

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МЕДИЧНИЙ ІНСТИТУТ

На правах рукопису

РАДЬКО ВІТАЛІЙ ЮРІЙОВИЧ

УДК 618.39-06:618.14-002-071.1-08

**ПРОФІЛАКТИКА НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ
У ЖІНОК З ХРОНІЧНИМ ЕНДОМЕТРИТОМ В АНАМНЕЗІ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата
медичних наук

Науковий керівник

Бойко Володимир Іванович

доктор медичних наук, професор

Суми – 2016

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	4
ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1	
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ: «ПРОФІЛАКТИКА НЕВИНОШУ- ВАННЯ У ЖІНОК ІЗ ПАТОЛОГІЄЮ ЕНДОМЕТРІЯ»	10
1.1 Невиношування вагітності та його зв'язок і з патологією ендометрія	10
РОЗДІЛ 2	
МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	39
2.1. Групи пацієнток та їх клінічна характеристика	39
2.2. Лікувально-профілактичні заходи і методи дослідження	45
РОЗДІЛ 3	
ПЕРЕБІГ І ТРИМЕСТРУ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК З ХРОНІЧНИМ ЕНДОМЕТРИТОМ В АНАМНЕЗІ	50
3.1. Клініко-ехографічні особливості	50
3.2. Зміни ендокринологічного статусу	57
3.3. Особливості імунологічних, біохімічних і мікробіологічних змін	59
РОЗДІЛ 4	
АКУШЕРСЬКІ І ПЕРИНАТАЛЬНІ РЕЗУЛЬТАТИ РОЗРОДЖЕННЯ ЖІНОК З ХРОНІЧНИМ ЕНДОМЕТРИТОМ В АНАМНЕЗІ	66
4.1. Клінічний перебіг II і III триместрів вагітності	66
4.2. Клінічний перебіг пологів і стан новонароджених	72

4.3. Функціональний стан системи мати-плацента-плід	77
4.4. Зміни гомеостазу і мікробіоценозу статевих шляхів	82
РОЗДІЛ 5	
ПРОФІЛАКТИКА НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ	
У ЖІНОК З ХРОНІЧНИМ ЕНДОМЕТРИТОМ В АНАМНЕЗИ	88
5.1. Вплив запропонованої методики на перебіг I триместру вагітності	88
5.1.1. Клініко-ехографічні зміни	88
5.1.2. Зміни ендокринологічного статусу	93
5.1.3. Зміни імунологічних, біохімічних і мікробіологічних параметрів	95
5.2. Вплив запропонованої методики на акушерські і перинатальні результати розродження	99
5.2.1. Акушерські і перинатальні результати розродження	99
5.2.2. Зміни функціонального стану фетоплацентарного комплексу	109
5.2.3. Особливості гомеостазу і мікробіоценозу статевих шляхів	105
РОЗДІЛ 6	
ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	114
ВИСНОВКИ	126
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	128
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	129

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АМО – амплітуда миттєвих осциляцій;
БЧСС – базальна частота серцевих скорочень;
ДРТ – допоміжні репродуктивні технології;
Е – естріол;
ІР – індекс резистентності;
ЗБ – загальний білірубін;
ЗРП – затримка розвитку плода;
Кр – кортизол;
КШК – криві швидкості кровотоку;
КТГ – кардіотокографія;
ЛП – β -ліпопротеїди;
ЛФ – лужна фосфатаза;
НВ – невиношування вагітності;
ПГ – прогестерон;
ПД – плацентарна дисфункція;
ПІ – індекс пульсації;
ПЛ – плацентарний лактоген;
СДВ – відношення систоло-діастоли;
ТГ – тригліцериди;
ТТГ – тиреотропний гормон;
Т3 – трийотиронін;
Т4 – тироксин;
УЗД – ультразвукове дослідження;
ХГ – хоріонічний гонадотропін.

ВСТУП

Актуальність теми

В умовах сьогодення невиношування вагітності (НВ) є однією з найважливіших проблем охорони здоров'я у всьому світі. Частота передчасного переривання вагітності коливається в межах 10-25% [1,2].

Серед різних чинників ризику невиношування все більше значення набувають хронічні запальні процеси репродуктивної системи в анамнезі, особливо хронічний ендометрит (ХЕ) [3, 4]. Успіхи сучасної репродуктології нині створили передумови до розуміння генезу порушень репродуктивної системи у жінок з запальними процесами в анамнезі і забезпечили можливість більш глибокого розуміння механізмів НВ у жінок, які вагітніли природним шляхом і за допомогою допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) [5, 6].

Разом з тим, патогенез невиношування у жінок з ХЕ в анамнезі, у тому числі й після ДРТ, вивчено недостатньо. Відсутні чіткі дані про особливості формування й функціонального стану фетоплацентарного комплексу і порушень стану плода і новонародженого залежно від початкових ендокринологічних і імунологічних особливостей. Крім того, відсутні дані про диференційований підхід до профілактики НВ з урахуванням варіанту настання вагітності.

Все вищевикладене є обґрунтуванням для даного проведення наукового дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Виконана науково-дослідна робота є фрагментом наукової роботи кафедри акушерства і гінекології Медичного інституту

Сумського державного університету «Репродуктивне здоров'я жінок Сумщини», № державної реєстрації 0110U007596, термін виконання з 30.04.2011 р. по 30.04.2016 р.

Мета та завдання дослідження

Метою дослідження було зниження частоти невиношування і перинатальної патології у жінок з хронічним ендометритом в анамнезі на основі вивчення клініко-ехографічних, ендокринологічних, мікробіологічних і морфологічних змін, а також удосконалення комплексу лікувально-профілактичних заходів.

Для реалізації поставленої мети було запропоновано наступні завдання.

1. З'ясувати частоту і терміни мимовільного переривання вагітності в першому триместрі у жінок з хронічним ендометритом в анамнезі залежно від необхідності застосування допоміжних репродуктивних технологій.

2. Встановити найінформативніші клінічні, ехографічні та ендокринологічні маркери для прогнозування й контролю за клінічним перебігом першого триместру вагітності у жінок з хронічним ендометритом в анамнезі з урахуванням використання допоміжних репродуктивних технологій.

3. Провести оцінку клінічного перебігу другого і третього триместрів вагітності і пологів, функціонального стану фетоплацентарного комплексу, імунологічних, біохімічних і мікробіологічних змін у жінок з хронічним ендометритом в анамнезі з урахуванням використання допоміжних репродуктивних технологій.

4. Вивчити перинатальні результати розродження жінок з хронічним ендометритом в анамнезі.

5. Удосконалити й оцінити ефективність лікувально-профілактичних заходів у жінок з хронічним ендометритом в анамнезі.

Об'єкт дослідження – невиношування вагітності і перинатальна патологія.

Предмет дослідження – перебіг вагітності і пологів, стан плода і новонародженого, вміст статевих і плацентарних гормонів, функціональний стан фетоплацентарного комплексу, мікробіоценоз статевих шляхів, стан системного імунітету і гомеостазу.

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

Наукова новизна одержаних результатів

Розширено наявні дані про патогенез невиношування на підставі одержаних ендокринологічних даних та їх взаємозв'язку з клініко-ехографічними змінами: гіпоплазією хоріона і амніона, а також раннім гідроамніоном на фоні зниження вмісту естріолу та прогестерону. Встановлено частоту і терміни мимовільного переривання вагітності в першому триместрі у жінок з хронічним ендометритом в анамнезі залежно від необхідності застосування допоміжних репродуктивних технологій. Досліджено акушерські та перинатальні результати розродження у жінок з хронічним ендометритом в анамнезі з урахуванням використання допоміжних репродуктивних технологій.

Одержані результати дозволили науково обґрунтувати необхідність удосконалення існуючих лікувально-профілактичних заходів.

Практичне значення одержаних результатів

Визначено порівняльні аспекти частоти, структури і термінів розвитку акушерських ускладнень (плацентарна дисфункція і гестаційна анемія) у жінок з хронічним ендометритом в анамнезі, які завагітніли самостійно та за допомогою допоміжних репродуктив-

них технологій. Встановлено найінформативніші клінічні, ехографічні та ендокринологічні маркери для прогнозування й контролю за клінічним перебігом першого триместру вагітності у жінок з хронічним ендометритом в анамнезі з урахуванням використання допоміжних репродуктивних технологій.

Вдосконалено методику поетапних (прегравідарний і гестаційний періоди) лікувально-профілактичних заходів у жінок з хронічним ендометритом в анамнезі з урахуванням використання допоміжних репродуктивних технологій. Запропоновано методи контролю за клінічним перебігом вагітності, починаючи з першого триместру і закінчуючи розродженням.

Особистий внесок здобувача

Планування і проведення всіх досліджень виконано за період з 2012 по 2016 рр. Автором проведено клініко-ехографічний і лабораторний аналіз перебігу вагітності і пологів у 100 жінок, з яких 80 – жінки з хронічним ендометритом в анамнезі, причому 40 з них після ДРТ, які одержували різні лікувально-профілактичні заходи.

Самостійно зроблено забір і підготовку біологічного матеріалу. Автором розроблено практичні рекомендації щодо профілактики невиношування та перинатальної патології у жінок з хронічним ендометритом в анамнезі. Статистична обробка отриманих результатів виконана безпосередньо автором.

Апробація результатів роботи

Основні положення та висновки дисертаційної роботи були оприлюднені на пленумах асоціації акушерів-гінекологів України (Київ, жовтень 2013, 2014, 2015), з'їзді асоціації акушерів-гінекологів України (Київ, вересень 2016); симпозиумах Української міжнародної школи «Перинатальна медицина і безпечне материн-

ство» (Харків, 2011; Вінниця, 2013); засіданнях асоціації акушерів-гінекологів Сумської області (Суми, 2014, 2015).

Публікації. За темою кандидатської дисертації опубліковано 7 наукових робіт, 5 з яких у часописах та збірниках, затверджених ДАК МОН України, та 2 тез на науково-практичних конференціях за спеціальністю.

Обсяг та структура дисертації

Дисертація викладена на 158 сторінках комп'ютерного друку, з них основного тексту 128 сторінок, складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, їх обговорення, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, який нараховує 246 джерел кирилицею та латиницею. Робота ілюстрована 53 таблицями та 7 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ: «ПРОФІЛАКТИКА НЕВИНОШУВАННЯ У ЖІНОК ІЗ ПАТОЛОГІЄЮ ЕНДОМЕТРІЯ»

1.1. Невиношування вагітності та його зв'язок із патологією ендометрія

Проблема невиношування вагітності і зниження числа репродуктивних втрат продовжує залишатися однією з найактуальніших проблем сучасного акушерства [1, 2, 3].

Несприятлива демографічна ситуація в нашій країні та великий відсоток втрат бажаних вагітностей обумовлюють не тільки медичну, а й соціальну значимість даної проблеми [4, 5, 6].

Репродуктивні втрати є кінцевим результатом впливу соціальних і біологічних факторів на результат вагітності для матері і плоду. Згідно з даними літератури, за останні 20 років число абсолютно здорових дівчат знизилося з 28,3% до 6,3%, 75% школярів мають хронічні захворювання, які можуть позначитися на репродуктивній функції. Кожні 5 років на 20% знижується кількість жінок, здатних народити дитину [7, 8, 9].

На даний час невиношування вагітності ранніх строків – найчастіша причина репродуктивних втрат. Так, за даними різних авторів, вона становить від 2% до 55%, досягаючи в першому триместрі 80% [10, 11, 12].

Науковий інтерес до проблеми невиношування вагітності не лише не слабшає, а в останні роки зростає, в зв'язку з появою нових технічних можливостей, що дозволяють уточнити етіологічні чинники і по-новому підійти до з'ясування патогенетичних механізмів звичних і спонтанних викиднів. Вчені [13] дійшли висновку, що

причиною звичних викиднів може бути недолік стовбурових клітин в ендометрії.

Число спостережень невиношування вагітності від загального числа пологів складає більше 15%, при цьому близько 50% викиднів припадає на частку звичного невиношування вагітності (ЗНВ) [14, 15, 16].

Одне з головних місць в структурі невиношування займає нерозвинена вагітність (НВ), частота якої залишається стабільно високою (25-57%) [17, 18, 19].

Перенесена НВ негативно позначається на репродуктивній функції жінок, оскільки у 27,4% з них відзначається звичне невиношування вагітності, а хронічний ендометрит верифікується в 80% [19, 20]. Стабільність частоти невиношування вагітності вказує на труднощі, що виникають при веденні цієї групи пацієнток [21, 22].

З одного боку, ці труднощі обумовлені багатофакторністю етіології і патогенетичних механізмів захворювання, з іншого – недосконалістю застосовуваних діагностичних методик і відсутністю адекватного моніторингу ускладнень, що виникають під час вагітності [23, 24].

З багатьох причин, що призводять до невиношування, в останні роки інфекційну виділяють як одну з основних причин спонтанного і звичного викидня.

Доведено, що джерелами інфекцій, реєстрованих у 60-65% жінок репродуктивного віку, є хламідіоз (14,9%), генітальний герпес (33,6%), уреоплазмоз (37,8%), мікоплазмоз (11,6%), цитомегаловірусна інфекція (ЦМВ) – у 18,9% пацієнток [25].

Тривала, часто безсимптомна персистенція інфекційних агентів в ендометрії призводить до виражених змін в структурі тканини, її

рецепторному апараті, викликає дисбаланс цитокінів, що в свою чергу порушує синтез стероїдної сульфатази і біологічну активність естрогенів в ендометрії [26].

В результаті в ньому порушуються процеси проліферації і циклічної трансформації. Ці зміни поглиблюються порушенням ендокринної системи внаслідок патологічної аферентації в відділи ЦНС, що регулюють гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникові взаємини, а також імунної і в ряді випадків – системи гемостазу [27].

Однією з важливих причин невиношування вагітності є хронічний ендометрит [28]. На Міжнародному конгресі в Барселоні в 2007 році прийнято рішення ставити діагноз і лікувати хронічний ендометрит у всіх жінок, які перенесли хоча б одну нерозвинуту вагітність. Серед жінок з верифікованим хронічним ендометритом безпліддя діагностується у 60,4%, невдалі спроби ЕКЗ і перенесення ембріонів в анамнезі відмічались у 37% жінок [29].

Хронічний ендометрит вперше виділений як нозологічна форма в Міжнародній статистичній класифікації хвороб, травм і причин смерті IX перегляду в 1975 році і, безумовно, фігурує як окрема нозологічна форма в МКБ-10. Це клініко-морфологічний синдром, при якому в результаті персистуючого пошкодження ендометрія інфекційним агентом виникають множинні вторинні морфофункціональні зміни, що порушують циклічну біотрансформацію і рецептивність слизової оболонки тіла матки [30, 31].

Частота хронічних ендометритів коливається, за даними різних авторів, від 2,6 до 19,2% [32, 33].

Найбільш поширеною на сьогодні є точка зору про виникнення хронічного ендометриту в результаті дисбалансу між гормональною та імунною системами організму, з одного боку, і патогенами, представниками мікробіоцинозу – з іншого. При цьому факторами

ризиком є: інфекції, що передаються переважно статевим шляхом, тривале застосування ВМС, внутрішньоматкові маніпуляції, запальні ускладнення вагітності та пологів [34].

В сучасних умовах ендометрит характеризується кількома особливостями: зміною етіологічної структури зі збільшенням значимості вірусної і умовно-патогенної флори. Висхідний шлях інфікування, на думку провідних фахівців, є переважаючим у виникненні захворювання, що властиво неспецифічним мікроорганізмам [35].

При дослідженні видового і кількісного складів мікроцінозу піхви і цервікального каналу виявляється зв'язок між дисбіотичним станом цих мікроекосистем і персистенцією умовно-патогенних мікроорганізмів в ендометрії. У пацієток з хронічним цервіцитом діагностуються ураження верхнього відділу геніталій, при цьому в 50% цервіцит поєднується з хронічним ендометритом, в 34% – з хронічним ендометритом і сальпінгоофоритом [36].

В третині випадків посіви залишаються стерильними, що може свідчити про діагностичні дефекти в разі анаеробної інфекції, яка вимагає особливих мікробіологічних умов для детекції збудника, те ж саме стосується вірусної інфекції [37, 38].

За даними багатьох дослідників, найбільш характерною при хронічному ендометриті у жінок є наявність асоціацій 2-3 видів облигатно-анаеробних мікроорганізмів і вірусів. Дослідження, виконані провідними російськими акушерами-гінекологами спільно з мікробіологами, підтверджують роль умовно-патогенних мікроорганізмів у генезі хронічного ендометриту і, як наслідок, звичайного невиношування вагітності. Більше 20 видів мікроорганізмів умовно-патогенної групи були виявлені в ендометрії, причому облигатні анаероби склали більше 60% [39].

На межі нового століття в системі наукових знань про функціонування імунної системи склалося уявлення про єдину систему цитокінів, що забезпечує процеси міжклітинної кооперації, зростання і диференціювання лімфоїдних клітин, гемопоезу, ангіогенезу, нейроіммуноендокринних взаємодій [40, 41].

Встановлено, що цитокінова мережа відіграє важливу роль в регуляції запальних реакцій, міжклітинних взаємодій в ендометрії, в реалізації ендокринних ефектів [42, 43, 44].

На сьогодні загально визнаною є точка зору, підтверджена імуногістохімічними дослідженнями, згідно з якою в нормально функціонуючому ендометрії обов'язково присутні Т-лімфоцити, великі гранулярні лімфоцити і макрофаги [45]. В ендометрії є лише окремі В-лімфоцити. У нормальному ендометрії багато дослідників відзначають наявність лімфоїдних фолікулів, які розташовуються в основному в базальному шарі ендометрія й іноді в глибоких відділах функціонального шару, кількість і величина їх найбільші в дітородному віці [46, 47, 48].

На думку низки авторів, дані структури слід розглядати в якості автономного імунного комплексу ендометрія, схожого з іншими відділами мукозального імунітету слизових, в тому числі з лімфоїдними утвореннями в бронхах і пейєровими бляшками в кишечнику [49, 50].

Переважаючими лімфоцитами в матці людини є НК-клітини, а точніше їх особлива популяція – великі гранулярні лімфоцити. Лімфоцити і макрофаги розташовуються переважно в базальному шарі ендометрія і спостерігаються в найбільшій кількості в дітородному віці [51, 52].

Проблема хронічного ендометриту в даний час дуже актуальна, оскільки частота цього захворювання, що займає важливе місце в

структурі запальних захворювань статевих органів, в останні роки збільшується [53].

Це частково пов'язано з широким застосуванням різних внутрішньоматкових маніпуляцій, абортів, внутрішньоматкових спіралей (ВМС) [54]. ХЕ набуває не тільки медичного, а й соціального значення, бо часто викликає порушення репродуктивної функції, будучи причиною безпліддя, невдалих спроб ЕКЗ, невиношування вагітності, ускладненого перебігу вагітності та пологів [55, 56].

Останнім часом проведено численні дослідження з оцінки стану ендометрія при невиношуванні вагітності з точки зору імунних і гормональних взаємовідносин [57].

У зв'язку з тим, що в ендометрії при процесі імплантації та плацентації має місце взаємодія цих систем, а при порушеннях перебігу вагітності можуть бути залучені як гормональні, так і імунні механізми, розуміння цих проблем надзвичайно важливо з клінічної точки зору [58].

На даний час встановлено, що для реалізації процесів імплантації, зростання і розвитку ембріона необхідне для створення в ендометрії матері стану імунної супресії, що веде до формування захисного бар'єру і запобігає відторгненню наполовину чужорідного плода [59].

За даними літератури, у жінок, які страждають на звичне невиношуванням, поза вагітністю діагноз хронічного ендометриту гістологічно верифікований у 73,1%, у 86,7% виявлено персистенція умовно-патогенних мікроорганізмів в ендометрії, що, безумовно, може служити причиною активації імунopatологічних процесів [60].

Бактеріально-вірусна колонізація ендометрія є, як правило, наслідком нездатності імунної системи і неспецифічних захисних

сил організму (системи комплементу, фагоцитозу) повністю елімінувати інфекційний агент, і в той же час виникає обмеження його поширення за рахунок активації Т-лімфоцитів (Т-хелперів, природних кілерів) і макрофагів [61].

