переривання вагітності до 20 тижнів у 2,7 рази, передчасних пологів – у 1,8 рази, абдомінального розродження – у 1,5 рази, а також перинатальних втрат – у 1,7 рази на фоні нормалізації гемостазіологічних, ендокринологічних та імунологічних змін.

Ключові слова: передчасні пологи, ендокринне безпліддя, гіперпролактинемія, синдром полікістозних яєчників, гіпертензивні розлади, гіперандрогенія, ендометріоз, вагінальний дисбіоз, інфікування, запальна реакція, профілактика, ускладнення пологів.

ANNOTATION

Padchenko A. S. Tactic of conduct of premature births for women with endocrine infertility in anamnesis. Qualified scientific work on the rights of the manuscript.

PhD degree dissertation in the field of study 22 Healthcare by Program Subject Area 222 Medicine (Obstetrics and Gynecology). Kyiv, Shupyk National Healthcare University of Ukraine of MH Ukraine; 2025.

Dissertation work is devoted decline of frequency of miscarriage and premature births for women with endocrine infertility in anamnesis on the basis of study of clinical and hemostasiological, endocrinological, immunological and morphological researches of researches, and also improvement of algorithm of treatment and prophylactic measures. For the decision of the put purpose the followings tasks were certain: to conduct the estimation of different forms and methods of treatment of endocrine infertility for women; to find out features system to hemostasis for pregnant with endocrine infertility in anamnesis; to rotin the role of dishormonal and immunological violations in genesis of miscarriage of pregnancy and premature births; to set intercommunication between clinical, hemostasiological, endocrinological and immunological changes for women with endocrine infertility in anamnesis; to estimate efficiency of the improved algorithm of treatment and prophylactic measures for women with endocrine infertility in anamnesis. A research object is miscarriage of pregnancy and premature births. The article of research is motion of pregnancy and births for women with endocrine infertility in anamnesis. Research methods – clinical, echographic, hemostasiological, endocrinological, immunological, microbiological, morphological and statistical.

Scientifically grounded negative influence of different forms of endocrine infertility on the level of miscarriage and premature births. Extended information about pathogenesis of premature births for women with endocrine infertility in anamnesis, which consist in the presence of hypocoagulaion among pregnant with endocrine infertility in anamnesis on a background the clinical signs of threat of terminating pregnancy and premature births, what the decline of prothrombin index, increase of soluble fibrin-monomer complexes, increase of the activated partial thromboplastin time, lengthening of time of hemopexis and bleeding duration testifies to,

also decline of levels of human chorionic gonadotropin, alpha-fetoprotein and progesterone which is investigation of insufficiency of luteal phase to pregnancy. It is set that the level of cytokines of interleukin-2, interleukin-6, tumor necrosis factor- α at development of premature births rises at simultaneous presence of immunoglobulin G to the herpesvirus and cytomegalovirus in middle and high titles which testify to the substantial role of chronic persistent endometritis in genesis of miscarriage. Findings allowed scientifically to ground the necessity of improvement of algorithm of treatment-and-prophylactic measures for women with endocrine infertility in anamnesis. The comparative aspects of reasons and methods of treatment of endocrine infertility are studied. The comparative clinical analysis of motion of pregnancy, births and perinatal consequences is conducted for women with endocrine infertility in anamnesis, which got different tactics of treatment-and-prophylactic measures. The algorithm of treatment-and-prophylactic measures is improved and inculcated for women with endocrine infertility in anamnesis on the basis of the differentiated going near the use of medicinal correction. It is conducted an author clinical-and-laboratory and functional inspection 90 women, from what 60 were with endocrine infertility in anamnesis. 30 women made a control group – no violations reproductive function. Independently done fence and preparation of biological material. An author all sections of dissertation, formulated conclusions, are written with, the algorithm of treatment-and-prophylactic measures is improved. An author is execute statistical treatment of the got results. Materials of author set out in scientific labours, published independently, and also in that part of acts of introduction, which touch a scientific and practical novelty.

The results of the conducted researches testify that women have disfunction of ovaries leading reasons of endocrine infertility (38.3%); endometriosis is the associated reasons (35.0%); hyperprolactinemia (15.0%)

and hyperandrogenism (11.7%). For treatment of endocrine infertility for women use a hormonal correction (95.0%); combination of surgical and medicinal treatment (51.7%) and assisted reproductive technologies (35.0%). The results of comparative analysis of indexes to hemostasis testify to the presence of signs of hypocoagulation among pregnant with endocrine infertility in anamnesis on a background the clinical signs of threat of terminating pregnancy and premature births, to what the reliable ($p < 0.05$) decline of prothrombin index testifies to $98.81 \pm 1.12\%$, increase of soluble fibrin-monomer complexes of to 20.95 ± 0.51 mg/100 ml, increase of the activated partial thromboplastin time to $32/88 \pm 0/47$ seconds, lengthening of time of hemopexis to 4.92 ± 0.05 minutes and bleeding duration to 2.06 ± 0.03 minutes respectively. At the estimation of endocrinology status for women with endocrine infertility the reliable ($p < 0.05$) decline of levels of human chorionic gonadotropin, alpha-fetoprotein and progesterone which is investigation of insufficiency of luteal phase to pregnancy is set in anamnesis. For women with endocrine infertility it is established in anamnesis, that level of cytokines of interleukin-2, interleukin-6 and tumor necrosis factor- α (TNF- α) at development of premature births and for certain ($p < 0.05$) rises at the simultaneous presence of immunoglobulin G to the herpesvirus and cytomegalovirus in middle and high titles which testify to the substantial role of chronic persistent endometritis in genesis of miscarriage. Women with endocrine infertility in anamnesis make the group of high risk in relation to the premature breaking of pregnancy in early terms and premature births. At development of algorithm of treatment-and-prophylactic measures for women with endocrine infertility in anamnesis it is necessary to use the differentiated approach. With the purpose of prognostication of clinical motion of pregnancy and timely correction of treatment-and-prophylactic measures for women with endocrine infertility in anamnesis it follows to conduct the

dynamic estimation of hemostasiological, endocrinological and immunological indexes. The use of the algorithm of treatment-and-prophylactic measures improved by us for women with endocrine infertility in anamnesis allows to reduce frequency of terminating pregnancy to 20 weeks at 2.7 time; premature births – at 1.8 time; abdominal delivery – at 1.5 time, and also decline of perinatal losses – 1.7 time on a background normalization of hemostasiological, endocrinological and immunological changes.

Keywords: premature birth, endocrine infertility, hyperprolactinemia, polycystic ovary syndrome, hypertensive disorders, hyperandrogenism, endometriosis, vaginal dysbiosis, infection, inflammatory reaction, prevention, complications of childbirth.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Падченко АС. Порівняльні аспекти вагітності та пологів у жінок з безпліддям різного генезу. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2022;4:89–97. DOI: 10.52705/2788-6190-2022-04-11

2. Salmanov AG, Korniyenko SM, Padchenko AS, Paliga I. Pregnancy and birth outcomes in female with and without assisted reproductive technology in Ukraine. Wiad Lek. 2023;76(4):695–702. DOI: 10.36740/WLek202303101 (Здобувачем проведено набір та аналіз клінічного матеріалу, виконано статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).

3. Падченко АС. Особливості ведення дуже ранніх передчасних пологів у жінок із безпліддям в анамнезі. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-

практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2023;1:28–38. DOI: 10.52705/2788-6190-2023-01-03

4. Падченко АС. Діагностичні аспекти лабораторного дослідження амніотичної рідини при передчасних пологах. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2023;2:28–36. DOI: 10.52705/2788-6190-2023-02-3

5. Падченко АС. Акушерські та перинатальні аспекти передчасних пологів. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2023;3:22–30. DOI: 10.52705/2788-6190-2023-03-3

ЗМІСТ

	Стор.
СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	13
ВСТУП.....	15
РОЗДІЛ 1	
АНАЛІЗ СУЧАСНОГО СТАНУ ПРОБЛЕМИ ВЕДЕННЯ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ У ЖІНОК З ЕНДОКРИННИМ БЕЗПЛІДДЯМ В АНАМНЕЗІ.....	20
1.1 Ендокринне безпліддя: причини, клінічні прояви та наслідки.....	22
1.1.1 Гіперандрогенемія в структурі порушень репродуктивної функції.....	22
1.1.2 Патогенез гіперпродукції андрогенів в наднирниках.....	25
1.1.3 Механізми формування оваріальної гіперандрогенії.....	29
1.2 Передчасні пологи і ранні втрати вагітності у пацієнток з ендокринною патологією.....	31
1.3 Передчасні пологи: фактори ризику і тактика ведення.....	40
РОЗДІЛ 2	
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	52
2.1 Дизайн досліджень.....	52
2.1.1 Гіперпролактинемія.....	53
2.1.2. Дисфункція яєчників (включаючи синдром полікістозних яєчників).....	54
2.1.3 Гіперандрогенія.....	55
2.1.4. Ендоетріоз-асоційовані причини.....	57
2.2 Клінічна характеристика жінок.....	5
2.3 Методи дослідження.....	61
РОЗДІЛ 3	
РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	64

3.1 Клініко-анамнестичні особливості досліджуваних жінок	64
3.2 Акушерські та перинатальні наслідки розродження	69
3.3 Результати додаткових методів дослідження	79
3.4 Диференційований підхід ведення вагітних з ендокринним безпліддям в анамнезі в залежності від етіологічного чинника	89

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	94
ВИСНОВКИ.....	107
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	109
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	110
ДОДАТКИ	134

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АКТГ – адренотропний гормон
АМГФ – α 2-мікроглобулін фертильності
АЧТЧ – активований частковий тромбопластиновий час
АФП – альфа-фетопротейн
ВГ – вагінальне розродження
ВДКН – вроджена дисфункція кори надниркових залоз
ГА – гіперандрогенія
ГК – глюкокортикоїди
ГПРЛ – гіперпролактинемія
ДЯ – дисфункція яєчників
ЕЗ – естріол
ЕАП – ендометріоз-асоційовані причини
ЕБ – ендокринне безпліддя
ЕГГ – електрогістерографія
ІЛ – інтерлейкін
ІМТ – індекс маси тіла
ІФР-1 – інсуліноподібний фактор росту-1
ЗГЕ – зовнішній геніальний ендометріоз
ЗРП – затримка розвитку плода
ЗПП – загроза передчасних пологів
КР – кесарів розтин
КТР – куприко-тім'яний розмір
КТ – комп'ютерна томографія
ЛГ – лютеїнізуючий гормон
МРТ – магнітно-резонансна томографія
НЛФ – недостатність лютеїнової фази
ПАМГ-1 – плацентарний α 1-мікроглобулін

ПГ – прогестерон

ПД – плацентарна дисфункція

ПКЯ – полікістозні яєчники

ПЛ – плацентарний лактоген

ПП – передчасні пологи

РФМК – розчинні фібрин-мономерні комплекси

СВД – середньо-внутрішній діаметр

СПКЯ – синдром полікістозних яєчників

ТБГ – трофобластичний β 1-глікопротеїн

ТЕЗГ – тестостеронестрадіолзв'язуючий глобулін

ТКП – товщина комірцевого простору

ТНФа – туморо-некротичний фактор альфа

ФНП- α – фактор некрозу пухлини – альфа

ФРЗПП – фактори ризику загрозливих передчасних пологів

ХГЛ – хоріонічний гонадотропін людини

ВСТУП

Актуальність теми

Невиношування та передчасні пологи є однією з найважливіших проблем сучасної охорони здоров'я у всьому світі, а частота передчасного переривання вагітності коливається в межах 10-25% [14, 82]. Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених профілактиці і лікуванню невиношування, частота передчасних пологів залишається достатньо високою 5-10% [62, 83].

Серед різних чинників ризику передчасних пологів все більшого значення набувають різні форми безпліддя в анамнезі [77, 86]. При цьому серед провідних причин безпліддя суттєве значення мають різні форми ендокринного безпліддя [59, 91]. В той же час, патогенез невиношування та передчасних пологів у жінок з ендокринним безпліддям в анамнезі вивчений недостатньо. Відсутні чіткі дані про гемостазіологічні та ендокринологічні особливості залежно від причин ендокринного безпліддя. Крім того, відсутні дані про диференційований підхід до тактики профілактики невиношування та передчасних пологів у цих жінок.

Все вищевикладене є чітким обґрунтуванням актуальності вибраного наукового напрямку.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Виконана науково-дослідна робота є фрагментом ініціативної наукової роботи кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України «Тактика ведення передчасних пологів у жінок з ендокринним безпліддям в анамнезі», номер державної реєстрації 0122U201399, термін виконання 2022-2026 роки.

Мета та завдання дослідження

Метою дослідження було зниження частоти невиношування та передчасних пологів у жінок з ендокринним безпліддям в анамнезі на підставі аналізу та узагальнення результатів проведених клініко-гемостазіологічних, ендокринологічних, імунологічних і морфологічних досліджень, а також удосконалення алгоритму лікувально-профілактичних заходів.

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

1. Провести оцінку різних форм та методів лікування ендокринного безпліддя у жінок.
2. З'ясувати особливості системного гемостазу у вагітних з ендокринним безпліддям в анамнезі.
3. Показати роль дисгормональних та імунологічних порушень у генезі невиношування вагітності та передчасних пологів.
4. Встановити взаємозв'язок між клінічними, гемостазіологічними, ендокринологічними та імунологічними змінами у жінок з ендокринним безпліддям в анамнезі.
5. Оцінити ефективність удосконаленого алгоритму лікувально-профілактичних заходів у жінок з ендокринним безпліддям в анамнезі.

Об'єкт дослідження – невиношування вагітності та передчасні пологи.

Предмет дослідження – перебіг вагітності та пологів у жінок з ендокринним безпліддям в анамнезі.

Методи дослідження – клінічні, ехографічні, гемостазіологічні, ендокринологічні, імунологічні, мікробіологічні, морфологічні та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів

Науково обґрунтований негативний вплив різних форм ендокринного безпліддя на рівень невиношування та передчасних пологів.

Розширені дані про патогенез передчасних пологів у жінок з ендокринним безпліддям в анамнезі, які полягають у наявності гіпокоагуляції серед вагітних з ендокринним безпліддям в анамнезі на тлі клінічних ознак загрози переривання вагітності та передчасних пологів, про що свідчить зниження протромбінового індексу, підвищення розчинних фібрин-мономерних комплексів, збільшення активованого часткового тромбoplastинового часу, подовження часу згортання крові і тривалості кровотечі, також зниження рівнів хоріонічного гонадотропіну людини, альфа-фетопротейну і прогестерону, що є наслідком недостатності лютеїнової фази до вагітності.

Встановлено, що рівень цитокінів інтерлейкіну-2, інтерлейкіну-6 та фактору некрозу пухлини альфа при розвитку передчасних пологів підвищується при одночасній наявності імуноглобуліну G до вірусу герпесу та цитомегаловірусу в середніх і високих титрах, що свідчить про суттєву роль хронічного персистуючого ендометриту в генезі невиношування.

Отримані дані дозволили науково обґрунтувати необхідність удосконалення алгоритму лікувально-профілактичних заходів у жінок з ендокринним безпліддям в анамнезі.

Практичне значення одержаних результатів

Вивчені порівняльні аспекти причин та методів лікування ендокринного безпліддя.

Проведено порівняльний клінічний аналіз перебігу вагітності, пологів та перинатальних наслідків у жінок з ендокринним безпліддям в анамнезі, які отримували різні тактики лікувально-профілактичних заходів.

Удосконалено та впроваджено алгоритм лікувально-профілактичних заходів у жінок з ендокринним безпліддям в анамнезі на підставі диференційованого підходу до використання медикаментозної корекції.

Особистий внесок дисертанта

Планування і проведення всіх досліджень виконано за період з 2021 по 2024 рр. Авторкою проведено клініко-лабораторне і функціональне обстеження 90 жінок, з яких 60 були з ендокринним безпліддям в анамнезі. 30 жінок склали контрольну групу – без порушень репродуктивної функції. Самостійно зроблений забір і підготовка біологічного матеріалу. Авторкою написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки, удосконалено алгоритм лікувально-профілактичних заходів, виконано статистичну обробку отриманих результатів. Матеріали дисертантки викладені в наукових працях, опублікованих самостійно, а також в тій частині актів впровадження, які стосуються науково-практичної новизни.

Апробація результатів роботи

Основні положення роботи доповідалися й обговорювалися на науково-практичних конференціях молодих вчених Національного університету охорони здоров'я імені П. Л. Шупика (2022-2023 рр.), засіданнях Асоціації акушерів-гінекологів м. Києва (2022-2023 рр.), міжнародній науково-практичній конференції «Прогресивні можливості та рішення передового суспільства» (16-17 листопада 2023, м. Дніпро), семінарі фахової онлайн-школи «Збереження здоров'я жінки: мультидисциплінарний підхід» (5-6 травня 2023 року, м. Київ), Всеукраїнській науково-практичній конференції до 220-річчя кафедри акушерства та гінекології № 2 Харківського національного медичного університету «Сучасні питання акушерства та гінекології» (4 квітня 2024 року, м. Харків).

Публікації

За темою дисертації опубліковано 5 наукових робіт, з яких 1 стаття у співавторстві у журналі, індексованому в базі даних Scopus, 4 – одноосібні статті у фахових наукових виданнях, рекомендованих МОН України.

Обсяг та структура дисертації

Дисертація викладена на 135 сторінках друкованого тексту, з яких основний текст розташований на 109 сторінках, а список використаних джерел – на 24 окремих сторінках; складається із анотацій, вступу, аналізу сучасного стану проблеми ведення передчасних пологів у жінок з ендокринним безпліддям в анамнезі, розділу, присвяченого методам дослідження і лікування, розділу власних досліджень, їх обговорення, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що включає 203 джерел, з них 80 – кирилицею і 123 латиною, додатків. Робота ілюстрована 16 таблицями та 7 рисунками.

РОЗДІЛ 1

АНАЛІЗ СУЧАСНОГО СТАНУ ПРОБЛЕМИ ВЕДЕННЯ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ У ЖІНОК З ЕНДОКРИННИМ БЕЗПЛІДДЯМ В АНАМНЕЗІ

Впродовж останніх років в Україні відзначається збільшення частоти безплідних шлюбів, при цьому майже 60% з них зумовлені порушеннями репродуктивної функції жінки [4, 78]. Однією з провідних причин безпліддя є ендокринні порушення, що становлять в структурі безплідного браку до 30-40%, при цьому гіперандрогенія виявляється у 46-77%, гіперпролактинемічний гіпогонадізм – у 40%, дисфункція яєчників – у 12% жінок з безпліддям (включаючи синдром полікістозних яєчників – 9-73%), ендометріоз-асоційовані причини – 15-21% [63, 120, 190, 196].

Провідною причиною репродуктивних порушень при гормонозалежних захворюваннях є порушення в гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковій системі: гіперпролактинемія, гіперандрогенія, неповноцінна лютеїнова фаза виявляються у значної частини жінок з цією патологією та вимагають проведення патогенетично обґрунтованої гормональної терапії [74, 109, 148, 182] і, за необхідності, застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) [79, 120], при цьому після стимуляції овуляції у кожної третьої вагітної виникає загроза переривання індукованої вагітності, зумовлена формуванням недостатності лютеїнової фази циклу в поєднанні з гіперандрогенією та розвитком функціональної істміко-цервікальної недостатності (ІЦН) [63, 78, 120, 129, 190].

В умовах тривалої дії різних патологічних чинників на репродуктивну систему особливе значення має її індивідуальна чутливість до цих дій, у тому числі на стан гіпоталамо-гіпофізарно-яєчnikової, гіпоталамо-гіпофізарно-наднирnikової і гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїд-

ної систем [17, 73, 99], процесів перекисного окислення ліпідів та активності антиоксидантного захисту [5, 151, 157].

За даними Є.В. Петренка (2021), щорічно у світі передчасно народжується майже 15 млн дітей, передчасні пологи є однією з основних причин неонатальної смертності (35%), у віці до п'яти років помирає до 1 млн, що складає 18% від загального показника смертності дітей цієї вікової групи [52]. Частота передчасних пологів/невиношування вагітності в Україні в 1922 році становила 5,9 на 100 вагітних, тоді як в 2018 році – 5,7 на 100 вагітних [75]. Ризик невиношування вагітності за наявності двох мимовільних викиднів в анамнезі зростає, а після чотирьох викиднів досягає 27-54% [69, 180].

До переривання вагітності і передчасних пологів можуть призводити різноманітні чинники, основними патогенетичними механізмами яких є передчасна активація материнської або фетальної гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, інфекція або запалення, децидуальний крововилив та патологічне перерозтягнення матки [52, 112, 136].

Частка гормональної недостатності яєчників серед причин невиношування вагітності, за даними різних авторів, варіює в значних межах – від 5,0 до 32,7% [58, 65, 178]. Дослідження останніх років істотно доповнили уявлення щодо генетичних, імунологічних, тромбофілічних чинників, які впливають на розвиток вагітності ранніх термінів. У реалізації численних чинників, що призводять до передчасних пологів, провідна роль належить імунним механізмам, зокрема ембріотоксичним антитілам, клітинам-хелперам першого типу, природним кілерам (НК-клітинам), що ініціюють каскад патофізіологічних процесів та призводять до відторгнення плідного яйця і підвищення скоротливої активності міометрія [14, 22, 153, 192]. Більшість авторів пов'язують ці процеси з переходом імунної відповіді, опосередкованої Т-хелперами другого

типу, на імунну відповідь, в якій Т-хелпери першого типу відіграють провідну роль. Залишаються нез'ясованими питання впливу гормональних чинників на перебудову імунної відповіді при вагітності. Відомо, що прогестерон взаємодіє з рецепторами цитотоксичних лімфоцитів і стимулює продукцію прогестерон-індукованого блокуючого чинника, який збільшує секрецію цитокінів Т-хелперів другого типу [70, 113].

З багатофакторністю причин, що викликають передчасне переривання вагітності, багато в чому пов'язана відсутність загальноприйнятих принципів обстеження жінок із невиношуванням на етапі планування та під час вагітності. Зокрема, це стосується обстеження жінок з оваріальною дисфункцією, в яких необхідно не лише діагностувати тип і форму гормональної недостатності яєчників, але й виявити її причини, що важливо для вибору оптимального лікування на етапі прекоцепційної підготовки і під час вагітності [58, 65].

1.1 Ендокринне безпліддя: причини, клінічні прояви та наслідки

1.1.1 Гіперандрогенемія в структурі порушень репродуктивної функції. Серед ендокринних причин безпліддя і звичної втрати вагітності провідну роль відіграє надмірна продукція андрогенів в надниркових залозах і/або яєчниках. За даними ВООЗ, частота ендокринного безпліддя, зумовленого гіперандрогенемією, складає 46-77%, а ранніх втрат вагітності – 21-32% [16, 63, 179]. Порушення репродуктивної функції при гіперандрогенемії обумовлені зміною секреції андрогенів, порушенням їх метаболізму та зв'язування на периферії. Андрогени, як безпосередні попередники естрогену, потрібні для нормального функціонування репродуктивної системи і підтримки гормонального гомеостазу, тому порушення біосинтезу і метаболізму андрогенів сприяє

дисбалансу в різних ланках гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи [54, 59, 151, 179].

Дослідження останніх років вказують на зростаючу частоту різних гіперандрогенних синдромів у жінок і дівчат-підлітків [63]. Гіперандрогенію нерідко називають «хворобою століття» і пов'язують з науково-технічним прогресом, підвищенням психологічної і фізичної активності, урбанізацією, впливом стресових ситуацій [54, 137, 143].

Синдром гіперандрогенії (ГА) є найпоширенішою причиною ендокринного безпліддя у жінок, у більшості з них (до 95%) діагностується синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) [26, 169]. Полікістозна трансформація яєчників характерна і для інших патологічних станів, що супроводжуються ГА. У ряді випадків захворюванням, що «маскується» під СПКЯ, є неklasична форма вродженої дисфункції кори надниркових залоз (НФ-ВДКН). Частота ановуляторного безпліддя при НФ-ВДКН становить 13-22% [181].

ГА супроводжується передчасною лютеїнізацією [17, 63, 150] і прискоренням апоптозу в гранульозі «великих» фолікулів, а також їх передчасною атрезією [130]. Полікістозна трансформація яєчників при надлишку андрогенів пов'язана з прискоренням росту фолікулів до стадії антральних, їх персистенцію внаслідок порушень механізмів атрезії [130, 169]. Низька активність ароматази в атретичних фолікулах, перетворення андростендіону на тестостерон, а не на естрадіол, замикає порочне коло ГА, оскільки саме атретичні фолікули є основним джерелом андрогенів, які пригнічують проліферативні процеси ендометрія та його секреторну трансформацію, що порушує ауто-паракринні механізми підготовки передімплантації ендометрія [3, 56, 100]. Активація паракринних чинників імплантації можлива тільки при адекватній дії естрадіолу на ендометрій в I фазі циклу. Підвищена концентрація андрогенів викликає значне пригнічення вироблення інтегринів – молекул

адгезії. ГА істотно збільшує продукцію простагландинів на ділянці імплантації [56, 96, 133], що викликає дисбаланс в системі простагландинів і порушує процес інвазії трофобласта.

У численних дослідженнях представлені питання патогенезу, класифікації клінічних форм, алгоритми діагностики, вибір різних методів лікування гіперандрогенії [63, 88]. Більшість досліджень стосуються питань безпліддя і менше – ранніх втрат вагітності. Вивчення ролі гіперандрогенії в структурі втрат вагітності не менш актуальне, оскільки 27,0-74,3% вагітностей у таких пацієток мають перебіг із загрозою переривання [120]. Однією з причин гіперандрогенії може бути ожиріння, яке зустрічається у 35-40% пацієток з гіперандрогенією [21, 143]. Численні дослідження, присвячені вивченню причин ожиріння, свідчать про його центральний генез і включають порушення опіїдної регуляції гіпоталамічних центрів, відповідальних за харчову поведінку, відчуття голоду і насичення, при цьому збільшення концентрації ендорфіну призводить до активації гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи з підвищеним синтезом кортизолу й андрогенів, відповідальних за формування вісцелярного типу ожиріння та інсулінорезистентності [63, 103, 181]. Одним з основних етіологічних чинників ожиріння вважається хронічний стрес [58, 64, 198].

У дослідженнях Л. М. Семенюк та співавторів (2019, 2023) сімейні форми захворювання були виявлені у 17% жінок з безпліддям, причому дещо частіше вони виявлялися при яєчниковому генезі гіперандрогенії [58, 76]. Водночас, інші дослідники при обстеженні значних груп хворих із синдромом полікістозних яєчників не знаходили подібних порушень і хромосомних аномалій [97]. Більшість дослідників виділяють дві їх основні форми – пухлинну і непухлинну, які залежно від генезу порушень поділяють на яєникову, надниркову залозисту, змішану й обумовлену підвищеною активністю периферичних рецепторів [76, 111].

1.1.2 Патогенез гіперпродукції андрогенів в наднирниках.

Причини, що призводять до надниркової залозистої гіперандрогенії, різноманітні та різні за механізмами формування. Провідними серед них є первинне порушення функції надниркових залоз в результаті генетичного дефіциту активності ферментних систем; порушення регуляції гіпоталамо-гіпофізарної системи; зміна метаболізму стероїдів; порушення зв'язування андрогенів із статевими стероїд-зв'язуючими глобулінами, що призводить до підвищення вільних біологічно активних фракцій тестостерону [64]. В нормі основна частина (90%) андрогенів в плазмі крові знаходиться у зв'язаному з глобулінами стані, при гіперандрогенії яєчникового генезу – 50%, надниркового залозистого – 30% [76, 85].

Сприяти виникненню надниркової залозистої гіперандрогенії можуть стресові чинники. У відповідь на дію стресових ситуацій відбувається звільнення кортиколіберину, що, у свою чергу, сприяє посиленому синтезу прегормону проопіомеланокортину. Це супроводжується збільшеним виділенням адренокортикотропного гормону (АКТГ) – основного регулятора секреції андрогенів і глюкокортикоїдів в корі надниркових залоз, а також ендорфіну, що призводить до зменшення виділення дофаміну, внаслідок чого збільшується секреція пролактину, порушується циклічна (цирхоральна) секреція лютеїнізуючого гормону (ЛГ). В результаті цього порушується фолікулогенез в яєчниках, розвивається кістозна атрезія фолікулів, порушується синтез стероїдів зі зменшенням естрогену і збільшенням їх попередників – андрогенів [54, 58, 85, 88, 95, 158].

Враховуючи вище вказане, певний інтерес викликає думка авторів, згідно якої передчасні пологи і втрати вагітності є наслідком стресу [33, 198]. При цьому відбуваються певні нейроендокринні зрушення в організмі жінки, що супроводжуються зростанням рівнів адреналіну, нор-

адреналіну й ацетилхоліну, внаслідок чого змінюється вміст гормонів: підвищуються рівні естрогену і тироксину і знижується концентрація прогестерону [6, 33, 63, 85]. В експерименті було доведено, що норадреналін стимулює секрецію гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ) [116].

За сучасними уявленнями пролактин змінює функціональний стан надниркових залоз і активує ензими, які беруть участь в секреції дегідроепіандростерону. Встановлено взаємозв'язок між АКТГ і пролактином, доведено існування єдиного нейромедіаторного контролю їх секреції на рівні гіпоталамуса, що виділяє кортикотропін-рилізінг-фактор. Встановлено кореляцію між гіперпролактинемією і частотою виявлення високого рівня дегідроепіандростерону і тестостерону [64, 155]. Вважають, що надлишок пролактину впливає на метаболізм андрогенів, висловлюється припущення, що пролактин підвищує чутливість клітин кори надниркових залоз до АКТГ або посилює андрогенстимулюючу дію АКТГ на пострецепторному рівні [85, 87, 95].

Вроджена дисфункція кори надниркових залоз (ВДКН) або адреногенітальний синдром – група спадкових аутосомно-рецесивних захворювань, при яких через мутацію в генах, що кодують ферменти стероїдогенезу в корі надниркових залоз, спостерігається зрушення в продукції основних стероїдних гормонів – від кортикостероїдів до андрогенів. Результатом цих дефектів є відсутність або зниження синтезу кортизолу з його попередника холестерину. Через нестачу циркулюючого кортизолу передня доля гіпофіза (за принципом зворотного зв'язку) секрету є підвищений АКТГ, під впливом якого розвивається гіперплазія кори надниркових залоз при класичних формах ВДКН, для яких більш вживаним є термін адреногенітальний синдром [57, 64, 181].

ВДКН має досить широкий діапазон клінічних проявів і поділяється на три основні форми: найбільш важка сільвтратна (дефіцит

кортизолу й альдостерону), проста вірильна (класична, дефіцит кортизолу) і некласична (проявляється в різні періоди життя жінки під впливом зовнішніх і внутрішніх чинників). Залежно від періоду життя жінки, в якому розвинулося захворювання, прийнято виділяти вроджену, пубертатну і постпубертатну форми ВДКН-синдрому [61, 63, 67].

На думку ряду дослідників, при некласичних формах порушення синтезу стероїдів в корі надниркових залоз може залишатися прихованим до тих пір, доки будь-який чинник не проявить його. До них відносяться: період фізіологічної активації функції репродуктивної системи (пубертатний період, вагітність, пологи, втрати вагітності); стресові ситуації, інфекції, інтоксикації, що порушують нейроендокринний контроль синтезу кортиколиберину, який сприяє активації функції кори надниркових залоз з метою ліквідації наслідків цієї дії на організм [6, 10, 63, 183]. У жінок репродуктивного віку важлива роль в експресії генетично обумовлених захворювань відводиться стресовим чинникам, вагітності та її ускладненням. Відносний ступінь тяжкості ферментного дефіциту при некласичних формах визначає клінічну симптоматику, яка може варіювати, а в ряді спостережень і взагалі бути відсутньою. На думку Є.В. Петренко та співавторів (2021) і L.M. Mains та співавторів (2017), клініка захворювання може слабшати або посилюватися впродовж життя [52, 155]. У постпубертатному віці вірилізація менш виражена, розвивається зазвичай після настання менархе і поєднується з порушеннями менструальної і генеративної функції. Крім того, при постпубертатній формі ВДКН виробляються андрогени, які мають слабку маскулінізуючу дію [62, 151]. За даними різних авторів, частота безпліддя, обумовленого цим синдромом, складає 40-60%, звичні втрати вагітності – 17,5% [4, 27, 153, 159].

Дані літератури свідчать про те, що не існує повної ясності відносно порушень функціонального стану різних ланок репродуктивної

системи при ВДКН. Так, деякі автори вважають, що при ВДКН секреція естрогену підвищена і, в основному, за рахунок їх надниркового залозистого походження [17, 52, 169], в той же час дослідження R. Azziz (2019) показали, що секреція естрогену у пацієнток з ВДКН відповідає нормальним показникам або понижена [88]. Також суперечливі відомості й відносно особливостей секреції прогестерону. Якщо враховувати, що у хворих з безпліддям, обумовленим цією патологією, відзначається ановуляція, то логічно, що і рівень прогестерону має бути зниженим. В той же час, інші дослідники виявили при наднирковій залозистій гіперандрогенії гіперпрогестеронемію і пояснюють її наднирковою залозистою гіперсекрецією прогестерону [63, 128, 187].

На сьогодні суперечливими є й відомості щодо функціонального стану гонадотропної функції гіпофіза при ВДКН, оскільки в деяких пацієнток формується ановуляція, а в інших – ні. Найімовірніше, що порушення гонадотропної функції є результатом зміни цирхоральної секреції гонадоліберину під впливом антигонадотропної дії надлишку андрогенів. Повторно порушується фолікулогенез в яєчниках, що може у деяких пацієнток призвести до формування вторинних полікістозних яєчників, при цьому деякі дослідники підкреслюють важкість встановлення первинного ураження (надниркові залози або яєчники) в ендокринній системі [26, 65, 171].

На думку більшості дослідників, первинне порушення біосинтезу стероїдних гормонів в надниркових залозах може призвести до змін в репродуктивній системі [58, 8, 97, 174].

Мабуть, розглядаючи питання щодо первинності або вторинності порушень в гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковій та яєчниковій системі, необхідно враховувати, що ця система кільцева і зміни в одній ланці системи призводять до порушень в іншій, провокуючи розвиток ендокринного безпліддя.

1.1.3 Механізми формування оваріальної гіперандрогенії. Синдром полікістозних яєчників, на думку багатьох дослідників, відноситься до функціональної оваріальної гіперандрогенії та є наслідком як первинного порушення синтезу андрогенів в яєчниках, так і вторинного в результаті порушення гонадотропної секреції [26, 65, 95].

Існує безліч гіпотез, які пояснюють причини надмірного синтезу андрогенів в полікістозних яєчниках (ПКЯ), що клінічно проявляється себорею, гірсутизмом, ановуляцією й олігоменореєю. Ключовим є збільшення концентрації оваріальних андрогенів, що призводить до гіперандрогенії і, як наслідок, атрезії фолікулів. У свою чергу, підвищення синтезу андрогенів в яєчниках може бути наслідком атрезії фолікулів в результаті порушень на рівні аутопаракринної системи або генетично обумовлених дефектів регуляції цитохрому P450c17, який активує ферментні реакції біосинтезу андрогенів. Додатковими чинниками, які сприяють посиленню синтезу андрогенів в яєчниках, можуть бути екстраоваріальні причини – інсулінорезистентність і, як наслідок, гіперінсулінемія [63, 103, 143]. Підвищена концентрація андрогенів в яєчниках сприяє порушенню росту і дозрівання фолікулів, тобто їх атрезії, що проявляється хронічною ановуляцією. Атретичні фолікули синтезують велику кількість андрогенів, метаболізм яких в естрадіол не відбувається через нестачу ароматази в умовах відносного дефіциту фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) або порушення місцевої регуляції фолікуло- і стероїдогенезу. Порушення гонадотропної секреції при СПКЯ досліджено в роботах багатьох дослідників. Так, S.X. Minanni та співавтори (2009) виявили збільшення не лише амплітуди, але й частоти секреції лютеїнізуючого гормону (ЛГ) у хворих із СПКЯ в порівнянні з фолікулярною фазою у жінок з нормальною овуляцією [157]. С.В. Хміль та співавтори (2018) вважають, що первинним механізмом порушення гонадотропної функції при СПКЯ є надмірна секреція ГнРГ [65]. Змен-

шення синтезу ФСГ посилюється хронічною гіперестрогенією і збільшенням рівня інгібіну. Крім того, естроген підвищує чутливість клітин гіпофіза до ГнРГ [59, 61].

В період нормалізації частоти й амплітуди секреції ЛГ після лікування аГнРГ концентрація андростендіону і тестостерону у хворих на СПКЯ все ж залишається достовірно вищою в порівнянні з контрольною групою здорових жінок, при однакових рівнях ЛГ і ФСГ [98]. Ці дані підтверджують той факт, що чутливість андрогенсекретуючих тканин ПКЯ до ЛГ вища, ніж в нормі, і погоджуються з дослідженнями *in vitro*, що свідчать про достовірну дозозалежну ЛГ-індуковану гіперпродукцію андрогенів в клітинах теки ПКЯ в порівнянні з нормальними яєчниками [122, 129].

Гіперсекреція ЛГ, як і інсуліну, посилює яєчникові механізми порушення стероїдогенезу, відіграючи при цьому другорядну роль. Ця гіпотеза є логічною, оскільки, незалежно від гетерогенності клінічних та ендокринологічних проявів, в усіх хворих із СПКЯ дисрегуляція оваріального стероїдогенезу маніфестується гіперандрогенією. Ановуляція при СПКЯ, найімовірніше, є наслідком надмірної продукції інгібіну в атретичних фолікулах, що пригнічує секрецію ФСГ і селекцію домінантного фолікула [17].

Аналізуючи дані літератури про роль порушень гонадотропної функції в патогенезі СПКЯ, можна дійти висновку, що існують ендогенні й екзогенні чинники, які сприяють порушенню функції гіпоталамо-гіпофізарної системи і призводять до підвищеного синтезу ЛГ: генетичні, ожиріння, метаболізм інсуліну, внутрішньояєчникові чинники і кінцева реакція гіпоталамо-гіпофізарної системи на периферичні стероїди. Статеві стероїдні гормони опосередковують свою дію внутрішніми чинниками, до яких відносять епідермальний чинник росту, інсуліно-подібний фактор росту-1 (ІФР-1), чинник росту фібробластів та інші.

Вони спричиняють ауто-, пара- й інтракринні ефекти на стероїдогенні тканини яєчників [52].

На думку більшості вчених, гіперпродукція андрогенів при СПКЯ (ЛГ-залежна в яєчниках і АКТГ-залежна в надниркових залозах) модулюється порушенням механізмів аутопаракринної регуляції стероїдогенезу. Інсулін, ІФР-1, інгібін та безліч інших чинників росту відповідальні за гіперреакцію стероїдопродукуючих яєчників і надниркових залоз до ЛГ і АКТГ відповідно. Механізми цього потенціюючого ефекту гонадотропінів зумовлені підвищенням експресії мРНК цитохрому P450c17a – ключового ферменту в біосинтезі андрогенів [17, 63, 130, 179].

Враховуючи зазначене вище, подальша теорія розвитку гіперандрогенної дисфункції яєчників стала закономірним результатом діяльності вчених, які почали досліджувати метаболічні порушення – ожиріння та інсулінорезистентність, що характерні для більшості хворих із СПКЯ та, як наслідок, ранні втрати вагітності й ендокринне безпліддя, незалежно від маси тіла.

1.2 Передчасні пологи і ранні втрати вагітності у пацієнток з ендокринною патологією

Серед найважливіших проблем практичного акушерства і гінекології одне з перших місць займає проблема передчасних пологів і невиношування вагітності. Згідно з існуючими нині уявленнями, окрім генетичних і, частково, інфекційних причин, що ведуть до закладки аномального ембріона, реалізація ушкоджуючої дії інших чинників (анатомічних, ендокринних, імунологічних) полягає в створенні несприятливого фону для розвитку генетично повноцінного плодового яйця. Усі ці чинники ведуть до виснаження резервних можливостей хоріону і порушень розвитку плода [10, 99, 192].

Критичними термінами в першому триместрі вагітності є: 6-8 тижнів – загибель ембріона, 10-12 тижнів – експульсія плодового яйця. Ендокринні порушення в структурі причин звичного викидня складають 8-20%. Найбільш значимими з них є гіперандрогенія, недостатність лютеїнової фази, дисфункція щитовидної залози, цукровий діабет [35, 63]. При гіперандрогенії будь-якого генезу найчастіше переривання вагітності настає в першому триместрі за типом вагітності, що не розвивається, або анембріонії. У 24% жінок з гіперандрогенією відмічено передлежання ворсинчастого хоріону, оскільки імплантація відбувається переважно в нижніх відділах матки. Якщо вагітність не перервалася на ранніх термінах, наступним критичним моментом є розвиток функціональної істміко-цервікальної недостатності, що має місце у 40% жінок. На більш пізніх термінах (24-26, 28-32 тижні) можливий розвиток плацентарної дисфункції, затримка внутрішньоутробного розвитку, яка в окремих випадках призводить до антенатальної загибелі плода. Після мимовільних викиднів приблизно у третини хворих посилюються гормональні порушення, що не лише погіршує результат наступних вагітностей, але й може призводити до вторинного безпліддя, порушення менструальної функції аж до аменореї [4, 9, 34, 42, 63, 203].

Андрогени є попередниками естрогену в ланцюзі стероїдогенезу. У яєчниках андрогени через активацію власних рецепторів ініціюють зростання премордіальних і первинних фолікулів, посилюють ФСГ-залежний процес диференціювання клітин гранульози і синтезу естрогену. У преовуляторній стадії андрогени, навпаки, викликають пригнічення процесів проліферації і ФСГ-опосередкованої активності ароматази [16, 63, 109]. Роль андрогенів у внутрішньоутробному розвитку плода не можна вважати до кінця вивченою, проте відомо, що активація власних рецепторів змінюється циклічно та є неоднорідною в різних типах клітин. Це підтверджує важливий внесок андрогенів у функціонуванні

ендометрія і поза вагітністю, і при її настанні. Щільність рецептора андрогену в ендометрії нарастає від ранньої проліферативної фази, досягаючи максимуму в періімплантаційний період, в стромі в пізній секреторній фазі зниження його синтезу відповідає підвищенню продукції прогестерону, що закінчується клітинною дезінтеграцією і початком менструальної реакції. Персистуюча експресія власних рецепторів у базальному шарі забезпечує реконструкцію функціонального шару ендометрія, у ранні терміни вагітності в ендометрії їх синтез дуже активний, а ефекти андрогенів потенціюють мітогенні властивості естрогену. Незважаючи на численні функції андрогенів, стан ГА є несприятливим середовищем для підготовки до вагітності. Імплантація ембріона – перехресна взаємодія рецептивного апарату ендометрія і функціональної бластоцисти в період вікна імплантації. Цей феномен може бути реалізований лише при поєднаній дії ендокринних і параендокринних чинників. Власне ГА викликає пригнічення росту залоз і секреторної активності ендометрія [80, 100, 116, 133].

За даними ряду дослідників, підвищений рівень 17-гідроксипрогестерону є маркером надниркової залозистої гіперандрогенії, а підвищений рівень тестостерону – маркером яєчникової гіперандрогенії [63, 64, 124, 181]. В результаті клініко-лабораторного обстеження серед вагітних жінок з ознаками гіперандрогенії було виявлено, що переважає змішана форма гіперандрогенії, обумовлена комбінованою наднирковою оваріально-залозистою гіперсекрецією андрогенів – у 57,9% обстежених, у 93,0% обстежених джерелом гіперсекреції андрогенів були надниркові залози – вроджена гіперплазія кори надниркових залоз: некласична форма (НФ-ВДКН). Гіперандрогенія яєчникового генезу (СПКЯ) була виявлена у 12,1% вагітних [25, 65, 181].

Вивченню репродуктивних можливостей у пацієнток з НФ-ВДКН було присвячено міжнародне багатоцентрове ретроспективно-проспек-

тивне дослідження (2008-2018), в якому взяли участь 331 пацієнтка з дефіцитом 21-гідроксилази [158]. За результатами дослідження, до встановлення діагнозу НФ-ВДКН частота безпліддя склала 21,8%, частота переривання вагітності – 25,4%, при цьому 5,1% хворих отримували глюкокортикоїди, призначені емпірично. У пацієток, вагітність в яких настала після встановлення діагнозу неklasичного дефіциту 21-гідроксилази, частота мимовільних абортів склала тільки 6,3% ($p < 0,002$). Глюкокортикоїди перед плануванням вагітності отримували 53,8% жінок, під час вагітності – 24,6%. У результаті дослідження було показано, що кількість вагітностей, які закінчилися передчасними пологам до встановлення діагнозу, була істотно нижчою – 68,8%, ніж після діагностики НФ-ВДКН – 86,2% ($p < 0,01$). На думку авторів дослідження, цілком правомірним є припущення того, що ефект від застосування глюкокортикоїдів безпосередньо пов'язаний з усуненням ГА у матері до моменту настання вагітності в ранньому її терміні.

Призначення глюкокортикоїдів усім пацієнткам із синдромом ГА (при плануванні і в ранньому терміні вагітності) без диференціальної діагностики НФ-ВДКН є неприпустимим. Згідно епідеміології ГА, не менше 80% пацієток мають саме класичний СПКЯ, при якому синтез андрогенів як яєчників, так і надниркових залоз підвищений внаслідок гіперактивності 17 альфа-гідроксилази (P450c17), але відсутній дефіцит 21-гідроксилази і не знижена секреція кортизолу. Призначення глюкокортикоїдів при СПКЯ не знижує активність P450c17, а посилює наявну інсулінорезистентність [99].

Застосування глюкокортикоїдів (ГК) під час вагітності має тривалу історію. У другій половині 50-х років з'явилася концепція, згідно якої невиношування вагітності може бути наслідком ГА. За даними дослідників, клінічні ознаки ГА і підвищення секреції 17-КС сечі асоційовані з ризиком переривання вагітності на ранніх термінах

[124]. Застосування ГК виявилось ефективним для збереження вагітності. У новонароджених дітей не було ніяких помітних відхилень. Переконаність у безпеці ГК стала настільки великою, що було рекомендовано починати терапію ГК в усіх випадках невстановленої причини загрози викидня – за принципом «все одно втрачати нічого», проте в подальших дослідженнях продемонстровано, що призначення ГК не покращує прогноз вагітності, активуючи у високих дозах прокоагулянтну ланку гемостазу [52, 191]. Враховуючи викладене, починати терапію ГК, особливо під час вагітності треба на основі чітких показань. Впродовж останніх років все більше даних вказує на тромбофілії, як головну причину втрат вагітності [22].

При плануванні вагітності на тлі НФ-ВДКН слід враховувати можливе гетерозиготне носійство дефекту гена CYP21 у батька і може обговорюватися питання щодо пренатальної діагностики класичної ВДКН у плода жіночої статі. Нині пренатальна діагностика ВДКН у плода проводиться в сім'ях, які вже мали дітей з дефіцитом 21-гідроксилази [158, 181]. У хворих із звичним невиношуванням на фоні НФ-ВДКН мета призначення глюкокортикоїдів така: корекція ГА у матері для усунення несприятливих ефектів дії андрогенів на процеси імплантації і формування фетоплацентарного комплексу. Після формування плаценти захисну роль від ГА виконує плацентарна ароматаза, що перетворює андрогени на естроген, тому загроза переривання вагітності різко знижується, ГК після досягнення 12 тижнів гестації можуть бути відмінені. Прийом глюкокортикоїдів в другому і третьому триместрах може бути продовжений при вираженій ГА, виявленій до вагітності. Відміна глюкокортикоїду після 12 тижнів гестації в цьому випадку сприятиме не стільки збереженню загрози переривання вагітності, скільки напруженню захисних плацентарних механізмів і посиленню гірсутизму. В період вагітності допустимим і безпечним є продовження

терапії для уникнення погіршення дерматологічних симптомів в дозах, підібраних до настання вагітності [8, 69, 155]. Прийом таких глюкокортикоїдів, як гідрокортизон, преднізолон, метипред, потрібний виключно для корекції ГА у матері. Ці препарати не долають плацентарний бар'єр і не загрожують пригніченню функції кори надниркових залоз у здорового плода. Дексаметазон має здатність долати плацентарний бар'єр і використовується виключно для лікування класичної ВДКН у плода. Застосування дексаметазону спрямоване на запобігання гіперплазії надниркових залоз і вірилізації зовнішніх статевих органів у плода жіночої статі [26, 74, 161].

Більшість пацієнток репродуктивного віку із СПКЯ страждають на безпліддя. При настанні вагітності, (у більшості спостережень індукованої, дуже рідко – спонтанної) зростає частота втрати вагітності – перевищує втрати популяції в 1,5-2,0 рази. Дуже високою є частота ускладнень в процесі вагітності – гіпертензія, гестаційний діабет, внутрішньоутробна загибель плода, плацентарна дисфункція [26, 65]. Результат вагітності при СПКЯ з ожирінням набагато гірший, ніж при СПКЯ без ожиріння [9, 34, 95, 177]. Інсулінорезистентність і компенсаторна гіперінсулінемія є характерними метаболічними порушеннями у багатьох пацієнток із СПКЯ.

Було висловлено припущення, що інсуліноподібний фактор росту (ІФР) може стимулювати ЛГ-залежну активність цитохрому P450c17 в яєчниках і АКТГ-залежну активність P450c17 в надниркових залозах, що, мабуть, пояснює часте поєднання яєчникової та надниркової залозистої форм гіперандрогенії у пацієнток із СПКЯ [63, 69]. У пацієнток з ожирінням гіперінсулінемія викликає надмірну продукцію андрогенів через рецептори ІФР, які, діючи в синергізмі з ЛГ, викликають підвищення активності цитохрому P450c17 – основного контролюючого ферменту у біосинтезі андрогенів. У пацієнток з нормальною масою тіла

відносно підвищення концентрації гормону росту стимулює надмірну продукцію інсуліноподібного фактора росту (ІФР), синергізм якого з ЛГ призводить до гіперпродукції андрогенів за тим самими механізмом, що й у пацієток з надмірною масою тіла. Підвищення андрогенів викликає зміну функції найважливіших мозкових центрів, призводячи до порушення секреції гонадотропінів і типових змін СПКЯ [16, 99, 97, 171].

Зниження маси тіла за допомогою дієти та/або фізичних навантажень повинне стати основою терапії жінок із СПКЯ та ожирінням [21, 177]. Нормалізація маси тіла призводить до зниження концентрації андрогенів і підвищення рівня статевих стероїд-зв'язуючих глобулінів, зменшує гірсутизм і олігоменорею у більшості таких пацієток і, що найважливіше, підвищує в них частоту овуляцій і вагітностей [177]. Цей ефект пояснюється тим, що при дотриманні дієти знижується вага, а це, в свою чергу, сприяє зниженню гіперінсулінемії [52, 63].

При плануванні вагітності пацієнткам з високим ризиком ранніх втрат вагітності потрібна комплексна терапія з відновлення гемодинаміки і рецептивності ендометрія. Разом з гормональною терапією, для відновлення гемодинамічних порушень необхідно застосовувати вазоактивні препарати. Найчастіше використовуються препарати дипіридамолу по 25 мг тричі на день за годину до прийому їжі з дня закінчення менструації до 25-26-го дня циклу, також можна використати препарат ацетилсаліцилової кислоти – 100 мг з 5-го по 21-й день циклу [26, 33, 74, 123].

При тонкому ендометрії (менше 9 мм) в середині другої фази циклу призначають циклічну гормональну терапію. При цьому можна використати декілька варіантів: мікронізований естрадіол гемігідрат з першого дня циклу, з 16-го дня до нього додають ще одну пігулку (10 мг) дидрогестерона. Можна використати будь-який естрадіол (прогінова,

естрафем, дивігель) в першу фазу циклу і дидрогестерон – в другу фазу. На тлі терапії, що проводиться, оцінюється стан ендометрія (УЗД і доплерометрія гемодинаміки матки) і, за необхідності, проводиться стимуляція овуляції [79, 99, 100, 109, 133].

З перших тижнів вагітності у хворих з недостатністю лютеїнової фази (НЛФ) відзначається відставання розмірів матки від терміну гестації, за даними гормонального дослідження відзначається низький і повільний підйом хоріонічного гонадотропіну і трофобластичного специфічного 51-глікопротеїну. За даними УЗД, більш тривало ніж зазвичай в нормі, візуалізуються кільцеподібний хоріон, гіпоплазія хоріону, раніше відбувається зникнення жовткового мішка [1, 39, 167]. У зв'язку з кращим розумінням імуномодулюючої дії прогестерону для збереження вагітності в останні роки стали ширше застосовувати гестагенні препарати [182].

Під впливом ендогенного прогестерону імунокомпетентні клітини (CD8+) продукують прогестерон-індукований блокуючий чинник, який інгібує звільнення арахідонової кислоти, знижуючи синтез простагландинів і можливий абортівний ефект, та значно збільшує продукцію регуляторних цитокінів через Th2, знижує рівень прозапальних цитокінів. Необхідність прогестерону в підтримці вагітності показана в експериментах, в яких індукувалося переривання вагітності введенням антипрогестеронових препаратів [63, 184].

У дослідженнях М. El-Ziblen (2021) показано, що застосування дидрогестерону для підтримки жовтого тіла значно знижує частоту втрати вагітності і є більш ефективним, ніж застосування препаратів хоріонічного гонадотропіну, ця дія зумовлена імуномодулюючою здатністю дидрогестерону [115].

Нині застосовуються два препарати для лікування загрози переривання і для підготовки до вагітності у зв'язку з НЛФ: прогестерон

мікронізований у вигляді вагінальних капсул і дидрогестерон у вигляді пігулок для прийому перорально. Обидва препарати отримані з однієї рослинної сировини. Додаткова обробка «натурального» прогестерону суттєво підвищила біодоступність препаратів дидрогестерону, що сприяє більш вираженій позитивній відповіді серед всіх пацієнток на етапі підготовки до вагітності [52, 96, 184].

Під час вагітності дидрогестерон не має андрогенного та анаболічного ефектів, сприяє збереженню сприятливої дії естрогену на ліпідний профіль крові, не чинить несприятливої дії на вуглеводний обмін, артеріальний тиск, не впливає на гемостаз і не викликає тромбофілічних порушень, має більш виражений імуномодуючий ефект. Терапія прогестероновими препаратами може проводитися до 16 тижнів вагітності, іноді терапію продовжують до 18-20 тижнів [6, 74, 168, 187].

Усі пацієнтки з ендокринними порушеннями відносяться до групи високого ризику втрати вагітності й ускладнень перебігу вагітності. Обов'язковою умовою для успішного результату вагітності є попереднє обстеження, своєчасно проведене адекватне лікування, ретельний моніторинг гестаційного процесу. За даними більшості авторів, при дотриманні грамотного підходу до ведення таких пацієнток народження доношених життєздатних дітей сягає 98-99% [124, 128, 175].

Аналізуючи представлені дані літератури, стає очевидним багатofакторність механізмів надмірної продукції андрогенів і складність проведення диференціальної діагностики різних форм гіперандрогенії. З іншого боку, тільки патогенетично обґрунтована терапія гіперандрогенних станів є ефективною в лікуванні безпліддя і/або звичних втрат вагітності та передчасних пологів у цього контингенту хворих [71].

1.3 Передчасні пологи: фактори ризику і тактика ведення

Передчасними в Україні, згідно критеріїв Американського коледжу акушерів та гінекологів (ACOG), вважають пологи у терміні вагітності з 22 тижнів і до 36 тиж і 6 днів [52, 152], в Європі – з 22 до 37 тижнів [106].