У всіх перерахованих вище випадках виникає персистенція мікроорганізмів, що характеризується залученням у вогнище хронічного запалення мононуклеарних фагоцитів, природних кілерів, Т-хелперів, що синтезують різні цитокіни [62].

Згідно літературних джерел [63, 64], при впливі специфічних антигенів в тканини ендометрія відбувається диференціювання Т-хелперів на дві субпопуляції: Т-хелпери I і II класів (Th-1 і Th-2), спеціалізованих на синтезі певних цитокінів.

Th-1 синтезують переважно прозапальні цитокіни: інтерлейкін-1 (IL-1), γ -інтерферон (IFN γ), фактори некрозу пухлини, які беруть участь в рості та диференціюванні Т-, В-лімфоцитів, природних кілерів, противірусного та антибактеріального захисту. Th-2 синтезують IL-4, IL-5, IL-10, що забезпечують переважно гуморальні реакції: гемопоез, ангиогенез. Гіперфункція Th-1 може призводити до розвитку надмірно виражених запальних реакцій в ендометрії навіть в умовах низької концентрації, а особливо при персистенції інфекційного агента, що порушує нормальні міжклітинні взаємодії і може служити причиною неповноцінної імплантації [65].

Дані літератури переконливо свідчать про важливу роль ендометріальних білків в процесах імплантації. Найбільш значущим з них є α 2-мікроглобулін фертильності (АМГФ). Якщо даний білок відображає секреторну активність ендометрія, залишається відкритим питання, як змінюється рівень АМГФ при запальних захворюваннях органів малого таза. Мабуть, подібний стан ендометрія перешкоджає створенню локальної імуносупресії, необхідної

для формування захисного бар'єру і запобігання відторгненню наполовину чужорідного плода [66].

Джерела [67] свідчать, що морфологічні зміни при картині хронічного запалення в ендометрії аналогічні таким при хронічному запаленні в інших органах.

При морфологічній діагностиці хронічного ендометриту пропонувалося ґрунтуватися на реєстрації загальних ознак хронічного запалення (наявність запальної інфільтрації, що складається з лімфоцитів, макрофагів і плазматичних клітин, явищ організації у вигляді утворення грануляційної тканини в стромі ендометрія) [68].

Однак хронічний ендометрит має і своєрідні ознаки, обумовлені анатоμο-функціональними особливостями матки [69, 70]:

- циклічне відторгнення функціонального шару ендометрія під час менструації і регенерація його за рахунок розмноження непошкоджених клітинних елементів базального шару;

- своєрідність клітинного складу ендометрія. У нормі в слизовій оболонці матки визначаються дифузні скупчення лімфоцитів, окремо розташовані лімфоїдні, плазматичні клітини, тканинні макрофаги, нейтрофіли. На сьогодні загальноновизнаною є точка зору, підтверджена імуногістохімічними методами, згідно з якою в нормальному функціонуючому ендометрії обов'язково присутні Х-лімфоцити, великі гранулярні лімфоцити і макрофаги [71].

З цієї причини при постановці морфологічного діагнозу «хронічний ендометрит» необхідно проводити забір матеріалу в першій фазі менструального циклу, коли спостерігається мінімальна кількість лімфоцитів, враховувати всю сукупність ознак. В іншому випадку наявність ендометріальних гранулоцитів, лімфоцитів і нейтрофільних лейкоцитів може бути помилково розцінена як ознака хронічного ендометриту [72].

Зміни морфологічних властивостей ендометрія при даному захворюванні вказують на імунні механізми прогресування захворювання [73].

Так, наприклад, невід'ємною ознакою хронічного ендометриту є наявність плазматичних клітин і лімфогістіоцитарної інфільтрації різного ступеня.

Лімфоїдні скупчення розташовуються у вигляді осередків навколо залоз і кровоносних судин під покривним епітелієм, рідше – дифузно у всіх відділах функціонального шару слизової оболонки, в деяких випадках утворюють фолікули. Відзначається підвищена кількість великих гранулярних лімфоцитів і макрофагів [74].

При цьому в стінках судин ендометрія розвивається гіпертрофія м'язового шару з розвитком периваскулярного склерозу, що викликається тромбозом мікроциркуляторного русла глибокого шару слизової оболонки матки імунокомплексного походження [75, 76].

Непрямі ознаки (зниження кількості цитокератинів, зниження розподілу тенасцину) свідчать про зниження процесів проліферації і дозрівання ендометрія при хронічному ендометриті [77, 78].

Таким чином, при хронічному ендометриті порушуються процеси імплантації, плацентації, нормального розвитку вагітності, що призводять до її ранніх втрат [79, 80].

До морфологічних проявів хронічного ендометриту належать загальні ознаки, що виникають в більшості органів при хронічному запаленні. Однак трактувати їх слід з урахуванням структурних і функціональних особливостей ендометрія [81]. Метод імуногістохімії дає розгорнуте уявлення про місцеві імунні процеси [82].

В рамках даної проблеми надзвичайно актуальні нові знання про систему вродженого імунітету, зокрема про сімейство Toll-

подібних рецепторів, які є об'єднуючою ланкою між вродженою і адаптивною імунними системами, оскільки через них запускаються гени, відповідальні за синтез прозапальних цитокінів, інтерферонів А і В [83].

Рецептори системи вродженого імунітету – Toll-подібні рецептори, експресуються на макрофагах, нейтрофілах, природних кілерах, дендритних клітинах, розпізнають висококонсервативні типові молекули, властиві цілим групам мікроорганізмів, так звані «патоген-асоційовані мембранні зразки» [84].

Прикладами таких структур можуть служити компоненти мембран бактерій, вірусні ДНК і РНК. Таким чином, в разі персистенції мікробної флори в тканині ендометрія, ці знання допомагають пояснити, як імунна відповідь посилюється при контакті з патогенними бактеріями [85].

Очевидно, що події, які розвиваються на рівні «мати-плід» в умовах хронічного ендометриту можуть носити катастрофічні наслідки для вагітності. Хоча ліпополісахариди, що знаходяться в клітинній стінці бактерій, безпосередньо не індукують загибель клітин трофобласта, сильна запальна відповідь, яка викликається як активованими клітинами трофобласта, так і активованими децидуальними імунними клітинами, є альтернативним механізмом загибелі клітин трофобласта [86].

Дослідження останніх років показали, що на фоні хронічного ендометриту відбувається зміна локального імунітету. При цьому відбувається різка активація клітинних і гуморальних реакцій запалення на локальному рівні. Це виражається в збільшенні лейкоцитарної інфільтрації ендометрія, кількості Т-лімфоцитів, НК клітин, макрофагів, в різкому зростанні титрів аутоантитіл до власних тканин внаслідок зміни антигенної структури інфікованих клітин [87].

Наслідком є розвиток хронічної форми синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ) [88, 89].

Хронічний ДВЗ-синдром надалі зумовлює виникнення під час вагітності локальних мікротромбозів в області плацентації з утворенням інфарктів і відшаруванням плаценти [90, 91].

В умовах хронічного ендометриту протягом гестаційного процесу імунна система, всупереч імунологічній толерантності, що склалася еволюційно, спрямованої на виживання плода, чужорідного за своєю антигенною природою, розвиває неадекватну відповідь на розвиток вагітності. Було виявлено, що ембріотоксичні властивості належать цитокінам, продукуються клітинами 1 типу [92].

На думку багатьох дослідників, система цитокінов відіграє важливу роль в регуляції запальних реакцій, міжклітинних взаємодій в ендометрії [93, 94].

В ході дослідження оцінювалася інтенсивність запального процесу в ендометрії при хронічному ендометриті [95, 96]. Показано, що число макрофагів (CD68) в ендометрії вдвічі перевищувало аналогічні показники, отримані у здорових жінок. Рівні експресії в макрофагах – найважливіших регуляторах запального процесу, чинники зростання TNF- α та TGF- β більш ніж в 4 рази перевищували показники в контролі [97].

При імунофенотипуванні клітин ендометрія відмічена значна зміна клітинного ансамблю: достовірне збільшення числа моноцитів / макрофагів (CD14+) і великих гранулярних лімфоцитів (CD56+), підвищення загального числа Т-лімфоцитів (CD3+) [98, 99].

При оцінці інтенсивності проліферації клітин ендометрія на фоні хронічного ендометриту було показано посилення експресії маркера Ki-67 в клітинах залозистого і покривного епітелію, в

клітинах строми ендометрія [100]. Експресія епідермального фактора росту (EGF), що індукує проліферацію клітин епітелію, строми і ендотелію судин, при цьому більш, ніж вдвічі перевищувала контрольні показники [101, 102].

За рівнем експресії стероїдних рецепторів досліджуваний залозистий епітелій ендометрія повинен був відповідати фазі секреції, але згідно з результатами морфологічного дослідження і за рівнем експресії маркера Ki-67 відповідав фазі проліферації [103, 104, 105, 106].

Отже, проліферація залозистого епітелію потенціюється самим запаленням. Виявлено, що при хронічному ендометриті посилений процес неоангіогенезу, що продемонстровано посиленням експресії проангіогенного фактора – судинно-ендотеліального фактора росту (СЕФ) [107].

Локальні зміни слизової порожнини матки виявляються появою в тканині запальних інфільтратів, де створюються умови для порушення метаболізму естрогенів через деградації ферментних систем, що нерідко супроводжується локальної гіперестрогенією, клінічно проявляється гіперпластичними процесами в ендометрії [108].

Проліферація як прояв продуктивного запалення супроводжується склерозом, пов'язана з активацією фібробластів, які продукують колаген і глікозаміноглікани, що йдуть на побудову волокнистих структур і проміжної речовини сполучної тканини. Зростання фібробластів також знаходиться під контролем імунної системи [109].

Відомо, що фіброгенез контролюється тріадою «лімфоцит + макрофаг + фібробласт». Джерело стимуляції фібробластів знаходиться в самому вогнищі запалення. Він пов'язаний з активованими

T-лімфоцитами і макрофагами. Активовані макрофаги посилюють атракцію фібробластів в зону запалення і стимулюють проліферацію. У цьому процесі важливу роль відіграє фібронектин, що виділяється макрофагами. Він забезпечує міцне зчеплення фібробластів з матриксом сполучної тканини, зв'язується з фібрилами колагену і може пригнічувати їх ріст. Макрофаги можуть впливати на синтез колагену в фібробластах [110].

При хронічному запаленні спостерігається переважання нестійкого колагену III типу, порушується утворення еластичних волокон, що грають велику роль в репарації, виявляється колаген IV типу, характерний для базальної мембрани слизової оболонки, а також виявляється зменшення вміст колагену I типу, без якого неможлива епітелізація [111].

Дані поняття є надзвичайно важливими, так як дозрівання і диференціювання епітелію багато в чому визначаються його взаємодією з різними типами колагену. При хронічному запаленні страждають ендотеліоцити, є секреторними клітинами, що мають істотне значення в міжклітинних взаємодіях [112].

Ендотеліоцити виробляють ламінін, який забезпечує їх міцне зчеплення з базальною мембраною. Крім того, вони продукують ряд медіаторів, які посилюють проліферацію фібробластів і синтез колагену. Тому пошкодження ендотелію судин грануляційної тканини сприяє порушенню її дозрівання і міжклітинної регуляції. Зміна співвідношення цитокінів Th2, активація синтезу різних факторів росту і протеолітичних ферментів супроводжуються активацією ангиогенезу, порушенням процесів проліферації та апоптозу клітин, зміною експресії генів, що зрештою індукує неопластичну трансформацію ендометрія на певному віковому відрізку часу [113].

Спосіб діагностики хронічного ендометриту і характеру запалення підкріплений патентом Російської Федерації. Суть методу полягає в імуногістохімічному визначенні показників місцевого імунітету, а саме, кількості лімфоцитів, що експресують маркери природних кілерних клітин CD56+, CD 16+ та маркери активації HLA-DR (II)+, які беруть участь в розпізнаванні антигену. В основі методу використовуються високоавідні та високоспецифічні моноклональні антитіла, спрямовані до одного епітопу антигену. У зв'язку з цим метод дозволяє ідентифікувати різні імунокомпетентні клітини (Т-лімфоцити, натуральні кілерні клітини, які беруть участь в запаленні) [114].

Поряд з використанням імуногістохімічного способу здійснюють кількісну оцінку імунокомпетентних клітин, що експресують маркери активації і маркери натуральних кілерів, що дозволяє оцінити вираженість запального процесу. При кількості клітин, що експресують CD16+ вище 10, і при кількості клітин, що експресують CD56+ і HLA-DR (II)+ 0 до 10 в полі зору, діагностують хронічний ендометрит [115].

На фоні хронічного ендометриту спостерігається ослаблення експресії естрогенових і особливо прогестеронових рецепторів в епітеліальних і стромальних клітинах. Це знижує їх чутливість до стероїдів, тому відзначається неповноцінність циклічних перетворень при задовільному синтезі естрогенів і прогестерону [116].

Структурні зміни в ендометрії супроводжуються порушенням його функції, зокрема продукції ендометріальних білків, що відображають повноцінність секреторних перетворень ендометрія в лютеїнову фазу циклу. Ці білки необхідні для підтримки вагітності: α 2-мікроглобулін фертильності (АМГФ) – показник функціональної активності маткових залоз і плацентарний α 1-мікроглобулін

(ПАМГ) – показник децидуалізації ендометрія. Це ще раз свідчить про те, що у жінок на фоні хронічного ендометриту відзначається неповноцінність ендометрія, що включає недорозвинення залозистого і стромального елементів, які є основою недостатності лютеїнової фази циклу [117].

Таким чином, ми дійшли висновку, що сучасні методи діагностики хронічного ендометриту (фізикальне дослідження, УЗД, гістероскопія, гістеросальпінгографія, гістологічне дослідження зіскрібка ендометрія) недостатньо специфічні, не дають можливості прогнозувати виникнення і загострення хронічного ендометриту на доклінічному етапі або погіршують його перебіг [118].

Нові методи діагностики хронічного ендометриту (визначення імуноглобулінів в ендометріальному секреті, ендометріальних білків, РАЛ-2, дефенсин) недостатньо вивчені і мало впроваджені в медичну практику.

Виходячи з вище викладеного, представляється перспективним вивчення сучасних методів оцінки клітинної ланки системи гемостазу. Дослідження системи гемостазу має першорядне значення в діагностиці великого числа акушерських ускладнень: кровотеч, тромбофілічних і тромботичних станів, різних форм і стадій ДВЗ [119].

Без урахування даних гемостазіограми неможливо вирішення питань про лікувальне або профілактичне призначення антикоагулянтної і тромболітичної терапії, а також здійснення контролю за їх адекватністю та ефективністю.

Комплекс традиційних методів, що застосовуються для оцінки судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу, включає визначення резистентності мікросудин, часу кровотечі, підрахунок тромбоцитів в крові, аналіз їх адгезивної та агрегаційної здатності, визначення фактора Віллебранда, ретракції кров'яного згустку тощо [120, 121].

Всебічному вивченню і ретельній інтерпретації результатів гемостазіологічного дослідження периферичної крові жінок в період гестації приділяється особлива увага [122].

Класичний підрахунок кількості клітин за допомогою рахункових камер або в мазках крові вже пішов в далеке минуле. З'явилися сучасні кондуктометричні і гематологічні автоматичні лічильники, що дозволяють підвищити продуктивність, поліпшити якість і точність аналізів [123].

До уваги фахівців при дослідженні тромбоцитарної ланки увійшли наступні стандартні показники: кількість тромбоцитів, середній об'єм тромбоцита, ширина розподілу тромбоцитів за об'ємом і тромбокрит [124, 125].

Використання комплексу цих параметрів поряд з функціональними тромбоцитарними тестами значно розширило можливості оцінки морфофункціонального стану клітинної ланки гемостазу [126].

Відомо, що активацією тромбоцитів є сукупністю багатоступеневих реакцій, що призводять до зміни їх форми, розмірів і внутрішньої структури [127, 128].

З появою приладів, що дозволяють реєструвати не тільки кількість тромбоцитів, але й їх середній обсяг (СОТ), цей показник функціональної активності став широко застосовуватися в клінічній практиці [129, 130, 131].

Деякі дослідники [132, 133, 134] даного параметра ставлять під сумнів. Однак більшість авторів вважають, що величина СОТ дозволяє кількісно оцінити гетерогенність популяції тромбоцитів в нормі і за умов розвитку патологічного процесу [135].

Відомо, що було виділено три субпопуляції тромбоцитів, що розрізняються по СОТ. Для першої субпопуляції величина СОТ

склала $1,3 \pm 0,1$ фл.; для другої – $2,3 \pm 0,1$ фл.; для третьої – $6,2 \pm 0,3$ фл. [136]. Слід зазначити, що значення СОТ, розраховане авторами для всієї популяції клітин (4,9 фл.) узгоджується з даними інших фахівців. Однак СОТ, прораховані для окремих субпопуляцій, відрізняються від результатів, отриманих при використанні методу диференціального центрифугування [137, 138].

Оцінюючи можливості запропонованого підходу, дослідники стверджують, що виділення тромбоцитів з різними характеристиками дозволяє проводити аналіз перерозподілу клітин між субпопуляціями і відкриває нові можливості у використанні показника СОТ [139, 140].

Було зареєстровано зниження кількості циркулюючих тромбоцитів з паралельним збільшенням їх середнього об'єму за ускладненою гестозом вагітності та преєклампсії у порівнянні з фізіологічною вагітністю [141, 142, 143].

Деякі автори відзначили достовірну негативну кореляцію між кількістю тромбоцитів і часом кровотечі [144, 145, 146].

Було проведено дослідження по вивченню кількості, об'єму і функціональної активності (агрегацію, індуковану колагеном і АДФ) тромбоцитів у 16 невагітних і 60 вагітних жінок, з яких у 20 вагітність згодом ускладнилася гестозом. Однак, в результаті роботи не знайшло підтвердження положення про важливість показника кількості тромбоцитів як предиктор розвитку преєклампсії [147].

У той же час зареєстроване збільшення середнього об'єму тромбоцитів та їх агрегаційної здатності, індукованої АДФ, на 23-му тижні гестації автори вважали за можливу ознаку загрози розвитку гестозу та преєклампсії [148].

Також відомо про виконання дослідів, в яких проводять паралель між кількістю циркулюючих тромбоцитів у вагітних жінок

і подальшим розвитком акушерських ускладнень, аж до гіповоле-мічного шоку [149].

Вітчизняні вчені, оцінюючи кількість тромбоцитів, їх агрегаційну функції і вміст маркерів тромбоцитарної активації при гестозі встановили зменшення кількості клітин; збільшення їх агрегаційної активності в 1,2 рази; збільшення вмісту ФВ в 1,6 рази; а також збільшення BTG і PF-4 [150, 151, 152, 153, 154].

Однак, незважаючи на численні дослідження, присвячені даній проблемі, слід все ж зазначити, що питання про ступінь інформативності тих чи інших традиційних гемостазіологічних параметрів, як і раніше, залишається відкритим [155].

Аналіз новітніх тенденцій розвитку діагностичних методів в медицині показує, що сучасний етап лабораторних досліджень характеризується активним впровадженням комп'ютерних технологій. Тому перспективним є вивчення гетерогенності тромбоцитів із застосуванням комп'ютерної цитометрії [156, 157].

Апаратура і методи проточного цитофлуориметричного аналізу клітин постійно удосконалюються. На даний час розробки ведуться в напрямку створення більш зручних для користувача спеціалізованих і автоматизованих систем, нових методів флуоресцентної мітки, більш специфічних і чутливих флуоресцентних зондів, вдосконалення методик фіксації і забарвлення [158].

Актуальність застосування проточної цитометрії тромбоцитів в акушерській клініці підтверджена численними роботами вітчизняних і зарубіжних авторів.

Значний інтерес представляють дослідження, проведені групою вчених [159, 160, 161], які показали на дослідах високий ступінь активації циркулюючих тромбоцитів, виявлений за допомогою маркерів активації CD62P (рецептор до Р-селектину), CD63

(глікопротеїн 53), PAC-1 (активований рецептор до фібриногену) у вагітних з преєклампсією в порівнянні з такою при фізіологічній вагітності в III триместрі [162, 163].

Крім того, підвищення в I триместрі вагітності експресії CD63 автори вважали незалежним предиктором розвитку преєклампсії на пізніх термінах гестації.

Згідно джерел літературних джерел, оцінка рівня активації тромбоцитів при визначенні експресії клітинних детермінант CD41, CD42a, CD61, CD62P і CD63 є об'єктивним і достатнім свідченням морфофункціонального стану тромбоцитарного ланки гемостазу в умовах норми і розвитку патологічного процесу [164].

Подальший розвиток цього напрямку підтримано цілою низкою фахівців.

Опубліковані результати досліджень підтверджують, що використання методу проточної цитометрії в практичному акушерстві має певні переваги, дозволяючи з досить високою точністю, оперативністю і об'єктивністю оцінювати зміни рівня активації тромбоцитів периферичної крові в процесі гестації і виявляти ранні ознаки розвитку гестозу [165].

У зв'язку з цим, фахівці визнали важливим порівняти результати аналізу активаційного статусу тромбоцитів з традиційними гемостазіологічними показниками [166].

Так, було вивчено стан тромбоцитарної ланки гемостазу у 37 здорових жінок репродуктивного віку в фолікулярній фазі менструального циклу, використовуючи маркери клітинної активації CD63, CD61 і CD 14 [167].

Отримані результати співвідносили з даними підрахунку клітин і визначенням об'єму циркулюючої плазми. Вчені виявили, що зменшення обсягу плазми чітко асоціюється з підвищенням

рівня активації тромбоцитів, але не пов'язане зі зміною їх кількості [168].

Із джерел відомо, що досліджували базальний рівень активації тромбоцитів і зміну їх реактивності *in vitro* при стимуляції рецепторного апарату клітин АДФ або тромбіном [169]. Методом проточної цитометрії визначали експресію CD61 (рецептор до фібриногену), CD42a (рецептор до фактору Віллібранда), CD62P (P-селектин), CD63 (глікопротеїн 53) і PAC-1 (активований рецептор до фібриногену) у 20 пар жінок з фізіологічною вагітністю та преєклампсією і 12 невагітних жінок [170].

Було показано, що тромбоцити як при патологічній, так і при неускладненій вагітності достовірно відрізняються від клітин невагітних вищим рівнем базальних експресії CD63 і більш високим відповіддю CD61, CD62P і CD63 при стимуляції АДФ *in vitro*. У групі вагітних з преєклампсією базальний рівень експресії CD61, CD42a і CD62P, а також стимульований АДФ рівень CD62P, значно перевищували аналогічні показники при фізіологічній вагітності.

На думку авторів, отримані результати є переконливим доказом важливої ролі тромбоцитарної ланки гемостазу в патогенезі гестозу [171].

Перевага проточних цитометрів – їх швидкодія: за одну хвилину можна проаналізувати десятки тисяч клітин [172].

Однак один із серйозних недоліків – відсутність візуального контролю над вимірюваними об'єктами. Важливим аспектом вивчення тромбоцитів є проведення максимально повного аналізу особливостей морфології кожної клітини окремо. І якщо для визначення кількості і функціональної активності тромбоцитів розроблені різні прилади і тести, то дослідження їх структурної архітекtonіки до останнього часу здійснювалося в основному

методами, які відносили до розряду найбільш трудомістких і непопулярних в клініко-діагностичних лабораторіях [173, 174].

Застосування сучасної комп'ютерної та телевізійної техніки дало поштовх успішному розвитку нового напрямку – комп'ютерної морфометрії – вивченню на математичній основі об'єктивних закономірностей просторово-часової організації морфологічних об'єктів [175].

Дослідження циркулюючих тромбоцитів показують, що розмір, щільність, метаболічні, функціональні та біохімічні властивості цих клітин помітно різняться [176, 177].

Деякі автори припускають, що ці відмінності виникають в результаті старіння клітин в процесі циркуляції. Молоді тромбоцити, які більше і щільніше, ніж старі, поступово зменшуються в розмірі і стають менш щільними [178, 179].

Інші вважають, що різноманіття тромбоцитів не пов'язане з їх старінням, а відображає поліморфізм мегакаріоцитарного складу кісткового мозку і викликане різним співвідношенням швидкостей дозрівання цитоплазми мегакаріоцитів і утворенням демаркаційних мембран [180, 181, 182, 183].

Через виражену гетерогенність тромбоцитів їх виключну лабільність і ускладнення ідентифікації виділених класів, розрахунок тромбоцитарної формули завжди був пов'язаний зі значними труднощами. Це знайшло відображення у відсутності єдиного кількісного стандарту для формули в нормі, а також в численних розбіжностях її інтерпретації при різних патологічних станах [184].

Удосконалення комп'ютерних мікроскопічних морфометричних методів дослідження, поява великої кількості робіт вітчизняних і зарубіжних авторів, присвячених структурі і функції тромбоцитів, дозволяють в даний час з'ясувати причини розбіжностей при оцінці

морфологічної варіабельності тромбоцитів [185, 186].

Проведено багатопланове дослідження тромбоцитів периферичної крові за допомогою діагностичного комплексу для комп'ютерної морфометрії [187, 188, 189].

Автори аналізували такі основні параметри: об'єм, площа, діаметр, фактор форми (відношення квадрата периметра до площі), поляризацію і питому оптичну щільність клітин. При статистичній обробці результатів вимірювань виявляли відповідність гістограмм аналізованих показників стандартним законам розподілу: нормальному, логнормальному, % і гамма [190].

Було встановлено, що найбільш наочними та інформативними параметрами є площа і об'єм тромбоцитів. На основі комбінації аналізованих ознак дослідники виділили такі класи тромбоцитів: юні, зрілі, старі, макроформи і форми роздратування. Узагальнюючи отримані результати, автори висловлюють думку, що використання морфометрії для дослідження тромбоцитів дозволяє максимально швидко і точно отримувати відомості про їх кількість, середні параметри і визначати міру гетерогенності популяції клітин за їх розміром [191, 192].

М. De Keijzer (2014) та співавтори досліджували деякі особливості змін морфології тромбоцитів при вагітності [193]. За допомогою автоматичного гематологічного аналізатора і електронного мікроскопа було детально охарактеризовано популяцію тромбоцитів, виділивши три типи клітин:

А) гігантські тромбоцити з маленькою цитоплазмой і збільшеним вмістом щільних гранул;

В) тромбоцити нормального розміру;

С) так звані «сірі» тромбоцити з блідою «порожньою» цитоплазмой.

При цьому середній обсяг гігантських тромбоцитів склав 11,6 fl. Було відзначено, що поява в циркуляції гігантських тромбоцитів поєднувалося з тромбоцитопенією (до $40-95 \times 10^9 / L$) і подовженням часу кровотечі (до 7 хвилин). Результати тестів на агрегацію тромбоцитів, АЧТЧ, протромбіновий час у вагітних обстеженої групи залишалися в межах нормальних значень [194].

Буда представлена детальна характеристика субпопуляції гігантських тромбоцитів. Їх появу автори пов'язують насамперед з формуванням структурних дефектів клітин переважно з аномаліями глікопротеїнів і / або сігранул. Роль гігантських тромбоцитів, їх фізіологія і функція не до кінця вивчені. Однак наявність цих клітин при обстеженні вагітних необхідно враховувати [195, 196].

У літературі, присвяченій морфології тромбоцитів, значне місце відводиться обговоренню питань, що стосуються механізмів активації цих клітин і ефективних методів їх оцінки. Відомо, що зміна форми є раннім і оборотним проявом активації тромбоцитів, який опосередкований внутрішньоклітинною системою скорочувальних мікрофіламентів [197].

У тромбоцитарній мембрані виникають хвилі збудження і формується велика кількість коротких ниткоподібних псевдоподій або філоподій, що просуваються по відкритій канальцевої системі. В результаті значно збільшується поверхня тромбоцитарної мембрани, що необхідно для каталізу реакцій гуморальної системи згортання крові і для стабілізації тромбоцитарних агрегатів. Тому візуальний напівкількісний або кількісний аналіз конформаційних змін, що відбуваються при активації тромбоцитів, являє собою задачу важливу та актуальну [198].

Вважається, що підвищення ефективності діагностичних прийомів переважно залежить від обраного комплексу методів дослід-

ження і способів оцінки отриманих результатів [199]. На думку авторів, успішним при виконанні завдання об'єктивного аналізу морфофункціонального стану тромбоцитів є поєднання кількісної оцінки зміни величини СОТ і врахування особливостей морфології як індикатора рівня активації клітинної ланки гемостазу [200].

Найбільш показовою в цьому плані є робота, в якій узагальнені дані, отримані при використанні рутинних методів, визначенні СОТ за допомогою гематологічного лічильника і аналізу морфології тромбоцитів за результатами електронної мікроскопії. I. Jagroor та співавтори (2011) показали, що станом активації тромбоцитарного ланки відповідає посилення агрегаційної здатності тромбоцитів, збільшення розмірних параметрів клітин, зниження кількості дискоцитів і зростання відсоткового вмісту активованих форм тромбоцитів, що утворюють різні псевдоподії [201, 202].

Було підтверджено високу інформативність морфометричних досліджень [203].

На основі даних світлової та електронної мікроскопії запропонували використовувати більш докладні морфометричні характеристики клітин: середній діаметр, середню площу, CDI (індекс відхилення від округлої форми), середній діаметр внутрішньоклітинних гранул, їх кількість, розрахована на площу поверхні тромбоцита тощо. Було встановлено, що збільшення клітинних параметрів і зниження CDI свідчать про посилення функціональної активності тромбоцитів [204].

В роботах інших дослідників показано, що тромбоцити з великим об'ємом мають більше рецепторів до фібриногену [205]. Відповідно, вони проявляють велику ступінь активності, а це може призвести до ризику підвищеного тромбоутворення [206].

Ця точка зору підтверджена дослідженнями, які продемонст-

рували чіткий взаємозв'язок між активністю процесу тромбогенеза і морфологічними характеристиками тромбоцитів: збільшення розмірних показників, зміна форми клітин, утворення псевдоподій [207].

Не можна не відзначити, що вивчення морфології тромбоцитів за допомогою електронної мікроскопії поряд з очевидними перевагами має ряд істотних недоліків. Висока вартість обладнання, трудомісткість і тривалість підготовки зразків перешкоджають активному використанню методу з метою клінічної діагностики [208].

У зв'язку з цим досить широке поширення при дослідженні морфофункціонального стану тромбоцитів отримали фазово-контрастна і інтерференційна мікроскопія. Ці методи дозволяють вивчати морфологію живих функціонуючих клітин, не вимагають складної пробопідготовки і високовартісних реактивів, а в комплексі з комп'ютерним обладнанням надають можливість оперативно здійснювати багатокomпонентний кількісний аналіз цілого ряду розмірних клітинних показників [209, 210].

В останні роки даний напрямок отримав активний розвиток в багатьох дослідженнях. Детально вивчені особливості зміни форми тромбоцитів при дії деяких активаторів (АДФ, колагену і ін.), Механізми взаємодії клітин з різними поверхнями, процеси активації і формування псевдоподій [211, 212, 213]

За допомогою фазово-контрастної мікроскопії живих тромбоцитів спостерігали динаміку зміни форми клітин, що показує ступінь їх активації при різних температурних режимах від 20 до 47 °С. Отримані результати послужили надалі основою для розробки простої методики швидкого визначення концентрації серотоніну в тромбоцитах [214].

Значний інтерес представляє серія фундаментальних наукових

робіт, в основі яких лежить використання сучасних конфокальних фазових мікроскопів, що дозволило авторам наочно продемонструвати на живих клітинах, що унікальна дископодібна форма циркулюючих тромбоцитів підтримується міцним внутрішнім цитоскелетом, утвореним з полімерів актину, тубуліну і асоційованих з ними протеїнів [215].

Зміна форми забезпечувалася в процесі активації ремоделювання цього цитоскелету і утворення нових цитоплазматичних актинових філаментів [216].

Практичний аспект цих досліджень знайшов продовження в роботах інших фахівців. Так, за допомогою комп'ютерної морфометрії проводили оцінку ступеня анемії, тромбоцитопенії та коагулопатії у хворих при критичних станах. Ряд авторів використовували сучасні мікроскопічні методи для лабораторної діагностики порушень морфофункціонального стану тромбоцитів при тромбоцитопенії. Деякі з них вказували на можливість включення оптичних методів в комплекс рутинних гемостазиологічних і іммуноцитохімічних досліджень тромбоцитів у пацієнтів з тяжкою тромбоцитопенією (нижче $20 \times 10^9/l$) [217].

У вітчизняній науковій літературі також є роботи, присвячені цій проблемі. При морфологічній оцінці внутрішньосудинної активації тромбоцитів методом фазово-контрастної мікроскопії виділено наступні форми тромбоцитів: дискоцити, дискехіноцити, сфероцити, сфероехіноцити. Автор вказував, що зміна форми тромбоцитів є об'єктивним свідченням їх активації, які застосували даний спосіб для аналізу гемостатичної активності тромбоцитів і ефективності корекції порушень гемостазу [218].

Використовуючи метод комп'ютерної фазометрії, було ідентифіковано 6 різних типів тромбоцитів: дискоцити гладкі і рифлені,

дискехіноцити I і II порядку, сфероцити, дегенеративно-змінені клітини. Показано, що зміна форми клітин і їх розмірних параметрів відображає рівень активації тромбоцитарної ланки гемостазу в третьому триместрі при фізіологічній вагітності та важкого ступеня гестозу [219].

Був запропонований оригінальний метод, що дозволяє визначати оптичні константи тромбоцитів – їх ефективні коефіцієнти заломлення та поглинання, що дає можливість характеризувати активацію клітин не тільки зміною їх кількості і СОТ, але і ступенем змін оптичних коефіцієнтів. Така двохпараметрова оцінка стану тромбоцитів, на думку авторів, дозволяє пояснити зміни світлопропускання тромбоцитарної плазми в випадку, коли активація клітин не приводить до їх агрегації [220].

На можливість ефективного використання комп'ютерної морфометрії тромбоцитів в акушерській практиці вказують роботи [221, 222].

Таким чином, підсумовуючи вищевикладене, можна зробити висновок, що детальне вивчення тромбоцитарної ланки гемостазу має не тільки велике наукове значення в плані подальшого дослідження патогенетичних ланок гестозу, але і вельми важливий практичний вихід [223].

Особливої актуальності набувають результати наукових досліджень, присвячених розвитку і вдосконалення способів ранньої діагностики загрози ранніх репродуктивних втрат і оцінці ефективності прегравідарної підготовки або лікувальних заходів [224].

Крім того, особливу увагу необхідно приділити новим методам діагностики загальної імунорезистентності організму. Сироватковий зміст деяких регуляторних антитіл у здорових жінок підтримується у вузьких межах і відхилюється при порушенні репродуктивної

функції [225, 226].

Існує також методика діагностики загальної імунореактивності організму – Елі-П-тест (ELI-P-Test – ELISA-detected Probability of Pathology in Pregnancy), тобто імуноферментний тест, спрямований на виявлення ризику патології вагітності [227]. Рекомендовано застосування методу ЕЛІ-П-тест для клінічного обстеження жінок з метою з'ясування стану імунної ланки регуляції ембріогенезу за 1-2 місяці до запланованої вагітності; жінок, які страждають на безпліддя неясного генезу; в першому триместрі вагітності з метою виявлення групи підвищеного ризику патології вагітності; для моніторингу ефективності проведеного лікування в період прегравідарної підготовки і під час вагітності [228, 229, 230].

У ряді досліджень доведено стійке тривале зниження показників ЕЛІ-П-тесту при підтвердженій наявності в організмі вірусів або іншої патогенної флори (хламідії, трихомонади, мікоплазма тощо), яка часто свідчить про пригнічення імунореактивності організму жінки [231, 232, 233].

Роботи ряду авторів показали визначальну роль імунореактивності в прогнозуванні та лікуванні трубно-перитонеального безпліддя [234, 235, 236].

На підставі вищевикладеного ми вважаємо обґрунтованим вивчення особливостей ЕЛІ-П-тесту при спонтанних абортах і вагітності у жінок з хронічним ендометритом [237].

Перспективним, на наш погляд, є дослідження прогестерон-залежного білка ендометрія АМГФ, який продукується епітеліоцитами залоз ендометрія. Відомо, що АМГФ є потужним імуносупресором. Спільно з ПАМГ, інгібітором інсуліноподібного фактора росту, даний білок бере участь у захисті ембріона від імунологічного відторгнення материнським організмом [238].

Активна роль ендометрія в формуванні оптимального мікрооточення для ембріона, що розвивається, і захисту стінки матки від надмірної інвазії цитотрофобласта забезпечується зміною функціональної активності клітин-продуцентів ендометріальних білків [239].

У Росії, де понад 40% перших вагітностей перериваються штучними абортами, роль хронічного персистуючого ендометриту, супроводжуючого кожен четверту нормальну вагітність [240], відіграє істотну роль в генезі невиношування. Як було показано [241], саме хронічний аутоімунний ендометрит залишається причиною невиношування вдвічі більш значущою, ніж дефіцит прогестерону, виявляється не більше ніж у 12% жінок з раннім невиношуванням.

Ґрунтуючись на особливостях хронічного ендометриту і наукових даних, нами обрані нові методи, що дозволяють розширити уявлення про характер змін тромбоцитарного і плазмового ланок гемостазу, взаємозв'язку цитокінів і факторів гемостазу, вмісту АМГФ в сироватці крові і його значущості в діагностиці невиношування вагітності у жінок з хронічним ендометритом, специфічні риси імунорезистентності організму, функціональні зміни ендометрія з подальшою розробкою алгоритму прогнозування та обґрунтованості комплексу лікувальних заходів для запобігання повторних репродуктивних втрат.

Вищевикладене і визначає актуальність подальших досліджень з проблеми поліпшення репродуктивного здоров'я жінок з хронічним ендометритом, тому ми обрали за мету нашої роботи розробку алгоритму профілактики невиношування у жінок із патологією ендометрія.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Групи пацієток та їх клінічна характеристика

Відповідно до мети і завдань нашого наукового дослідження було проведено клініко-функціональне й лабораторне дослідження у 80 жінок з хронічним ендометритом в анамнезі, розподілених на дві групи і дві підгрупи кожна:

- 1 група – 40 жінок з хронічним ендометритом (ХЕ) в анамнезі, які одержували загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи: підгрупа 1.1 – 20 жінок, у яких вагітність наступила природнім шляхом і підгрупа 1.2 – 20 пацієток після ДРТ;

- 2 група – 40 жінок з ХЕ в анамнезі, проведених за розробленою нами методикою профілактики невиношування: підгрупа 2.1 – 20 жінок, у яких вагітність наступила природнім шляхом і підгрупа 2.2 – 20 пацієток після ДРТ.

Контрольну групу склали 20 первородящих без акушерської та соматичної патології без обтяженого репродуктивного анамнезу.

Серед основної клінічної характеристики жінок з ХЕ в анамнезі ми вважаємо за необхідне вказати, що їх середній вік складав $37,8 \pm 2,8$ років і достовірно не відрізнявся за групами ($p > 0,05$).

Як свідчать дані таблиці 2.1, серед особливостей становлення менструальної функції пацієток обох груп слід виділити високий рівень пізнього (1 група – 20,0% і 2 – 15,0%) і раннього початку менархе (1 група – 10,0% і 2 – 12,5% відповідно). Крім того, вельми показовим є той факт, що менструальний цикл встановився відразу

тільки у 65,0% пацієток 1 і 62,5% – в 2 групі. Частота альгодисменореї при встановленні менструального циклу була достатньо високою (1 група – 25,0% і 2 – 27,5% відповідно).

Таблиця 2.1

Особливості становлення менструальної функції

Показник	Групи пацієток			
	1, n=40		2, n=40	
	Абс.	Відн (%)	Абс.	Відн. (%)
Раннє (до 12 років)	4	10,0	5	12,5
Своєчасне (12-13 років)	28	70,0	29	72,5
Пізнє (після 14 років)	8	20,0	6	15,0
Цикл встановився відразу	26	65,0	25	62,5
Через 2-3 місяця	9	22,5	8	20,0
Через 5-6 місяців	3	7,5	4	10,0
Не встановився	2	5,0	3	7,5
Альгодисменорея при встановленні циклу	10	25,0	11	27,5

При оцінці основних моментів репродуктивної функції пацієток з ХЕ в анамнезі (табл. 2.2) було відмічено, що початково не було вагітностей у 42,5% пацієток в 1 і 37,5% – в 2 групі. Серед різних варіантів завершення попередніх вагітностей переважали артифіційні аборти (1 група – 30,0% і 2 – 32,5%) і мимовільне переривання вагітності в ранні терміни (1 група – 27,5% і 2 – 30,0% відповідно).