Передчасні пологи поділяють на індуковані та спонтанні, до яких відносяться і пологи з передчасним розривом плодових оболонок, що зазвичай вимагають медичного втручання. Передчасні пологи є глобальною проблемою охорони здоров'я, і в 2021 році їх поширеність складала від 8 до 13% в 194 країнах [197]. За останні роки цей показник не покращився, незважаючи на впровадження нових технологій і лікарських засобів. Передчасні пологи є провідною причиною дитячої смертності у віці до п'яти років і неонатальної смертності, а також головною причиною довгострокового несприятливого прогнозу у дітей [26, 72, 94].

Основну частку серед передчасних пологів (65-75% випадків) складають спонтанні передчасні пологи, які прийнято розглядати як синдром, в реалізації якого беруть участь такі механізми, як інфекція або запалення, зниження маткового і плацентарного кровотоку або плацентарні крововиливи, перерозтягнення матки, стрес та різні процеси, опосередковані імунною системою, у тому числі і при ендокринній патології вагітності [17, 30, 57, 106, 107]. Розвиток передчасних пологів зумовлений сукупністю чинників, виявлення найбільш значимих і правильна оцінка яких може сприяти зниженню несприятливих перинатальних результатів.

Проблема передчасних пологів (ПП) постійно знаходиться в центрі уваги акушерів, неонатологів і педіатрів [52, 72, 84, 107, 136]. Це обумовлено тим, що в структурі перинатальної смертності та захворю-

ваності недоношені новонароджені складають до 85%, а в структурі неонатальної смертності – більше 55% [72]. Незважаючи на існуючий арсенал лікарських засобів, спрямованих на пролонгацію вагітності, частота ПП в різних країнах складає від 5 до 18% [197]. За даними ВООЗ, в 62 з 65 країнах з надійними джерелами інформації впродовж останніх 20 років спостерігалось зростання показників ПП [199].

З високою перинатальною захворюваністю, перинатальною смертністю і материнською захворюваністю асоційований і передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО) при недоношеній вагітності, який являє собою патологічний стан, що характеризується розривом плодових оболонок до початку пологів при терміні гестації менше 37 тижнів та викликає ускладнення в третині ПП [18, 52].

Визначення чинників ризику тих або інших захворювань є важливою умовою розробки профілактичних стратегій на популяційному рівні та може забезпечити персоніфікований підхід до профілактики і лікування у конкретного пацієнта. Водночас, в доступній літературі ми не зустріли відомостей про фактори ризику загрозливих передчасних пологів (ФР ЗПП). Цей стан передуює ПП і є більш керованим, тому знання ФР ЗПП може дозволити здійснювати профілактику ПП, та сприяти оптимізації маршрутизації вагітних. На сьогодні фактори ризику ПП детально описані в численних клінічних рекомендаціях і керівництвах, у тому числі й в українських [43, 44, 106, 107].

У діючих клінічних рекомендаціях в якості факторів передчасних пологів вказані передчасні пологи в анамнезі у пацієнтки та її матері, порушення індексу маси тіла, багатоплідна вагітність, у тому числі і в результаті використання ДРТ при лікуванні безпліддя, внутрішньо-утробна інфекція, пізній репродуктивний вік пацієнтки, істміко-цервікальна недостатність, ендокринні порушення різного генезу [18, 140].

Клінічне керівництво клініки MAYO містить інформацію про 12 чинників [29], на інформаційному ресурсі Medscape їх 7 [23], на сайті Національного інституту здоров'я США – 27 [55]. Значимими ФР ПП вказані передчасні пологи в анамнезі та короткий інтервал між пологами. Ряд авторів вказує на такі ФР ПП як артеріальна гіпертензія, надмірна маса тіла, цукровий діабет, безпліддя в анамнезі, у тому числі ендокринного генезу, збільшення паритету пологів [52, 60, 62, 86, 93, 104, 146]. Великий вклад вносять урогенітальні інфекційно-запальні захворювання та ендокринна патологія [60, 62, 82, 139].

Стрес матері як до, так і під час вагітності, впливає на розвиток плода та результат пологів. Проте, в літературі є суперечливі дані. За даними деяких авторів, психоемоційні чинники відіграють важливу роль в розвитку ЗПП і ПП [33, 198]. Виявлено зниження показників тривожності і депресії у жінок з невиношуванням вагітності після проведення психотерапії, у тому числі при ПП [53, 89]. Цікаві дані отримані при вивченні епігенетичних змін (метилування ДНК) в системі «мати-плід» при ПП. Встановлене закономірне посилення цих процесів, яке пов'язане зі стресом матері, впливає на геном плода і здатне чинити довгостроковий вплив на здоров'я дитини [33, 160]. За даними авторів, ускладнення вагітності пов'язані з біологічною реакцією матері на стрес, оцінка якого проводилась шляхом детального вивчення продукції кортизолу [70, 165].

Практично важливим є питання участі прогестерону в патогенезі спонтанних ПП [52, 175, 187]. Прогестерон здатний інгібувати апоптоз клітин децидуальної та хоріоамніотичної мембран, що захищає клітини від загибелі і пригнічує цитокін-індуковану продукцію металопротеїнази [128]. Існує думка, що ефективність прогестерону в попередженні ПП полягає не в усуненні його дефіциту, а в його фармакодинамічних ефектах [6, 170].

Відповідно до діючих Клінічних рекомендацій за клінічною картиною ПП класифікують: загрозливі; такі, що розпочалися, та активні [43, 44, 106, 107, 199].

При ЗПП спостерігаються менструальноподібні спастичні болі, болі в попереку, незначно болісні та нерегулярні скорочення матки, відчуття тиску в піхві або малому тазі, виділення слизу з піхви, який може бути прозорим, рожевим або злегка кров'янистим («слизова пробка»). При вагінальному дослідженні визначається розм'якшення і укорочення шийки матки до 1,5-2,0 см, розміщення її допереду від поздовжньої осі таза. Зовнішнє вічко може пропускати кінчик пальця. Передлегла частина плода розташована низько, розтягуючи при цьому нижній сегмент матки [159].

При ПП, що розпочалися, клінічними симптомами є: початок регулярної пологової діяльності та структурні зміни шийки матки (розширення внутрішнього вічка, укорочення, розм'якшення і централізація) впродовж декількох годин [9, 52, 106, 159].

Диференціювати перехід ЗПП в ПП, що розпочалися, складно. Слід орієнтуватися на перейми, динаміку вкорочення і розкриття шийки матки [32, 63]. Діагностика ЗПП є складною і не до кінця вирішеною проблемою. Розроблені діагностичні критерії для ЗПП, до яких відносяться ультразвукова цервікометрія і визначення фосфорильованої форми протеїн-1 зв'язаного інсуліноподібного фактора росту або плацентарного альфа-мікроглобуліну-1 в цервікальному слизі [28, 39]. Точна діагностика ЗПП вкрай важлива у зв'язку з тим, що цей стан є максимально керованим. Клінічні критерії діагностики ЗПП є суб'єктивними, що вимагає розробки нових об'єктивних діагностичних критеріїв ЗПП.

Нині, відповідно до клінічних рекомендацій, за наявності об'єктивних ознак ПП (укорочення шийки матки за даними УЗ-цервікометрії

і позитивних результатів тестів на ПП) [159], рекомендована токолітична терапія. В якості першої лінії рекомендовані блокатори «повільних» кальцієвих каналів (ніфедипін) і препарат, що блокує рецептори окситоцину (атосибан). В якості другої лінії рекомендований селективний β_2 -адреностимулятор (гексопреналін) і нестероїдний протизапальний препарат (індометацин) [9, 52, 91, 106]. Ключовим завданням токолітичної терапії є пролонгація вагітності мінімум на 48 годин для завершення курсу профілактики респіраторного дистрес-синдрому плода. Проводилися численні багатоцентрові клінічні дослідження ефективності та безпеки цих препаратів [126]. При оцінці клінічної ефективності препаратів встановлено, що істотних відмінностей між ними немає, є повідомлення про деякі переваги ніфедипіну перед атосибаном при оцінці показників нервово-психічного розвитку дітей віком 2,5-5,5 років, що народилися недоношеними. Слід зазначити, що тривають клінічні дослідження ефективності та безпеки й інших препаратів для токолізу [91], таких як сульфату магнію [162, 178], донаторів оксиду азота або сиднелафілу [66, 142], ізоксуприну гідрохлориду [135], статинів [147], блокатора бета-адренорецепторів з функцією модуляції продукції оксиду азота – небівіола [90].

Автономний вплив в організмі чинить симпато-адреналова система, що об'єднує анатомічно та функціонально симпатичний відділ вегетативної нервової системи і мозкову речовину надниркових залоз [52]. Більша частина нервів, що йдуть до матки, симпатичного походження. На шляху до них приєднуються спинномозкові волокна (n. vagus, n. phrenicus, rami communicantes) і крижового сплетення. Тіло матки іннервується симпатичними волокнами підкрижового нерва (верхнього підчеревного сплетення), який починається від черевного аортального сплетення. Перешийок матки (isthmus uteri) іннервує тазове (нижнє підчеревне) сплетення. Матка іннервується гілками матково-півхового

сплетення, утвореного переважно нижньопередніми відділами нижнього підчеревного сплетення. Шийка матки і піхва іннервуються в основному парасимпатичними нервами, що йдуть від матково-півхового сплетення. Найважливіше практичне значення має наявність в матці бета-2-адренорецепторів, стимуляція яких призводить до міорелаксації. Ці рецептори є мішенню для гексапреналіну сульфату – одного з токолітичних препаратів.

У патогенезі ПП можуть відігравати роль зміни функціональної активності вегетативної і симпатoadреналової систем. Для їх оцінки використовують як інструментальні, так і лабораторні методи: оцінка варіабельності ритму серця, вивчення викликаних шкірних симпатичних потенціалів, судинних реакцій, адренореактивності клітин *in vitro*, а також показників продукції адреналіну і норадреналіну. Оцінка стану симпатoadреналової системи може бути проведена шляхом визначення концентрації катехоламінів в плазмі крові, а також вмістом їхніх метаболітів в сечі. Концентрації вказаних речовин – загальноприйнятий клінічний показник активності симпатoadреналової системи. Водночас, ці показники не є абсолютно надійними в переважній більшості випадків. Необхідно враховувати, що концентрація катехоламінів визначає загальну симпатoadреналову активність, а рівень симпатичних впливів на конкретний орган може змінюватися за рахунок різної активації симпатичних рефлексів [25, 28, 31, 40].

Участь катехоламінів в патогенезі ПП може бути не прямою, а здійснюватися через зміну просвіту кровоносних судин, мобілізацію жирних кислот і секрецію інсуліну [29, 124, 202]. Катехоламіни можуть безпосередньо впливати на скорочення матки шляхом зв'язування з α_1 - (скорочення міометрія) і β_2 - (релаксація) адренорецепторами в матці і, можливо, модулюють окситоцинові рецептори або збільшують синтез простагландинів в амніоні, децидуальній оболонці та міометрії [17, 176, 185].

Одне з ключових місць в розвитку ускладненого перебігу вагітності в останні роки дослідники відводять ендотеліальній дисфункції. Оксид азоту (NO) є основним ендотеліальним чинником релаксації, що бере участь в підтримці тонуусу судинної стінки, тромбогенезі. Функція NO полягає у зниженні активності скорочувального апарату гладком'язових елементів судин, гальмуванні адгезії циркулюючих тромбоцитів і лейкоцитів до ендотелію, регуляції пристінкового гемостазу. В синтезі NO в ендотелії і, отже, в регуляції судинного тонуусу, кровотоку і артеріального тиску приймають участь конституціональна ендотеліальна NO-синтаза третього типу (NOS3, синонім eNOS). У гені NOS3 виявлені декілька поліморфних сайтів, які пов'язані або з редукцією ендотеліальної NO-синтази, або зі зниженням плазмової концентрації NO [66].

У нормі впродовж більшої частини вагітності матка знаходиться в стані релаксації. Рідкісні скорочення матки під час фази спокою – це низькочастотні і низькоамплітудні, погано скоординовані скорочення Брекстона-Гікса. Відсутність координації цих скорочень зумовлена відсутністю щільних контактів в міометрії [121]. Нині рекомендується розвивати методологію оцінки скорочувальної діяльності матки на основі електрогістерографії (ЕГГ) [40, 188, 194]: застосовуються комп'ютерні технології і математичний аналіз при оцінюванні біоелектричного сигналу (амплітудний, спектральний з використанням перетворення Фур'є) [135]. Необхідно відмітити той факт, що інформативність оцінки ЕГГ знижується у жінок з ожирінням [19, 46, 154]. Дослідження, спрямовані на пошук нових діагностичних і прогностичних критеріїв при ЗПП, активно тривають і нині [105, 134]. Так, цей метод почали використовувати для моніторингу скорочувальної діяльності матки в пологах [32, 117], об'єктивного контролю за лікарською індукцією пологів [164] і для діагностики аномалій пологової діяльності

[110]. Розробляються фетальні монітори, які оцінюють скорочувальну активність матки з використанням ЕГГ-сигналу [32, 132, 149].

Пошук предикторів і заходів профілактики ПП залишається актуальним питанням разом з пошуком ефективних заходів терапії загрозливих ПП і методів розродження для зменшення кількості несприятливих результатів [15, 19, 20, 30, 77, 192, 203].

Прогнозування передчасних пологів. Кращий спосіб уникнути ПП і їх несприятливих наслідків – використовувати стратегії профілактики, які допоможуть виділити групу високого ризику і дозволять лікувати жінок заздалегідь до початку симптомів ПП. Дані щодо ранніх маркерів ідентифікації вагітних з високим ризиком ПП, а також терапевтичні можливості для зниження ризику ПП, обмежені. На сьогодні методи прогнозування передчасних пологів, такі як концентрація фетального фібронектину й оцінка шийки матки при вагінальному дослідженні, мають обмежений успіх за відсутності явних симптомів ПП. Укорочення шийки матки за даними трансвагінальної ультразвукової цервікометрії пов'язують з підвищеним ризиком мимовільних ПП у жінок, як з низьким рівнем ризику, так і з високим. Відносний ризик ПП збільшується у жінок, що не мають симптомів загрозливих ПП на терміні 24 тижні вагітності при довжині шийки матки ≤ 26 мм (10-й перцентиль) і ≤ 22 мм (5-й перцентиль) відповідно [20, 51, 156, 159].

Методи виявлення клінічних проявів ПП. Виявлення загрози передчасних пологів, за рекомендаціями Американського коледжу акушерів-гінекологів, зазвичай базується на клінічних суб'єктивних даних – скарги на тазовий і спазмоподібний біль внизу живота, виділення з піхви. З метою діагностики рекомендовано проводити трансвагінальне УЗД довжини шийки матки та виявлення у вагінальних виділеннях фетального фібронектину, фосфорильованого протеїну-1 та цитокінів в цервікальному секреті [106, 152, 159].

Сучасні можливості терапії передчасних пологів. Показано, що у жінок з ПП токоліз не знижує перинатальну смертність, проте його часто застосовують в перші 48 годин, щоб провести терапію кортикостероїдами з метою профілактики респіраторного дистрес-синдрому плода. Оскільки блокатори кальцієвих каналів запобігають проникненню іонів позаклітинного кальцію в клітини міометрія, визнано, що вони можуть бути потенційно ефективною і формою токолізу, яка добре переноситься [91]. L. Danti та співавтори (2019) показали, що блокатори кальцієвих каналів зменшують ризик ПР впродовж 7 днів від першого застосування і до 34 тижнів вагітності, покращуючи деякі неонатальні результати [102]. Хоча токоліз може пролонгувати вагітність у жінок з передчасним вилиттям вод на недоношеному терміні, поки неясно, чи призводить це до зменшення захворюваності і смертності, пов'язаних з недоношеністю, без збільшення інфекційного ризику, тому, за даними деяких авторів, питання доцільності проведення токолізу залишається спірним [18, 36, 126].

Способи розродження при недоношеній вагітності, передчасному розриві плодових оболонок і передчасному вилитті навколоплідних вод. Досі йдуть активні дискусії про способи розродження при ПП і тазовому передлежанні плода, яке часто зустрічається при передчасних пологах, оскільки в 28 тижнів гестації майже 30% плодів знаходяться в тазовому передлежанні. Ця величина знижується до 4% при доношеній вагітності. Після публікації результатів Term Breech Trial (дослідження випадків пологів в тазовому передлежанні при доношеній вагітності) в 2000 році у більшості країн плановий кесарів розтин (КР) став основним способом розродження при тазовому передлежанні при доношеній вагітності [92, 186].

Тоді як КР вважається більш безпечним способом розродження для плода, аргументами проти КР можуть бути підвищений ризик мате-

ринської захворюваності та ускладнення при майбутніх вагітностях. Крім того, респіраторний дистрес плода зустрічається частіше після КР, в порівнянні з вагінальним розродженням (ВР). Не останнім аргументом є й те, що при загрозливих ПП точний момент пологів іноді важко передбачити, а це означає, що екстрений КР іноді виконується зарано (оскільки відсутній проміжок часу, необхідний для проведення профілактики дистрес-синдрому плода). У дослідженні С. Abraham та спів-авторів (2021) показано, що негайна індукція пологів супроводжується зниженням частоти ускладнень у матері та новонародженого, в порівнянні з очікувальною тактикою [77]. В інших дослідженнях відмічено збільшення частоти КР в тих випадках, коли здійснювалася негайна індукція пологів з використанням окситоцину [17, 176, 185]. Очікується, що застосування простагландинів буде сприяти зменшенню ризику несприятливих результатів індукції пологів, які спостерігаються при використанні окситоцину (ризик невдалої індукції) [185].

У більшості досліджень, де для індукції пологів при доношеній вагітності і передчасному вилитті навколоплідних вод використовували вагінальний мізопростол, застосовувалася схема введення по 50 мкг кожні 4-6 годин [18, 183]. Відомо, що ця методика характеризується підвищеною вірогідністю розвитку надмірної пологової діяльності. Американський конгрес акушерів і гінекологів рекомендує використовувати низькодозовану схему введення мізопростолу: по 25 мкг кожні

3-6 годин. Потенційним недоліком застосування вагінального мізопростолу у пацієнток з передчасним виливом навколоплідних вод є необхідність проведення численних вагінальних досліджень, що є чинником ризику інфекційних ускладнень у матері [10, 62, 183].

Перебіг вагітності та пологів забезпечується гуморальними, гормональними та нейрогенними взаємодіями між органами й системами жіночого організму, при цьому провідну роль відіграє плацента, яка є

джерелом білків і гормонів, забезпечує адаптацію пристосувально-компенсаторних механізмів у матері та плода, сприяє виношуванню вагітності [131]. Основним фактором, який може призвести до розладів гормонопродукуючої функції плаценти, є порушення процесів інвазії та розвитку трофобласту під час вагітності [127], велику роль у патогенезі запуску механізму розвитку плацентарної дисфункції та передчасних пологів відіграють перепади тиску в плацентарних судинах через ішемію-реперфузію [119, 144, 166, 186]. Факторами ризику передчасних пологів є коморбідна патологія, плацентарна дисфункція, інфікування, генетично обумовлені фактори, при цьому вони всі супроводжуються порушеннями функціональної компетентності плаценти, змінами її гормонопродукуючої, метаболічної і захисної функцій [141, 145, 201].

Результат вагітності при ЗПП, окрім етіологічних і патогенетичних чинників, тісно пов'язаний з морфо-функціональним станом плаценти, яка виконує роль сполучної ланки у функціональній системі «мати-плацента-плід». Виявлення патологічних змін в плаценті має важливе діагностичне значення для встановлення причини ПП [2, 13]. У послідах при ПП визначаються ознаки, що вказують на патогенетичний механізм переривання вагітності. Так, основні ушкодження в елементах фето-плацентарного комплексу при прееклампсії проявляються у вигляді патологічних перетворень спіральних артерій, артеріального тромбозу і матково-плацентарної ішемії. У плацентах жінок при ПП в ході патоморфологічного дослідження діагностуються запальні зміни як загального типу, так і характерні для певного виду збудника. Хронічний хоріоамніоніт, що розвивається при цьому, представлений як прояв зриву імунологічної толерантності між жінкою і плодом, подібно до синдрому відторгнення трансплантата [10, 37, 81].

Отже, функціонування системи «мати-плацента-плід», а саме її роль в роботі універсальних інтегруючих механізмів при нормальних

пологах, а також патогенез та його внесок у розвиток загрозових і таких, що розпочалися, спонтанних ПП вимагає додаткових досліджень. Нові погляди на механізми регуляції матково-плацентарного кровотоку і виникнення плацентарної дисфункції при різних результатах вагітностей створюють можливості для своєчасної персоніфікованої допомоги жінці та її дитині, а також покращують ранню діагностику порушень плацентарної при подальших вагітностях [34, 37, 125, 136, 156, 163].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Дизайн досліджень

Для досягнення поставленої мети дослідження було проведене комплексне клініко-лабораторне обстеження 90 жінок, яких було розподілено на три групи:

- контрольна група – 30 акушерсько та соматично здорових жінок, розроджених через природні пологові шляхи;
- група 1 – 30 жінок з ендокринним безпліддям в анамнезі, які отримували загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи;
- група 2 – 30 жінок з ендокринним безпліддям в анамнезі, які отримували удосконалений нами алгоритм лікувально-профілактичних заходів.

Критерії включення жінок у дослідження:

- вік жінок 20-35 років;
- одноплідна вагітність;
- ендокринне безпліддя в анамнезі, яке включало наступні форми: гіперпролактинемія (ГПРЛ); дисфункція яєчників (ДЯ) (включаючи і синдром полікістозних яєчників (СПКЯ)); гіперандрогенія (ГА), ендометріоз-асоційовані причини (ЕАП).

При підборі груп враховували такі ознаки як вік, місце проживання, особливості трудової діяльності, наявність професійних шкідливостей.

Загальноприйнятий алгоритм ведення жінок з ендокринним безпліддям в анамнезі заснований на вітчизняних рекомендаціях [43,44, 77].

У жінок групи 2 використовували диференційований підхід ведення вагітних з ендокринним безпліддям в анамнезі в залежності від етіологічного чинника.

2.1.1 Гіперпролактинемія. ГПРЛ в анамнезі є фактором ризику ускладнень вагітності та невиношування. Переважна більшість репродуктивних втрат припадає на першу третину вагітності, значно рідше самовільний викидень відбувається в другому триместрі вагітності. Тому пацієнткам із коригованою ГПРЛ на прегравідарному етапі доцільно контролювати рівень пролактину під час вагітності також, зокрема, у першому та другому триместрах, та у разі його підвищення та/або наявності клінічних симптомів (значна галакторея, ознаки загрозливого аборту – біль внизу живота, кров'яністі виділення зі статевих шляхів) рекомендовано продовжувати дофамінергічну терапію під час вагітності: карбеголін (достинекс) по 0,125-0,25 мг/тиж., перевагами якого є його тривала дія та швидке зниження рівня пролактину, або ергокриптин (бромкриптин), позитивною властивістю якого є відсутність впливу на плід та можливість застосування його протягом усієї вагітності. Також у разі наявності ознак загрозливого аборту доцільно застосовувати препарати мікронізованого натурального прогестерону (утрожестан) по 600-800 мг/добу з поступовою його відміною після зникнення симптомів загрози переривання вагітності.

Оскільки у 40% пацієнток з ГПРЛ в анамнезі під час вагітності також спостерігаються ознаки плацентарної дисфункції в третьому триместрі, тому доцільним є призначення ацетилсаліцилової кислоти в низьких дозах (75-100 мг/добу) з ранніх термінів вагітності з метою профілактики плацентарної дисфункції.

З методів пренатальної діагностики, окрім стандартних загальноприйнятих скринінгових УЗД в першому (11-13⁺⁶ тиж.), другому (18-21 тиж.) та третьому (30-32 тиж.) триместрах, рекомендується проведення додаткових контрольних УЗД в термінах 16-17 тижнів та 25-26 тижнів з метою контролю за станом плаценти та обов'язково показниками доплеру матково-плодово-плацентарного кровоплину.

2.1.2 Дисфункція яєчників (включаючи синдром полікістозних яєчників). Прегравідарна підготовка жінок із СПКЯ повинна включати відмову від паління, модифікацію способу життя (зменшення зайвої ваги, помірна фізична активність) та прийом фолієвої кислоти.

Оскільки вагітність у жінок із СПКЯ пов'язана з вищою частотою розвитку гестаційного діабету, гіпертензивних розладів на фоні ожиріння та метаболічного синдрому, тому є доцільним застосування у таких вагітних метформіну, який чинить позитивний вплив на органи та тканини, що приймають участь у розвитку метаболічних та репродуктивних порушень при СПКЯ, зокрема на печінку, скелетні м'язи, жирову тканину та яєчники [111]. Метформін зменшує продукцію глюкози в печінці за допомогою як залежних від аденозинмонофосфат-активованої протеїнкінази (АМРК) механізмів, так і АМРК-незалежним шляхом. У жировій тканині метформін пригнічує ліполіз, модулює секрецію адипокінів і зменшує ліпогенез. У скелетних м'язах метформін посилює базальне та інсулін-опосередковане захоплення глюкози, ймовірно, через зменшення глюко- і ліпотоксичності. У яєчниках метформін чинить прямі й опосередковані ефекти, які реалізуються зменшенням продукції андрогенів.

У жінок із гестаційним діабетом метформін має сприятливий профіль безпеки, знижує ризик тяжкої гіпоглікемії порівняно з іншими препаратами; зменшує набір ваги під час вагітності порівняно з інсуліном; забезпечує кращий глікемічний контроль, ніж глібенкламід; має такі ж ефекти на здоров'я новонародженого, як і інсулін.

Метформін викликає дефіцит вітаміну В₁₂, а також має антифолантну активність, тому такі жінки під час вагітності, потребують додаткового скринінгу на дефіцит вітаміну В₁₂, а тим, хто тривалий час приймав метформін до вагітності (наприклад, при ЦД 2 типу), показаний додатковий прийом вітаміну В₁₂ та фолієвої кислоти (1000 мкг/добу) з профілактичною метою.

У жінок із СПКЯ в анамнезі через збільшення кількості вільних радикалів також збільшується оксидативний стрес, що, в свою чергу, сприяє погіршенню резистентності до інсуліну, тому доцільним є прийом альфа-ліпоевої кислоти в дозі 400 мг, яка стимулює поглинання глюкози за допомогою внутрішньоклітинного перерозподілу транспортерів глюкози GLUT1 та GLUT4, подібно до того, як це відбувається під дією інсуліну.

2.1.3 Гіперандрогенія. Вагітність на фоні ГА зазвичай має ускладнений перебіг, в основі якого лежить порушення секреції та метаболізму андрогенів, що в 21-32% випадків призводить до невиношування вагітності. Так, на першому місці серед ускладнень вагітності є загрозливий аборт в першому триместрі вагітності, а для 30% жінок з даною патологією взагалі характерне звичне невиношування вагітності. Друге місце займає плацентарна недостатність, яку діагностують в переважній більшості лише в третьому триместрі вагітності, коли вона стає вже декомпенсованою, а лікування не дає бажаного ефекту. Тому з метою профілактики плацентарної дисфункції жінкам з ГА необхідно призначати з ранніх термінів вагітності ацетилсаліцилову кислоту (100-150 мг/добу) до 36 тижня гестації.

Надмірна секреція андрогенів сприяє формуванню у кожної третьої пацієнтки істміко-цервікальної недостатності в терміні гестації 14-28 тижнів, тому раціональним є проведення трансвагінальної цервікометрії під час проведення ультразвукового скринінгу в першому триместрі (11-13⁺⁶ тиж.) з наступним контролем кожні 3-4 тижні. У разі тенденції до вкорочення шийки матки або встановлення діагнозу істміко-цервікальної недостатності (довжина шийки матки ≤ 25 мм), рекомендоване проведення хірургічної корекції шляхом накладення циркулярного шва на шийку матки до 27 тижнів гестації та/або застосування мікронізованого натурального прогестерону в дозі 600-800 мг/добу у формі вагінальних

супозиторіїв у разі неможливості застосування циркулярного шва на шийку матки.

Також ГА будь-якого генезу суттєво підвищує ризик порушення плацентації. Неповноцінні прегравідарні зміни ендометрія, порушення кровообігу в матці, склерозування судин міометрія та хоріона на фоні ГА призводять до розриву судин з утворенням ретрохоріальних гематом та/або відшарування хоріону, що, в свою чергу, сприяють по мірі прогресування вагітності розвитку фетоплацентарної недостатності або перериванню вагітності. Тому рання діагностика змін матково-плацентарного комплексу шляхом проведення додаткових поглиблених УЗД в 16-17 тижнів та 25-26 тижнів гестації є необхідною для контролю за перебігом вагітності. Додатково бажано визначати рівень фактору росту плаценти PLGF як інформативного маркера стану плацентарної функції, що у поєднанні з результатами УЗД покращує якість подальшого перинатального прогнозування.

Крім того, вагітність на фоні ГА зазвичай ускладнюється проявами метаболічного синдрому та інсулінорезистентністю. ГА та інсулінорезистентність разом утворюють патологічне «замкнене коло»: високий рівень андрогенів сприяє формуванню абдомінального ожиріння та інсулінорезистентності; інсулінорезистентність призводить до компенсаторної гіперінсулінемії, що в свою чергу сприяє утворенню андрогенів в яєчниках і корі наднирників; гіперінсулінемія пригнічує утворення в печінці глобуліну, який зв'язує статеві стероїди (ГЗСС), що сприяє підвищенню в плазмі вільних фракцій андрогенів (особливо тестостерону). Тому доцільним є контроль рівня андрогенів (тестостерону та дегідроепіандростерону сульфату) в першому триместрі вагітності, а при підвищених їх рівнях необхідне додаткове призначення натурального мікронізованого прогестерону. З метою корекції метаболічного синдрому застосовується метформін в комбінації з альфа-ліпоєвою кис-

лотою 400 мг та міо-інозитолом 1 г для зменшення проявів інсуліно-резистентності.

2.1.4 Ендометріоз-асоційовані причини. Порушення фізіологічного перебігу вагітності у жінок з ендометріозом (а саме викидні в першому та другому триместрах, передчасні пологи, плацентарні порушення, прееклампсія) пов'язані з імунно-ендокринними змінами в ендометрії, а також в мікросередовищі малого тазу у зв'язку із збільшенням утворення цитокінів, судинного ендотеліального фактору росту, простагландинів, що, в свою чергу, призводить до порушення рецептивності ендометрія та скоротливості міометрія, ендотеліальної дисфункції, порушення ремоделювання спіральних артерій, аномальної плацентації.

Висока частота викиднів при ендометріозі пов'язана в основному з наступними факторами:

1) підвищенням скоротливої активності міометрія внаслідок підвищеного утворення простагландину F2-альфа у вогнищах ендометріозу;

2) недостатністю лютеїнової фази менструального циклу (тому доцільним є прийом мікронізованого прогестерону в дозі 400-600 мг/добу у вигляді вагінальних супозиторіїв ще за 3 місяці до настання запланованої вагітності);

3) зміною гуморальної та клітинно-опосередкованої імунної відповіді, що може впливати на сприйнятливість ендометрія до імплантації ембріона.

Підвищена експресія простагландинів, що спостерігається у жінок з ендометріозом, також асоціюється з передчасним розривом оболонок, оскільки ці гормоноподібні речовини викликають маткові скорочення та деградацію колагену плодових оболонок, а також запускають запальні процеси, що можуть сприяти розвитку передчасних пологів.

Хронічне запалення, асоційоване з ендометріозом, викликає утворення злук в малому тазу, які порушують нормальну анатомію таза та

призводять до безпліддя. Враховуючи це, методи лікування на прегравідарному етапі асоційованого з ендометріозом безпліддя повинні включати лапароскопію: проведення цистектомії, лазерної абляції або електрокоагуляції при ендометріозі; ексцизію ендометріюїдних вогнищ, ретроцервікального ендометріозу; адгезіолізис. Спосіб запліднення варто обирати згідно індексу фертильності при ендометріозі. Проведення ЕКЗ та переносу ембріона може бути запропоноване в якості першого етапу пацієнткам, які раніше оперувалися та мають низький оваріальний резерв, та/або при наявності чоловічого фактору безпліддя. Ультрадовгий протокол з агоністами ГнРГ збільшує частоту настання вагітності у пацієнток з ендометріозом III-IV стадії.

Оскільки ендометріоз пов'язаний не тільки з недостатністю лютеїнової фази, він також може бути причиною резистентності до прогестерону та сприяти порушенню рецептивності ендометрія, тому призначення прогестерону пацієнткам з ендометріозом є виправданим з метою профілактики не тільки викиднів та передчасних пологів, але й прееклампсії/еклампсії, передлежання плаценти, плацентарної дисфункції та затримки росту плода. Перевага надається натуральному прогестерону у вигляді супозиторіїв в піхву (мікронізований прогестерон в дозі 800 мг/добу до 16 тижнів вагітності, потім в дозі 200 мг/добу до 36 тижня). Крім того, вагітним з високим ризиком прееклампсії в період з 12 до 36 тижня гестації рекомендовано призначати 75-150 мг/добу ацетилсаліцилової кислоти, оскільки дані пацієнтки відносяться до групи високого ризику прееклампсії.

Прийом фолієвої кислоти в дозі 800-1000 мкг/день бажано розпочинати якомога раніше (краще за 3 місяці до зачаття) та продовжувати протягом перших 3 місяців вагітності, оскільки це сприяє нормальній плацентації та зниженню ризику розвитку передчасних пологів та гіпертензивних розладів під час вагітності.

2.2 Клінічна характеристика жінок

З даних, наведених в таблиці 2.1 видно, що середній вік в групі 1 склав $29,3 \pm 2,2$ років, в групі 2 – $28,6 \pm 2,6$ років, в контрольній групі – $25,6 \pm 2,2$ років. Відмінності між значеннями середнього віку між 1 та 2 групами були недостовірні ($p < 0,05$), а у контрольній – достовірно нижчі ($p > 0,05$).

Таблиця 2.1

Розподіл жінок за віком

Вік (роки)	Група 1, n=30		Група 2, n=30		Контрольна група, n=30	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
20-25	5	$16,7 \pm 1,6$	8	$26,7 \pm 2,6$	10	$33,3 \pm 3,4$
25-30	9	$30,0 \pm 2,6$	11	$36,7 \pm 3,2$	13	$43,3 \pm 4,5$
31-35	13	$43,3 \pm 4,2$	11	$36,7 \pm 3,2$	5	$16,7 \pm 1,6$
Середній вік (роки)	$29,3 \pm 2,2$		$28,6 \pm 2,0$		$25,6 \pm 1,0^*$	

Примітка. Відмінність наведених даних середнього віку в групах 1 та 2 недостовірна ($p > 0,05$); $*p < 0,05$.

Жінок, які постійно проживали в м. Києві, в умовах багатоквартирних будинків або приватних будинків з усіма необхідними зручностями (централізоване опалення, водопровід, каналізація), вважали такими, що проживають в міських умовах. Жінок, які мешкали в Київській та інших областях, відносили до сільських мешканок.

Розподіл досліджуваних вагітних жінок за місцем їх постійного проживання представлений в таблиці 2.2. Отримані дані свідчать, що вагітні проживали, в основному, в міських умовах, проте достовірних відмінностей між групами за даною ознакою не виявлялося.

Таблиця 2.2

Розподіл жінок за місцем їх постійного проживання

Місце постійного проживання	Група 1, n=30		Група 2, n=30		Контрольна група, n=30	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Міські мешканки	23	76,7±7,6	23	76,7±7,6	23	76,7±7,6
Сільські мешканки	7	23,3±2,3	7	23,3±2,3	7	23,3±2,3

Примітка. Відмінність наведених даних в порівнюваних групах недостовірна ($p>0,05$).

Дані щодо особливості трудової діяльності та її характеру представлені в таблиці 2.3. Для розподілу використовували наступні чотири варіанти: вагітна займає певну робочу спеціальність, є службовцем, студенткою очної форми навчання та домогосподаркою.

Таблиця 2.3

Розподіл жінок за характером трудової діяльності

Характер трудової діяльності	Група 1, n=30		Група 2, n=30		Контрольна група, n=30	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Робочі спеціальності	6	20,0±2,0	15	50,0±5,0	10	33,3±3,3
Службовці	13	43,3±4,3	9	30,0±3,0	13	43,3±4,3
Студентки	3	10,0±1,0	1	3,3±0,3	1	3,3±0,3
Домогосподарки	8	26,7±2,7	5	16,7±1,7	6	20,0±2,0

Примітка. Відмінність наведених даних в порівнюваних групах недостовірна ($p>0,05$).

Як свідчать отримані дані, в основному, вагітні незалежно від приналежності до групи були службовцями, за винятком групи 2, в якій більшість вагітних мали робочі спеціальності ($50,0 \pm 5,0\%$). Проте незалежно від характеру трудової діяльності, в жодної вагітної, включеної в дане дослідження, не було професійних шкідливостей, які могли б вплинути на вірогідність розвитку загрози переривання вагітності та на передчасні пологи.

Отже, проведений аналіз сформованих груп за демографічними характеристиками, соціальним станом, характером трудової діяльності, наявністю професійних шкідливостей показав відсутність значимих відмінностей, що дозволяє використовувати дані групи при дослідженні чинників ризику розвитку клінічних ознак загрози переривання вагітності в I триместрі та перебігу передчасних пологів.

2.3 Методи дослідження

Ехографічне обстеження пацієнток проводилося на апаратах ультразвукової діагностики: «GE Voluson E8» (USA) та «GE Versana Balance» (USA), що працюють в режимі імпульсного і кольорового доплерівського картування.

Ехографічне обстеження в I триместрі полягало у визначенні ультразвукових ознак загрози переривання вагітності, відшарування хоріону, його розмірів, структури і місця розташування: куприко-тім'яний розмір (КТР), серцебиття і його частота, рухи; екстраембріональних структур: середньо-внутрішній діаметр (СВД) і локалізація плодового яйця, діаметри жовткового мішка, хоріальної та амніотичної порожнин, стан внутрішнього вічка, жовте тіло та швидкість кровотоку в ньому. З дев'яти тижнів вимірювали також товщину комірцевого простору (ТКП), довжину спинки носа, структуру і товщину хоріону [1, 39].

Крім того, до і після лікування у всіх вагітних проводили клінічний аналіз крові і сечі, біохімічний аналіз крові, аналіз крові на ВІЛ, австралійський антиген, маркери вірусного гепатиту С, комплекс серологічних реакцій на сифілітичну інфекцію, визначали групу крові і резус-фактор, виконували дослідження бактеріоскопії і бактеріологічного вагінального вмісту і цервікального каналу по загальноприйнятих стандартних методиках [24] за відсутності кров'янистих виділень з піхви.

Концентрацію фібриногену та протромбіновий індекс визначали за загальноприйнятими методиками [24]. Додатково визначався рівень цитокінів – інтерлейкіну (ІЛ) ІЛ-2, ІЛ-6, фактору некрозу пухлини – альфа (ФНП- α) методом твердофазного імуноферментного аналізу [24].

Гормональну функцію фетоплацентарного комплексу вивчали методами твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA), визначаючи вміст хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ), естріолу (E_3), прогестерону (ПГ) і плацентарного лактогену (ПЛ) з використанням наборів Placental Lactogen Diagnostic Kit HPL EI KI (BCM-Diagnostics, США), ІФА-набору 449-3700 Ultra-Sensitive Unconjugated Estriol (DSL-10-3700) (Diagnostic Systems Laboratories, США), "Стероїд Іфа-кортизол". Концентрацію специфічних плацентарних білків: трофобластичного $\beta 1$ -глікопротеїну – ТБГ, плацентарного $\alpha 1$ -мікроглобуліну – ПАМГ-1, $\alpha 2$ -мікроглобуліну фертильності – АМГФ визначали за допомогою стандартних наборів реактивів, DRG Diagnostics (Марбург, Німеччина) для аналізатора Ray To (США) в критичні строки гестації (5-14, 16-26 і 30-36 тижнів вагітності, з інтервалом в 1-2 тижні в першому триместрі, 4 тижні – в другому і третьому триместрах). Вміст туморо-некротичного фактору альфа (ТНФа) оцінювали твердофазним імуноферментним методом з використанням тест-системи Sygma (США). Реакції досліджено на апараті Elisa Processor II Bering (США) [59, 61].

Морфологічному дослідженню був підданий операційний матеріал зішкрібів із порожнини матки, а також фрагменти плацент у жінок з мимовільним перериванням вагітності в термінах 6-21 тиждень. Матеріали фіксували в 10% нейтральному формаліні протягом 1-2 діб, заливали в парафін за стандартною апаратною технологією. У кожному спостереженні залежно від об'єму матеріалу отримано від 2 до 4 парафінових блоків. Гістологічні зрізи товщиною 8-10 мкм забарвлювали гематоксиліном і еозином [2, 13, 37].

Для отримання об'єктивних висновків і виявлення закономірностей явищ, що вивчаються, застосовувалися стандартні і модифіковані методи статистичного дослідження. У роботі застосовувалися загальноприйняті статистичні методи визначення середніх величин, середньоквадратичного відхилення, дисперсій [41]. Етапний характер математичної обробки отримуваних результатів включав: обґрунтування порівнянності досліджуваних груп, вибір методу обробки результатів, статистичний аналіз отриманого матеріалу і комп'ютерна обробка з використанням як стандартних, так і авторських програм.

Аналіз отриманих результатів проводився з використанням програм Statistica та Microsoft Office Excel відповідно до рекомендацій О. П. Мінцера та співавторів [41]. Оцінка статистичної значущості отриманих даних здійснювалася з використанням критеріїв Ньюмена-Кейлса та χ^2 , відмінності вважалися значущими при $p < 0,05$. Методика проведення математичних методів обробки результатів дослідження проводилася з урахуванням сучасних вимог доказової медицини [41].

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1 Клініко-анамнестичні особливості досліджуваних жінок

Нами проведено порівняльний аналіз соматичного статусу вагітних жінок, антропометричних даних (зріст, маса тіла і індекс маси тіла (ІМТ)), наявність екстрагенітальних захворювань до вагітності та під час вагітності.

Середнє значення маси тіла в групах 1 і 2 вагітних жінок та контрольної представлене у таблиці 3.1, при цьому середні значення маси тіла, зріст та ІМТ у обстежених жінок в усіх групах достовірно не відрізнялися ($p > 0,05$).

Таблиця 3.1

Маса тіла, зріст та індекс маси тіла обстежених жінок

Показник	Група 1, n=30		Група 2, n=30		Контрольна група, n=30
	M±m	P (1-2)	M±m	P (2-3)	M±m
Маса тіла (кг)	63,7±1,5	>0,05	64,3±1,4	>0,05	65,8±1,4
Зріст (см)	167,2±1,6	>0,05	166,6±1,8	>0,05	165,8±1,2
ІМТ	22,1±1,1	>0,05	23,5±1,1	>0,05	23,4±1,2

За даними сучасної літератури, екстрагенітальна патологія може розглядатися як маркер стану адаптаційних можливостей організму вагітної і як несприятливий фон, на якому з вищою вірогідністю розвиваються патологічні процеси – ускладнення вагітності [18, 101]. За нашими даними, частота соматичної захворюваності складала у групі 1 – 40,0% (12 випадків); у 2 – 43,3% (13 випадків) та контрольній – 20,0%

(6 випадків). Серед основних варіантів екстрагенітальної патології в усіх групах переважала тиреоїдна дисфункція – 16 з 31 випадку (51,6%) та серцево-судинні захворювання – 10 з 31 випадку (32,3%). Усі інші варіанти мали місце у поодиноких спостереженнях.

Аналіз даних гінекологічного (рис. 3.1) та репродуктивного анамнезу дозволив встановити наступні особливості (рис. 3.2). Серед різних варіантів гінекологічних захворювань переважали порушення менструальної функції (53,3% та 50,0%) та хронічний сальпінгоофорит (20,0% та 16,7%). У поодиноких випадках мали місце міома матки (6,7% та 3,3% відповідно).



Рис. 3.1 Супутні гінекологічні захворювання (%).

Отримані нами результати свідчать, що провідними причинами безпліддя у жінок груп 1 та 2 були дисфункція яєчників (ДЯ) (40,0% та 36,7%) та ендометріоз асоційовані причини (ЕАП) (36,7% та 33,3% відповідно). Суттєво рідше зустрічалися гіперпролактинемія (ГПРЛ)

(13,3% та 16,7%) та гіперандрогенія (ГА) (10,0% та 13,3%). При цьому достовірних розбіжностей між групами ми не спостерігали.

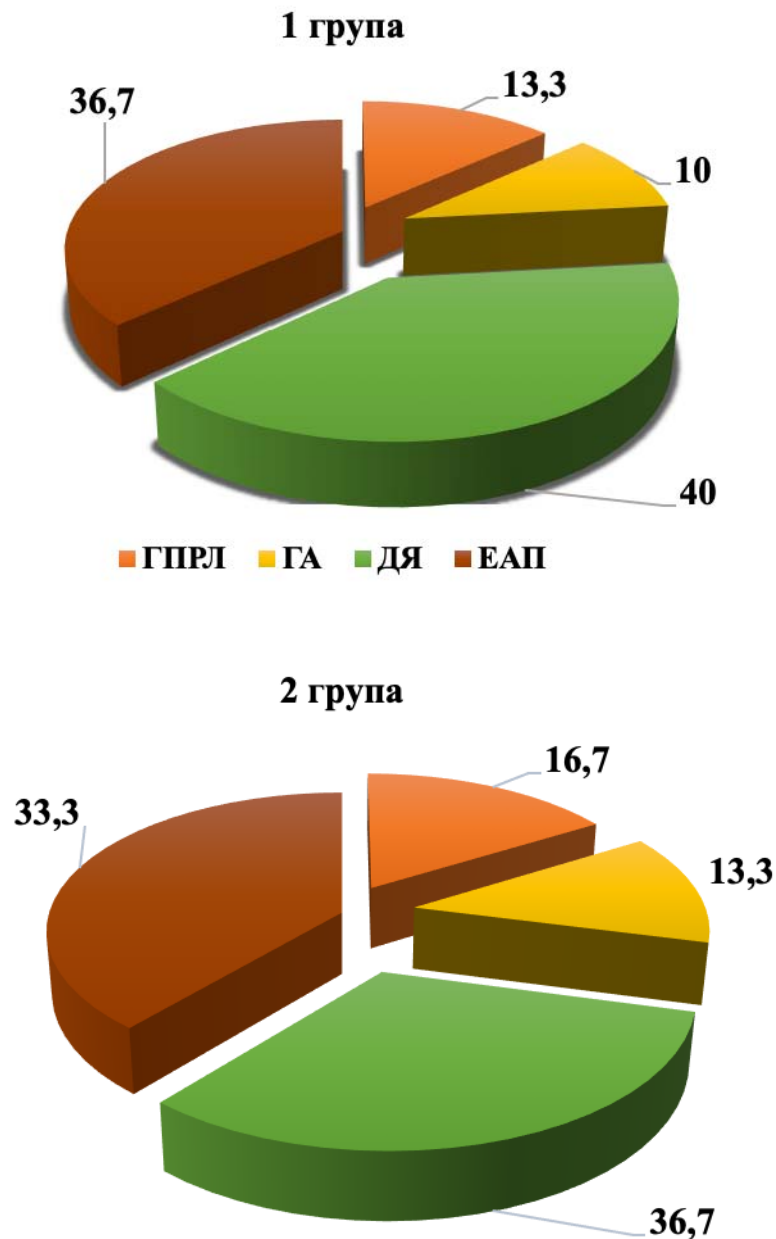


Рис. 3.2 Основні причини безпліддя (%).

За даними сучасної літератури [22, 104], універсальними механізмами патогенезу репродуктивних порушень у жінок з ендокринними формами безпліддя і гормонозалежними захворюваннями є: гонадотропна дисфункція, зміна пролактинергічної функції гіпофіза, активація глюкокортикоїдної функції надниркових залоз, відносне зниження

продукції естрадіолу у фолікулярній фазі менструального циклу з підвищенням естрону і порушення метаболізму естрогену зі зниженням співвідношення 2-ОН/16-ОН-естрона. Активація пролактинергічної функції гіпофіза у жінок з ендокринними формами безпліддя і гормонозалежними захворюваннями асоційована із зростанням загальної антиокислювальної активності на тлі дефіциту ретинолу і цинку. У жінок з ДЯ і ГПРЛ активність процесів пероксидації ліпідів обмежена дією антиоксидантів різної природи [115].

Діагностичними критеріями ГПРЛ були: підвищення рівня ПРЛ вище 600 МО/мл в сироватці крові у фолікулінову фазу менструального циклу (при підвищенні вище референтних значень не менше двох циклів); відсутність у пацієнток вагітності при регулярному статевому житті без контрацепції протягом року і більше; порушення менструального циклу за типом олігоменореї на тлі ановуляції або недостатності лютеїнової фази (НЛФ) або НЛФ з регулярним ритмом менструацій; галакторея. Обов'язкова комп'ютерна томографія (КТ) або магнітно-резонансна томографія (МРТ) гіпофіза для виключення/підтвердження органічної патології гіпофіза і суміжних структур: мікро- і макроаденоми гіпофіза, синдрому порожнього турецького сидла, пухлин центральної нервової системи (ЦНС) [59, 117].

Діагностичними критеріями ГА були підвищення рівня андрогенів, порушення репродуктивної функції (безпліддя, ранні втрати вагітності) і клінічними проявами ГА – гірсутизм, ожиріння, стрії тощо [61, 125].

Діагностичними критеріями ДЯ були: відсутність у пацієнток вагітності при регулярному статевому житті без контрацепції протягом року і більше; порушення менструального циклу за типом опсо- та олігоменореї, дисменореї, ациклічних маткових кровотеч на тлі ановуляції або НЛФ.

Діагностичними критеріями ЕАП були: відсутність у пацієнток вагітності при регулярному статевому житті без контрацепції протягом року і більше; наявність аденоміозу або зовнішнього генітального ендометріозу (ЗГЕ) будь-якої локалізації на підставі клінічних, ехографічних і лапароскопічних критеріїв діагностики.

Основні методи лікування ендокринного безпліддя представлені на рис. 3.3.

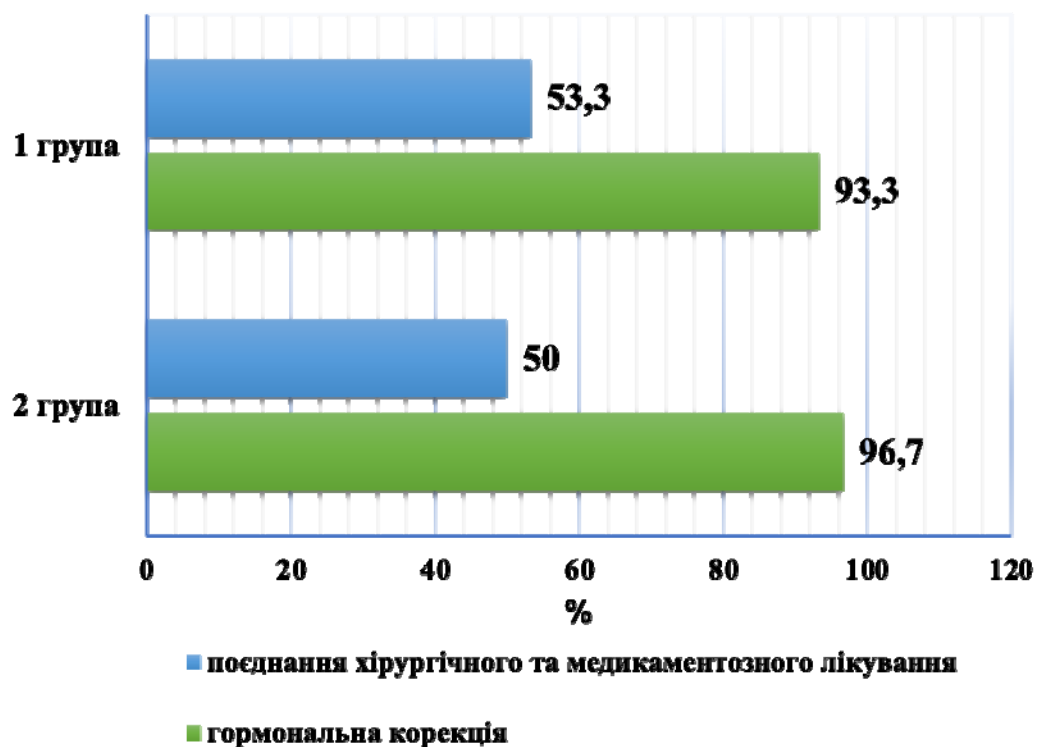


Рис. 3.3 Методи лікування (%).

Отримані результати свідчать, що провідними методами лікування безпліддя були гормональна корекція (96,7% та 93,3%) та поєднання хірургічного і медикаментозного лікування (50,0% та 53,3%). У кожному третьому випадку (33,3% та 36,7% відповідно) були використані ДРТ.

Отже, дані цього підрозділу свідчать, що групи жінок були підібрані відповідно до мети та завдань нашого дослідження.

3.2 Акушерські та перинатальні наслідки розродження

Перебіг вагітності у жінок з безпліддям в анамнезі є предметом чисельних досліджень [30, 62, 135]. Для визначення ефективності диференційованої терапії, що проводиться, вагітним з ендокринним безпліддям (ЕБ) в анамнезі були проаналізовані акушерські та перинатальні наслідки розродження.

Розподіл жінок досліджуваних груп по результату вагітності представлений в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Розподіл вагітних жінок за результатом вагітності
(у % до загальної кількості вагітних у відповідній групі)

Показник	Група 2, n=30		Група 1, n=30		Контрольна група, n=30	
	абс.	Р (%)	абс.	Р (%)	абс.	Р(%)
Переривання вагітності	2	6,7±0,6	5	16,7±1,7	-	—
Передчасні пологи	5	16,7±1,6	9	30,0±3,0	1	3,3±0,3
Термінові пологи	23	76,7±7,6	16	53,3±5,3	29	96,7±9,6
Всього	30	100	30	100	30	100

Необхідно особливо підкреслити, що купірування клініки загрози невиношування вагітності у групі 2 відбулося швидше, ніж в групі 1 (6,2±0,6 проти 19,3±1,5 дня).

У контрольній групі не зафіксовано жодного випадку переривання вагітності. Слід зазначити, що частота переривань вагітності в дослід-

жуваних групах достовірно відрізнялася. Так, у вагітних групи 2 (удосконалене лікування) частота переривання вагітності була достовірно нижчою ($6,7 \pm 0,6\%$ проти $16,7 \pm 1,7\%$, $p < 0,05$), ніж в групі 1.

Також достовірні відмінності спостерігалися і відносно частоти передчасних пологів. У групі, де проводилося удосконалене лікування, частота передчасних пологів була нижча в 1,8 рази ($16,7 \pm 1,6\%$ проти $30,0 \pm 3,0\%$, $p < 0,05$). Відповідно, частота термінових пологів була достовірно вище в групі 2 вагітних – $76,7 \pm 7,6\%$ проти $53,3 \pm 5,3\%$, $p < 0,05$.

Розподіл жінок досліджуваних груп за методом розродження представлений в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

**Розподіл вагітних жінок за результатом вагітності
(у відсотках до загальної кількості пологів)**

Показник	Група 2, n=28		Група 1, n=20		Контрольна група, n=30	
	абс.	Р (%)	абс.	Р (%)	абс.	Р (%)
Мимовільні пологи	21	$75,0 \pm 3,0$	12	$60,0 \pm 2,6$	27	$86,7 \pm 3,3$
Оперативне розродження	7	$25,0 \pm 2,5$	8	$40,0 \pm 2,8$	3	$13,3 \pm 1,3$
Всього	28	100	20	100	30	100

Частота оперативного розродження була максимальною в групі 1 вагітних ($40,0 \pm 2,6\%$). Показаннями до операції кесаревого розтину у 8 жінок даної групи стали передчасне вилиття навколоплідних вод і відсутність ефекту від індукції пологової діяльності (3 жінки), передле-

жання плаценти і рясна кровотеча, що почалася (3 жінки), тазове передлежання великого плода (1 жінка) і дистрес плода в пологах (1 жінка).