Таблиця 2.2

Репродуктивна функція

Показник	Групи пацієнок			
	1, n=40		2, n=40	
	Абс.	Відн (%)	Абс.	Відн. (%)
Не було вагітностей	17	42,5	15	37,5
1-3 мед. аборти	12	30,0	13	32,5
1-3 ранніх викидня	11	27,5	12	30,0
1-3 пізніх викидня	2	5,0	1	2,5

У структурі початкових порушень репродуктивної функції (рис. 2.1.) в обох групах частіше зустрічався «чисто» жіночий чинник (1 група – 39,3% і 2 – 41,4%) в порівнянні з чоловічим (1 група – 32,1% і 2 – 27,6%) і з поєднаним (1 група – 28,6% і 2 – 31,0% відповідно).

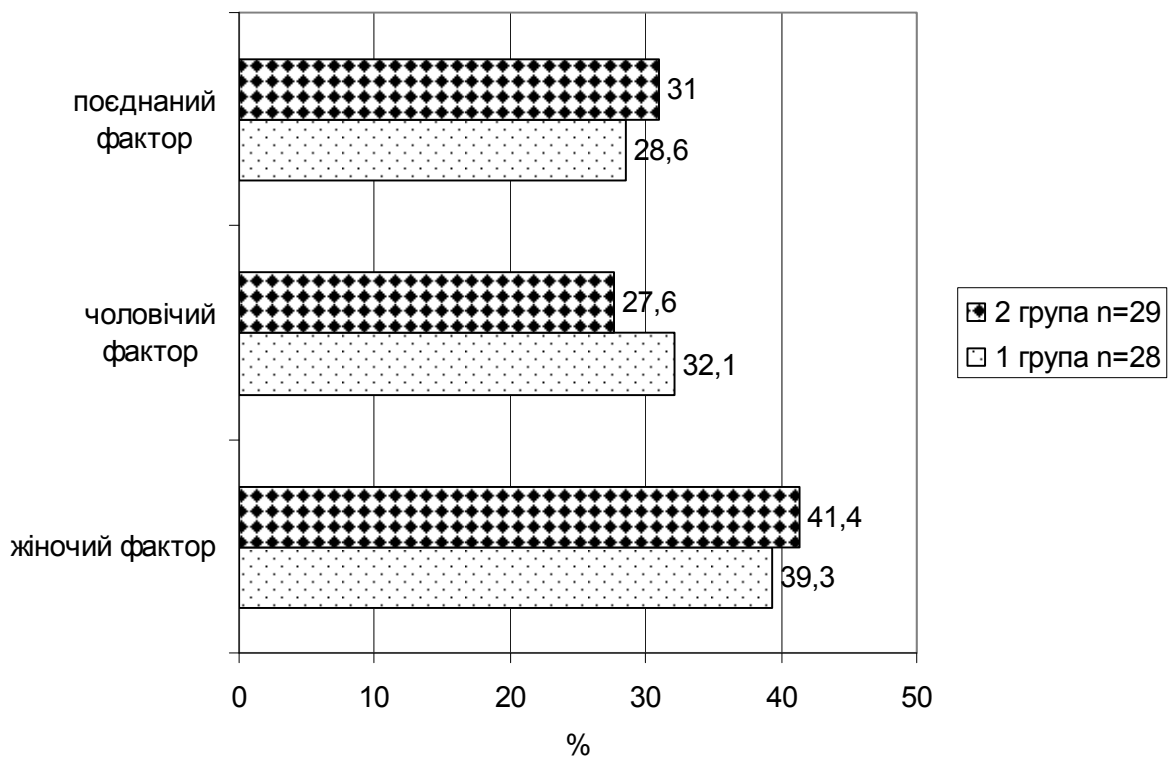


Рис. 2.1. Структура порушень репродуктивної функції (%).

Сумарно початкова генітальна патологія мала місце у 100,0% пацієнток обох груп. Серед її різних варіантів (табл. 2.3) частіше за інші мали місце запальні процеси репродуктивної системи (ХЕ – по 100,0%; хронічний сальпінгофорит – 1 група – 35,0% і 2 – 37,5% відповідно).

Таблиця 2.3

Генітальна патологія

Показник	Групи пацієнток			
	1, n=40		2, n=40	
	Абс.	Відн (%)	Абс.	Відн. (%)
Патологія шийки матки	8	20,0	9	22,5
Порушення менструальної функції	10	25,0	11	27,5
Хронічний ендометрит	40	100,0	40	100,0
Хронічний сальпінгофорит	16	35,0	17	37,5
Пухлини яєчників та матки	5	12,5	4	10,0

В кожному 4-5-му спостереженні виявлено порушення менструальної функції (1 група – 25,0% і 2 – 27,5%) і патологічні зміни шийки матки (1 група – 20,0% і 2 – 22,5%). Вважаємо також за необхідне наголосити на високому рівні в анамнезі пухлин яєчників і матки (1 група – 12,5% і 2 – 10,0%), які були проліковані оперативним шляхом.

Особливий інтерес представляють дані про результати морфологічного дослідження ендометрія у обстежених жінок. Так, згідно

отриманих результатів наявність в ендометрії запальних інфільтратів, що складаються переважно з лімфоїдних елементів з включенням макрофагів і еозинофілів і розташованих частіше довкола залоз і кровоносних судин, рідше дифузно мали місце в 52,5% випадків; наявність в інфільтратах плазматичних клітин – у 46,5%; осередкове фіброзування строми ендометрія – у 35,0% та склеротичні зміни стінок спіральних артерій ендометрія – у 30,0%. Поєднані варіанти вищеописаних змін мали місце – в 64,0% випадках.

Порівняно з попередніми даними рівень супутньої екстрагенітальної патології складав 82,5% і 85,0% відповідно за групами. При цьому, основним варіантом соматичної захворюваності (табл. 2.4) була ендокринна патологія (1 група – 47,5% і 2 – 50,0%), серед яких частіше інших були захворювання щитовидної залози (1 група – 22,5%

Таблиця 2.4

Початкова соматична захворюваність

Показник	Групи пацієнток			
	1, n=40		2, n=40	
	Абс.	Відн (%)	Абс.	Відн. (%)
Серцево-судинні захворювання	11	27,5	12	30,0
Ендокринна патологія	19	47,5	40	50,0
Захворювання ШКТ	6	15,0	7	17,5
Захворювання нирок	5	12,5	4	10,0
Захворювання легень	3	7,5	2	5,0
Варикозна хвороба	2	5,0	3	7,5
Міопія	3	7,5	2	5,0

і 2 – 25,0%) і метаболічний синдром (1 група – 15,0% і 2 – 17,5% відповідно). Також, звертає на себе увагу і значний рівень супутніх серцево-судинних захворювань (1 група – 27,5% і 2 – 30,0%) і патології шлунково-кишкового тракту (1 група – 15,0% і 2 – 17,5% відповідно).

У сукупності на момент настання вагітності (рис. 2.2) стан свого здоров'я оцінювали задовільним більше половини пацієнток (1 група – 60,0% і 2 – 55,0%), хорошим – кожна третя жінка (1 група – 27,5% і 2 – 30,0%) і проблематичним – відповідно 12,5% в 1 групі і 15,0% – в 2 групі.

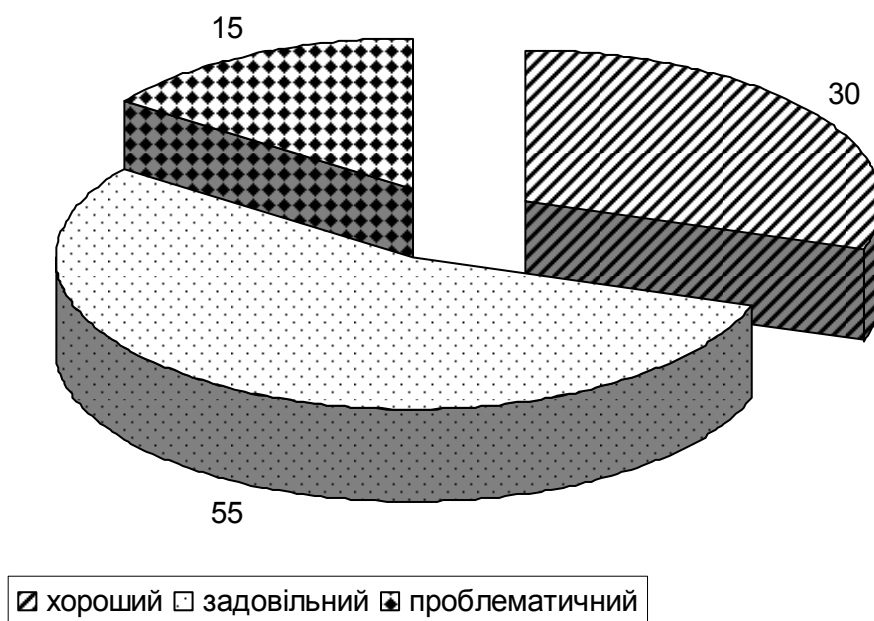


Рис. 2.2. Самооцінка стану здоров'я пацієнток на момент настання вагітності (%).

Отже, як показали результати проведеної клінічної характеристики пацієнток, розподілення їх на групи було проведено відповідно з поставленою метою та завданнями нашого наукового дослідження.

2.2. Лікувально-профілактичні заходи і методи дослідження

Загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи проводилися відповідно до рекомендацій [2, 10] і включали наступні моменти:

- нормалізація нервово-психічного статусу;
- гормональна терапія за наявності показань;
- вітамінотерапія, включаючи фолієву кислоту;
- імунокорекція за показаннями.

Комплекс заходів, що призначається з метою відновлення структурно-функціональних порушень ендометрія у жінок з невиношуванням вагітності, повинен включати додатково до вищепописаних особливостей препарати, що поліпшують мікроциркуляцію і трофіку (препарат тівортін), відновлення двофазного менструального циклу, фізіотерапевтичне лікування і планування вагітності. Ефективне використання фізіотерапевтичних процедур, поліпшуючих кровообіг в органах малого тазу і репаративні процеси в ендометрії: електрофорез з цинком, магнієм; лазеротерапія, магнітотерапія, голкорексфлексотерапія. Гормональна терапія низько- і мікродозованими комбінованими контрацептивами (КОК), що містять високоактивний гестаген.

Під час вагітності ми продовжували використання препарату тівортін у ранні терміни вагітності, корекцію порушень мікробіоценозу статевих шляхів та гормонотерапію за показами.

Пацієнтки, вагітність у яких наступила за допомогою ДРТ, проходили специфічну підготовку з урахуванням основних причин неплідності (частіше хронічний ендометрит) і конкретного варіанту ДРТ, але під час вагітності запропоновану нами методику вони використовували. Основні методики нашої методики були

заздалегідь злагоджені з лікаріями-репродуктологами лікувальних установ, де використовували ДРТ.

Функціональний стан ФПК оцінювали на підставі вивчення вмісту основних гормонів: естріол (Е), прогестерон (ПГ), хоріонічний гонадотропін (ХГ), плацентарний лактоген (ПЛ); кортизол (Кр), тиротропний гормон (ТТГ), трийодтиронін (Т3) і тироксин (Т4) імуноферментним методом [243]. Ультразвукова оцінка стану щитовидної залози, плацентографія та фетометрія проводилися на апараті “PHILLIPS” (Нідерланди) і “TOSHIBA” (Японія).

Гемодинамічні процеси в системі мати-плацента-плід є одними з головних факторів, що забезпечують нормальний перебіг вагітності, ріст і розвиток плода. Порушення кровообігу в цій системі відіграє основну роль у патогенезі плацентарної дисфункції (ПД), що є однією з головних причин перинатальної захворюваності і смертності. Матково-плацентарний і плодово-плацентарний кровообіг вивчався на ультразвуковому приладі SSD-630 із доплерометричним блоком хвилі, що аульсірує (3,0-3,5 MHz).

Аналізувалися криві швидкостей кровотоку в маткових артеріях (МА) і артерії пуповини (АП) з розрахунком систолодіастолічного відношення (СДВ) і плацентарного коефіцієнту (ПК) по такій формулі:

$$ПК = \frac{1}{\frac{СДВ_{ап}}{СДВ_{ма}}}$$

де СДВ_{ап} – систоло-діастолічне відношення в артерії пуповини; СДВ_{ма} – відповідно в матковій артерії [242].

Біохімічне дослідження плазми крові складалося у визначенні основних показників ліпідного, вуглеводного і білкового обміну (креатинін, сечовина, загальний білірубін (ЗБ), холестерин (ХС), β-ліпопротеїди (ЛП), тригліцериди (ТГ), лужна фосфатаза (ЛФ)) та

виконувалися в біохімічній лабораторії на аналізаторі “Біомедика” за загальноприйнятими методиками [243].

Для оцінки імунного статусу вивчали субпопуляції Т-лімфоцитів: CD3+; CD4+; CD8+ і співвідношення CD4+/CD8+ за допомогою моноклональних антитіл [243].

Для виключення інфекційного генезу невиношування вивчали особливості мікробіоценозу статевих шляхів. Відбір проб для мікробіологічного дослідження здійснювали з використанням правил асептики та антисептики. Матеріалом для мікробіологічних досліджень стали: вміст піхви, піхвові змиви, мазки та зшкрібки зі слизової оболонки піхви, з цервікального каналу та уретри; зшкрібки-відбитки зі стінок піхви та малих статевих губів. Забір матеріалу для бактеріологічного дослідження кишкового вмісту проводили за загальноприйнятою методикою [243].

Мікроскопічні методи дослідження включали світлову та люмінісцентну мікроскопію одержаного матеріалу. За допомогою світлової мікроскопії досліджували вологі (“роздавлена” крапля) та пофарбовані препарати. Вологі препарати для виявлення рухомих трихомонад, псевдоміцелія грибів, мікроорганізмів роду *Mobiluncus* sp., ключових клітин та лейкоцитів готували шляхом ретельного перемішування краплі виділень з краплею 0,9% фізіологічного розчину. Ці препарати розглядали в декількох полях під збільшенням $\times 400$.

Фарбування проводилося: 1 – метіленовим синім, 2 – за Грамом та 3 – за Грамом у модифікації Korpeloff (для попередньої оцінки бактеріальної флори – грампозитивної, грамнегативної або варіабельної; паличкової, кокової або змішаної, наявність кандидозу; оцінювали ступінь вираженості фагоцитозу). Тип біоценозу піхви оцінювалися за класифікацією Е.Ф. Кіри.

За допомогою люмінесцентної мікроскопії визначалися хламідії, мікоплазми та уреоплазми. Для виявлення хламідій, мікоплазм та уреоплазм використовували відповідні загальноприйняті тест-системи.

Мікроскопічна діагностика вірусної інфекції передбачала дослідження матеріалу, пофарбованого імуноглобулінами, що люмінісцюють, проти вірусу простого герпесу типу 1 та 2 методом прямої імуофлюоресценції. Матеріалом для дослідження стали зшкрібки епітелію в області заднього склепіння піхви, піхвової частини шийки матки та цервікального каналу. При наявності уражень шкіри в області вульви та промежини для дослідження проводилися мазки – відбитки з поверхні підозрілих на вірусне ураження ділянок. Діагностичну ефективність бактеріоскопічного методу оцінювали відносно до результатів мікроскопічного дослідження.

З метою діагностики гонорейної, трихомонадної, хламідійної, мікоплазменної, уреоплазменної інфекції та визначення антибіотикочутливості виконували культуральні дослідження. Матеріалом для посівів служили вміст цервікального каналу, піхви та сечі. Виділення *S. trachomatis* проводили на змішаній клітинній культурі (LLC-MK2+L-929+ВНК-21), а *M. hominis*, *Ur. urealyticum* та *N. gonorrhoeae* на селективному живильному середовищі.

Підрахунок кількості кожного виду мікроорганізмів у 1 г піхвового виділення (1 мл змиву, секрету) проводили за формулою:

$$M=N \times 10^{n+1},$$

де M – число мікробів у 1 г;

N – кількість колоній, що вирости на чашці;

N – ступінь розведення матеріалу.

Для гістологічного дослідження ендометрія аспірат з порожнини матки отримували шляхом пайпель – біопсії в асептичних умовах і при письмовій згоді жінки. Для виключення помилкових морфологічних висновків біопсія за допомогою аспіраційної кюретки Pipelle de Cornier ендометрія з метою верифікації ХЕ повинна виконуватися лише на 7-10 день менструального циклу, тобто в середню і пізню фазу проліферації ендометрія [244].

Для морфологічних досліджень використовували серійні парафінові зрізи, забарвлені гематоксилином і еозином. Отримані зразки тканини ендометрія фіксували 10% розчином формаліну протягом 24 годин. Після відповідної обробки зразки ендометрія укладали в парафін, парафінові зрізи готували завтовшки 6 мікрон, забарвлювали гематоксилином і еозином.

Для верифікації діагнозу використовувалися наступні морфологічні ознаки ХЕ [244]:

- наявність в ендометрії запальних інфільтратів, що складаються переважно з лімфоїдних елементів з включенням макрофагів і еозинофілів і розташованих частіше довкола залоз і кровоносних судин, рідше дифузно;

- наявність в інфільтратах плазматичних клітин;
- осередкове фіброзування строми ендометрія;
- склеротичні зміни стінок спіральних артерій ендометрія.

Статистична обробка отриманих даних виконувалася на за загальноприйнятими методиками з використанням як параметричних, так і непараметричних критеріїв [245].

РОЗДІЛ 3

ПЕРЕБІГ І ТРИМЕСТРУ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК З ХРОНІЧНИМ ЕНДОМЕТРИТОМ В АНАМНЕЗІ

3.1. Клініко-ехографічні особливості

У даному розділі ми вважали за доцільне представити результати обстеження пацієток 1 групи залежно від репродуктивного анамнезу (використання ДРТ) за основними клінічними, функціональними і лабораторними параметрами в наступні терміни вагітності: 5-6 тижнів; 9-10 тижнів і 12-13 тижнів вагітності відповідно.

Серед широкого спектру різної клінічної симптоматики ми вибрали ті, що найчастіше зустрічаються: больові відчуття (постійного характеру, в дні передбачуваних місячних, при фізичному і психоемоційному навантаженні); кров'яні виділення із статевих шляхів (періодичного або постійного характеру); нейроендокринна симптоматика і психоемоційна напруга.

Як свідчать дані табл. 3.1, з різних больових відчуттів частіше за все мали місце болі при фізичному навантаженні (підгрупа 1.1 – 40,0% і 1.2 – 65,0%), виділення із статевих шляхів, що періодично мажуться (підгрупа 1.1 – 20,0% і 1.2 – 40,0%), нейроендокринна симптоматика (підгрупа 1.1 – 25,0% і 1.2 – 60,0%) і психоемоційна напруга (підгрупа 1.1 – 50,0% і 1.2 – 80,0% відповідно). З представлених даних видно, що в порівняльному аспекті в 5-6 тиж. вагітності частота всіх клінічних проявів загрози переривання вагітності вище жінок з ХЕ в анамнезі після ДРТ. На нашу думку, це можна пояснити більш високим рівнем початкової генітальної патології і ускладненим репродуктивним анамнезом, що мало місце в підгрупі 1.2.