Частота оперативного розродження в групі 2 вагітних була достовірно меншою ($25,0 \pm 2,5\%$ проти $38,1 \pm 2,6\%$, $p < 0,05$). Показаннями до операції кесаревого розтину у 7 жінок даної групи стали передчасне вилиття навколоплідних вод і відсутність ефекту від індукції пологової діяльності (3 жінки), передлежання плаценти і рясна кровотеча, що почалася (1 жінка), тазове передлежання великого плода (2 жінки) і дистрес плода в пологах (1 жінка).

Найменший рівень оперативного розродження спостерігався в контрольній групі і склав $13,3 \pm 1,3\%$. Показаннями до операції кесаревого розтину у 3 жінок даної групи послужили передчасне вилиття навколоплідних вод і відсутність ефекту від індукції пологової діяльності (1 жінка), тазове передлежання великого плода (1 жінка) і дистрес плода в пологах (2 жінки).

Аналіз частоти використання оперативних втручань в пологах показав, що у жінок груп 1 та 2 вони проводилися частіше, ніж в контрольній групі, за рахунок більш частого розтину промежини, ручного відділення плаценти і виділення посліду, а також ручного обстеження порожнини матки.

Отже, у вагітних з ендокринним безпліддям в анамнезі при загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходах частота передчасного переривання вагітності, передчасних пологів та абдомінального розродження значно вища у порівнянні із удосконаленим нами алгоритмом.

Частота розвитку гестаційних ускладнень і патології в пологах в обстежених групах представлена в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Ускладнення вагітності і пологового акту

Показник	Група 2, n=30		Група 1, n=30		Контрольна група, n=30	
	абс.	P (%)	абс.	P (%)	абс.	P(%)
Токсикоз першої половини вагітності	3	10,0±1,0	4	13,3±1,3	4	13,3±1,3
Преєклампсія	3	10,0±1,0	5	16,7±1,6	5	16,7±1,6
Рецидив загрози переривання вагітності в II та III триместрах	4	13,3±1,6	12	40,0±4,0*	1	3,3±0,3
Анемії вагітних	8	26,7±2,6	9	30,0±3,0	4	13,3±1,3
Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти	-	-	1	3,3±0,3	-	-
Передлежання плаценти	1	3,3±0,3	1	3,3±0,3	-	-
Патологія навколоплодових вод	3	10,0±1,0	4	13,3±1,3	1	3,3±0,3
Плацентарна дисфункція + затримка розвитку плода	6	20,0±2,0*	9	30,0±3,0*	1	3,3±0,3
Переношена вагітність	1	3,3±0,3	-	-	1	3,3±0,3
Аномалії пологової діяльності	3	10,0±1,3	5	16,7±1,6	3	13,3±1,3

Продовження табл. 3.4

Показник	Група 2, n=30		Група 1, n=30		Контрольна група, n=30	
	абс.	P (%)	абс.	P (%)	абс.	P(%)
Кровотеча в третьому та ранньому післяопераційному періоді	2	6,7±0,7	4	13,3±1,3*	1	3,3±0,3
Ускладнення післяпологового періоду	1	3,3±0,3	1	3,3±0,3	1	3,3±0,3

Примітка. * – різниця статистично достовірна відносно контрольної групи ($p < 0,05$).

З ускладнень вагітності і пологів звертає на себе увагу зростання частоти рецидивів загрози переривання вагітності в II-III триместрах у вагітних групи 1 ($40,0 \pm 4,0\%$), а також кровотечі в третьому і ранньому післяпологовому періоді ($13,3 \pm 1,3$). Крім того, у вагітних з ЕБ в анамнезі та загальноприйнятим алгоритмом достовірно частіше за інші групи порівняння діагностована плацентарна дисфункція (ПД) із затримкою розвитку плода (ЗРП) ($30,0 \pm 3,0\%$). Проте, удосконалений алгоритм (група 2) знижує ризик ПД і ЗРП ($20,0 \pm 2,0\%$), а також рівень кровотеч в III і ранньому післяпологовому періодах ($6,7 \pm 0,7\%$).

Гістологічному дослідженню піддавалися 7 зішкрібків ендометрія, плодові оболонки і фрагменти плаценти, які були отримані в результаті операції вишкрібання порожнини матки в разі мимовільного переривання вагітності при неефективності терапії, що проводилася. Проведений аналіз гістологічних препаратів в двох групах дослідження виявив запальну інфільтрацію поверхневого шару ендометрія, де візуалізувались сегменто-ядерні лейкоцити, еозинофіли і плазматичні клітини

серед скупчень місцевих лімфоцитів. У глибоких шарах переважали осередкові інфільтрати у вигляді дрібних «лімфоїдних фолікулів». Наявні ділянки фіброзу строми, а також склеротичні зміни перетинів спіральних артерій (маркери «хронічного запалення»). Окрім осередкової лімфоцитарної інфільтрації під шаром фібриноїду виявлялися мікроабсцеси.

Із семи випадків переривання вагітності у жінок з ЕБ в анамнезі в п'яти спостереженнях констатована комбінація запальних змін з гіпогормональною картиною, яка виявлялася набряком строми без судинних ворсин, наявністю порожніх судин ворсин хоріону з потовщеною стінкою.

Після передчасних і термінових пологів у більшості жінок було проведено гістологічне дослідження плацент. Інфікування плаценти було більш характерним для породіль груп 1 та 2. У плацентах породіль групи 1 дослідження частіше виявлено перший ступінь тяжкості ПД (38,1%) відносно групи 2 (22,2%). Наявність явної тенденції до зниження маси плаценти, макропатології від 7 до 15% материнської поверхні, варіантів незрілості диференційованих ворсин проміжного типу або дисоційованого розвитку котиледонів, з середнім, осередковим характером компенсаторних реакцій, розцінювалося нами як другий ступінь ПД. Такі зміни зустрічалися лише в поодиноких випадках в групі 1.

Усі діти народилися живими, мертвонароджень і ранньої неонатальної смертності в порівнюваних групах вагітних жінок не відмічено. При аналізі використовувалися дані лише дітей, народжених при доношеній вагітності (всього $23+16+29=68$ дітей в порівнюваних групах). Групи були порівняні за порядковим номером народження, масою матері, її зростом. Статистично достовірної різниці в розподілі статі новонароджених не було, отже групи можна вважати однорідними ($p>0,05$).

Характерним маркером сприятливого внутрішньоутробного розвитку плода є маса новонародженого. Дані про масу доношених новонароджених представлені в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

Дані про масу доношених новонароджених (г)

Стать новонароджених	Група 2, n=23				Група 1, n=16			Контр. група, n=29
	M±m	P1-2	P1-3	P1-4	M±m	P2-3	P2-4	M±m
Новонароджені чоловічої статі	3389±56	<0,05	>0,05	>0,05	2839±159	<0,05	<0,05	3582±51
Новонароджені жіночої статі	3348±53	<0,05	>0,05	>0,05	2757±147	<0,05	<0,05	3533±49

Аналіз антропометричних даних показав достовірне зменшення маси тіла новонароджених незалежно від статевої приналежності, народжених від жінок групи 1, яким не проводився удосконалений алгоритм. Маса тіла новонароджених від матерів групи 2 достовірно не відрізнялася від маси тіла новонароджених від матерів контрольної групи (фізіологічний перебіг гестації). Середня маса новонароджених чоловічої статі була дещо більшою маси тіла новонароджених жіночої статі у всіх порівнюваних групах, проте достовірних відмінностей виявлено не було ($p>0,05$).

Нами вивчені показники питомої ваги новонароджених з масою тіла до 3000 г і більше 3000 г, які були народжені від матерів груп 1 та 2. Основна когорта дітей в групі 2 мала масу тіла при народженні в межах від 3001 до 3500 г. Проте маловагові діти (маса тіла менше 3000 г) достовірно частіше народжувалися в групі 1 – 58,2% проти 28,1% в

контрольній групі, відмінності достовірні, $p < 0,05$. Відносний ризик народження маловагого плода склав 2,2.

Дані про довжину тіла доношених новонароджених представлені в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

Дані про довжину тіла доношених новонароджених (см)

Стать новонароджених	Група 2, n=23				Група 1, n=16			Контр. група, n=29
	M±m	P1-2	P1-3	P1-4	M±m	P2-3	P2-4	M±m
Новонароджені чоловічої статі	53,2±0,6	<0,05	>0,05	>0,05	48,9±1,1	<0,05	<0,05	54,5±0,9
Новонароджені жіночої статі	51,8±0,7	<0,05	>0,05	>0,05	47,3±1,3	<0,05	<0,05	52,3±0,8

Отримані дані свідчать про достовірне зменшення довжини тіла новонароджених незалежно від статевої приналежності, народжених від жінок групи 1. Так само, як і маса тіла, довжина новонароджених від матерів групи 2 достовірно не відрізнялася від довжини новонароджених від матерів контрольної групи. Середня довжина тіла новонароджених чоловічої статі була дещо більшою маси тіла новонароджених жіночої статі у всіх порівнюваних групах, проте достовірних відмінностей виявлено не було ($p > 0,05$).

При антропометричному дослідженні достовірної різниці між значеннями обводу голови і грудної клітки у новонароджених дітей в групах, що вивчалися, не виявлено ($p > 0,05$).

Одним із критеріїв функціонального стану новонародженого прийнято вважати оцінку за шкалою Апгар. Аналіз даних оцінки новонарод-

жених за шкалою Апгар на 5-й хвилині після народження доношених новонароджених показав, що найвищі оцінки (таблиця 3.7) спостерігалися серед новонароджених від матерів контрольної групи.

Таблиця 3.7

**Дані про оцінки за шкалою Апгар на 5-й хвилині
після народження доношених новонароджених (бали)**

Показник	Група 2, n=23				Група 1, n=16			Контр. група, n=29
	M±m	P1-2	P1-3	P1-4	M±m	P2-3	P2-4	M±m
Новонароджені	7,8± 0,5	<0,05	>0,05	>0,05	6,6± 0,6	<0,05	<0,05	8,7± 0,5

Дещо нижчі оцінки були в новонароджених від матерів, в яких в І триместрі вагітності були симптоми загрози переривання вагітності 7,9±0,3 балів і в новонароджених від матерів групи 2 – 7,7±0,4 балів, проте достовірних відмінностей виявлено не було ($p>0,05$). Достовірні відмінності величини оцінки за шкалою Апгар на 5-й хвилині після народження спостерігалися лише в новонароджених від матерів групи 1 ($p<0,05$). Аналіз структури оцінок показав, що були оцінені на 8 балів і вище 76,2% новонароджених від матерів групи 2, тоді як новонароджені від матерів групи 1 мали оцінку 8 балів і вище лише в 46,7% випадків.

Порівняльний аналіз структурних відмінностей також виявив достовірні відмінності в структурах оцінок у новонароджених дітей жінок порівнюваних груп, коефіцієнт структурних відмінностей становив 0,63.

Серед вагітних з ендокринним безпліддям в анамнезі, які отримували загальноприйнятий алгоритм, спостерігалася вища частота переривання вагітності, передчасних пологів, оперативного розродження. У найбільш несприятливому стані знаходилися жінки, що отримували загальноприйняте лікування вказаних патологій в I триместрі вагітності. Після проведення удосконаленої терапії результати пологів достовірно покращувався, але рівень патології, відповідно, все рівно залишався вищим у жінок з ЕБ в анамнезі, ніж у жінок контрольної групи.

Ефективність удосконаленого алгоритму підтверджується і результатами аналізу антропометричних даних новонароджених, які свідчать про достовірно нижчі показники маси і довжини тіла, а також оцінок за шкалою Апгар на 5-й хвилині після народження новонароджених від матерів із ЕБ в анамнезі, що отримали курс загальноприйнятої терапії в I триместрі. Антропометричні дані новонароджених від матерів із ЕБ в анамнезі, які отримали курс удосконаленої терапії, навпаки, достовірно не відрізняються від даних новонароджених від матерів контрольної групи, також як і оцінки за шкалою Апгар на 5-й хвилині після народження.

Отже, удосконалена терапія загрози переривання вагітності у жінок з ЕБ в анамнезі ефективна відносно результатів вагітності як для жінки, так і для новонародженого.

Як впливає з даних таблиці 3.8, частота таких захворювань як синдром дихальних розладів, гіпотрофія і перинатальні ураження центральної нервової системи частіше зустрічаються в групі 1 порівняно з жінками групи 2, які отримували удосконалену терапію, і з контрольною групою, що можна пояснити більшою частотою передчасних пологів в цих групах.

Таблиця 3.8

Захворюваність новонароджених в ранньому неонатальному періоді

Показник	Група 2, n=28		Група 1, n=25		Контрольна група, n=30	
	абс.	P (%)	абс.	P (%)	абс.	P(%)
Синдром дихальних розладів	4	14,2±1,4	6	24,0±2,4*	3	10,0±1,0
Гіпотрофія I ступеня	5	17,9±1,6	9	36,0±3,6*	5	16,7±1,7
Реалізація внутрішньоутробного інфікування	3	10,7±1,0	3	12,0±1,2	2	6,7±0,7
Внутрішньоутробна гіпоксія	4	14,2±1,4	3	12,0±1,2	2	6,7±0,7
Перинатальне ушкодження ЦНС	4	14,2±1,4	6	24,0±2,4*	2	6,7±0,7

Примітка. * різниця достовірна ($p < 0,05$) відносно контрольної групи.

Отже, результати проведених досліджень свідчать, що використання удосконаленого нами алгоритму позитивно впливає на акушерські та перинатальні наслідки розродження жінок групи високого ризику, а саме з ЕБ в анамнезі.

3.3 Результати додаткових методів дослідження

Серед додаткових методів досліджень суттєве значення мають гемостазіологічні зміни [138, 141].

Показники гемостазу в порівнюваних групах вагітних представлені в таблиці 3.9.

Таблиця 3.9

Показники гемостазу в порівнюваних групах вагітних

Показник	Група 2, n=30			Група 1, n=30		Контрольна група, n=30
	M±m	P1-2	P1-3	M±m	P2-3	M±m
Тромбоцити (10 ⁹ /л)	222,8± 4,7	>0,05	>0,05	235,0± 7,0	>0,05	211,2± 4,5
Протромбін (%)	98,8± 1,12	<0,05	<0,05	106,6± 2,83	>0,05	110,7± 1,69
Фібриноген (г/л)	3,89± 0,14	>0,05	>0,05	4,12± 0,2	>0,05	3,99± 0,13
Д-димер (мкг/мл)	0,29± 0,07	>0,05	<0,05	0,24± 0,08	<0,05	0,19± 0,05
РФМК (мг/100 мл)	20,95± 0,51	<0,05	<0,05	10,81± 1,08	>0,05	7,11± 1,02
АЧТЧ (с)	32,88± 0,47	<0,05	<0,05	28,85± 0,43	>0,05	29,26± 0,38
Час згортання крові (хв)	4,92± 0,05	<0,05	<0,05	4,58± 0,008	>0,05	4,37± 0,05
Тривалість кровотечі (хв)	2,06± 0,03	<0,05	<0,05	1,38± 0,1	>0,05	1,22± 0,07

За даними загального аналізу крові кількість тромбоцитів в периферичній крові у вагітних групи 2 складала $222,8 \pm 4,7 \times 10^9/\text{л}$, в групі 1 –

$235,1 \pm 7,0 \times 10^9/\text{л}$, в контрольній групі – $211,2 \pm 4,5 \times 10^9/\text{л}$, але достовірних відмінностей між групами не виявлялося ($p > 0,05$). Проте слід зазначити, що найбільш високий рівень тромбоцитів в периферичній крові спостерігався у вагітних із ЕБ в анамнезі на фоні загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів.

Рівень фібриногену не мав достовірних відмінностей у вагітних незалежно від приналежності до груп досліджень ($p > 0,05$). Рівень Д-димеру також мав достовірні відмінності. Слід зазначити, що найвищий його рівень реєструвався в групі 2 ($0,29 \pm 0,07$ мкг/мл). Даний показник може побічно свідчити про підвищену активність фібринолізу і збільшену кількість лізованого фібрину.

Концентрація розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) була достовірно вищою в групі 2 вагітних ($20,95 \pm 0,51$ мг/100 мл проти $10,8 \pm 1,8$ мг/100 мл, $p < 0,05$) порівняно до показників контрольної групи ($20,95 \pm 0,51$ мг/100 мл проти $7,11 \pm 1,02$ мг/100 мл, $p < 0,05$). Підвищення РФМК, як одного з ранніх маркерів тромбінемії, відображає активацію процесу внутрішньо-судинного згортання крові і розвитку гіперкоагуляційного синдрому. Зростання показника РФМК, яке спостерігається у вагітних з ЕБ в анамнезі, на тлі тенденції до зниження фібриногену (відмінності не достовірні, але тенденція до зниження прослідковується) можна інтерпретувати як прогностичну ознаку ДВЗ-синдрому.

Активованний частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) був максимальним в групах вагітних з ЕБ в анамнезі – $32,88 \pm 0,47$ с. Даний показник був достовірно вищим, ніж показники в контрольній групі – $32,88 \pm 0,47$ проти $29,26 \pm 0,38$ с, $p < 0,05$. Достовірних відмінностей між показниками в другій і контрольній групах не виявлялося ($p > 0,05$). Підвищення показника АЧТЧ свідчить про схильність до гіпокоагуляції серед вагітних з ЕБ в анамнезі, що підтверджується і аналізом таких показників як час згортання крові та тривалість кровотечі.

Максимальна тривалість часу згортання крові спостерігалася саме в групах вагітних з наявністю ЕБ в анамнезі на тлі клінічних ознак загрози переривання вагітності $4,92 \pm 0,05$ хв і була достовірно вищою, ніж в контрольній групі ($4,37 \pm 0,05$ хв, $p < 0,05$).

Отже, результати порівняльного аналізу показників гемостазу дозволяють стверджувати про наявність ознак гіпокоагуляції серед вагітних з наявністю ЕБ на тлі клінічних ознак загрози переривання вагітності, про що свідчить достовірне зниження протромбінового індексу – до $98,81 \pm 1,12\%$, підвищення РФМК до $20,95 \pm 0,51$ мг/100 мл, збільшення АЧТЧ до $32,88 \pm 0,47$ с, подовження часу згортання крові і тривалості кровотечі – до $4,92 \pm 0,05$ і $2,06 \pm 0,03$ хв відповідно (всі наведені показники достовірно відрізняються від показників контрольної групи, $p < 0,05$). Достовірних відмінностей у показниках гемостазу, що визначалися у вагітних другої та контрольної груп, не виявлено ($p > 0,05$).

Проведений порівняльний аналіз особливостей гемостазіологічного статусу дозволив виявити додаткові ознаки, які також можна розглядати як потенційні чинники ризику розвитку загрози переривання вагітності і розвитку передчасних пологів. Використання їх в процесі прогнозування ризику розвитку загрози переривання вагітності здатне збільшити прогностичну цінність методики, що розробляється.

Безперечний інтерес представляє аналіз гормонального статусу з точки зору розробки практичних рекомендацій по корекції його порушень. Гормональний статус вагітних, включених в групи порівняння, проводили за допомогою оцінки даних лабораторних досліджень гормонів в периферичній крові.

Виконані лабораторні дослідження підтвердили висловлене припущення (таблиця 3.10). Так, аналіз рівнів хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ), плацентарного лактогену (ПЛ), альфа-фетопротеїну (АФП)

і прогестерону (ПГ) в периферичній крові проводили з врахуванням терміну вагітності. Рівні ХГЛ, ПЛ і АФП в контрольній групі відповідали нормі популяції. Наявність ЕБ в анамнезі достовірно впливала на рівень гормонів в периферичній крові.

Таблиця 3.10

Кількість вагітних з різними перцентильними оцінками гормонів і АФП до і після лікування (у % до загальної кількості вагітних у відповідній групі)

Показники	Підвищений >75		Нормальний 25-75		Низький < 25	
	до	після	до	після	до	після
ПГ						
Група 2	-	13,3	20,0	83,3*	80,0*	6,7
Група 1	-	-	16,7	40,0	86,7*	60,0*
ПЛ						
Група 2	16,7	6,7	16,7	86,7*	70,0*	10,0
Група 1	13,3	6,7	13,3	50,0	76,7*	43,3*
ХГЛ						
Група 2	20,0	6,7	30,0	90,0*	50,0*	6,7
Група 1	16,7	16,7	20,0	76,7*	66,7*	10,0
АФП						
Група 2	16,7	6,7	60,0	90,0*	26,7*	6,7
Група 1	13,3	26,7	63,3	50,0	26,7*	26,7*

Примітка. * – різниця статистично достовірна ($p < 0,05$).

Концентрація прогестерону в контрольній групі також відповідала нормі популяції з урахуванням терміну вагітності, в якому проводили дослідження. У вагітних з ендокринним безпліддям в анамнезі, які отримували загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи, концентрація прогестерону була найменшою, порівняно до вагітних першої групи.

Отже, при розвитку клініки загрози переривання вагітності спостерігається зниження рівнів ХГЛ, ПЛ, АФП і ПГ особливо сильно виражене при у жінок з ендокринним безпліддям в анамнезі при використанні загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів. Таким чином, у цих вагітних спостерігалася відносна гормональна НЛФ до початку даної вагітності і зниження рівнів ХГЛ і ПГ в I триместрі, що визначає необхідність корекції гормональної недостатності при проведенні диференційованої терапії.

У структурі гінекологічної захворюваності була доведена роль домінування патології, пов'язаної із хронічними запальними процесами, як основного чинника ризику розвитку передчасних пологів. Зміна імунного гомеостазу є провідним чинником в структурі гестаційних ускладнень.

У зв'язку з цим, ми вивчали динаміку прозапальних цитокінів в досліджуваних групах (таблиця 3.11).

Констатовано, що рівні цитокінів ІЛ-2, ІЛ-6, TNF- α у вагітних на момент госпіталізації в стаціонар були достовірно підвищені відносно норми, що не виключає ролі хронічного персистуючого ендометриту в генезі даної патології [18, 142].

Також визначалася наявність IgG до вірусу герпесу і цитомегаловірусу в середніх і високих титрах (76,7%) в порівнянні з контролем (43,3%).

Таблиця 3.11

**Динаміка зміни прозапальних цитокінів в динаміці
до і після проведеного лікування**

Показник	До лікування		Після лікування	
	Група 2, n=30	Група 1, n=30	Група 2, n=30	Група 1, n=30
IL-6 (пг/мл)	2,59± 0,25	2,63± 0,26	1,61± 0,21*	2,32± 0,22
IL-2 (пг/мл) стимул-тест (індукований)	253,91± 18,62	246,73± 21,34	145,95± 12,46***	183,47± 16,38
TNF-α стимульований (спонтанний)	21,69± 2,48	23,47± 1,86	7,55± 1,64***	18,93± 2,12

Примітки:

1. * – відмінність достовірна ($p < 0,05$);
2. *** – відмінність достовірна ($p < 0,001$);
3. у зв'язку з визначенням гормонів в різні терміни гестації – від 6 до 16 тижнів, ми вказуємо перцентильні рівні, а не абсолютні значення.

Що стосується бактеріологічних досліджень мазків з піхви і цервікального каналу, які проводилися всім госпіталізованим вагітним в І триместрі без клініки значних кров'янистих виділень, то нам не вдалося виявити будь-яких статистично значимих відмінностей по всіх групах порівняння в частоті неспецифічних вагінітів, бактеріальних вагінозів, хламідіозу, уреаплазмозу і кандидозу.

У зв'язку з вищевикладеним вважаємо, що цей чинник не відіграє суттєвої ролі в розвитку передчасного переривання вагітності та передчасних пологів.

Отже, визначено значення НЛФ менструального циклу до настання даної вагітності і зниження рівнів ХГЛ і ПГ, особливо сильно виражене у жінок з ЕБ в анамнезі. Значення інфекційного чинника було підтверджене визначенням підвищених рівнів цитокінів ІЛ-2, ІЛ-6, TNF- α , а також наявністю IgG до вірусу герпесу і ЦМВ в середніх і високих титрах.

Згідно даних сучасної літератури [22, 145] суттєве значення мають зміни плацентарних білків.

Виявлені порушення вмісту основних гормонів та плацентарних білків (таблиця 3.12) у різні терміни вагітності, мають бути обов'язково взяті до уваги при розгляді питання щодо тактики ведення вагітності у жінок з ЕБ в анамнезі, ускладненої загрозою переривання і розвитком передчасних пологів.

Таблиця 3.12

**Порушення вмісту основних гормонів та плацентарних білків
у різні терміни вагітності**

Показник	Контрольна група, n=30	Група 1, n=30	Група 2, n=30
Ендокринологічні показники у крові обстежених пацієнток			
22,0-27,5 тиж. вагітності			
ЕЗ (нмоль/л)	601,7 $\pm$ 47,2	497,2 $\pm$ 27,2*	503,5 $\pm$ 26,8*
ПГ (нмоль/л)	539,5 $\pm$ 11,8	450,4 $\pm$ 15,5*	529,6 $\pm$ 14,3
ПРЛ (нмоль/л)	3969,4 $\pm$ 271,7	3825,2 $\pm$ 230,5	3907,2 $\pm$ 2199,5
ПЛ (нмоль/л)	2588,7 $\pm$ 162,1	2138,5 $\pm$ 163,1*	2605,3 $\pm$ 161,8

Продовження табл. 3.12

Показник	Контрольна група, n=30	Група 1, n=30	Група 2, n=30
ХГЛ (нмоль/л)	212,3±13,1	172,3±9,9*	205,1±11,7
К (нмоль/л)	1581,4±103,3	1798,3±98,1*	1813,3±97,5*
28,0-30,5 тиж. вагітності			
ЕЗ (нмоль/л)	794,8±53,9	603,9±36,8**	692,8±6,5*
ПГ (нмоль/л)	660,3±12,1	571,9±13,1*	650,89±11,5
ПРЛ (нмоль/л)	4429,7±220,5	3872,8±213,5*	4511,8±221,2
ПЛ (нмоль/л)	2849,3±148,7	2172,9±13,2*	2214,9±157,8*
ХГЛ (нмоль/л)	92,7±23,2	220,8±15,2*	284,9±11,9
К (нмоль/л)	1739,3±119,8	2326,3±103,2**	1972,9±102,1*
31,0-33,5 тиж. вагітності			
ЕЗ (нмоль/л)	983,3±51,8	606,9±26,9**	740,1±32,2**
ПГ (нмоль/л)	601,8±13,9	4882,2±121,1**	520,9±11,8*
ПРЛ (нмоль/л)	5229,8±312,4	4437,1±310,3*	4523,9±309,9*
ПЛ (нмоль/л)	2421,7±164,8	1872,4±126,9**	2084,8±151,9*
ХГЛ (нмоль/л)	357,8±17,2	243,3±19,1**	308,2±11,3*
К (нмоль/л)	1739,8±130,3	2874,1±128,2	2242,4±135,1**
Вміст плацентарних білків у крові обстежених пацієнток			
22,0-27,5 тиж. вагітності			
АФП (мкг/л)	167,8±14,2	222,3±13,8*	175,8±11,9
ПАМГ (нг/мл)	12,2±1,2	16,4±11,5*	13,2±1,3

Продовження табл. 3.12

Показник	Контрольна група, n=30	Група 1, n=30	Група 2, n=30
АМГФ (нг/мл)	105,9±10,2	132,9±11,1*	106,9±10,3
ТБГ (мкг/мл)	171,7±13,3	122,2±11,3*	161,9±10,9
ТЕЗГ (нмоль/мл)	513,1±29,89	529,6±10,1	523,9±23,1
28,0-30,5 тиж. вагітності			
АФП (мкг/л)	159,1±12,1	223,1±11,2*	222,2±11,9*
ПАМГ (нг/мл)	13,9±1,4	26,2±1,9**	17,9±1,5*
АМГФ (нг/мл)	83,1±8,1	159,2±11,2**	111,9±9,8*
ТБГ (мкг/мл)	212,4±11,1	108,9±9,5**	160,9±10,2*
ТЕЗГ (нмоль/мл)	581,3±11,1	677,3±27,1*	590,5±25,2
31,0-33,5 тиж. вагітності			
АФП (мкг/л)	160,1±12,2	228,7±16,8*	225,3±17,8*
ПАМГ (нг/мл)	15,1±1,5	27,4±2,6**	18,2±1,7*
АМГФ (нг/мл)	82,9±8,2	163,3±16,1**	115,3±11,9*
ТБГ (мкг/мл)	216,1±20,8	107,8±9,7**	162,2±15,5*
ТЕЗГ (нмоль/мл)	583,9±22,2	683,5±28,9*	593,8±22,9

Примітка. Достовірність р відносно групи 2: * p<0,05; ** p<0,01.