Таблиця 3.1

Клінічна симптоматика в 5-6 тижнів вагітності

Симптоми	Група 1, n=40			
	Підгрупа 1.1, n=20		Підгрупа 1.2, n=20	
	Абс.	%	Абс.	%
Постійні болі внизу живота	4	20,0	6	30,0
Болі в дні передбачуваних місячних	3	15,0	5	25,0
Болі при фізичному навантаженні	8	40,0	13	65,0
Болі при психоемоційній напрузі	2	10,0	5	25,0
Виділення із статевих шляхів, що періодично мажуться	4	20,0	8	40,0
Виділення із статевих шляхів, що постійно мажуться	1	5,0	2	10,0
Нейроендокринна симптоматика	5	25,0	12	60,0
Психоемоційна напруга	10	50,0	16	80,0

На наступних етапах досліджень (табл. 3.2 і 3.3) вищеописані закономірності повністю підтвердилися. Окремо хотілося б виділити в 12-13 тиж. вагітності високу частоту психоемоційної напруги (під-

Таблиця 3.2

Клінічна симптоматика в 9-10 тижнів вагітності

Симптоми	Група 1, n=40			
	Підгрупа 1.1, n=20		Підгрупа 1.2, n=20	
	Абс.	%	Абс.	%
Постійні болі внизу живота	3	15,0	7	35,0
Болі в дні передбачуваних місячних	2	10,0	4	20,0
Болі при фізичному навантаженні	7	35,0	12	60,0
Болі при психоемоційній напрузі	4	20,0	14	70,0
Виділення із статевих шляхів, що періодично мажуться	3	15,0	6	30,0
Виділення із статевих шляхів, що постійно мажуться	2	10,0	4	20,0
Нейроендокринна симптоматика	6	30,0	14	70,0
Психоемоційна напруга	8	40,0	15	75,0

група 1.1 – 55,0% і 1.2 – 80,0%), а також больових відчуттів при фізичній (підгрупа 1.1 – 30,0% і 1.2 – 50,0%) і психоемоційній напрузі (підгрупа 1.1 – 20,0% і 1.2 – 40,0%).

Таблиця 3.3

Клінічна симптоматика в 12-13 тижнів вагітності

Симптоми	Група 1, n=40			
	Підгрупа 1.1, n=20		Підгрупа 1.2, n=20	
	Абс.	%	Абс.	%
Постійні болі внизу живота	2	10,0	4	20,0
Болі в дні передбачуваних місячних	3	15,0	6	30,0
Болі при фізичному навантаженні	6	30,0	10	50,0
Болі при психоемоційній нарузі	4	20,0	8	40,0
Виділення із статевих шляхів, що періодично мажуться	4	20,0	10	50,0
Виділення із статевих шляхів, що постійно мажуться	2	10,0	4	20,0
Нейроендокринна симптоматика	7	35,0	11	55,0
Психоемоційна напруга	11	55,0	16	80,0

Сумарна частота різних ускладнень I триместру вагітності представлена в табл. 3.4. Так, в першу чергу необхідно відзначити, що не дивлячись на проведення спрямованої на збереження вагітності терапії мимовільне переривання вагітності відбулося в 6 випадках (15,0%), причому в 2 (10,0%) в підгрупі 1.1 і в 4 (20,0%) – в підгрупі 1.2.

Таблиця 3.4

Ускладнення I триместру вагітності

Симптоми	Група 1, n=40			
	Підгрупа 1.1, n=20		Підгрупа 1.2, n=20	
	Абс.	%	Абс.	%
Мимовільне переривання вагітності	2	10,0	4	20,0
Порушення мікробіоценозу статевих шляхів	4	20,0	7	35,0
Ранній токсикоз	5	25,0	6	30,0
Анемія вагітних	3	15,0	4	20,0
Респіраторна вірусна інфекція	4	20,0	3	15,0
Загострення екстрагенітальної патології	2	10,0	3	15,0

Безумовно, такі показники перевищують загальнопопуляційні і підтверджують високий ступінь ризику невиношування жінок з ХЕ в анамнезі. За термінами вагітності нами встановлено наступне співвідношення: 8 тиж. – 3 випадки з 6 (50,0% від загального числа), 10 тиж. – 2 випадки (33,3%) і 12 тиж. – 1 випадок (16,7%).

Серед решти особливостей I триместру вагітності можна виділити значний рівень порушень мікробіоценозу статевих шляхів (підгрупа 1.1 – 20,0% і 1.2 – 35,0%), а частота решти ускладнень носила загальнопопуляційний характер.

Для характеристики ехографічних змін в I триместрі вагітності ми вважали за доцільне виділити 4 основні варіанти порушень, характерні для мимовільного переривання на даному етапі геста-

ційного періоду: гіпоплазія амніона, дострокова облітерація екзацелома, прискорене зростання або ранній гідроамніон і гіпоплазія хоріона. Ці положення є підсумовуванням ультразвукового досліджень у жінок з ХЕ в анамнезі.

Виходячи з даних табл. 3.5, сумарна частота вищеперелічених змін в 5-6 тиж. вагітності в підгрупі 1.1 складала 15,0% (3 випадки), а в підгрупі 1.2 – зросла до 35,0% (7 випадків). Ми розцінюємо таку ехографічну ситуацію як реальну загрозу мимовільного переривання вагітності в I триместрі, що диктує необхідність проведення лікувально-профілактичних заходів направленою характеру.

Таблиця 3.5

Ехографічні зміни в I триместрі вагітності

Показник	Група 1, n=40			
	Підгрупа 1.1, n=20		Підгрупа 1.2, n=20	
	Абс.	%	Абс.	%
В 5-6 тиж. вагітності				
Гіпоплазія амніону	1	5,0	2	10,0
Дострокова облітерація екзацелома	-	-	1	5,0
Прискорене зростання або ранній гідроамніон	1	5,0	2	10,0
Гіпоплазія хоріона	1	5,0	2	10,0
В 9-10 тиж. вагітності				
Гіпоплазія амніону	2	10,0	3	15,0
Дострокова облітерація екзацелома	1	5,0	2	10,0

Продовження табл. 3.5

Показник	Група 1, n=40			
	Підгрупа 1.1, n=20		Підгрупа 1.2, n=20	
	Абс.	%	Абс.	%
Прискорене зростання або ранній гідроамніон	2	10,0	3	15,0
Гіпоплазія хоріона	2	10,0	3	15,0
В 12-13 тиж. вагітності				
Гіпоплазія амніону	2	10,0	3	15,0
Дострокова облітерація екзацелома	1	5,0	2	10,0
Прискорене зростання або ранній гідроамніон	2	10,0	3	15,0
Гіпоплазія хоріона	3	15,0	4	20,0

Надалі частота цих змін зросла до 35,0% і 50,0% в 9-10 тиж. і до 40,0% і 60,0% в 12-13 тиж. вагітності. При зіставленні одержаних клінічних і ехографічних результатів слід вказати не тільки на високий ризик мимовільного переривання вагітності у жінок з ХЕ в анамнезі (15,0%), але і на інформативність динамічних ехографічних досліджень в цей період гестації.

Не викликає сумнівів той факт, що для більш глибокого розуміння процесів, що відбуваються, необхідне додаткове проведення ендокринологічних досліджень, чому і буде присвячений наступний підрозділ нашої наукової роботи.

3.2. Зміни ендокринологічного статусу

Нами вивчений широкий спектр ендокринологічних показників в аналогічні терміни вагітності. Так, найдостовірніші відмінності мали місце з боку трьох основних параметрів: Е, ПГ і ХГ, причому ступінь їх змін залежав від репродуктивного анамнезу пацієнок. Дані таблиці 3.6 вказують на достовірне зниження вмісту Е (контрольна група – $10,1 \pm 0,8$ нмоль/л; підгрупа 1.1 – $7,2 \pm 0,6$ нмоль/л, $p < 0,05$ і підгрупа 1.2 – $6,1 \pm 0,3$ нмоль/л, $p < 0,01$), ПГ (контрольна група – $183,1 \pm 11,4$ нмоль/л; підгрупа 1.1 – $140,2 \pm 13,2$ нмоль/л, $p < 0,05$ і підгрупа 1.2 – $110,4 \pm 8,7$ нмоль/л, $p < 0,01$). Порівняно з цим, рівень ХГ був достовірно знижений тільки у пацієнок після ДРТ (контрольна група – $108,7 \pm 7,3$ нмоль/л; підгрупа 1.1 – $107,2 \pm 6,1$ нмоль/л, $p > 0,05$ і підгрупа 1.2 – $81,3 \pm 6,1$ нмоль/л, $p < 0,05$).

Таблиця 3.6

Зміни ендокринологічного статусу в I триместрі вагітності

Показник	Групи жінок		
	Контр. група, n=20	Група 1, n=40	
		Підгрупа 1.1, n=20	Підгрупа 1.2, n=20
В 5-6 тиж. вагітності			
Е (нмоль/л)	$10,1 \pm 0,8$	$7,2 \pm 0,6^*$	$6,1 \pm 0,3^{**}$
ПГ (нмоль/л)	$183,7 \pm 11,4$	$140,2 \pm 13,2^*$	$110,4 \pm 8,7^{**}$
ХГ (нмоль/л)	$108,7 \pm 7,3$	$107,2 \pm 6,1$	$81,3 \pm 6,1^*$
ПЛ (нмоль/л)	$73,1 \pm 5,2$	$71,2 \pm 4,1$	$69,3 \pm 3,2$
Кр (нмоль/л)	$212,1 \pm 12,3$	$207,5 \pm 10,1$	$201,5 \pm 9,4$
ТТГ (мМО/л)	$1,7 \pm 0,1$	$1,6 \pm 0,1$	$1,8 \pm 0,2$
Т3 (нмоль/л)	$2,0 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,2$
Т4 (нмоль/л)	$124,3 \pm 10,4$	$121,5 \pm 9,1$	$119,8 \pm 7,3$

Продовження табл 3.6

Показник	Групи жінок		
	Контр. група, n=20	Група 1, n=40	
		Підгрупа 1.1, n=20	Підгрупа 1.2, n=20
В 9-10 тиж. вагітності			
Е (нмоль/л)	14,2±1,1	10,2±0,8*	8,40,7**
ПГ (нмоль/л)	224,5±13,1	200,7±1,1*	162,1±10,1**
ХГ (нмоль/л)	150,1±12,1	149,3±11,3	117,3±9,1*
ПЛ (нмоль/л)	101,2±8,4	95,2±7,1	92,3±10,5
Кр (нмоль/л)	313,1±21,7	307,8±34,5	321,5±25,6
ТТГ (мМО/л)	2,0±0,2	1,90±0,2	2,3±0,2
Т3 (нмоль/л)	2,4±0,3	2,3±0,2	2,1±0,2
Т4 (нмоль/л)	125,7±9,8	131,5±7,4	132,1±6,2
В 12-13 тиж. вагітності			
Е (нмоль/л)	20,1±1,2	16,1±1,4*	12,1±1,1**
ПГ (нмоль/л)	287,3±21,2	242,3±19,2*	192,1±17,1**
ХГ (нмоль/л)	191,2±18,3	189,5±17,3	185,1±14,2
ПЛ (нмоль/л)	131,4±12,1	140,5±10,1	130,5±10,1
Кр (нмоль/л)	273,6±21,4	281,9±20,7	351,4±24,1*
ТТГ (мМО/л)	2,1±0,2	2,3±0,2	2,2±0,2
Т3 (нмоль/л)	2,2±0,1	2,4±0,2	2,3±0,2
Т4 (нмоль/л)	120,5±9,8	119,6±4,1	118,7±7,2

Примітка. Достовірність р відносно контрольної групи *<0,05; **<0,01.

Надалі, в 9-10 тиж. вагітності вищеописані зміни повністю збереглися, а в 12-13 тиж. носили дещо інший характер. Це підтверд-

жується відсутністю достовірних відмінностей з боку ХГ ($p>0,05$), а також достовірним збільшенням концентрації Кр тільки у жінок після ДРТ (контрольна група – $273,6\pm 21,4$ нмоль/л; підгрупа 1.1 – $281,9\pm 20,7$ нмоль/л, $p>0,05$ і підгрупа 1.2 – $351,4\pm 24,1$ нмоль/л, $p<0,05$).

Підсумовуючи одержані ендокринологічні результати, необхідно відзначити, що високий ризик невиношування вагітності у жінок з ХЕ в анамнезі пояснюється наявністю дисгормональних порушень, в першу чергу, з боку Е і ПГ. Ступінь вираженості цих порушень залежить від репродуктивного анамнезу, при його ускладненості виявляється додаткове зниження вмісту ХГ, що корелює з одержаними клінічними і ехографічними результати, які представлені в попередньому розділі.

Для розширення наявних даних про патогенез мимовільного переривання вагітності в I триместрі у жінок з ХЕ в анамнезі вважаємо за необхідне провести додаткові імунологічні, біохімічні і мікробіологічні дослідження.

3.3. Особливості імунологічних, біохімічних і мікробіологічних змін

Дизадаптацію системного імунітету в I триместрі у першородящих пізнього репродуктивного віку діагностовано нами вже в 5-6 тиж. вагітності (табл. 3.7) і характеризується зниженням числа CD3+ (контрольна група – $61,1\pm 5,1\%$; підгрупа 1.1 – $52,4\pm 4,1\%$, $p<0,05$ і підгрупа 1.2 – $40,4\pm 3,2\%$, $p<0,01$) і CD4+ (контрольна група – $42,2\pm 4,1\%$; підгрупа 1.1 – $31,7\pm 2,1\%$, $p<0,05$ і підгрупа 1.2 – $20,5\pm 1,6\%$, $p<0,01$) при одночасному збільшенні числа CD8+ (контрольна група – $43,8\pm 5,1\%$; підгрупа 1.1 – $52,7\pm 4,8\%$, $p<0,05$ і під-

група 1.2 – $53,1 \pm 5,1\%$, $p < 0,05$). Ці зміни наочно є видимим при оцінці хелперно-супресорного співвідношення.

Таблиця 3.7

Зміни імунологічного статусу в I триместрі вагітності

Показник	Групи жінок		
	Контр. група, n=20	Група 1, n=40	
		Підгрупа 1.1, n=20	Підгрупа 1.2, n=20
В 5-6 тиж. вагітності			
CD 3+ (%)	$61,1 \pm 5,1$	$52,4 \pm 4,1^*$	$40,4 \pm 3,2^{**}$
CD 4+ (%)	$42,2 \pm 4,1$	$31,7 \pm 2,1^*$	$20,5 \pm 1,6^{**}$
CD 8+ (%)	$43,8 \pm 5,1$	$52,7 \pm 4,8^*$	$53,1 \pm 5,1^*$
CD 4+/ CD8+	$0,9 \pm 0,1$	$0,6 \pm 0,1^*$	$0,4 \pm 0,1^{**}$
В 9-10 тиж. вагітності			
CD 3+ (%)	$60,8 \pm 4,2$	$51,1 \pm 3,2^*$	$39,3 \pm 4,0^{**}$
CD 4+ (%)	$41,8 \pm 2,1$	$30,2 \pm 2,4^*$	$19,1 \pm 1,6^{**}$
CD 8+ (%)	$42,1 \pm 1,8$	$54,2 \pm 3,1^*$	$59,1 \pm 2,1^{**}$
CD 4+/ CD8+	$1,0 \pm 0,1$	$0,6 \pm 0,1^*$	$0,3 \pm 0,1^{**}$

Примітка. Достовірність р відносно контрольної групи $* < 0,05$; $** < 0,01$.

Надалі, в 9-10 тиж. вагітності і в 12-13 тиж. гестації вище-описані зміни зберігаються виключенням більш достовірного зниження ($p < 0,01$) числа CD8+ у жінок з ХЕ в анамнезі після ДРТ.

У даний час використовується достатньо широкий спектр біохімічних досліджень, але ми зробили свій вибір на основних 7 параметрах, які представлені в таблиці 3.8.

Таблиця 3.8

Біохімічні зміни в I триместрі вагітності

Показник	Групи жінок		
	Контр. група, n=20	Група 1, n=40	
		Підгрупа 1.1, n=20	Підгрупа 1.2, n=20
В 5-6 тиж. вагітності			
Креатинін (мкмоль/л)	52,1±2,1	50,8±1,8	49,1±2,1
Сечовина (ммоль/л)	4,5±0,3	4,8±0,4	4,7±0,4
Загальний білірубін (мкмоль/л)	12,1±1,0	11,9±0,8	11,6±0,7
Холестерин (мкмоль/л)	5,4±0,4	5,5±0,5	5,6±0,4
β-ліпопро-теїди (Од/л)	50,3±1,5	65,4±2,1*	64,8±1,8*
Тригліцериди (ммоль/л)	3,2±0,3	4,3±0,3*	4,5±0,4*
ЛФ (МО/л)	150,1±10,1	184,5±11,2*	190,8±12,4*
В 9-10 тиж. вагітності			
Креатинін (мкмоль/л)	50,8±2,4	48,7±3,1	49,5±2,7
Сечовина (ммоль/л)	4,6±0,3	4,9±0,4	5,0±0,5
Загальний білірубін (мкмоль/л)	12,0±1,1	11,4±0,7	11,7±0,8
Холестерин (мкмоль/л)	5,5±0,6	5,7±0,5	5,9±0,4
β-ліпопротейди (Од/л)	49,9±1,6	63,2±2,4*	64,1±2,3*
Тригліцериди (ммоль/л)	3,3±0,3	4,4±0,4*	4,5±0,5*
ЛФ (МО/л)	142,8±9,8	179,1±10,3*	182,4±13,1*

Продовження табл 3.8

Показник	Групи жінок		
	Контр. група, n=20	Група 1, n=40	
		Підгрупа 1.1, n=20	Підгрупа 1.2, n=20
В 12-13 тиж. вагітності			
Креатинін (мкмоль/л)	51,2±2,5	49,1±3,1	50,4±4,1
Сечовина (ммоль/л)	4,7±0,3	4,8±0,4	5,2±0,5
Загальний білірубін (мкмоль/л)	11,8±1,2	11,6±1,1	11,5±1,1
Холестерин (мкмоль/л)	5,6±0,5	5,4±0,6	5,7±0,3
β-ліпопротеїди (Од/л)	50,4±2,4	64,1±2,5*	65,3±2,4*
Тригліцериди (ммоль/л)	3,3±0,3	4,8±0,4*	4,9±0,4*
ЛФ (МО/л)	148,4±11,2	185,1±10,3*	192,4±12,1*

Примітка. Достовірність р відносно контрольної групи *<0,05; **<0,01.

Виходячи з одержаних результатів достовірні відмінності мали місце тільки з боку трьох параметрів, причому незалежно від репродуктивного анамнезу, що ми наочно спостерігали при вивченні ендокринологічних і імунологічних показників. Біохімічні зміни характеризувалися достовірним збільшенням вмісту β-ліпопротеїдів (контрольна група – 50,3±1,5 Од/л; підгрупа 1.1 – 65,4±2,1 Од/л, $p<0,05$ і підгрупа 1.2 – 64,8±1,8 Од/л, $p<0,05$), тригліцеридів (контрольна група – 3,2±0,3 ммоль/л; підгрупа 1.1 – 4,3±0,3 ммоль/л, $p<0,05$ і підгрупа 1.2 – 4,5±0,4 ммоль/л, $p<0,05$) і ЛФ (контрольна

група – $150,1 \pm 10,1$ МО/л; підгрупа 1.1 – $184,5 \pm 11,2$ МО/л, $p < 0,05$ і підгрупа 1.2 – $190,8 \pm 12,4$ Од/л, $p < 0,05$). Характерною особливістю подальших досліджень є аналогічні дані незалежно від використання ДРТ.

На нашу думку, виявлені біохімічні порушень торкаються, в першу чергу, ліпідного обміну і можуть бути пояснені наявністю ХЕ в анамнезі. Разом з тим, проведені дослідження мають також і діагностичне значення, оскільки можуть з'явитися показання для використання препаратів, що позитивно впливають на ліпідний обмін пацієнток.

Порушення мікробіоценозу статевих шляхів у жінок з ХЕ в анамнезі встановлено також в 5-6 тиж. і в 9-10 тиж. вагітності і не залежали від репродуктивного анамнезу (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Зміни мікробіоценозу статевих шляхів I триместрі вагітності

Мікроорганізми (кількість мікро- організмів в 1 мл секрету), КУО/мл	Групи жінок		
	Контр. група, n=20	Група 1, n=40	
		Підгрупа 1.1, n=20	Підгрупа 1.2, n=20
В 5-6 тиж. вагітності			
Лактобацили	$6,5 \pm 0,2$	$4,8 \pm 0,3^*$	$4,7 \pm 0,2^*$
Біфідобактерії	$6,6 \pm 0,3$	$4,7 \pm 0,4^*$	$4,6 \pm 0,3^*$
Молочнокислі стрептококи	$3,1 \pm 0,2$	$2,9 \pm 0,2$	$3,2 \pm 0,3$
Ешерихії	-	-	$1,0 \pm 0,1$
Протей	-	$1,0 \pm 0,1$	-
Гриби роду <i>Candida</i>	-	-	$1,0 \pm 0,1$
Стафілококи	$2,4 \pm 0,2$	$4,1 \pm 0,3^*$	$3,9 \pm 0,3^*$

Продовження табл 3.9

Мікроорганізми (кількість мікро- організмів в 1 мл секрету), КУО/мл	Групи жінок		
	Контр. група, n=20	Група 1, n=40	
		Підгрупа 1.1, n=20	Підгрупа 1.2, n=20
В 9-10 тиж. вагітності			
Лактобацили	6,7±0,3	4,6±0,3*	4,7±0,4*
Біфідобактерії	6,8±0,4	4,9±0,4*	4,5±0,3*
Молочнокислі стрептококи	3,1±0,3	3,0±0,2	2,9±0,2
Ешерихії	-	-	-
Протей	-	-	1,0±0,1
Гриби роду Candida	-	1,0±0,1	-
Стафілококи	2,7±0,2	4,2±0,4*	4,1±0,3*
В 12-13 тиж. вагітності			
Лактобацили	6,9±0,4	5,1±0,5*	5,2±0,3*
Біфідобактерії	7,0±0,5	5,2±0,6*	5,1±0,5*
Молочнокислі стрептококи	3,4±0,2	2,1±0,1*	2,0±0,2*
Ешерихії	-	-	-
Протей	-	-	-
Гриби роду Candida	-	-	-
Стафілококи	2,4±0,2	4,1±0,3*	4,2±0,3*

Примітка. Достовірність р відносно контрольної групи *<0,05;
**<0,01.

Основні зміни характеризувалися достовірним зниженням числа лактобацил (контрольна група – 6,5±0,2 КУО/мл; підгрупа 1.1 –

4,8±0,3 КУО/мл, p<0,05 і підгрупа 1.2 – 4,7±0,2 КУО/мл, p<0,05) і біфідобактерій (контрольна група – 6,6±0,3 КУО/мл; підгрупа 1.1 – 4,7±0,4 КУО/мл, p<0,05 і підгрупа 1.2 – 4,6±0,3 КУО/мл, p<0,05) на фоні одночасного зростання числа різних штамів стафілококів (контрольна група – 2,4±0,2 КУО/мл; підгрупа 1.1 – 4,1±0,3 КУО/мл, p<0,05 і підгрупа 1.2 – 3,9±0,3 КУО/мл, p<0,05).

Надалі, в 12-13 тиж. додатково до вищеописаних змін приєднувалось і достовірне зниження числа молочнокислих стрептококів (контрольна група – 3,4±0,2 КУО/мл; підгрупа 1.1 – 2,1±0,1 КУО/мл, p<0,05 і підгрупа 1.2 – 2,0±0,2 КУО/мл, p<0,05).

Таким чином, як показали результати проведених в I триместрі вагітності, жінки з ХЕ в анамнезі, складають групу високого ризику щодо невиношування, частота якого складає 15,0%. Дане ускладнення розвивається на фоні виражених ехографічних змін (гіпоплазія амніона; дострокова облітерація екзацелома; прискорене зростання або ранній гідроамніон і гіпоплазія хоріона); дисгормональних порушень (зниження вмісту Е і ПГ); імунологічних (зниження числа CD3+ і CD4+ при зростанні числа CD8+); біохімічних (збільшення вмісту β-ліпопротеїдів, тригліцеридів і ЛФ) і мікробіологічних (зниження числа лактобацил і біфідобактерій на фоні зростання різних штамів стафілококів) порушень. Залежно від репродуктивного анамнезу більш виражені ехографічні і ендокринологічні зміни мали місце у жінок з ХЕ в анамнезі після ДРТ.

РОЗДІЛ 4
АКУШЕРСЬКІ І ПЕРИНАТАЛЬНІ РЕЗУЛЬТАТИ
РОЗРОДЖЕННЯ ЖІНОК З ХРОНІЧНИМ ЕНДОМЕТРИТОМ
В АНАМНЕЗИ

4.1. Клінічний перебіг II і III триместрів вагітності

При оцінці клінічного перебігу II триместру вагітності (табл. 4.1) нами встановлено істотний рівень різних ускладнень, причому залежно від репродуктивного анамнезу.

Таблиця 4.1

Клінічний перебіг II триместру вагітності (14-27 тиж.)

Ускладнення	Група 1, n=34	
	Підгрупа 1.1, n=18 (%)	Підгрупа 1.2, n=16 (%)
Плацентарна недостатність	6 (33,3)	9 (56,3)
Анемія вагітних	8 (44,4)	7 (43,8)
Прееклампсія	4 (22,2)	3 (18,8)
Порушення мікробіоценозу статевих шляхів	5 (27,8)	4 (25,0)
Респіраторна вірусна інфекція	1 (5,6)	1 (6,3)
Загострення соматичної патології	1 (5,6)	1 (6,3)

Так, частіше за все мали місце ПД (підгрупа 1.1 – 33,3% і 1.2 – 56,3%) і анемія вагітних (підгрупа 1.1 – 44,4% і 1.2 – 43,8%), дещо рідше – порушення мікробіоценозу статевих шляхів (підгрупа 1.1 – 27,8% і 1.2 – 25,0%) і прееклампсія (підгрупа 1.1 – 22,2% і 1.2 – 18,8%).

Підсумовуючи клінічний перебіг II триместру вагітності необхідно відзначити, що в обох підгрупах було відзначено по 1 випадку передчасних пологів (підгрупа 1.1 – в 25 тиж. і 1.2 – в 23 тиж.), причому маса дітей при народженні складала 920 г і 890 г, причому вони народилися живими, були переведені на ШВЛ з відповідним введенням сурфактанту, проте на 5 і 6 доби наступив летальний результат від прогресуючого респіраторного дистрес-синдрому. Отже, до початку III триместру в підгрупі 1.1 залишилося 17 пацієток і в 1.2 – 14 жінок відповідно.

Надалі, вже в III триместрі (табл. 4.2) вищеописані особливості збереглися, проте частота ПД (підгрупа 1.1 – 52,9% і 1.2 – 78,6%) і гестаційної анемії (підгрупа 1.1 – 58,8% і 1.2 – 64,3%) були вище порівняно з II триместром. Крім того, в період, що вивчається, зросли порушення мікробіоценозу статевих шляхів (підгрупа 1.1 – 41,2% і 1.2 – 42,9%) і прееклампсії (підгрупа 1.1 – 35,3% і 1.2 – 35,7%).

Таблиця 4.2

Клінічний перебіг III триместру вагітності (28-40 тиж.)

Ускладнення	Група 1, n=31	
	Підгрупа 1.1, n=17 (%)	Підгрупа 1.2, n=14 (%)
Плацентарна недостатність	9 (52,9)	11 (78,6)
Анемія вагітних	10 (58,8)	9 (64,3)
Прееклампсія	6 (35,3)	5 (35,7)
Порушення мікробіоценозу статевих шляхів	7 (41,2)	6 (42,9)
Респіраторна вірусна інфекція	2 (11,8)	2 (14,3)
Загострення соматичної патології	2 (11,8)	2 (14,3)

Враховуючи високий рівень таких ускладнень, як ПД і гестаційна анемія, ми вважали за доцільне розглянути терміни розвитку даної патології (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

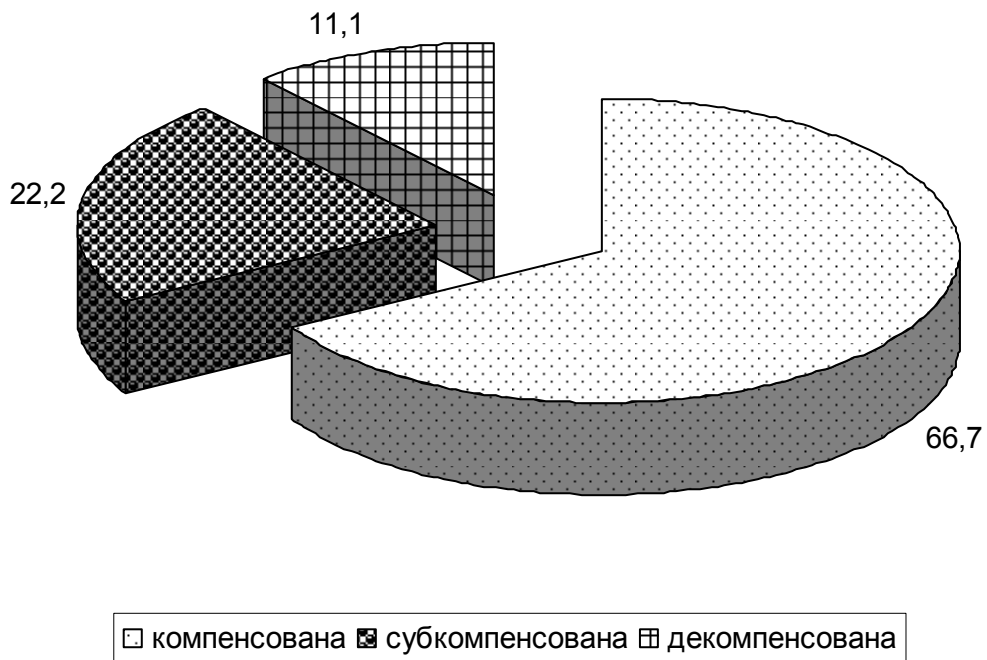
Терміни розвитку плацентарної недостатності і гестаційної анемії

Термін вагітності	Підгрупа 1.1, n=9 (%)	Підгрупа 1.2, n=11 (%)
Плацентарна недостатність		
16-20 тиж.	1 (11,1)	3 (27,3)
21-25 тиж.	2 (22,2)	3 (27,3)
26-30 тиж.	2 (22,2)	4 (36,4)
31-35 тиж.	3 (33,3)	1 (9,0)
Після 36 тиж.	1 (11,1)	-
Гестаційна анемія		
До 16 тиж.	3 (21,4)	4 (30,8)
16-20 тиж.	3 (21,4)	3 (23,1)
21-25 тиж.	3 (21,4)	2 (15,4)
26-30 тиж.	2 (14,3)	2 (15,4)
31-35 тиж.	3 (21,4)	2 (15,4)
Після 36 тиж.	-	-

Виходячи з одержаних результатів, ПД недостатність в підгрупі 1.1. частіше всього розвивалася в 31-35 тиж. (33,3%), а в підгрупі 1.2 – в 26-30 тиж. (36,4%). Аналогічна закономірність спостерігалася і при оцінці термінів розвитку гестаційної анемії з більш раннім початком у пацієток після ДРТ.

Аналізуючи ступінь вираженості основних акушерських ускладнень: ПД, гестаційна анемія і прееклампсія (рис. 4.1-4.3), нами не встановлено істотних відмінностей між підгрупами.

Підгрупа 1.1 n=9



Підгрупа 1.2 n=11

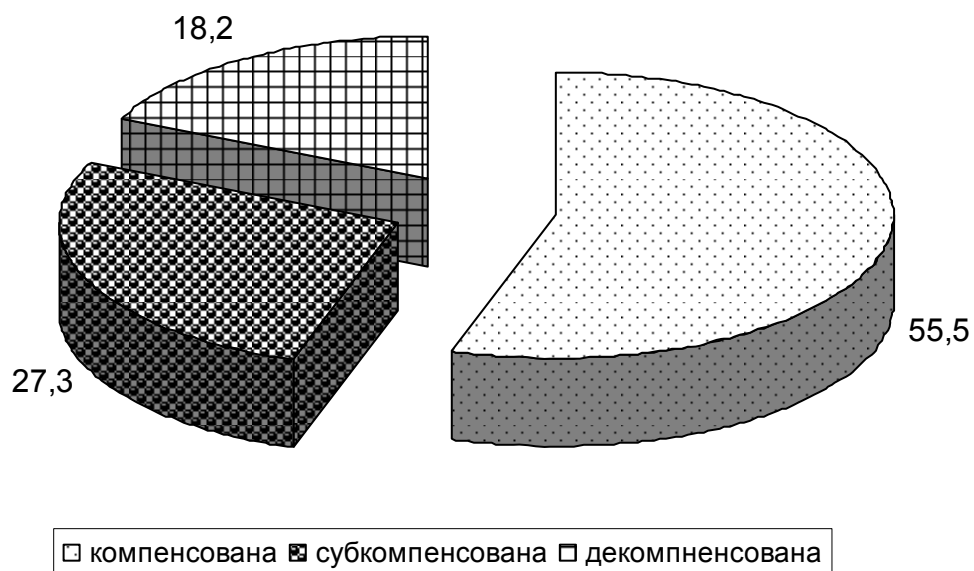
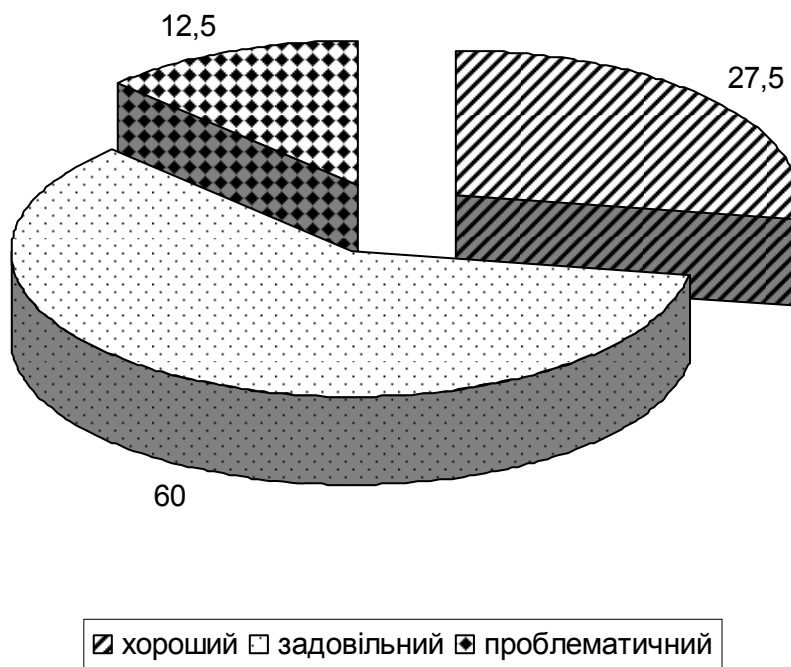


Рис. 4.1. Ступінь вираженості ПД (%).

1 група



2 група

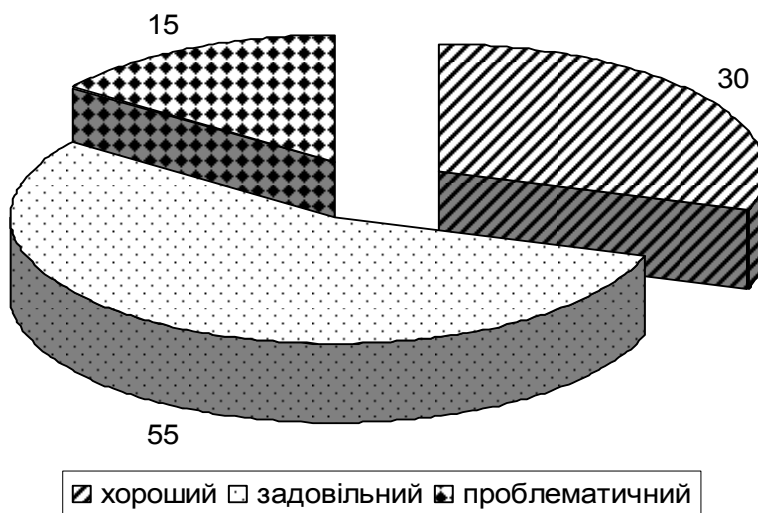
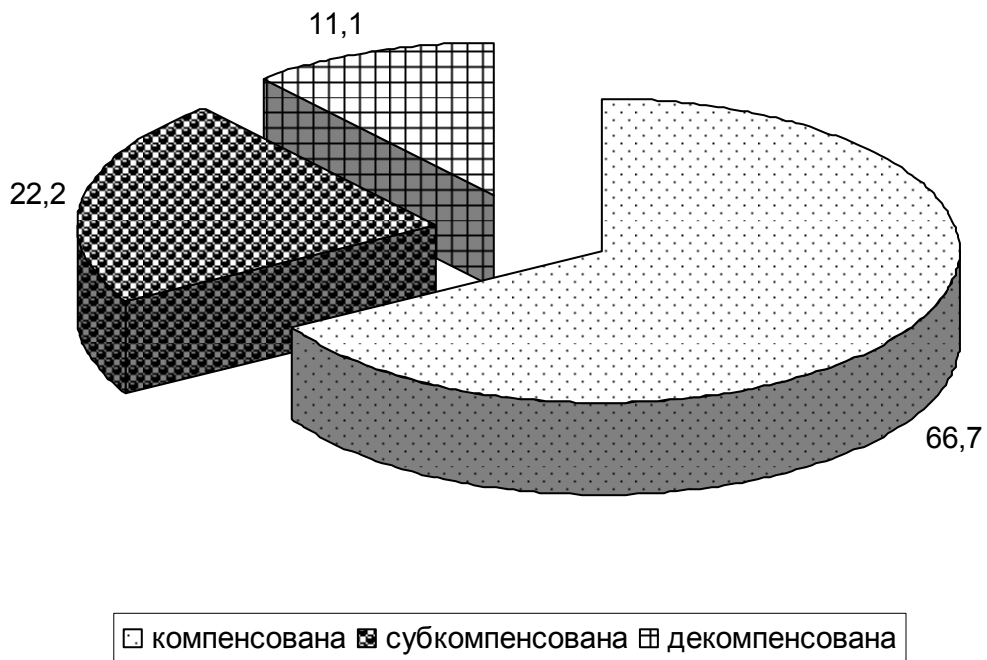


Рис. 4.2. Ступінь тяжкості анемії вагітних (%).

Підгрупа 1.1 n=9



Підгрупа 1.2 n=11

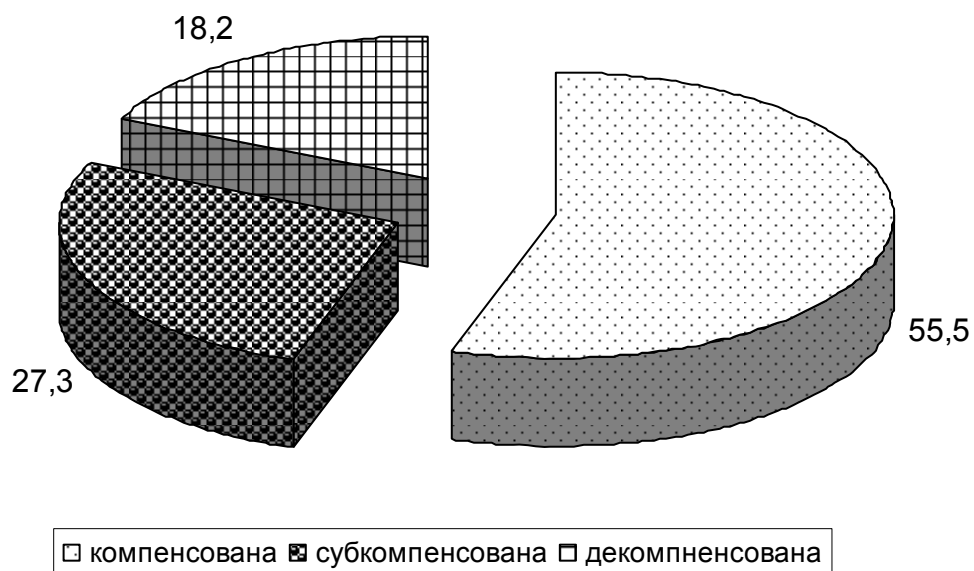


Рис. 4.3. Ступінь тяжкості прееклампсії (%).

При цьому, ПД в основному (підгрупа 1.1 – 66,7% і 1.2 – 55,5%) носила компенсований характер; анемія була 1 ст. (підгрупа 1.1 – 50,0% і 1.2 – 46,2%), а преєклампсія – легкого ступеня (підгрупа 1.1 – 66,7% і 1.2 – 40,0%).

Отже, як показали результати проведених досліджень на даному етапі, II і III триместр вагітності характеризується більш високою частотою різних ускладнень і частота репродуктивних втрат в різні періоди (невиношування – 15,0% і недоношування – 23,5%) диктує необхідність удосконалення існуючих лікувально-профілактичних заходів.