Отже, результати проведених досліджень свідчать, що використання удосконаленого нами алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок групи високого ризику, а саме з ЕБ в анамнезі, дозволяє нормалізувати гемостазіологічні, ендокринологічні та імунологічні показники і, таким чином, суттєво покращити акушерські та перинатальні наслідки розродження.

3.4 Диференційований підхід ведення вагітних з ендокринним безпліддям в анамнезі в залежності від етіологічного чинника

Результати проведених досліджень доводять, що жінки з ендокринним безпліддям в анамнезі складають групу високого ризику щодо передчасного переривання вагітності у ранні терміни та передчасних пологів, що співпадає з даними сучасних публікацій [20, 21, 30, 52, 124, 128, 175]. При розробці алгоритму лікувально-профілактичних заходів у жінок з ендокринним безпліддям в анамнезі необхідно використовувати диференційований підхід в залежності від етіологічного чинника (рис. 3.4-3.7).

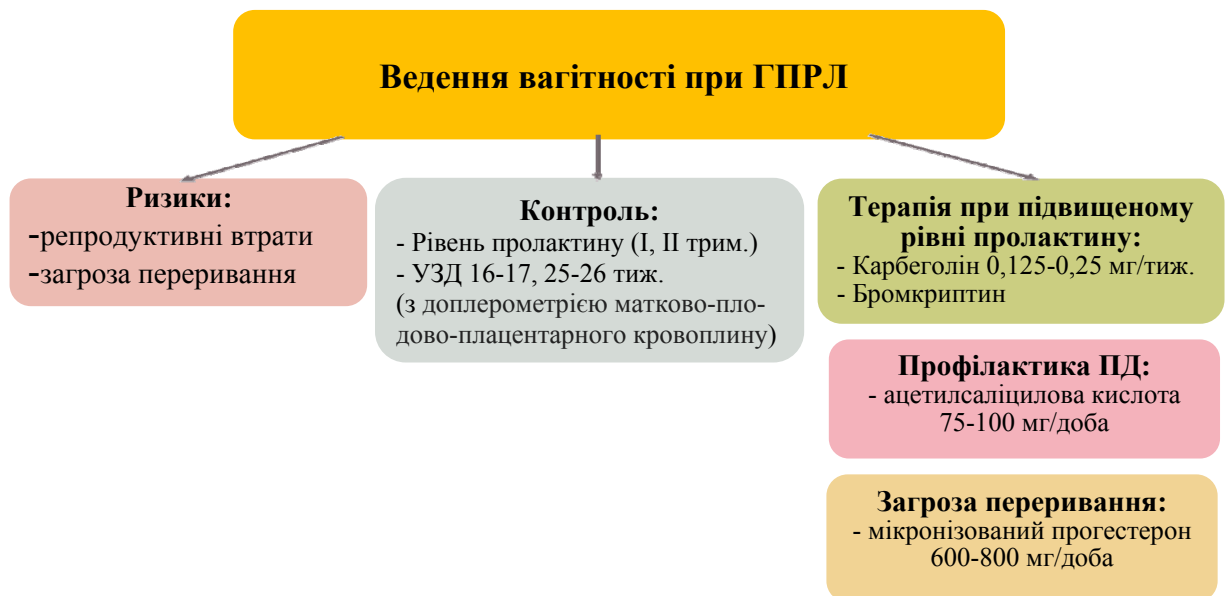


Рис. 3.4. Ведення вагітності при гіперпролактинемії.

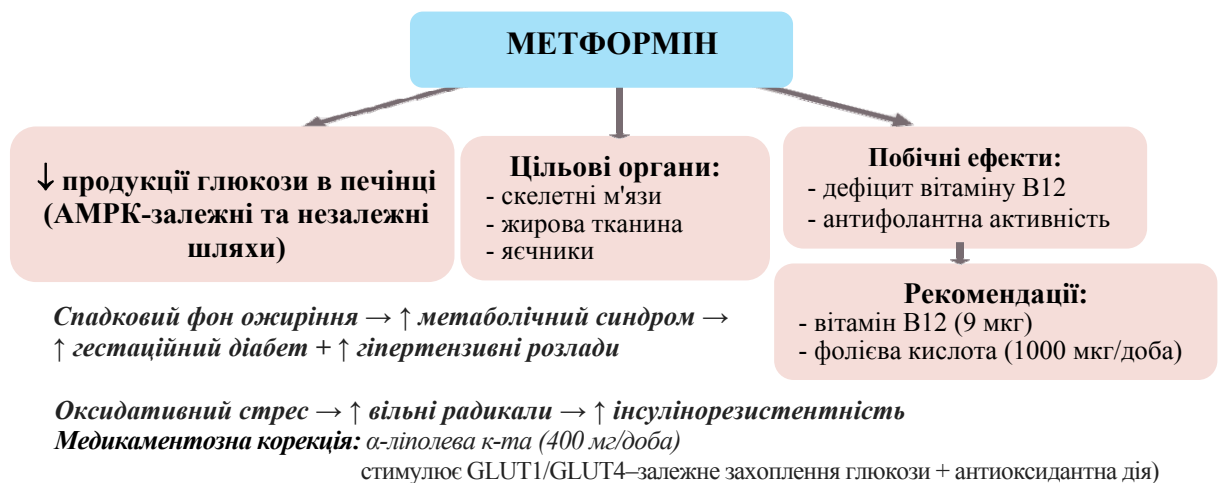
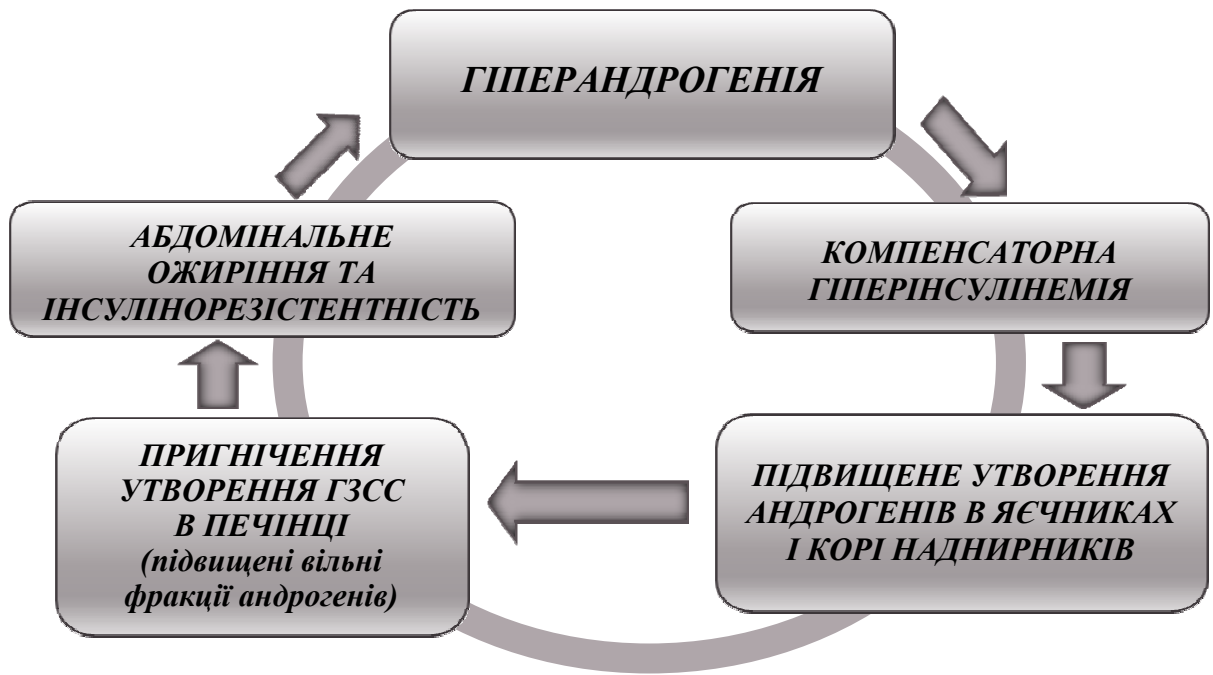


Рис. 3.5. Ведення вагітності при дисфункції яєчників (включаючи СПКЯ)



Медикаментозна корекція:

- метформіну гідрохлорид (стартова доза 1000-1500 мг/доба з подальшою корекцією відповідно до результатів глікемії);
- α-ліполева кислота (400 мг);
- міо-інозитол (1 г/доба).

Рис. 3.6. Ведення вагітності при гіперандрогенії.



Рис. 3.7. Ведення вагітності при ендометріоз-асоційованих причинах.

Як було зазначено вище, оскільки ендометріоз пов'язаний не тільки з недостатністю лютеїнової фази, він також може бути причиною резистентності до прогестерону та сприяти порушенню рецептивності ендометрія, тому призначення прогестерону пацієнткам з ендометріозом є виправданим з метою профілактики не тільки викиднів та передчасних пологів, але й прееклампсії/еклампсії, передлежання плаценти, плацентарної дисфункції та затримки росту плода (таблиця 4.1).

Таблиця 4.1

Медикаментозна підтримка вагітних з ендометріозом

Мета	Підхід
Лікування недостатності лютеїнової фази	Мікронізований прогестерон в дозі 400-600 мг/доба у вигляді вагінальних супозиторіїв протягом трьох місяців до запланованої вагітності
Зниження ризику викидня, передчасних пологів, прееклампсії/еклампсії, передчасного відшарування плаценти, інвазії плаценти, передлежання плаценти, затримки росту плода	Мікронізований прогестерон по 800 мг/доба до 16-го тижня вагітності, потім по 200 мг/доба до 36-го тижня вагітності у вигляді вагінальних супозиторіїв
	Ацетилсаліцилова кислота в дозі 75-150 мг/доба per os (дозування визначається індивідуально), починаючи з 12-го тижня вагітності та продовжуючи до 36-го тижня вагітності
	Фолієва кислота по 800-1000 мкг 1 раз/доба per os, починаючи за три місяці до запланованої вагітності та продовжуючи до 16-18-го тижня вагітності

Незважаючи на різні етіологічні фактори ендокринного безпліддя, тактика ведення передчасних пологів серед таких вагітних однакова:

- при відкритті шийки матки до 4 см та нерегулярних переймах проводиться токоліз ніфедипіном з метою проведення профілактики РДС плода (бетаметазон 24 мг в/м на курс);
- при регулярних переймах, відкритті шийки матки 4 см та більше та невідворотних пологах –

- безперервний кардіомоніторинг стану плода;
- з метою нейропротекції плода призначається магnezіальна терапія: 16 г – болусне ведення + 1 г/год. в/в до народження дитини протягом наступних 24 год. в терміні 22–23⁺⁶ тижнів – за згодою жінки, в терміні 24–29⁺⁶ тиж. – обов’язково, в терміні 30–33⁺⁴ тижні – за згодою жінки;
- з метою антибіотикопрофілактики інфекційних ускладнень призначати пеніцилін 3,0 г в/в + 1,5 г кожні 4 год. до народження дитини; у разі незначної алергічної реакції на пеніцилін – цефуроксим 1,5 г в/в + 750 мг кожні 8 год.; у разі значної алергічної реакції на пеніцилін: ванкоміцин 1 г кожні 12 годин;
- ведення пологів – згідно акушерської ситуації, переваги кесарського розтину перед вагінальними пологами відсутні.

Використання удосконаленого нами алгоритму лікувально-профілактичних заходів у жінок з ендокринним безпліддям в анамнезі дозволяє знизити частоту переривання вагітності до 20 тижнів у 2,7 рази, передчасних пологів – у 1,8 рази, абдомінального розродження – у 1,5 рази, перинатальних втрат – у 1,7 рази на фоні нормалізації гемостазіологічних, ендокринологічних та імунологічних показників.

Результати даного розділу використані у таких публікаціях:

1. Падченко АС. Порівняльні аспекти вагітності та пологів у жінок з безпліддям різного генезу. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2022;4:89–97. DOI: 10.52705/2788-6190-2022-04-11

2. Salmanov AG, Korniyenko SM, Padchenko AS, Paliga I. Pregnancy and birth outcomes in female with and without assisted reproductive technology in Ukraine. Wiad Lek. 2023;76(4):695–702. DOI: 10.36740/WLek202303101

3. Падченко АС. Особливості ведення дуже ранніх передчасних пологів у жінок із безпліддям в анамнезі. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2023;1:28–38. DOI: 10.52705/2788-6190-2023-01-03

4. Падченко АС. Діагностичні аспекти лабораторного дослідження амніотичної рідини при передчасних пологах. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2023;2:28–36. DOI: 10.52705/2788-6190-2023-02-3

5. Падченко АС. Акушерські та перинатальні аспекти передчасних пологів. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2023;3:22–30. DOI: 10.52705/2788-6190-2023-03-3

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Результати проведених досліджень свідчать, що середні значення маси тіла, зріст та ІМТ у обстежених жінок усіх груп достовірно не відрізнялися ($p > 0,05$).

За даними сучасної літератури [14, 149], екстрагенітальна патологія може розглядатися як маркер стану адаптаційних можливостей організму вагітної і як несприятливий фон, на якому з вищою вірогідністю розвиваються патологічні процеси – ускладнення вагітності. За нашими даними, частота соматичної захворюваності складала у групі 1 – 40,0% (12 випадків); у групі 2 – 43,3% (13 випадків) та контрольній – 20,0% (6 випадків). Серед основних варіантів екстрагенітальної патології в усіх групах переважала тиреоїдна дисфункція – 16 з 31 випадку (51,6%) та серцево-судинні захворювання – 10 – 31 випадку (32,3%). Усі інші варіанти мали місце у поодиноких спостереженнях.

Дані гінекологічного та репродуктивного анамнезу мають суттєве значення для подальшого перебігу вагітності [77, 156]. Нами встановлено, що серед різних варіантів гінекологічних захворювань переважали порушення менструальної функції (53,3% та 50,0%) та хронічний сальпінгофорит (20,0% та 16,7%). У поодиноких випадках зустрічалась міома матки (6,7% та 3,3% відповідно).

На сучасному етапі проводиться багато досліджень з причин жіночого безпліддя [59, 166]. Отримані нами результати свідчать, що провідними причинами безпліддя у жінок досліджуваних груп були дисфункція яєчників (40,0% та 36,7%) та ендометріоз-асоційовані причини (36,7% та 33,3% відповідно). Суттєво рідше мали місце гіперпролактинемія (13,3% та 16,7%) та гіперандрогенія (10,0% та 13,3%). При цьому достовірних розбіжностей між групами ми не спостерігали.

За даними сучасної літератури [59, 82], універсальними механізмами патогенезу репродуктивних порушень у жінок з ендокринними формами безпліддя і гормонозалежними захворюваннями є: гонадотропна дисфункція, зміна пролактинергічної функції гіпофіза, активація глюкокортикоїдної функції надниркових залоз, відносно зниження продукції естрадіолу у фолікулярній фазі менструального циклу з підвищенням естрону і порушенням метаболізму естрогену зі зниженням співвідношення 2-ОН/16-ОН-естрона. Активація пролактинергічної функції гіпофіза у жінок з ендокринними формами безпліддя і гормонозалежними захворюваннями асоційована із зростанням загальної антиокислювальної активності на тлі дефіциту ретинолу і цинку. У жінок з ДЯ і ГПРЛ активність процесів пероксидації ліпідів обмежена дією антиоксидантів різної природи [83].

Діагностичними критеріями ГПРЛ були: підвищення рівня ПРЛ вище 600 МО/мл в сироватці крові у фолікулярну фазу менструального циклу (при підвищенні вище референтних значень не менше двох циклів); відсутність у пацієнток вагітності при регулярному статевому житті без контрацепції протягом року і більше; порушення менструального циклу за типом олігоменореї на тлі ановуляції або недостатності лютеїнової фази або НЛФ з регулярним ритмом менструацій; галакторея. Обов'язкова комп'ютерна томографія або магнітно-резонансна томографія гіпофіза для виключення/підтвердження органічної патології гіпофіза і суміжних структур: мікро- і макроаденоми гіпофіза, синдрому порожнього турецького сидла, пухлин центральної нервової системи [61, 86].

Діагностичними критеріями ГА були підвищення рівня андрогенів, порушення репродуктивної функції (безпліддя, ранні втрати вагітності) і клінічними проявами гіперандрогенії – гірсутизм, ожиріння, стрії тощо [61, 91].

Діагностичними критеріями дисфункції яєчників були: відсутність у пацієнток вагітності при регулярному статевому житті без контрацепції протягом року і більше; порушення менструального циклу за типом опсоолігоменореї, дисменореї, ациклічних маткових кровотеч на тлі ановуляції або НЛФ [59, 94].

Діагностичними критеріями ендометріоз-асоційованих причин були: відсутність у пацієнток вагітності при регулярному статевому житті без контрацепції протягом року і більше; наявність аденоміозу або зовнішнього генітального ендометріозу будь-якої локалізації на підставі клінічних, ехографічних і лапароскопічних критеріїв діагностики [59, 101].

Отримані результати свідчать, що провідними методами лікування безпліддя були гормональна корекція (96,7% та 93,3%) та поєднання хірургічного і медикаментозного лікування (50,0% та 53,3% відповідно). У кожному третьому випадку (33,3% та 36,7% відповідно) були використані ДРТ. Ці дані співпадають з думкою більшості авторів щодо сучасної тактики лікування безпліддя [77, 104].

Перебіг вагітності у жінок із безпліддям в анамнезі є предметом чисельних досліджень [30, 62, 115]. Для визначення ефективності диференційованої терапії, що проводиться, у вагітних з ендокринним безпліддям в анамнезі були проаналізовані акушерські та перинатальні наслідки розродження.

Необхідно особливо підкреслити, що купірування клініки загрози невиношування вагітності (у групі 2 – удосконалений алгоритм) сталося швидше, ніж в групі 1 (загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи) – $6,2 \pm 0,6$ проти $19,3 \pm 1,5$ днів відповідно.

У контрольній групі не зафіксовано жодного випадку переривання вагітності. Слід зазначити, що частота переривань вагітності у досліджуваних групах достовірно відрізнялася. Так, у вагітних групи 2 (удоско-

налене лікування) частота переривання вагітності була достовірно нижчою ($6,7 \pm 0,6\%$ проти $16,7 \pm 1,7\%$, $p < 0,05$), ніж в групі 1. Також достовірні відмінності спостерігалися і відносно частоти передчасних пологів. У групі, де застосовували удосконалений алгоритм, частота передчасних пологів була нижчою в 1,8 рази ($16,7 \pm 1,6\%$ проти $30,0 \pm 3,0\%$, $p < 0,05$). Відповідно, частота термінових пологів була достовірно вищою в групі 2 вагітних ($76,7 \pm 7,6\%$ проти $53,3 \pm 5,3\%$, $p < 0,05$)

Проблема абдомінального розродження є дуже актуальною на сучасному етапі [22, 115]. Так, за нашими даними, частота оперативного розродження була максимальною в групі 1 вагітних ($40,0 \pm 2,6\%$). Показаннями до операції кесаревого розтину у 8 жінок даної групи стали передчасне вилиття навколоплідних вод і відсутність ефекту від індукції пологової діяльності (3 жінки), передлежання плаценти і рясна кровотеча (3 жінки), тазове передлежання великого плода (1 жінка) і дистрес плода в пологах (1 жінка).

Частота оперативного розродження в групі 2 вагітних була достовірно меншою ($25,0 \pm 2,5\%$ проти $38,1 \pm 2,6\%$, $p < 0,05$). Показаннями до операції кесарева розтину у 7 жінок даної групи стали передчасне вилиття навколоплідних вод і відсутність ефекту від індукції пологової діяльності (3 жінки), передлежання плаценти і рясна кровотеча (1 жінка), тазове передлежання великого плода (2 жінки) і дистрес плода в пологах (1 жінка).

Найменший рівень оперативного розродження спостерігався в контрольній групі – він склав $13,3 \pm 1,3\%$. Показаннями до операції кесаревого розтину у 3 жінок даної групи стали передчасне вилиття навколоплідних вод і відсутність ефекту від збудження пологової діяльності (1 жінка), тазове передлежання великого плода (1 жінка) і дистрес плода в пологах (2 жінка).

Аналіз частоти застосування оперативних втручань в пологах показав, що у жінок першої і другої груп вони проводилися частіше, ніж в контрольній групі, за рахунок більш частого розтину промежини, ручного відділення плаценти і виділення посліду, а також ручного обстеження порожнини матки.

Отже, у вагітних із ендокринним безпліддям в анамнезі при загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходах частота передчасного переривання вагітності, передчасних пологів та абдомінального розродження були значно вищими, у порівнянні із удосконаленим нами алгоритмом.

Частота розвитку гестаційних ускладнень і патології в пологах широко досліджується у сучасній літературі [62, 117]. За нашими спостереженнями, з ускладнень вагітності і пологів звертає на себе увагу зростання частоти рецидивів загрози переривання вагітності в II-III триместрах у вагітних групи 1 ($40,0 \pm 4,0\%$), а також кровотечі в третьому і ранньому післяпологовому періоді ($13,3 \pm 1,3$). Крім того, у вагітних з ендокринним безпліддям в анамнезі та використанні загальноприйнятого алгоритмом профілактики та лікування достовірно частіше за інші групи порівняння діагностовано плацентарну дисфункцію із затримкою розвитку плода ($30,0 \pm 3,0\%$). Проте, використання удосконаленого алгоритму (група 2) знижує ризик ПД і ЗРП ($20,0 \pm 2,0\%$), а також рівень кровотеч в третьому і ранньому післяпологовому періодах ($6,7 \pm 0,7\%$).

Серед додаткових методів досліджень суттєве значення має виявлення гемостазіологічних змін [135, 138].

За нашими даними загального аналізу, крові кількість тромбоцитів в периферичній крові у вагітних групи 2 складала $222,8 \pm 4,7 \times 10^9/\text{л}$, в 1 – $235,1 \pm 7,0 \times 10^9/\text{л}$ в контрольній групі – $211,2 \pm 4,5 \times 10^9/\text{л}$, але достовірних відмінностей між групами не виявлялося ($p > 0,05$). Проте слід зазначити,

що найбільш високий рівень тромбоцитів в периферичній крові спостерігався у вагітних з ендокринним безпліддям в анамнезі на фоні загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів.

Рівень фібриногену не мав достовірних відмінностей у вагітних незалежно від приналежності до груп досліджень ($p > 0,05$). Рівень Д-димеру також мав достовірні відмінності, слід зазначити, що найбільший його рівень реєструвався в групі 2 ($0,29 \pm 0,07$ мкг/мл). Даний показник може побічно свідчити про підвищену активність фібринолізу і збільшену кількість лізованого фібрину.

Концентрація розчинних фібрин-мономерних комплексів була достовірно вищою в групі 2 вагітних ($20,95 \pm 0,51$ мг/100 мл проти $10,8 \pm 1,8$ мг/100 мл, $p < 0,05$) порівняно до показників контрольної групи ($20,95 \pm 0,51$ мг/100 мл проти $8,1 \pm 1,2$ мг/100 мл, $p < 0,05$). Підвищення РФМК, як одного з ранніх маркерів тромбінемії, відображає активацію процесу внутрішньосудинного згортання крові і розвитку гіперкоагуляційного синдрому. Зростання показника РФМК, що спостерігається у вагітних з ЕБ в анамнезі, на тлі тенденції до зниження фібриногену (відмінності не достовірні, але тенденція до зниження прослідковується) можна інтерпретувати як прогностичну ознаку ДВЗ-синдрому.

Активованний частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ) був максимальним в групах вагітних з ЕБ в анамнезі ($32,88 \pm 0,47$ с). Даний показник був достовірно вищим, ніж показники в контрольній групі ($32,88 \pm 0,47$ проти $29,26 \pm 0,38$ с, $p < 0,05$). Достовірних відмінностей між показниками в другій і контрольній групах не виявлялося ($p > 0,05$). Підвищення показника АЧТЧ свідчить про схильність до гіпокоагуляції серед вагітних з ЕБ в анамнезі, що підтверджується також аналізом таких показників як час згортання крові і тривалість кровотечі.

Максимальна тривалість часу згортання крові ($4,92 \pm 0,05$ хв) спостерігалася саме в групах вагітних з наявністю ендокринного безпліддя

в анамнезі на тлі клінічних ознак загрози переривання вагітності і була достовірно вищою, ніж в контрольній групі – $4,37 \pm 0,05$ хв, $p < 0,05$).

Отже, результати порівняльного аналізу показників гемостазу дозволяють стверджувати про наявність ознак гіпокоагуляції серед вагітних з наявністю ЕБ на тлі клінічних ознак загрози переривання вагітності, про що свідчить достовірне зниження протромбінового індексу до $98,81 \pm 1,12\%$, підвищення РФМК до $20,95 \pm 0,51$ мг/100 мл, збільшення АЧТЧ до $32,88 \pm 0,47$ секунд, подовження часу згортання крові до $4,92 \pm 0,05$ хвилин і тривалість кровотечі до $2,06 \pm 0,03$ хвилин (всі наведені показники достовірно відрізняються від показників контрольної групи, $p < 0,05$). Достовірних відмінностей у показниках гемостазу, що визначалися у вагітних другої та контрольної груп, не виявлено ($p > 0,05$).

Проведений порівняльний аналіз особливостей гемостазіологічного статусу дозволив виявити додаткові ознаки, які також можна розглядати як потенційні чинники ризику розвитку загрози переривання вагітності і передчасних пологів. Використання їх в процесі прогнозування ризику розвитку загрози переривання вагітності здатне збільшити прогностичну цінність методики, що розробляється.

Безперечний інтерес представляє аналіз гормонального статусу з точки зору розробки практичних рекомендацій з корекції його порушень. Гормональний статус вагітних, включених в групи порівняння, визначали за допомогою оцінки даних лабораторних досліджень гормонів в периферичній крові [61, 141].

Виконані лабораторні дослідження підтвердили висловлене припущення. Так, аналіз рівнів хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ), плацентарного лактогену (ПЛ), альфа-фетопротейну (АФП) і прогестерону (ПГ) в периферичній крові проводили з урахуванням терміну вагітності. Рівні ХГЛ, ПЛ і АФП в контрольній групі відповідали нормі

популяції. Наявність ЕБ в анамнезі достовірно впливала на рівень гормонів в периферичній крові.

Концентрація ПГ в контрольній групі також відповідала нормі популяції з урахуванням терміну вагітності, в якому проводили дослідження. У вагітних з ЕБ в анамнезі, які отримували загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи, концентрація ПГ була найменшою, порівняно з вагітними інших груп.

Таким чином, при розвитку клініки загрози переривання вагітності спостерігається зниження рівнів ХГЛ, ПЛ, АФП і ПГ, особливо сильно це виражене у жінок з ендокринним безпліддям в анамнезі при використанні загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів. Отже, у цих вагітних спостерігається відносна гормональна НЛФ до початку даної вагітності і зниження рівнів ХГЛ і ПГ в І триместрі, що визначає необхідність корекції гормональної недостатності при проведенні диференційованої терапії.