4.2. Клінічний перебіг пологів і стан новонароджених

Як було вже відзначено вище, передчасними пологами завершилося 8 вагітностей з 34, які пролонгували після I триместру (23,5%). В даному аспекті особливий інтерес представляють терміни розвитку (рис. 4.4) і варіанти розвитку передчасних пологів (рис. 4.5). Так, якщо в підгрупі 1.1, всі терміни – від 20 до 35 тиж. були розподілені рівномірно (по 33,3%), то в підгрупі 1.2 недоношування частіше спостерігалось.

Аналогічна ситуація спостерігалася і при оцінці варіантів перебігу передчасних пологів, коли в підгрупі 1.2 в 60,0% в 20-27 тиж. (40,0%) і в 28-32 тиж. (40,0%) відповідно. випадків наголошено на передчасному розриві плодових оболонок, при тому, що в підгрупі 1.1 це мало місце тільки в 20,0% спостережень.

Дані таблиці 4.4 свідчать, що основними ускладненнями при клінічному перебігу термінових пологів були: передчасний розрив плодових оболонок (підгрупа 1.1 – 26,7% і 1.2 – 27,3%); аномалії пологової діяльності (тільки в підгрупі 1.1 – 20,0%) і дистрес плода (підгрупа 1.1 – 33,3% і 1.2 – 36,4%).

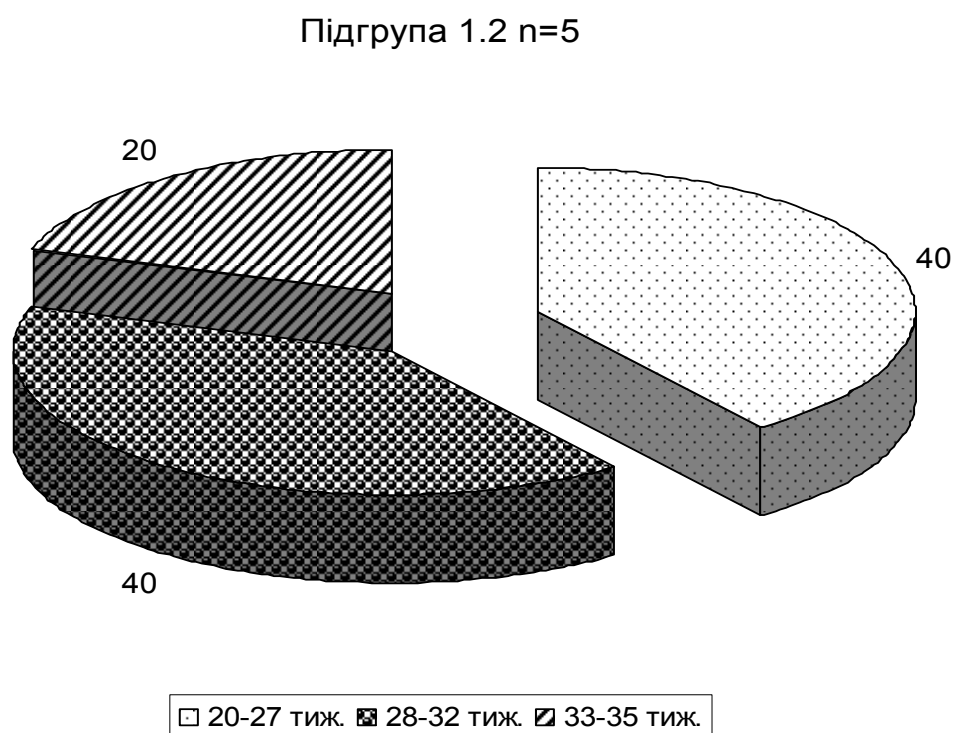
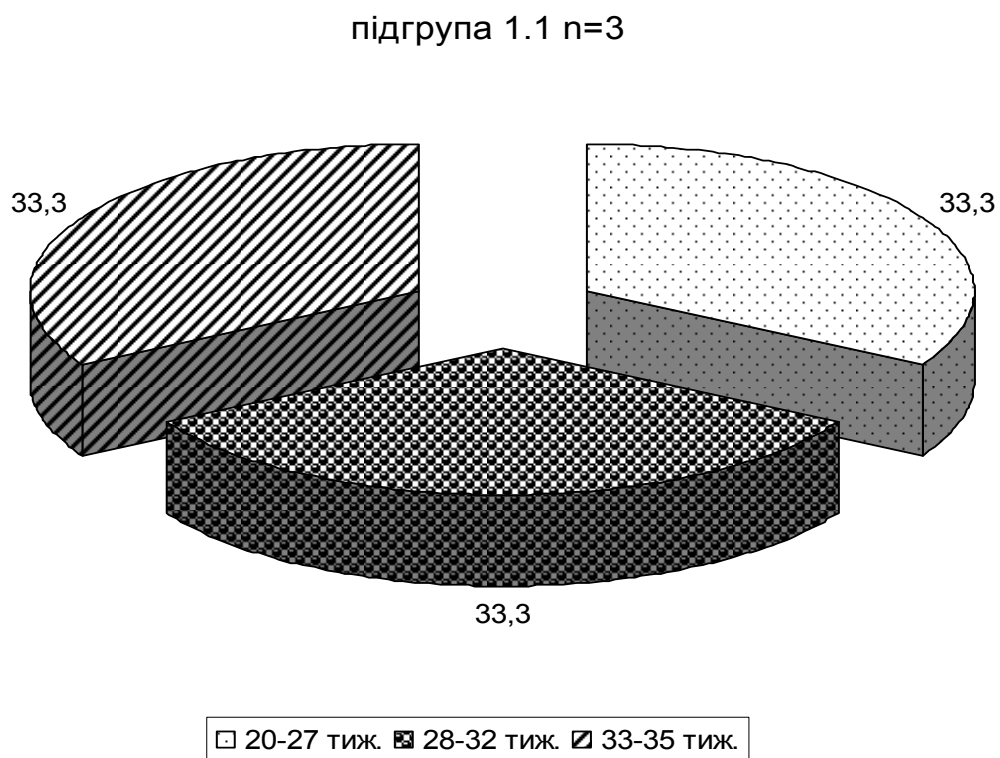
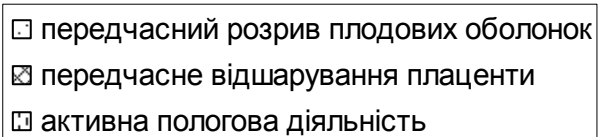
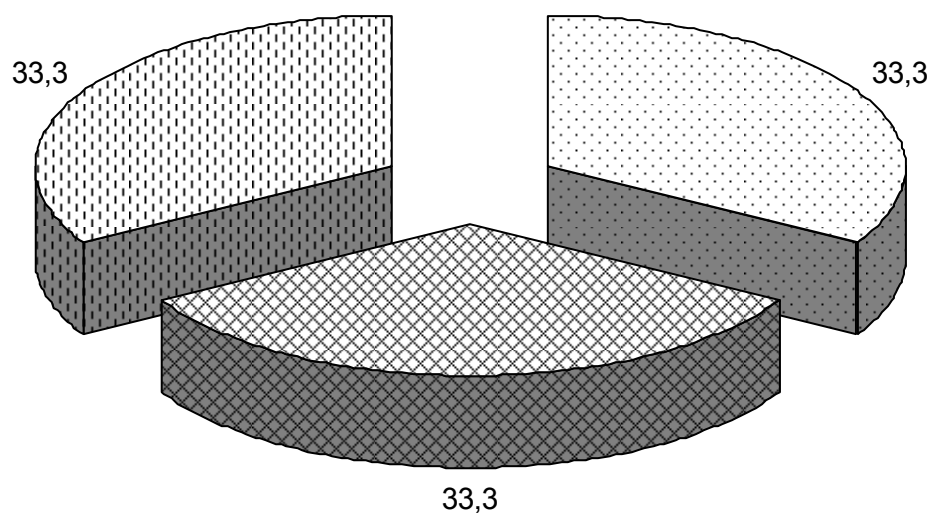


Рис. 4.4. Терміни розвитку передчасних пологів (%).

Підгрупа 1.1 n=3



Підгрупа 1.2 n=5

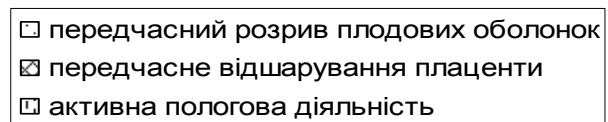
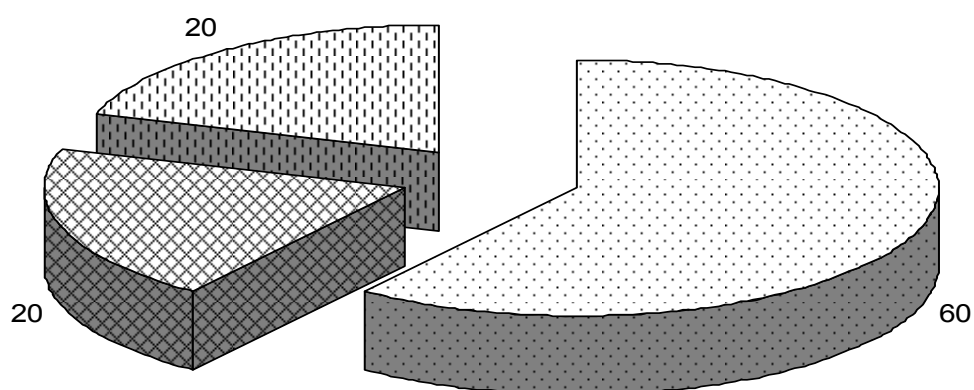


Рис. 4.5. Варіанти перебігу передчасних пологів (%).

Таблиця 4.4

Клінічний перебіг термінових пологів

Ускладнення	Підгрупа 1.1, n=15 (%)	Підгрупа 1.2, n=11 (%)
Передчасний розрив плодових оболонок	4 (26,7)	3 (27,3)
Аномалії пологової діяльності	3 (20,0)	-
Дистрес плода	5 (33,3)	4 (36,4)
Кесарів розтин	9 (60,0)	10 (90,9)

Дуже показовим є той факт, що частота кесаревих розтинів складала у пацієнток з неускладненим репродуктивним анамнезом 60,0% і після ДРТ – 90,9% відповідно.

У структурі показань до абдомінального розродження (табл. 4.5) в підгрупі 1.1 найчастіше мали місце ПД (66,7%) і дистрес плода (55,6%), а в 1.2 – крім ДРТ (100,0%) і наявність ПД (80,0%).

Таблиця 4.5

Показання до кесарева розтину

Показання	Підгрупа 1.1, n=9 (%)	Підгрупа 1.2, n=10 (%)
ДРТ	-	10 (100,0)
Дистрес плода	5 (55,6)	4 (40,0)
ПД	6 (66,7)	8 (80,0)
Тазове передлежання	4 (44,4)	2 (20,0)
Аномалії пологової діяльності	3 (33,3)	-

Як свідчать дані табл. 4.6, тільки половина новонароджених (підгрупа 1.1 – 44,4% і 1.2 – 50,0%) народилися в задовільному стані, а в решті випадків мали місце асфіксія середнього (підгрупа 1.1 – 27,8% і 1.2 – 25,0%) і важкого ступеня (підгрупа 1.1 – 16,7% і

1.2 – 12,5%), а також інтра- (підгрупа 1.1 – 5,6% і 1.2 – 6,3%) і постнатальні втрати (підгрупа 1.1 – 5,6% і 1.2 – 6,3% відповідно).

Таблиця 4.6

Стан новонароджених

Показання	Підгрупа 1.1, n=18 (%)	Підгрупа 1.2, n=16 (%)
Задовільний	8 (44,4)	8 (50,0)
Асфіксія середнього ступеня	5 (27,8)	4 (25,0)
Тяжка асфіксія	3 (16,7)	2 (12,5)
Інтранатальна загибель плода	1 (5,6)	1 (6,3)
Постнатальна загибель плода	1 (5,6)	1 (6,3)

Сумарні перинатальні втрати складали 2 випадки на 18 пологів у пацієток без обтяженого репродуктивного анамнезу (111,1‰) і 2 випадки на 16 пологів у жінок після ДРТ (125,0‰) відповідно. Так, якщо постнатальні втрати відбулися не фоні респіраторного дистрес-синдрому, інтранатальні були обумовлені передчасним відшаруванням плаценти в підгрупі 1.1 – в 28 тиж. вагітності, а в підгрупі 1.2 – в 30 тиж. відповідно.

Серед основних особливостей постнатальної захворюваності (табл. 4.7) можна виділити високий рівень постгіпоксичної енцефалопатії (підгрупа 1.1 – 31,3% і 1.2 – 28,6%) і реалізації внутрішньо-утробного інфікування (підгрупа 1.1 – 18,8% і 1.2 – 14,3% відповідно).

Таблиця 4.7

Постнатальна захворюваність

Показання	Підгрупа 1.1, n=9 (%)	Підгрупа 1.2, n=10 (%)
Постгіпоксична енцефалопатія	5 (31,3)	4 (28,6)

Продовження табл 4.7

Показання	Підгрупа 1.1, n=9 (%)	Підгрупа 1.2, n=10 (%)
Реалізація внутрішньоутробного інфікування	3 (18,8)	2 (14,3)
Респіраторний дистрес плода	1 (6,3)	3 (21,4)

Отже, розродження жінок з ХЕ в анамнезі характеризується високою частотою не тільки невиношування, але і недоношування, а також різної перинатальної патології. Це диктує необхідність більш детального вивчення функціонального стану фетоплацентарного комплексу, чому і буде присвячений наступний розділ наших досліджень.

4.3. Функціональний стан системи мати-плацента-плід

Серед широкого спектру показників функціонального стану фетоплацентарного комплексу ми вважали за доцільне більш детально зупинитися на результатах доплерометричних і ендокринологічних досліджень в II і III триместрах вагітності.

Динаміка основних показників (PI, IP і CDO) проведена в маткових артеріях, в артерії пуповини, в середній мозковій артерії і аорті плода.

Дані таблиці 4.8 свідчать, що в II триместрі вагітності наголошено на достовірному збільшенні тільки PI в маткових артеріях (контрольна група – $0,72 \pm 0,03$; підгрупа 1.1 – $0,87 \pm 0,04$; $p < 0,05$ і 1.2 – $0,88 \pm 0,04$; $p < 0,05$). Порівняно з цим, в артерії пуповини в цей же термін вагітності наголошено на достовірному збільшенні всіх трьох параметрів: PI (контрольна група – $1,01 \pm 0,03$; підгрупа 1.1 –

1,21±0,05; p<0,05 і 1.2 – 1,20±0,06; p<0,05); IP (контрольна група – 0,67±0,01; підгрупа 1.1 – 0,73±0,01; p<0,05 і 1.2 – 0,74±0,01; p<0,05) і CDO (контрольна група – 3,11±0,11; підгрупа 1.1 – 3,62±0,12; p<0,05 і 1.2 – 3,64±0,11; p<0,05). В середній мозковій артерії плода достовірні відмінності між контрольною і основними підгрупами відсутні (p>0,05). В аорті плода наголошено тільки на достовірному підвищенні CDO (контрольна група – 5,43±0,21; підгрупа 1.1 – 6,97±0,15; p<0,05 і 1.2 – 6,93±0,14; p<0,05) на фоні решти незмінених параметрів (p>0,05).

Таблиця 4.8

Динаміка показників судинної резистентності в II триместрі вагітності

Показники резистентності	Групи		
	Контр. група, n=20	Підгрупа 1.1, n=18	Підгрупа 1.2, n=16
В маткових артеріях			
PI	0,72±0,03	0,87±0,04*	0,88±0,03*
IP	0,47±0,01	0,50±0,02	0,49±0,02
CDO	1,96±0,05	2,01±0,03	2,02±0,05
В артерії пуповини			
PI	1,01±0,03	1,21±0,05*	1,20±0,06*
IP	0,67±0,01	0,73±0,01*	0,74±0,01*
CDO	3,11±0,11	3,62±0,12*	3,64±0,11*
В середній мозковій артерії плода			
PI	1,63±0,05	1,65±0,03	1,66±0,04
IP	0,82±0,01	0,85±0,01	0,84±0,01
CDO	5,43±0,21	6,97±0,15*	6,93±0,14*

Примітка. Достовірність p відносно контрольної групи *<0,05; **<0,01.

Отже, в II триместрі вагітності основні зміни кровотоку відбуваються в артерії пуповини і лише незначні в маткових артеріях і в аорті плода. Ці дані свідчать про початок розвитку ПД у жінок з ХЕ в анамнезі, причому більшою мірою за рахунок страждання плода і подальшою затримкою його розвитку.

Ендокринологічні зміни в цей період вагітності (табл. 4.9) характеризуються достовірним зниженням вмісту Е (контрольна група – $16,9 \pm 1,1$ нмоль/л; підгрупа 1.1 – $13,1 \pm 1,0$ нмоль/л; $p < 0,05$ і 1.2 – $12,6 \pm 1,1$ нмоль/л; $p < 0,05$); ПГ (контрольна група – $421,4 \pm 21,1$ нмоль/л; підгрупа 1.1 – $367,4 \pm 22,3$ нмоль/л; $p < 0,05$ і 1.2 – $370,5 \pm 21,4$ нмоль/л; $p < 0,05$) і ХГ (контрольна група – $212,5 \pm 15,4$ нмоль/л; підгрупа 1.1 – $163,5 \pm 14,3$ нмоль/л; $p < 0,05$ і 1.2 – $165,4 \pm 15,2$ нмоль/л; $p < 0,05$) на фоні одночасного збільшення рівня Кр (контрольна група – $642,3 \pm 27,1$ нмоль/л; підгрупа 1.1 – $785,4 \pm 21,2$ нмоль/л; $p < 0,05$ і 1.2 – $791,5 \pm 19,3$ нмоль/л; $p < 0,05$) і незміненому вмісті ПЛ ($p > 0,05$).

Таблиця 4.9

Ендокринологічний статус в II триместрі вагітності

Показники	Групи		
	Контр. група, n=20	Підгрупа 1.1, n=18	Підгрупа 1.2, n=16
Е (нмоль/л)	$16,9 \pm 1,1$	$13,1 \pm 1,0^*$	$12,6 \pm 1,1^*$
ПГ (нмоль/л)	$421,4 \pm 21,1$	$367,4 \pm 22,3^*$	$370,5 \pm 21,4^*$
ХГ (нмоль/л)	$212,5 \pm 15,4$	$163,5 \pm 14,3^*$	$165,4 \pm 15,2^*$
ПЛ (нмоль/л)	$143,5 \pm 9,4$	$150,8 \pm 8,8$	$151,7 \pm 7,3$
Кр (нмоль/л)	$642,3 \pm 27,1$	$785,4 \pm 21,2^*$	$791,5 \pm 19,3^*$

Примітка. Достовірність р відносно контрольної групи $* < 0,05$.

Одержані нами доплерометричні і ендокринологічні результати корелюють з високим рівнем ПД вже в II триместрі вагітності.

Разом з тим, нами не встановлено достовірних відмінностей між підгрупами пацієток залежно від репродуктивного анамнезу і використання ДРТ.

У III триместрі вагітності динаміка показників судинної резистентності (табл. 4.10) в маткових артеріях носить більш виражений характер, що підтверджується достовірним збільшенням не тільки III як в II триместрі ($p < 0,05$), але і IP (контрольна група – $0,42 \pm 0,01$; підгрупа 1.1 – $0,52 \pm 0,01$; $p < 0,05$ і 1.2 – $0,53 \pm 0,01$; $p < 0,05$) і CDO (контрольна група – $1,81 \pm 0,03$; підгрупа 1.1 – $2,09 \pm 0,03$; $p < 0,05$ і 1.2 – $2,10 \pm 0,03$; $p < 0,05$).