У структурі гінекологічної захворюваності була доведена роль домінування патології, пов'язаної із хронічними запальними процесами, як основного чинника ризику розвитку передчасних пологів. Зміна імунного гомеостазу є провідним чинником в структурі гестаційних ускладнень [24, 145]. З огляду на це, ми вивчали динаміку прозапальних цитокінів в досліджуваних групах.

Констатовано, що рівні цитокінів ІЛ-2, ІЛ-6, TNF- α у вагітних на момент госпіталізації в стаціонар були достовірно підвищені відносно норми, що не виключає ролі хронічного персистуючого ендометриту в генезі даної патології [77, 149]. Також визначалася наявність IgG до вірусу герпесу і ЦМВ в середніх і високих титрах (76,7%) в порівнянні з контролем (43,3%).

Що стосується бактеріологічних досліджень мазків з піхви і цервікального каналу, які проводилися всім вагітним в І триместрі без клініки

значних кров'янистих виділень, то нам не вдалося виявити будь-яких статистично значимих відмінностей по всіх групах порівняння за частотою неспецифічних вагінітів, бактеріальних вагінозів, хламідіозу, уреоплазмозу і кандидозу.

У зв'язку з вищевикладеним вважаємо, що цей чинник не відіграє суттєвої ролі в розвитку передчасного переривання вагітності та передчасних пологів.

Отже, визначено значення НЛФ менструального циклу до настання даної вагітності і зниження рівнів ХГЛ і ПГ, особливо сильно виражене у жінок з ендокринним безпліддям в анамнезі. Значення інфекційного чинника було підтверджене визначенням підвищеного рівня цитокінів ІЛ-2, ІЛ-6, TNF- α , а також наявністю IgG до вірусу герпеса і ЦМВ в середніх і високих титрах.

Згідно даних сучасної літератури, суттєве значення мають зміни плацентарних білків [22, 156].

Виявлені порушення вмісту основних гормонів та плацентарних білків у різні терміни вагітності, мають бути обов'язково взяті до уваги при розгляді питання щодо тактики ведення вагітності у жінок з ЕБ в анамнезі, ускладненої загрозою переривання і розвитком передчасних пологів

Гістологічному дослідженню піддавалися 7 зіскрібків ендометрія, плодові оболонки і фрагменти плаценти, які були отримані в результаті операції вишкрібання порожнини матки в разі мимовільного переривання вагітності при неефективності терапії, що проводилася. Проведений аналіз гістологічних препаратів в двох групах дослідження виявив запальну інфільтрацію поверхневого шару ендометрія, де візуалізувались сегментоядерні лейкоцити, еозинофіли і плазматичні клітини серед скупчень місцевих лімфоцитів. У глибоких шарах переважали осередкові інфільтрати у вигляді дрібних «лімфоїдних фолікулів».

Наявні ділянки фіброзу строми, а також склеротичні зміни перетинів спіральних артерій (маркери «хронічного запалення»). Окрім осередкової лімфоцитарної інфільтрації під шаром фібриноїду виявлялися мікроабсцеси.

Із семи випадків переривання вагітності у жінок з ЕБ в анамнезі в п'яти спостереженнях констатована комбінація запальних змін з гіпогормональною картиною, яка виявлялася набряком строми без судинних ворсин, наявністю порожніх судин ворсин хоріону з потовщеною стінкою.

Після передчасних і термінових пологів у більшості жінок було проведено гістологічне дослідження плацент за загальноприйнятими методиками [2, 13, 37].

Як видно з отриманих даних, інфікування плаценти більш характерне для породіль груп 1 і 2. У плацентах породіль групи 1 при дослідженні частіше виявляється перший ступінь тяжкості ПД (38,1%) відносно групи 2 (22,2%).

Наявність явної тенденції до зниження маси плаценти, макропатології від 7 до 15% материнської поверхні, варіантів незрілості диференційованих ворсин проміжного типу або дисоційованого розвитку котиледонів із середнім осередковим характером компенсаторних реакцій, розцінювалося нами як другий ступінь ПД. Такі зміни зустрічалися лише в поодиноких випадках в групі 1.

Всі діти народилися живими, мертвонароджень і ранньої неонатальної смертності в порівнюваних групах вагітних жінок не відмічено. При аналізі використовувалися дані лише дітей, народжених при доношеній вагітності (всього $23+16+29=68$ дітей в порівнюваних групах). Групи були порівняні за порядковим номером народження, масою матері, її зростом. Статистично достовірної різниці в розподілі

статі новонароджених не було, отже групи можна вважати однорідними ($p>0.05$).

Характерним маркером сприятливого внутрішньоутробного розвитку плода є маса новонародженого [72, 166].

Аналіз антропометричних даних показав достовірне зменшення маси тіла новонароджених незалежно від статевієї приналежності, народжених від жінок групи 1, яким не проводився удосконалений алгоритм. Маса тіла новонароджених від матерів групи 2 достовірно не відрізнялася від маси тіла новонароджених від матерів контрольної групи (фізіологічний перебіг гестації). Середня маса новонароджених чоловічої статі була дещо більшою маси тіла новонароджених жіночої статі у всіх порівнюваних групах, проте достовірних відмінностей виявлено не було ($p>0,05$).

Нами вивчені показники питомої ваги новонароджених з масою тіла до 3000 г і більше 3000 г, народжених від матерів першої і другої груп. Основна когорта дітей в групі 2 мала масу тіла при народженні в межах від 3001 до 3500 г. Проте маловагові діти (маса тіла менше 3000 г) достовірно частіше народжувалися в групі 1 жінок – 58,2% проти 28,1% в контрольній групі, відмінності достовірні, $p<0,05$. Відносний ризик народження маловагого плода склав 2,2.

Отримані дані про довжину тіла новонароджених свідчать про достовірне зменшення довжини тіла новонароджених незалежно від статевієї приналежності, народжених від жінок групи 1. Так само як і маса тіла, довжина новонароджених від матерів групи 2 достовірно не відрізнялася від довжини новонароджених від матерів контрольної групи. Середня довжина тіла новонароджених чоловічої статі була дещо більшою за масу тіла новонароджених жіночої статі у всіх порівнюваних групах, проте достовірних відмінностей виявлено не було ($p>0,05$).

При антропометричному дослідженні достовірної різниці між значеннями обводу голови і грудної клітки у новонароджених дітей в групах, що вивчалися, не виявлено ($p > 0,05$).

Одним із критеріїв функціонального стану новонародженого прийнято вважати оцінку за шкалою Апгар [72, 166]. Аналіз даних оцінки новонароджених за шкалою Апгар на 5-й хвилині після народження доношених новонароджених показав, що найвищі оцінки спостерігалися серед новонароджених від матерів контрольної групи. Дещо нижчі оцінки були в новонароджених від матерів, в яких у I триместрі вагітності були симптоми загрози переривання вагітності $7,9 \pm 0,3$ балів і в новонароджених від матерів групи 2 – $7,7 \pm 0,4$ балів, проте достовірних відмінностей виявлено не було ($p > 0,05$). Достовірні відмінності величини оцінки за шкалою Апгар на 5-й хвилині після народження спостерігалися лише в новонароджених від матерів групи 1 ($p < 0,05$).

Аналіз структури оцінок показав, що були оцінені на 8 балів і вище 76,2% новонароджених від матерів групи 2, тоді як новонароджені від матерів групи 1 мали оцінку 8 балів і вище лише в 46,7% випадків.

Порівняльний аналіз структурних відмінностей також виявив достовірні відмінності в структурах оцінок у новонароджених дітей жінок порівнюваних груп, коефіцієнт структурних відмінностей становив 0,63.

Отже, серед вагітних із ЕБ в анамнезі, які отримували загальноприйнятий алгоритм, спостерігалася вища частота переривання вагітності, передчасних пологів, оперативного розродження. У найбільш несприятливому стані знаходилися жінки, які отримували загальноприйняте лікування вказаних патологій в I триместрі вагітності. Після проведення удосконаленої терапії результати пологів достовірно покращилися, але рівень відповідної патології все одно залишався вищим

у жінок з ЕБ в анамнезі, ніж у жінок контрольної групи. Ефективність удосконаленого алгоритму підтверджується і результатами аналізу антропометричних даних новонароджених, які свідчать про достовірно нижчі показники маси і довжини тіла, а також оцінок за шкалою Апгар на 5-й хвилині після народження новонароджених від матерів із ЕБ в анамнезі, які отримали курс загальноприйнятої терапії в І триместрі. Антропометричні дані новонароджених від матерів із ЕБ в анамнезі, що отримали курс удосконаленої терапії, навпаки, достовірно не відрізнялися від даних новонароджених від матерів контрольної групи, також як і оцінки за шкалою Апгар на 5-й хвилині після народження. Отже, удосконалена терапія загрози переривання вагітності у жінок з ендокринним безпліддям в анамнезі ефективна відносно результатів вагітності, як для жінки, так і для новонародженого.

Постнатальна захворюваність широко вивчається у сучасній літературі [72, 166]. За нашими даними, частота таких захворювань як синдром дихальних розладів, гіпотрофія і перинатальні ураження ЦНС частіше зустрічалися в першій групі порівняно з другою групою жінок, які отримували удосконалену терапію, і з контрольною групою, що можна пояснити більшою частотою передчасних пологів в цих групах.

Отже, результати проведених досліджень свідчать, що використання удосконаленого нами алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок групи високого ризику, а саме з ендокринним безпліддям в анамнезі, дозволяє суттєво покращити акушерські та перинатальні наслідки розродження.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і надано нове вирішення актуального наукового завдання сучасного акушерства щодо зниження частоти невиношування та передчасних пологів у жінок з ендокринним безпліддям в анамнезі на підставі вивчення клініко-ехографічних, доплерометричних, ендокринологічних, імунологічних та гемостазіологічних досліджень, а також удосконалення алгоритму лікувально-профілактичних заходів.

1. Дані сучасної літератури свідчать про високу частоту репродуктивних втрат у жінок з ендокринним безпліддям в анамнезі та недостатню ефективність лікувально-профілактичних заходів.

2. Провідними причинами ендокринного безпліддя в обстежених жінок були дисфункція яєчників (38,3%), ендометріоз-асоційовані причини (35,0%), гіперпролактинемія (15,0%) та гіперандрогенія (11,7%).

3. Для лікування ендокринного безпліддя у жінок використовують гормональну корекцію (95,0%), поєднання хірургічного та медикаментозного лікування (51,7%) і допоміжні репродуктивні технології (35,0%).

4. Результати порівняльного аналізу показників гемостазу свідчать про наявність ознак гіпокоагуляції серед вагітних з ендокринним безпліддям в анамнезі на тлі клінічних ознак загрози переривання вагітності та передчасних пологів, про що свідчить достовірне ($p < 0,05$) зниження протромбінового індексу до $98,81 \pm 1,12\%$, підвищення розчинних фібрин-мономерних комплексів до $20,95 \pm 0,51$ мг/100 мл, збільшення активованого тромбопластинового часу до $32,88 \pm 0,47$ секунд, подовження часу згортання крові до $4,92 \pm 0,05$ хвилин і тривалості кровотечі до $2,06 \pm 0,03$ хвилин, відповідно.

5. При оцінці ендокринологічного статусу у жінок з ендокринним безпліддям в анамнезі встановлено достовірне ($p < 0,05$) зниження рівнів хоріонічного гонадотропіну людини, альфа-фетопротейну і прогестерону, що є наслідком недостатності лютеїнової фази до вагітності.

6. У жінок з ендокринним безпліддям в анамнезі констатовано, що рівень цитокінів інтерлейкіну-2, інтерлейкіну-6 та фактору некрозу пухлини (TNF- α) достовірно підвищується ($p < 0,05$) при розвитку передчасних пологів та за одночасною наявністю імуноглобуліну G до вірусу герпесу і цитомегаловірусу в середніх і високих титрах, що свідчить про суттєву роль хронічного персистуючого ендометриту в генезі невиношування.

7. Використання удосконаленого нами алгоритму лікувально-профілактичних заходів у жінок з ендокринним безпліддям в анамнезі дозволило знизити частоту переривання вагітності до 20 тижнів у 2,7 рази, передчасних пологів – у 1,8 рази, абдомінального розродження – у 1,5 рази, а також перинитальних втрат – у 1,7 рази на фоні нормалізації гемостазіологічних, ендокринологічних та імунологічних змін.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ:

1. Жінки з ендокринним безпліддям в анамнезі становлять групу високого ризику щодо передчасного переривання вагітності у ранні терміни та передчасних пологів.
2. При розробці алгоритму лікувально-профілактичних заходів у жінок з ендокринним безпліддям в анамнезі необхідно використовувати диференційований підхід, а тактика ведення передчасних пологів однакова, незалежно від причин ендокринного безпліддя.
3. З метою прогнозування клінічного перебігу вагітності та своєчасної корекції лікувально-профілактичних заходів у жінок з ендокринним безпліддям в анамнезі слід проводити динамічну оцінку гемостазіологічних, ендокринологічних та імунологічних показників.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бабкіна ТМ, Волік НК. Ехографічні та доплерометричні дослідження в акушерстві та гінекології. Здоров'я жінки. 2017;3:56–62.
2. Багрій ММ, Діброва ВА, Попадинець ОГ, Грищук ІМ. Методики морфологічних досліджень: монографія. Вінниця: Нова книга; 2016. 238 с.
3. Бенюк ВО, Гончаренко ВМ, Кравченко ЮР, Каленська ОВ, Астанег НІ. Сучасні аспекти етіології та патогенезу гіперпластичних процесів ендометрія. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;4:7–16.
4. Берестовий О. Порівняльні аспекти клінічного перебігу вагітності та пологів у жінок із поєднаними формами безпліддя. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2023;4:5–13. DOI: <https://doi.org/10.52705/2788-6190-2022-04-1>
5. Бєленічев ІФ, Левицький ЄЛ, Губський ЮІ. Антиоксидантна система захисту організму. Сучасні проблеми токсикології. 2020;(3):24–9.
6. Бучинський СГ. Нейрометаболічна стратегія фармакотерапії афективних розладів: кому, коли і навіщо? Український медичний часопис. 2021;1(141):46–9.
7. Воробей ЛІ. Комплексний підхід до діагностики та лікування патології вагітності у жінок з перинатальними втратами в анамнезі. Здоров'я жінки. 2019;7:63–6.
8. Воробйова ІІ, Живецька-Денисова АА, Ткаченко ВБ, Рудакова НВ, Толкач СМ. Невиношувня вагітності: сучасні погляди на проблему. Здоров'я жінки. 2017;3(119):113–7.
9. Геряк СМ, Петренко НВ, Добрянська ВЮ. Плацентарні фактори розвитку передчасних пологів у вагітних з коморбідною патологією.

Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;8:6–10. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.8.2022.272543>

10. Геряк СМ, Петренко НВ, Добрянська ВЮ, Якимчук ОА. Патогенетичні підходи до лікування передчасних пологів на тлі хронічного вогнища інфекції. Здоров'я жінки. 2017;3:54–9.

11. Говоруха ОЮ, Шнайдерман ОЮ. Значення взаємодії перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантних систем в розвитку патологічних процесів. Експериментальна і клінічна медицина. 2016;4:10–4.

12. Гопчук ОМ, Саманів ВП. Проблема тонкого ендометрія. Нові можливості інгібіторів ФДЕ-5. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;2(57):47–52. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.2.2022.261807>

13. Горальський ЛП, Хомич ВТ, Кононський ОІ. Основи гістологічної техніки і морфологічні методи досліджень у нормі та при патології. Навчальний посібник. Видання третє, виправлене і доповнене. Житомир: «Полісся»; 2015. 286 с.

14. Грищенко ОВ, Коровай СВ, Лахно ІВ. Патогенетичне обґрунтування методів профілактики передчасних пологів. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2021;7:21–9.

15. Грищенко ОВ, Коровай СВ, Лахно ІВ. Ефективність превентивних методів та їх комбінацій у профілактиці передчасних пологів. Проблеми безперервної медичної освіти та науки. 2021;2:18–21.

16. Дем'яненко ЛС, Семенюк ЛМ, Юзвенко ТЮ, Чернуха ЛС. Вплив андрогенного дефіциту на структуру ендометрія у жінок репродуктивного віку. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2022;2(78):29–34. DOI: <http://doi.org/10.30978/CEES-2022-2-29>

17. Дубоссарская ЗМ, Дубоссарская ЮА, Гончаренко ВН. Теория и практика гинекологической эндокринологии. Днепропетровск: ЧП «Лири ЛТД»; 2005. 412 с.

18. Дубоссарська ЗМ, Дубоссарська ЮО, Пузій ЄО. Диференційована тактика ведення вагітності у жінок з передчасним розривом плодових оболонок. *Здоров'я жінки*. 2020;1:42–51.
19. Дука ЮМ. Прогнозування ризиків виникнення передчасних пологів у вагітних жінок із загрозою невиношування вагітності залежно від маси тіла жінки. *Sciences of Europe*. 2018;2(26):36–41.
20. Дяк КВ. Прогнозування передчасних пологів у вагітних із загрозою передчасних пологів. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2018;8(2):87–92.
21. Єфіменко ОО, Дейнюк КД. Вплив ожиріння на розвиток гіперплазії ендометрія в жінок різного віку. *Репродуктивна ендокринологія*. 2018;4:28–30.
22. Заболотнов ВА, Хватова ОО, Сегедина ЯП. Тромбофілія та акушерські ускладнення. *Здоров'я жінки*. 2019;2:56–60.
23. Інформаційний ресурс Medscape. Доступно: URL: <https://emedicine.medscape.com/article/260998-overview> (дата звернення: 05.04.2023).
24. Казмирчук ВЕ, Ковальчук ЛВ, Мальцев ДВ. Клінічна імунологія та алергологія. Київ: Фенікс; 2009. 342 с.
25. Камінський ВВ, Ткачук РР. Дослідження стану вегетативної регуляції під час вагітності. *Архів публікацій Global*. 2016;1(19):35–40.
26. Караченцев ЮІ, Архипкіна ТЛ, Любимова ЛП, Бондаренко ВО. Вплив терапії метформіном на рівні фолієвої кислоти та гомоцистеїну в жінок із синдромом полікістозних яєчників. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2016;1:81–6.
27. Карташова МО. Безпліддя як фактор ризику розвитку і прогресії гіперпластичних процесів в ендометрії. *Проблеми безперервної медичної освіти та науки*. 2019;4:90–3.

28. Катеренчук ІП. Клінічне тлумачення й діагностичне значення лабораторних показників у загальнолікарській практиці : навчальний посібник. 3-є вид., випр. й допов. Київ: Вид. дім Медкнига; 2020. 227 с.

29. Клінічне керівництво клініки MAYO. Доступно: URL: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/preterm-labor/symptoms-causes/syc-20376842> (дата звернення: 05.04.2023)

30. Коломієць ОВ, Туманова ЛЄ. Прогнозування основних акушерських ускладнень у вагітних із поєднаною безплідністю в анамнезі. Український журнал «Здоров'я жінки». 2022;4:15–20. DOI: <http://doi.org/10.15574/HW.2022.161.15>

31. Корнієнко ВГ. Аналіз показників катехоламінів у вагітних із загрозою передчасних пологів. Буковинський медичний вісник. 2018; 22(1):59–65.

32. Коровай СВ, Лахно ІВ, Грищенко ОВ, Дроговоз КВ, Блажко ЮС, Луцький АС. Оптимізація моніторингу скоротливої діяльності матки та стану плода в жінок із загрозою передчасних пологів. Репродуктивна ендокринологія. 2021;59:32–4.

33. Круть ЮЯ, Шевченко АО, Сюсюка ВГ, Бєленічев ІФ. Оцінювання впливу комплексної терапії загрози передчасних пологів на особливості стресорезистентності вагітних, акушерські та перинатальні наслідки розродження. Перинатологія і педіатрія. 2019;2:27–31.

34. Лаба ОВ. Профілактика порушень фетоплацентарного комплексу у жінок із ризиком і загрозою передчасних пологів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;2:32–6.

35. Леміш НЮ, Бобик ЮЮ, Міцода РМ. Перебіг вагітності та пологів при гестаційному діабеті. Україна. Здоров'я нації. 2015;1:157–61.

36. Лозова ЛА. Результати ретроспективного аналізу передчасного розриву плодових оболонок та передчасних пологів із метою їх попередження. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2023;2:91–6. DOI: <http://doi.org/10.11603/24116-4944.2023.2.14264>

37. Маланчук ОБ, Поладич ІВ, Костенко ОЮ, Авраменко СО. Морфологічні та електронно-мікроскопічні особливості досліджуваних плацент при дуже ранніх передчасних пологах, ускладнених передчасним розривом плодових оболонок. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;1:54–60.

38. Мандрикова АС. Оптимізація тактики ведення вагітності та ранніх передчасних пологів у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій. Здоров'я жінки. 2018;5:104–7.

39. Маркін ЛБ, Суслікова ЛВ, Шатилович КЛ, Матвієнко ОО, Сегедій ЛП. Сучасні аспекти ультразвукової діагностики в акушерстві та гінекології. Львів: ЗУКЦ, 2018. 111 с.

40. Маркін ЛБ, Фартушок ТВ, Коритко ОО. Інструментальні методи обстеження гінекологічних хворих. Львів: ЗУКЦ; 2017. 391 с.

41. Мінцер ОП. Статистичні методи досліджень. Практична медицина. 2019;19(2):100–3.

42. Мосендз ОВ. Тактика ведення дуже ранніх передчасних пологів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;7–8:45–50.

43. Наказ МОЗ України від 01.11.2008 № 624 «Клінічний протокол з акушерської допомоги "Невиношування вагітності"». Доступно: https://medprosvita.com.ua/wp-content/uploads/2008/11/Daygest_N9-11sR.pdf

44. Наказ МОЗ України від 25.08.2023 № 1533 «Про затвердження Стандарту медичної допомоги "Передчасний розрив плідних оболонок"». Доступно: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-25082023--1533-pro-zatverdzhennja-standartu-medichnoi-dopomogi-peredchasnij-rozriv-plidnih-obolonok>

45. Нікітіна ІМ, Микитин КВ, Дядюшка ЮВ. Аналіз факторів ризику розвитку гіперпроліферативних процесів ендометрія у жінок раннього репродуктивного віку. Буковинський медичний вісник. 2022;26(2):27–31. DOI: <http://doi.org/10.24061/2413-0737.XXVI.2.102.2022.5>

46. Павловська ОМ, Павловська КМ. Порівняльний аналіз передчасних пологів у жінок із нормальною та надмірною масою тіла. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології, 2016;(1):110–1.

47. Падченко АС. Акушерські та перинатальні аспекти передчасних пологів. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2023;3:22–30. DOI: <http://doi.org/10.52705/2788-6190-2023-03-3>

48. Падченко АС. Діагностичні аспекти лабораторного дослідження амніотичної рідини при передчасних пологах. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2023;2:28–36. DOI: <http://doi.org/10.52705/2788-6190-2023-02-3>

49. Падченко АС. Особливості ведення дуже ранніх передчасних пологів у жінок із безпліддям в анамнезі. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2023;1:28–38. DOI: <http://doi.org/10.52705/2788-6190-2023-01-03>

50. Падченко АС. Порівняльні аспекти вагітності та пологів у жінок з безпліддям різного генезу. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2022;4:89–97. DOI: <http://doi.org/10.52705/2788-6190-2022-04-11>

51. Пахаренко ЛВ. Тести біохімічних маркерів для допомоги в діагностиці передчасних пологів у жінок із непошкодженими плодовими оболонками. Національний інститут охорони здоров'я та удосконалення медичного обслуговування (The National Institute for Health and Care Excellence – NICE): Настанова з діагностики. Здоров'я жінки. 2019;5:73–83.

52. Петренко ЄВ, Струбчевська КР. Передчасні пологи: питання прогнозування, профілактики та ведення. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;3:57–64.

53. Пилягіна ГЯ, ред. Спеціальна медична психологія. Вінниця: Нова Книга; 2020. 496 с.

54. Романенко ІЮ, Семенюк ЛМ, Дем'яненко ЛВ, Чернуха ЛС. Взаємозв'язок андрогенової недостатності та тривожних розладів у жінок пізнього репродуктивного віку. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2020;3(71):16–25.

55. Сайт національного інституту здоров'я США. Доступ: URL: https://www.nichd.nih.gov/health/topics/preterm/conditioninfo/who_risk (дата звернення: 05.04.2023).

56. Семенюк ЛМ, Юзвенко ТЮ, Венцківська ІБ, Чернуха ЛС. Гіпоандрогенізм як прояв коморбідної патології в порушенні природної фертильності жінок репродуктивного віку. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2022;3(79):27–32. DOI: <http://doi.org/10.30978/CEES-2022-3-27>

57. Семенюк ЛМ, Юзвенко ТЮ, Дем'яненко ЛВ, Чернуха ЛС, Белебєва АО. Рецепторні аспекти зниження лубрикації у жінок репродуктивного віку з гіпоандрогенізмом. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2021; 3(75):53–9.

58. Семенюк ЛМ. Оптимізація реабілітації репродуктивної та сексуальної функції у жінок з яєчниковою дисфункцією. Здоров'я жінки. 2019;10(146):39–45.

59. Татарчук ТФ, Сольський ЯП. Ендокринна гінекологія. Київ: Заповіт; 2013. 303 с.
60. Токар ПЮ, Каліновська ІВ. Фактори ризику виникнення передчасних пологів. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2023;22(2):86–90. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/kaoch_2023_22_2_12
61. Тронько М, Большова О, ред. Довідник з клінічної ендокринології. Київ: Медкнига; 2020. 368 с.
62. Туманова ЛЄ, Коломієць ОВ Рябенко ОП, Молчанова ОО. Особливості перебігу пологів та стан новонароджених у жінок із безплідністю ендокринного і запального генезу в анамнезі залежно від способу запліднення (дані архівів: ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України" та репродуктивної клініки "Надія"). Перинатологія та педіатрія. 2019;2:19–26.
63. Туманова ЛЄ, Коломієць ОВ Передній матково-шийковий кут як новий ультразвуковий маркер передчасних пологів у вагітних з ендокринним і поєднаним безпліддям в анамнезі. Репродуктивна ендокринологія. 2021;4:34–8.
64. Халімова З, Алмахматова А. Клініко-діагностичні аспекти дефіциту тестостерону у жінок фертильного віку. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2021;17(1):81–5.
65. Хміль СВ, Хміль СВ. Оптимізація комплексної прегравідної підготовки та протоколів контрольованої стимуляції овуляції в пацієнток із синдромом полікістозних яєчників у програмах допоміжних репродуктивних технологій. Вісник наукових досліджень. 2018;4:108–13.
66. Хугашвили РБ. Оксид азота и проантиоксидантные системы во время угрозы прерывания беременности. Медицинские новости Грузии. 2021;2:54–7.

67. Чернуха ЛС. Гіпоандрогенізм та репродуктивна функція – проблемно-орієнтований підхід до планування вагітності. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2023;3(83):51–62. DOI: <http://doi.org/10.30978/CEES-2023-3-51>

68. Чумак ЗВ, Шаповал МВ, Артьоменко ВВ, Кожухар ГВ, Мніх ЛВ. Перманентно-фізіологічні процеси ендометрія у віковому аспекті: посібник. Одеса: Фенікс; 2023. 240 с.

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

70. Шевченко АО. Зміни вмісту прогестерону, інсуліну та кортизолу під впливом лікування у вагітних із загрозою передчасних пологів в умовах хронічного стресу. Запорізький медичний журнал. 2018;20(3):334–8.

71. Шлемкевич АМ, Шаргородська ЄБ, Школьник ОС, Гнатейко ОЗ. Особливості перебігу вагітності та пологів у жінок з безпліддям в анамнезі. Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник УМСА. 2022;22(1):58–64.

72. Шунько ЛЄ, ред. Неонатологія: Національний підручник: у 2-х тт. Київ, 2014, 2015.

73. Щербаков АЮ, Мелікова ТА. Особливості перебігу вагітності, пологів і стан новонароджених у вагітних з аутоімунним тиреоїдитом. Експериментальна і клінічна медицина. 2017;74(1):81–5.

74. Щербина МО, Щербина МО, Карташова МО. Мікросателітна нестабільність (MSI) і метилування гену ESR як прогностичні фактори ефективності гормонотерапії при гіперпроліферації ендометрія. Одеський медичний журнал. 2018;3:71–7.

75. Щорічний звіт про стан здоров'я населення України та епідемічну ситуацію за 2022 рік [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2023. Доступно: <https://moz.gov.ua/uploads/ckeditor/документи/Документи%202024/документи%2001-2024/29-01-2024/1/Щорічн%20звіт%20про%20стан%20здоров%27я%20та%20епідемічну%20ситуацію%20за%202022%20рік.pdf>

76. Юзвенко ТЮ, Семенюк ЛМ, Козачук ЄС, Чернуха ЛС, Крижанівська ОІ. Вдосконалення методів діагностики розладів репродуктивного здоров'я у жінок раннього репродуктивного віку із сексуальною дисфункцією та гіпоандрогенізмом. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2023;1(81):13–9. DOI: <https://doi.org/10.30978/CEES-2023-1-13>

77. Юзько ОМ, Дяк КВ. Прогнозування передчасних пологів: реалії і перспективи. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2017;4 (26):87–90.

78. Юзько ОМ, Юзько ТА, Руденко НГ. Допоміжні репродуктивні технології в Україні. Жіночий лікар. 2021;3:10–4.

79. Юзько ОМ. Тактика допоміжних репродуктивних технологій на сучасному етапі. Практична медицина. 2121;2:4652.

80. Ярова ІВ. Сучасне оцінювання стану ендометрія. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022; 4:57–64. DOI: <http://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2022.262794>

81. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. Sci Transl Med. 2014;6:237–9.

82. Abadiga M, Wakuma B, Oluma A, Fekadu G, Hiko N, Mosisa G. Determinants of preterm birth among women delivered in public hospitals of Western Ethiopia, 2020: Unmatched case-control study. PLoS One. 2021; 16(1):e0245825.

83. Abram C, Mierowitz N, Kohn N. Premature rupture of membranes using vaginal misoprostol versus dinoprostone vaginal insert. *Am J Perinatol.* 2021;38:181–6.
84. Abrams ET, Milner DA, Kwiek J. Risk factors and mechanism of preterm delivery. *Am J Reprod Immunol.* 2019;52(2):174.
85. Allen SE, Potter HD, Azziz R. Prevalence of hyperandrogenemia among nonhirsute oligo-ovulatory women. *Fertil Steril.* 2017;87(3):569–72.
86. An H, Jin M, Li Z, Zhang L, Li H, Zhang Y, Ye R, Li N. Impact of gestational hypertension and pre-eclampsia on preterm birth in China: a large prospective cohort study. *BMJ Open.* 2022;12(9):e058068. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2021-058068>
87. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES. Androgen excess in women: Experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:453–62.
88. Azziz R. High level of androgens in a main feature of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2013;90:323–31.
89. Bansil P, Kuklina E, Meikle S, Posner S, Kourtis A, Ellington S, Jamieson D. Maternal and fetal outcomes among women with depression. *J Womens Health (Larchmt).* 2019;28(2):329–34.
90. Barnett SD, Buxton ILO. Hiding in plain sight: nebivolol exhibits compelling tocolytic properties. *J Cell Mol Med.* 2018;22(12):6391–5.
91. Beccary Y, Lucas J. Tocolysis with nifedipine: its use in current practice. *Gynecol Obstet Fertil.* 2021;39:483–7.
92. Bergenhenegouwen LA, Meertens LJE, Schaaf J, Nijhuis JG. Vaginal delivery versus caesarean section in preterm breech delivery: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol.* 2021;3:98–103.
93. Butali A, Ezeaka C, Ekhaguere O, Weathers N, Ladd J, Fajolu I, Esezobor C. Characteristics and risk factors of preterm births in a tertiary center in Lagos, Nigeria. *Pan Afr Med J.* 2016;24:19–21.

94. Care A, Nevitt SJ, Medley N, Donegan S, Good L, Hampson L, Tudur Smith C, Alfirevic Z. Interventions to prevent spontaneous preterm birth in women with singleton pregnancy who are at high risk: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2022;376:e064547. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj-2021-064547>
95. Carmina E, Rosato F, Janni A. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hiperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;9:2–6.
96. Challis RG, Sloboda DM, Alfaidy N. Prostaglandins and mechanisms of preterm birth. *Reproduct*. 2018;124(1):1–17.
97. Chang W, Knochenhauer ES, Bartolucci AA. Phenotypic spectrum of the polycystic ovary syndrome: Clinical and biochemical characterization of the major clinical groups. *Fertil Steril*. 2015;93:I717–23.
98. Cheung AP, Lu JKH, Chang RJ. Pulsatile gonadotropin secretion in women with polycystic ovary syndrome after gonadotrophin-releasing hormone treatment. *Hum Reprod*. 2017;32(6):1156–64.
99. Corbould AM, Bawden MJ, Lavranos TC. The effect of obesity on the ratio of type 3 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase mRNA to cytochrome P450 aromatase mRNA in subcutaneous abdominal and intra-abdominal adipose tissue of women. *J Obes Relat Metab Dis*. 2012;26(2):165–75.
100. Craciunas L, Gallos I, Chu J, Bourne T, Quenby S, Brosens JJ, et al. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019;25(2):202–23.
101. Crump C. Preterm birth and mortality in adulthood: a systematic review. *J Perinatol*. 2020 Jun;40(6):833-43.
102. Danti L, Zonca M, Barbetti L, Lojacono A. Prophylactic oral nifedipine to reduce preterm delivery: a randomized controlled trial in women at high risk. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98:802–8.

103. De Leo V, la Marca A, Petraglia F. Insulin-Lowering Agents in the Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrine Rev.* 2019;5; 633–7.

104. Defilipo EC, Chagas PSC, Drumond CM, Ribeiro LC. Factors associated with premature birth: a case-control study. *Rev Paul Pediatr.* 2022;40:e2020486. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1984-0462/2022/40/2020486IN>

105. Degbedzui DK, Yüksel ME. Accurate diagnosis of term-preterm births by spectral analysis of electrohysterography signals. *Comput Biol Med.* 2020;119:103677. DOI: 10.1016/j.combiomed.2020.103677.

106. Di Renzo GC, Cabero RL, Facchinetti F, Helmer H, Hubinont C, Jacobsson B, Jorgensen JS, Lamont RF. Pre-spontaneous birth control and care: recommendations of the European Association of Perinatal Medicine. *Perinat Ped.* 2018;3:7–26.

107. Di Renzo GC, Cabero Roura L, Facchinetti F, Helmer H, Hubinont C, Jacobsson B, Jørgensen JS, et al. Preterm labor and birth management: recommendations from European association of perinatal medicine. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017 Sep;30(17):2011–30.

108. Drakmann R, Drakmann M. Progesteron and immunology of pregnancy. *Steroid Biochem Molecular Biolog.* 2019;4:23–9.

109. Draper N, Walker EA, Bujalska IJ. Mutations in the genes encoding 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and hexose-6-phosphate dehydrogenase interact to cause cortisone reductase deficiency. *Nat Genet.* 2013;34(4):434–9.

110. Edwards RK, Euliano NR, Singh S, LeDuke RC, Andrews WW, Jauk V, et al. Evaluating fundal dominant contractions on spatiotemporal electrohysterography as a marker for effective labor contractions. *Am J Perinatol.* 2019;36(9):924–9.

111. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *Engl J Med.* 2019;7: 1223–36.
112. Elenis E, Wikström AK, Simic M. Accelerated fetal growth in early pregnancy and risk of preterm birth: a prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020 Dec 9;20(1):764.
113. El-Shazly S, Makhseed M, Azizieh F, Raghupatliy R. Increased expression of pro-inflammatory cytokines in placentas of women undergoing spontaneous preterm delivery or premature rupture of membranes. *Amer J Reprod Immunol.* 2014;52(1):45–52.
114. Elsokkary M, Eldin AB, Abdelhafez M, Rateb A, Samy M, Eldorf A, et al. The reproducibility of the novel utilization of five-dimensional ultrasound and power Doppler in the prediction of endometrial receptivity in intracytoplasmic sperm-injected women: a pilot prospective clinical study. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;299(2):551–8
115. El-Zibden M. Randomised clinical trial comparing the efficacy of dydrogesterone, human chorionic gonadotropin or notreatment in the reduction of spontaneous abortion. *Int Soc Endocrin Congress. Hong-Kong,* 2021. p.65.
116. Franks S, Mason H, Willis D. Disorders of folliculogenesis in polycystic ovary syndrome. *Ovul Ind.* 2018;6:37–40.
117. Frenken MWE, Thijssen KMJ, Vlemminx MWC. Clinical evaluation of electrohysterography as method of monitoring uterine contractions during labor : a propensity score matched study. *Eur J Obstet Gyneco. Reprod Biol.* 2021;259:178–84.
118. Gagliardi L, Basso O. Maternal hypertension and survival in singletons and twins born at 23-29 weeks: not just one answer. *Pediatr Res.* 2019 Apr;85(5):697–702.
119. Galletta MAK, Bittar RE, Rodrigues AS, Francisco RPV, Zugaib M. Comparative analysis of Insulin-like growth factor binding protein-1,

placental alpha-microglobulin-1, phenol and pH for the diagnosis of preterm premature rupture of membranes between 20 and 36 weeks. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(8):1448–57.

120. Garcia-Velasco JA, Somigliana E. Management of endometriomas in women requiring IVF: to touch or not to touch. *Hum Reprod.* 2019; 34(3):496–501.

121. Garfield RE, William L. Physiology and electrical activity of uterine contractions. *Semin Cell Dev Biol.* 2017;26(3):289–95.

122. Gilling-Smith C, Storey EH, Rogers V, Franks S. Evidence for a primary abnormality of thecal cell steroidogenesis in the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;47;93–9.

123. Guerguen J. Influence of cortisole therapy administred to mothers during pregnancy on the condition of infants at birth. *Presse Med.* 1962;70:P.2441–3.

124. Gyamfi C. The effect of 17-alfa hydroprogesterone caproate on the risk of gestational diabetes in singleton or twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;211:392–7.

125. Hallman M, Ronkainen E, Saarela TV, Marttila RH. Management Practices During Perinatal Respiratory Transition of Very Premature Infants. *Front Pediatr.* 2022;10:862038. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2022.862038>

126. Hanley M, Sayres L, Reiff ES, Wood A, Grotegut CA, Kuller JA. Tocolysis : a review of the literature. *Obstet Gynecol Surv.* 2019;74(1):50–5.

127. Haram K, Mortensen JH, Myking O, Roald B, Magann EF, Morrison JC. Early development of the human placenta and pregnancy complications. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(20):3538–45.

128. Hassan S, Romero R. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter,

randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;38(1):18–31.

129. Heijnen E, Klerk C. A mild treatment strategy for invitro fertilisation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2017;379:743–9.

130. Hillier SG, Tetsuka M. Role of androgens in follicle maturation and atresia. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 1997;11(2):249–60.

131. Horii M, Touma O, Bui T, Parast MM. Modeling human trophoblast, the placental epithelium at the maternal fetal interface. *Reproduction.* 2020;160(1):1–11.

132. Hoyer D, Zebrowski J, Cysarz D, Gonçalves H, Pytlik A, Amorim-Costa C. Monitoring fetal maturation-objectives, techniques and indices of autonomic function. *Physiol Meas.* 2017;38:61–88.

133. Hu YC, Wang PH, Yex S. Subfertility and defective folliculogenesis in female lacking androgen receptor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111:11209–14.

134. Huber C, Shazly SA, Ruano R. Online ahead of print. Potential use of electrohysterography in obstetrics: a review article. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;15(3):1–7.

135. Huber C, Shazly SA, Ruano R. Potential use of electrohysterography in obstetrics: a review article. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(10):1666–72.

136. Humberg A, Fortmann I, Siller B, Kopp MV, Herting E, Göpel W, et al. Preterm birth and sustained inflammation: consequences for the neonate. *Semin Immunopathol.* 2020 Aug;42(4):451–68.

137. Ibanez L, Lopez-Bermejo A, Callejo J, Torres A, Cabre S, Dunger D, de Zegher F. Polycystic ovaries in nonobese adolescents and young women with ovarian androgen excess: relation to prenatal growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(1):196–9.

138. Jaju PB. Effectiveness and safety of isoxsuprine hydrochloride as tocolytic agent in arresting active/threatened preterm labor and its role in maintenance tocolysis : a prospective, open-label study. *Am J Perinatol.* 2021;38(3):291–5.
139. Jiang M, Mishu MM, Lu D, Yin X. A case control study of risk factors and neonatal outcomes of preterm birth. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2018;57(6):814–8.
140. Kalengo NH, Sanga LA, Philemon RN, Obure J, Mahande MJ. Recurrence rate of preterm birth and associated factors among women who delivered at Kilimanjaro Christian Medical Centre in Northern Tanzania: A registry based cohort study. *PLoS One.* 2020 Sep 14;15(9):e0239037.
141. Kashanian M, Eshraghi N, Rahimi M, Sheikhansari N. Evaluation of placental alpha microglobulin-1(PAMG1) accuracy for prediction of preterm delivery in women with the symptoms of spontaneous preterm labor; a comparison with cervical length and number of contractions. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(3):534–40. DOI: 10.1080/14767058.2020.1728246.
142. Kaur P, Madan A, Sharma S. A comparative study of transdermal nitroglycerine patch and oral nifedipine in preterm labor.. *Ann Afr Med.* 2021;20(1):31–6.
143. Kebapcilar L, Taner CE, Kebapcilar AG, Sari I. High mean platelet volume, low-grade systemic coagulation and fibrinolytic activation are associated with androgen and insulin levels in polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;290(2):187–93.
144. Knofler M, Haider S, Saleh L, Pollheimer J, Gamage TKJB, James J. Human placenta and trophoblast development: key molecular mechanisms and model systems. *Cell Mol Life Sci.* 2019;76(18):3479–96.
145. Konoplyannikov AG, Dikke GB, Karaganova EY. Combination of the placental alpha-1 microglobulin test and ultrasonic cervical length

measurement to predict the time of preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(3):541–5. DOI: 10.1080/14767058.2020.1728738.

146. Koullali B, van Zijl MD, Kazemier BM, Oudijk MA, Mol BWJ, Pajkrt E, Ravelli ACJ. The association between parity and spontaneous preterm birth: a population based study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020 Apr 21;20(1):233.

147. Lamont RF, Jørgensen JS. Safety and efficacy of tocolytics for the treatment of spontaneous preterm labour. *Curr Pharm Des.* 2019;25(5):577–92.

148. Lee KJ, Yoo J, Kim YH, Kim SH, Kim SC, Kim YH, Kwak DW, et al. The clinical usefulness of predictive models for preterm birth with potential benefits: a korean preterm collaborat. Network (KOPEN) Registry-Linked Data-Based Cohort Study. *Int J Med Sci.* 2020 Jan;17(1):1–12.

149. Lew S, Hämäläinen MS, Okada Y. Toward noninvasive monitoring of ongoing electrical activity of human uterus and fetal heart and brain. *Clin Neurophysiol.* 2021;132(1):2470–81.

150. Liu KE, Greenblatt EM. Elevated day 3 follicle-stimulating hormone/luteinizing hormone ratio ≥ 2 is associated with higher rates of cancellation in in vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Fertil Steril.* 2008;90(2):297–301.

151. Lobo RA, Carmina E. The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. *Ann Intern Med.* 2020;40(12):989–93.

152. Lockwood C, Preterm labor: Clinical findings, diagnostic evaluation, and initial treatment. UpToDate: <https://www.uptodate.com/contents/preterm-labor-clinical-findings-diagnostic-evaluation-and-initial-treatment> [subscription required]. Accessed January 8, 2021.

153. Lortie E, Torchin H, Delorme P, Ancel PY, Marchand-Martin L, Foix-L'Hélias L, Benhammou V, et al. Preterm rupture of membranes at 22–25 weeks' gestation: perinatal and 2-year outcomes within a national

population-based study (EPIPAGE-2). *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Sep;219(3):298.e1–298.e14.

154. Lucovnik M, Chambliss LR, Blumrick R, Balducci J, Gersak K, Garfield RE. Effect of obesity on preterm delivery prediction by transabdominal recording of uterine electromyography. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2016;55(5):692–6.

155. Mains LM, Lathi RB, Burney RO. Serum total testosterone levels in a patient with late onset 21-hydroxylase deficiency. *Fertil Steril*. 2017;97(5):1212.

156. McNamara HM. Problems and challenges in the management of preterm labor. *Intern J Obstet Gynecol : Internnal Preterm Labor Congress* (Montreux, June 2021). 2021;119:79–85.

157. Minanni SL, Marcondes JAM, Wajchenberg BL, Cavaleiro AM, Fortes MA, et al. Analysis of gonadotropin pulsatility in hirsute women with normal menstrual cycles and in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2009;81:675–83.

158. Moran C, Azziz R, Weintrob N. Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;94(9):3451–6.

159. Nooshin E, Mahdiss M, Maryam R, Amineh SN, Somayyeh NT. Prediction of preterm delivery by ultrasound measurement of cervical length and funneling changes of the cervix in pregnant women with preterm labor at 28-34 weeks of gestation. *J Med Life*. 2020 Oct-Dec;13(4):536–42.

160. Nowak AL, Anderson CM, Mackos AR, Neiman E, Gillespie SL. Stress during pregnancy and epigenetic modifications to offspring DNA: a systematic review of associations and implications for preterm birth. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2020;34(2):134–45.

161. Oladapo OT, Vogel JP, Piaggio G, Nguyen MH, Althabe F, Gülmezoglu AM, Bahl R, et al. Antenatal dexamethasone for early preterm

birth in low-resource countries. *N Engl J Med*. 2020 Dec 24;383(26):2514–25.

162. Osaghae BE, Arrowsmith S, Wray S. Gestational and hormonal effects on magnesium sulfate's ability to inhibit mouse uterine contractility. *Reprod Sci*. 2020;27(8):1570–9.

163. Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, Geenes V, Di Ilio C, Chambers J, Kohari K, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet*. 2019;393(10174):899–909.

164. Parra CB, Ye-Lin Y, Casado GJ, Orti MR, Rubio AJ, Perales A, Prats-Boluda G. Electrohysterographic characterization of the uterine myoelectrical response to labor induction drugs. *Med Eng Phys*. 2018;56:27–35.

165. Peterson AK, Toledo-Corral CM, Chavez TA. Prenatal maternal cortisol levels and infant birth weight in a predominately low-income Hispanic cohort. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(8):6896.

166. Pirjani R, Moini A, Almasi-Hashiani A, Farid Mojtahedi M, Vesali S, Hosseini L, et al. Placental alpha microglobulin-1 (PartoSure) test for the prediction of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(20):3445–57.

167. Qu Y, Sun H, Chen J, Bai J, Liu Y, You Y. Systematic review and meta-analysis: gray-scale ultrasound and shear wave elastography in the diagnosis of primipara pregnancy and delivery. *Ann Palliat Med*. 2021;10(11):11664–77. <http://dx.doi.org/10.21037/apm-21-2672>

168. Rehal A, Benkő Z, De Paco Matallana C, Syngelaki A, Janga D, Cicero S, Akolekar R, et al. Early vaginal progesterone versus placebo in twin pregnancies for the prevention of spontaneous preterm birth: a randomized, double-blind trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Jan;224(1):86.e1–86.e19.

169. Roberts CP, Murphy AA. Endocrinopathies associated with recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med.* 2020;38(4):357–62.
170. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science.* 2014;345:760–5.
171. Sadeeqa S, Mustafa T, Latif S. Polycystic ovarian syndrome-related depression in adolescent girls: a review. *J Pharm Bioallied Sci.* 2018;10(2):55–9.
172. Salmanov AG, Korniyenko SM, Padchenko AS, Palyga I. Pregnancy and birth outcomes in female with and without assisted reproductive technology in Ukraine. *Wiad Lek.* 2023;76(4):695-702. DOI: <http://doi.org/10.36740/WLek202304101>
173. Sanchez RL, Kaunitz AM, Delke I. Progestational agents to prevent preterm birth: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Obstet Gynecol.* 2020;10:273–9.
174. Schiffer L, Barnard L, Baranowski ES, Gilligan LC, Taylor AE, Arlt W, et al. Human steroid biosynthesis, metabolism and excretion are differentially reflected by serum and urine steroid metabolomes: A comprehensive review. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019;194:105439.
175. Sfakianaki AK, Norwitz ER. Mechanisms of progesterone action in inhibiting prematurity. *Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;19:763–72.
176. Shah KP, deRegnier RO, Grobman WA, Bennett AC. Neonatal mortality after interhospital transfer of pregnant women for imminent very preterm birth in illinois. *JAMA Pediatr.* 2020 Apr 1;174(4):358–65.
177. Shelestova LP, Ushullu LF. Gestation complications in women with metabolic syndrome: pathogenesis, diagnosis and prevention. *Ukr J Women Health.* 2021;1:33–8.
178. Shepherd E, Salam RA. Antenatal magnesium sulphate and adverse neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2021;18(12):e1002988.

179. Shohat-Tal A, Sen A, Barad D. Genetics of androgen metabolism in women with infertility and hypoandrogenism. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11:429–41.
180. Skeie A, Froen JF, Vege A. Cause and risk of stillbirth in twin pregnancies: a retrospective audit. *Act Obstet Gynecol Scand.* 2013;82(11): 1010–6.
181. Speiser PW, Serrat J, New MI, Gertner JM. Insulin insensitivity in adrenal hyperplasia due to nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;99:1421–5.
182. Stewart LA, Simmonds M, Duley L, Dietz KC, Harden M, Hodkinson A, Llewellyn A, et al. Evaluating progestogens for prevention of preterm birth international collaborative (EPPPIC) individual participant data (IPD) meta-analysis: protocol. *Syst Rev.* 2017 Nov 28;6(1):235.
183. Swadpanich U, Lumbiganon P, Prasertcharoensook W, Laopai-boon M. Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2:CD006178.
184. Szekeres-Bartho J. Progesterone-receptor mediated immunomodulations and anti-abortion effects (1). The role of progesterone induced Blocking Factor (PIBF): IX World congress of gynec. *Endocrinology.* 2020;1:237.
185. Tada K, Kudo T, Kishimoto Y. Effects of L-dopa or dopamine on human decidual prostaglandin synthesis. *Acta Med Okayama.* 2021;15(5): 333–8.
186. Taranovska OO, Likhachov VK, Dobrovolska LM, Makarov OG, Shymanska YV. The role of secreting function of decidua in the development of complications ions of gestation process in pregnant women with a past history of chronic endometritis. *Wiad Lek.* 2020;73(11):2416–20.

187. Tatarchuk TF, Herman DG. Progesterone: a little-known role of the well-known hero. *Reprod Endocr.* 2016;4;56–62.
188. Thijssen KMJ, Tissink JGLJ, Dieleman JP. Qualitative assessment of interpretability and observer agreement of three uterine monitoring techniques. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;255:142–6.
189. Toijonen AE, Heinonen ST, Gissler MVM, Macharey G. A comparison of risk factors for breech presentation in preterm and term labor: a nationwide, population-based case-control study. *Arch Gynecol Obstet.* 2020 Feb;301(2):393–403.
190. Tsiligiannis S, Panay N, Stevenson JC. Premature ovarian insufficiency and long-term health consequences. *Curr Vasc Pharmacol.* 2019;17(6):604–9.
191. Unfer V, Casini ML, Marelli G. Different routes of progesterone administration and polycystic ovary syndrome: A review of the literature. *J Med Case Reports.* 2018;12:185–8.
192. Varner MW, Costantine MM, Jablonski KA, Rouse DJ, Mercer BM, Leveno KJ, Reddy UM, et al. Sex-specific risk susceptibility to adverse neurodevelopmental outcome in offspring of pregnancies at risk of early preterm delivery. *Am J Perinatol.* 2020 Feb;37(3):281–90.
193. Villanueva C, Kross R. Antioxidant-induced stress. *Mol Sci.* 2020;23:2091–109.
194. Vlemminx MWC, Thijssen KMJ, Bajlekov GI, Dieleman JP, Oei SG. Electrohysterography for uterine monitoring during term labour compared to external tocodynamometry and intra-uterine pressure catheter. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;215:197–205.
195. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;52:3–12.

196. Wang L, Liv S, Mao W, Pei M, Yang X. Assessment of endometrial receptivity during implantation window in women with unexplained infertility. *Gynecol Endocrinol*. 2020;36(10):971–21.
197. Wang R, Shi Q, Jia B, Zhang W, Zhang H, Shan Y, Qiao L, Chen G, Chen C. Association of Preterm Singleton Birth With Fertility Treatment in the US. *JAMA Netw Open*. 2022;5(2):e2147782. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.47782>
198. Weber KA, Carmichael SL, Yang W, Tinker SC, Shaw GM. Periconceptional stressors and social support and risk for adverse birth outcomes: National Birth Defects Prevention Study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):487.
199. WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes. Geneva: World Heal Organ; 2021. 98 p.
200. Winkler M. Role of cytokines and other inflammatory mediators. *Obstet Gynecol: International Preterm Labor Congress (Montreux, June, 2020)*. 2020;127:118–23.
201. Ye CX, Chen SB, Wang TT, Zhang SM, Qin JB, Chen LZ. Risk factors for preterm birth: a prospective cohort study. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2021;23(12):1242–9.
202. Ye W, Luo C, Huang J, Li C, Liu Z, Liu F. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2022;377:e067946. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj-2021-067946>
203. Younes S, Samara M, Al-Jurf R, Nasrallah G, Al-Obaidly S, Salama H, Olukade T, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of preterm and early term births: a population-based register study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 May 29;18(11):58–65.

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Падченко АС. Порівняльні аспекти вагітності та пологів у жінок з безпліддям різного генезу. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2022;4:89–97. DOI: 10.52705/2788-6190-2022-04-11
2. Salmanov AG, Korniyenko SM, Padchenko AS, Paliga I. Pregnancy and birth outcomes in female with and without assisted reproductive technology in Ukraine. Wiad Lek. 2023;76(4):695–702. DOI: 10.36740/WLek202303101 (Здобувачем проведено набір та аналіз клінічного матеріалу, виконано статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).
3. Падченко АС. Особливості ведення дуже ранніх передчасних пологів у жінок із безпліддям в анамнезі. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2023;1:28–38. DOI: 10.52705/2788-6190-2023-01-03
4. Падченко АС. Діагностичні аспекти лабораторного дослідження амніотичної рідини при передчасних пологах. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2023;2:28–36. DOI: 10.52705/2788-6190-2023-02-3
5. Падченко АС. Акушерські та перинатальні аспекти передчасних пологів. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2023;3:22–30. DOI: 10.52705/2788-6190-2023-03-3

Додаток Б

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на:

- міжнародній науково-практичній конференції «Прогресивні можливості та рішення передового суспільства» (16-17 листопада 2023, м. Дніпро), тема «Ендокринне безпліддя як соціально-демографічна проблема: причини, клінічні прояви та наслідки» (доповідь);
- семінарі фахової онлайн-школи «Збереження здоров'я жінки: мультидисциплінарний підхід» (5-6 травня 2023 року, м. Київ), тема «Передчасні пологи і ранні втрати вагітності у пацієнток з ендокринною патологією» (доповідь);
- Всеукраїнській науково-практичній конференції до 220-річчя кафедри акушерства та гінекології № 2 Харківського національного медичного університету «Сучасні питання акушерства та гінекології» (4 квітня 2024 року, м. Харків), тема «Передчасні пологи у жінок з ендокринним безпліддям в анамнезі: фактори ризику і тактика ведення» (доповідь).