Таблиця 4.10

Динаміка показників судинної резистентності в III триместрі вагітності

Показники резистентності	Групи		
	Контр. група, n=20	Підгрупа 1.1, n=17	Підгрупа 1.2, n=14
В маткових артеріях			
III	$0,58 \pm 0,02$	$0,80 \pm 0,02^*$	$0,79 \pm 0,03^*$
IP	$0,42 \pm 0,01$	$0,52 \pm 0,01^*$	$0,53 \pm 0,01^*$
CDO	$1,81 \pm 0,03$	$2,09 \pm 0,03^*$	$2,10 \pm 0,03^*$
В артерії пуповини			
III	$0,93 \pm 0,03$	$1,16 \pm 0,02^*$	$1,17 \pm 0,03^*$
IP	$0,65 \pm 0,04$	$0,71 \pm 0,05$	$0,69 \pm 0,03$
CDO	$2,55 \pm 0,07$	$3,50 \pm 0,12^*$	$3,49 \pm 0,11^*$
В середній мозковій артерії			
III	$1,35 \pm 0,06$	$1,23 \pm 0,03^*$	$1,21 \pm 0,02^*$
IP	$0,76 \pm 0,01$	$0,69 \pm 0,01^*$	$0,68 \pm 0,01^*$
CDO	$3,81 \pm 0,11$	$3,72 \pm 0,10$	$3,73 \pm 0,12$

Продовження табл. 4.10

Показники резистентності	Групи		
	Контр. група, n=20	Підгрупа 1.1, n=17	Підгрупа 1.2, n=14
В аорті плода			
ПІ	1,79±0,05	1,84±0,04	1,83±0,03
ІР	0,83±0,02	0,85±0,02	0,86±0,02
СДО	6,52±0,27	7,28±0,22*	7,32±0,24*

Примітка. Достовірність р відносно контрольної групи * $<0,05$.

В артерії пуповини наголошено на достовірному збільшенні тільки двох параметрів: ПІ (контрольна група – $0,93\pm 0,03$; підгрупа 1.1 – $1,16\pm 0,02$; $p<0,05$ і 1.2 – $1,17\pm 0,03$; $p<0,05$) і СДО (контрольна група – $2,55\pm 0,07$; підгрупа 1.1 – $3,50\pm 0,12$; $p<0,05$ і 1.2 – $3,49\pm 0,11$; $p<0,05$).

На відміну від II триместру, в III мало місце достовірне збільшення показників судинної резистентності в середній мозковій артерії плода, причому як ПІ (контрольна група – $1,35\pm 0,06$; підгрупа 1.1 – $1,23\pm 0,03$; $p<0,05$ і 1.2 – $1,21\pm 0,02$; $p<0,05$), так і ІР (контрольна група – $0,76\pm 0,01$; підгрупа 1.1 – $0,69\pm 0,01$; $p<0,05$ і 1.2 – $0,68\pm 0,01$; $p<0,05$).

В аорті плода наголошено тільки на достовірному підвищенні СДО (контрольна група – $6,52\pm 0,27$; підгрупа 1.1 – $7,28\pm 0,22$; $p<0,05$ і 1.2 – $7,32\pm 0,24$; $p<0,05$).

При аналізі основних ендокринологічних змін в III триместрі (табл. 4.11) додатково до вищеописаних мало місце достовірне зниження рівня ПЛ (контрольна група – $273,4\pm 21,5$ нмоль/л; підгрупа 1.1 – $209,5\pm 17,3$ нмоль/л; $p<0,05$ і 1.2 – $208,6\pm 16,2$ нмоль/л; $p<0,05$).

Таблиця 4.11

Ендокринологічний статус в III триместрі вагітності

Показники	Групи		
	Контр. група, n=20	Підгрупа 1.1, n=17	Підгрупа 1.2, n=14
Е (нмоль/л)	56,1±2,2	45,4±2,3*	44,8±2,1*
ПГ (нмоль/л)	605,8±18,1	549,7±16,3*	548,6±15,9*
ХГ (нмоль/л)	362,4±27,6	271,3±21,4*	269,3±22,5*
ПЛ (нмоль/л)	273,4±21,5	209,5±17,3*	208,6±16,2*
Кр (нмоль/л)	819,5±24,2	956,1±22,4*	969,4±21,1*

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

Отже, основними маркерами ПД у жінок з ХЕ в анамнезі в II і III триместрах вагітності є доплерометричні і ендокринологічні показники, що необхідно враховувати при корекції діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

4.4. Зміни гомеостазу і мікробіоценозу статевих шляхів

У даному розділі нами вивчено основні зміни гомеостазу: біохімічні і імунологічні параметри, а також особливості мікробіоценозу статевих шляхів у жінок з ХЕ в анамнезі в II і III триместрах вагітності.

У таблиці 4.12 виявлено, що основні зміни метаболізму у пацієнток різних груп стосуються показників ліпідного обміну: достовірне збільшення холестерину (контрольна група – 5,5±0,1 мкмоль/л; підгрупа 1.1 – 7,0±0,2 мкмоль/л; $p<0,05$ і 1.2 – 6,9±0,3 мкмоль/л; $p<0,05$); β -ліпопротеїдів (контрольна група – 50,2±1,6 Од/л; підгрупа 1.1 – 62,1±1,6 Од/л; $p<0,05$ і 1.2 – 60,9±1,5 Од/л;

$p < 0,05$); тригліцеридів (контрольна група – $3,1 \pm 0,2$ ммоль/л; підгрупа 1.1.- $4,2 \pm 0,3$ ммоль/л; $p < 0,05$ і 1.2.- $4,3 \pm 0,4$ ммоль/л; $p < 0,05$) і ЛФ (контрольна група – $151,8 \pm 7,3$ МО/л; підгрупа 1.1- $173,9 \pm 7,3$ МО/л; $p < 0,05$ і 1.2 – $174,1 \pm 6,8$ МО/л; $p < 0,05$). Вся решта параметрів (креатинін, сечовина і загальний білірубін), що вивчаються, була без достовірних змін ($p > 0,05$).

Таблиця 4.12

Біохімічні зміни в II триместрі вагітності

Показники	Групи		
	Контрольна, n=20	Підгрупа 1.1, n=18	Підгрупа 1.2, n=16
Креатинін (мкмоль/л)	$57,7 \pm 3,8$	$56,9 \pm 3,4$	$56,1 \pm 2,4$
Сечовина (ммоль/л)	$5,0 \pm 0,4$	$4,9 \pm 0,3$	$4,8 \pm 0,2$
Загальний білірубін (мкмоль/л)	$11,9 \pm 1,1$	$12,2 \pm 1,2$	$12,4 \pm 1,3$
Холестерин (мкмоль/л)	$5,5 \pm 0,1$	$7,0 \pm 0,2^*$	$6,9 \pm 0,3^*$
β -ліпопротеїди (Од/л)	$50,2 \pm 1,6$	$62,1 \pm 1,6^*$	$60,9 \pm 1,5^*$
Тригліцериди (ммоль/л)	$3,1 \pm 0,2$	$4,2 \pm 0,3^*$	$4,3 \pm 0,4^*$
ЛФ (МО/л)	$151,8 \pm 7,3$	$173,9 \pm 7,3^*$	$174,1 \pm 6,8^*$

Примітка. Достовірність p відносно контрольної групи $* < 0,05$.

Зміни системного імунітету в III триместрі вагітності (табл. 4.13) характеризувалися достовірним зниженням числа CD3+ (контрольна група – $59,1 \pm 4,3\%$; підгрупа 1.1 – $47,4 \pm 2,3\%$; $p < 0,05$ і

1.2 – $46,8 \pm 2,1\%$; $p < 0,05$) і CD4+ (контрольна група – $42,5 \pm 2,1\%$; підгрупа 1.1 – $30,4 \pm 2,4\%$; $p < 0,05$ і 1.2 – $29,5 \pm 2,6\%$; $p < 0,05$) при одночасному збільшенні кількості CD8+ (контрольна група – $41,9 \pm 1,9\%$; підгрупа 1.1 – $52,1 \pm 2,4\%$; $p < 0,05$ і 1.2 – $53,2 \pm 2,6\%$; $p < 0,05$), що у свою чергу відображалося і на змінах хелперно-супресорного співвідношення у бік його вираженого зниження.

Таблиця 4.13

Імунологічні зміни в II триместрі вагітності

Показники	Групи		
	Контр. група, n=20	Підгрупа 1.1, n=18	Підгрупа 1.2, n=16
CD3+	$59,1 \pm 4,3$	$47,4 \pm 2,3^*$	$46,8 \pm 2,1^*$
CD4+	$42,5 \pm 2,1$	$30,4 \pm 2,4^*$	$29,5 \pm 2,6^*$
CD8+	$41,9 \pm 1,9$	$52,1 \pm 2,4^*$	$53,2 \pm 2,6^*$
CD4+/CD8+	$1,0 \pm 0,1$	$0,6 \pm 0,1^*$	$0,6 \pm 0,1^*$

Примітка. Достовірність р відносно контрольної групи $* < 0,05$.

Враховуючи високу частоту у новонародженого реалізації внутрішньоутробного інфікування ми вважали за доцільне вивчити основні зміни мікробіоценозу статевих шляхів (табл. 4.14).

Таблиця 4.14

Зміни мікробіоценозу статевих шляхів в II триместрі (КУО/мл)

Показники	Групи		
	Контрольна, n=20	Підгрупа 1.1, n=18	Підгрупа 1.2, n=16
Лактобацили	$6,3 \pm 0,3$	$2,9 \pm 0,2^{**}$	$2,8 \pm 0,1^{**}$
Біфідобактерії	$6,1 \pm 0,2$	$2,7 \pm 0,2^{**}$	$2,8 \pm 0,1^{**}$

Продовження табл. 4.14

Показники резистентності	Групи		
	Контрольна, n=20	Підгрупа 1.1, n=18	Підгрупа 1.2, n=16
Молочнокислі стрептококи	3,2±0,2	2,1±0,1*	2,0±0,2*
Ешерихії	-	1,0±0,1	-
Протей	-	-	1,0±0,1
Груби роду Candida	-	1,0±0,1	-
Стафілококи	2,5±0,2	4,8±0,1**	4,7±0,2**

Примітка. Достовірність р відносно контрольної групи *<0,05; **<0,01.

При цьому нами встановлено достовірне зниження числа лактобацил (контрольна група – 6,3±0,3 КУО/мл; підгрупа 1.1 – 2,9±0,2 КУО/мл; $p < 0,01$ і 1.2 – 2,8±0,1 КУО/мл; $p < 0,05$); біфідобактерій (контрольна група – 6,1±0,2 КУО/мл; підгрупа 1.1 – 2,7±0,2 КУО/мл; $p < 0,05$ і 1.2 – 2,8±0,1 КУО/мл; $p < 0,05$) і молочнокислих стрептококів (контрольна група – 3,2±0,2 КУО/мл; підгрупа 1.1 – 2,1±0,1 КУО/мл; $p < 0,05$ і 1.2 – 2,0±0,2 КУО/мл; $p < 0,05$) при одночасному збільшенні числа різних штамів стафілококів (контрольна група – 2,5±0,2 КУО/мл; підгрупа 1.1 – 4,8±0,1 КУО/мл; $p < 0,05$ і 1.2 – 4,7±0,2 КУО/мл; $p < 0,05$). Вся решта мікроорганізмів була діагностована в одиничних випадках і істотно не впливали на стан мікробіоценозу статевих шляхів.

Біохімічні зміни в III триместрі вагітності (табл. 4.15) носили аналогічний характер з II триместру.

Таблиця 4.15

Біохімічні зміни в III триместрі вагітності

Показники	Групи		
	Контр. група, n=20	Підгрупа 1.1, n=17	Підгрупа 1.2, n=14
Креатинін (мкмоль/л)	59,6±3,1	60,2±2,4	60,8±2,3
Сечовина (ммоль/л)	5,1±0,4	4,9±0,3	4,8±0,4
Загальний білірубін (мкмоль/л)	12,5±1,1	11,8±1,0	12,3±1,1
Холестерин (мкмоль/л)	5,3±0,4	7,5±0,3*	7,4±0,2*
β-ліпопротеїди (Од/л)	52,1±4,3	63,4±3,1*	64,1±2,9*
Тригліцериди (ммоль/л)	3,0±0,2	4,6±0,3*	4,5±0,2*
ЛФ (МО/л)	152,1±6,1	174,2±7,3*	175,4±6,1*

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

Аналогічна ситуація встановлена нами при оцінці імунологічних (табл.4.16) і мікробіологічних параметрів (табл. 4.17).

Таблиця 4.16

Імунологічні зміни в III триместрі вагітності

Показники	Групи		
	Контрольна, =20	Підгрупа 1.1, n=18	Підгрупа 1.2, n=16
CD3+	60,4±2,4	48,1±2,1*	48,3±1,9*
CD4+	43,4±2,2	28,7±2,1*	29,1±2,3*
CD8+	42,9±2,1	53,1±2,0*	54,2±1,9*
CD4+/CD8+	1,0±0,1	0,5±0,1**	0,5±0,1**

Примітка. Достовірність р відносно контрольної групи *<0,05;
**<0,01.

Таблиця 4.17

Зміни мікробіоценозу статевих шляхів в III триместрі (КУО/мл)

Показники	Групи		
	Контр. група, n=20	Підгрупа 1.1, n=18	Підгрупа 1.2, n=16
Лактобацили	6,5±0,3	4,1±0,2*	4,0±0,3*
Біфідобактерії	6,4±0,2	3,9±0,3*	4,1±0,3*
Молочнокислі стрептококи	4,0±0,3	2,1±0,1**	1,9±0,2**
Ешерихії	-	-	-
Протей	-	-	-
Груби роду Candida	-	-	-
Стафілококи	2,3±0,1	5,1±0,2**	5,2±0,3**

Примітка. Достовірність р відносно контрольної групи *<0,05; **<0,01.

Таким чином, як показали результати цього етапу наших досліджень, розродження жінок з ХЕ в анамнезі характеризуються високою частотою недоношування і перинатальних ускладнень, проте початкові зміни у цих пацієнток відбуваються в I триместрі, що диктує необхідність виділення невиношування в цій групі високого ризику в самостійне наукове завдання, рішення якого і присвячена наша наукова робота.

РОЗДІЛ 5
ПРОФІЛАКТИКА НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ
У ЖІНОК З ХРОНІЧНИМ ЕНДОМЕТРИТОМ В АНАМНЕЗИ

5.1. Вплив запропонованої методики на перебіг I триместру вагітності

5.1.1. Клініко-ехографічні зміни. При вивченні ефективності запропонованих лікувально-профілактичних заходів ми використували той же самий методологічний підхід, який був описаний в попередніх розділах.

Згідно з одержаними результатами (табл. 5.1), в 5-6 тиж. відмінності між групами носили мінімальний характер і полягали в зниженні на 25,0% (10 пацієток) таких симптомів, як психо-емоційна напруга і на 12,5% (5 жінок) різної нейроендокринної симптоматики (1 група – 42,5% і 2 – 30,0%). Крім того, слідує і зменшення на 10,0% (4 пацієтки) періодично виділень, що мажуться, із статевих шляхів. На нашу думку, одержані результати свідчать про клінічну ефективність прегравідарної підготовки, проведеної у пацієток 2 групи.

Таблиця 5.1

Клінічна симптоматика

Симптоми	Групи жінок			
	Група 1, n=40		Група 2, n=40	
	Абс.	%	Абс.	%
В 5-6 тиж. вагітності				
Постійні болі внизу живота	10	25,0	7	17,5
Болі в дні передбачуваних місячних	8	20,0	6	15,0

Продовження табл 5.1

Симптоми	Групи жінок			
	Група 1, n=40		Група 2, n=40	
	Абс.	%	Абс.	%
Болі при фізичному навантаженні	21	52,5	16	45,0
Болі при психоемоційній напрузі	7	17,5	5	12,5
Виділення із статевих шляхів, що періодично мажуться	12	30,0	8	20,0
Виділення із статевих шляхів, що постійно мажуться	3	7,5	1	2,5
Нейроендокринна симптоматика	17	42,5	12	30,0
Психоемоційна напруга	26	65,0	16	40,0
В 9-10 тиж. вагітності				
Постійні болі внизу живота	10	25,0	6	15,0
Болі в дні передбачуваних місячних	6	15,0	4	10,0
Болі при фізичному навантаженні	19	47,5	12	30,0
Болі при психоемоційній напрузі	16	40,0	8	20,0
Виділення із статевих шляхів, що періодично мажуться	9	22,5	5	17,5
Виділення із статевих шляхів, що постійно мажуться	6	15,0	3	7,5
Нейроендокринна симптоматика	20	50,0	12	30,0
Психоемоційна напруга	23	57,5	14	35,0
В 12-13 тиж. вагітності				
Постійні болі внизу живота	6	15,0	3	7,5
Болі в дні передбачуваних місячних	9	22,5	5	17,5

Продовження табл 5.1

Симптоми	Групи жінок			
	Група 1, n=40		Група 2, n=40	
	Абс.	%	Абс.	%
Болі при фізичному навантаженні	16	40,0	10	25,0
Болі при психоемоційній напрузі	12	30,0	7	17,5
Виділення із статевих шляхів, що періодично мажуться	14	35,0	8	20,0
Виділення із статевих шляхів, що постійно мажуться	6	15,0	3	7,5
Нейроендокринна симптоматика	18	45,0	10	25,0
Психоемоційна напруга	27	67,5	16	40,0

Надалі, в 9-10 тижнів вагітності відмінності між групами носили вже більш виражений характер, при цьому слід наголосити на зниженні у 20,0% (8 жінок) обстежених больових відчуттів при психоемоційному навантаженні і у 17,5% (7 пацієнток). постійних болів в нижніх відділах живота. Аналогічна закономірність між 1 і 2 групами збереглася і в 12-13 тижнів вагітності.

Підсумком вищеописаних відмінностей клінічної симптоматики в I триместрі вагітності стали ускладнення, частота яких наочно показана в таблиці 5.2. Згідно представленим даним нам вдалося знизити частоту мимовільного переривання вагітності в 1 триместрі в 2 рази (1 група – 15,0% і 2 – 7,5%), що відбулося на фоні помітного зменшення рівня порушень мікробіоценозу статевих шляхів (1 група – 22,5% і 2 – 15,0%). Частота решти ускладнень даного триместру вагітності істотно не відрізнялася по групах і була в межах середньостатистичних значень.

Таблиця 5.2

Ускладнення I триместру вагітності

Симптоми	Групи жінок			
	Група 1, n=40		Група 2, n=40	
	Абс.	%	Абс.	%
Мимовільне переривання вагітності	6	15,0	3	7,5
Порушення мікробіоценозу статевих шляхів	11	22,5	6	15,0
Ранній токсикоз	11	27,5	10	25,0
Анемія вагітних	7	17,5	6	15,0
Респіраторна вірусна інфекція	7	17,5	6	15,0
Загострення екстрагенітальної патології	5	12,5	3	7,5

Як підтвердження клінічної ефективності запропонованої методики слід зазначити і результати динамічного ехографічного обстеження пацієток (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Ехографічні зміни

Показник	Групи жінок			
	Група 1, n=40		Група 2, n=40	
	Абс.	%	Абс.	%
В 5-6 тиж. вагітності				
Гіпоплазія амніону	3	7,5	1	2,5
Дострокова облітерація екзацелома	1	2,5	-	-
Прискорене зростання або ранній гідроамніон	3	7,5	1	2,5

Продовження табл 5.3

Показник	Групи жінок			
	Група 1, n=40		Група 2, n=40	
	Абс.	%	Абс.	%
Гіпоплазія хоріона	3	7,5	1	2,5
В 9-10 тиж. вагітності				
Гіпоплазія амніону	5	12,5	2	5,0
Дострокова облітерація екзацелома	3	7,5	1	2,5
Прскорене зростання або ранній гідроамніон	5	12,5	2	5,0
Гіпоплазія хоріона	5	12,5	2	5,0
В 12-13 тиж. вагітності				
Гіпоплазія амніону	2	10,0	3	15,0
Дострокова облітерація екзацелома	3	7,5	1	2,5
Прискорене зростання або ранній гідроамніон	5	12,5	2	5,0
Гіпоплазія хоріона	7	17,5	3	7,5

Так, згідно з даними таблиці 5.3, в 1 групі в 5-6 тиж. вагітності частіше за все наголошено на таких ехографічних особливостях, як гіпоплазія амніона, прискореному дозріванні або ранньому гідроамніоні, а також гіпоплазії хоріону (по 7,5% в кожному випадку). У 9-10 тижнів вагітності частота вищеописаних ехографічних особливостей зростає до 12,5%, а в 2 групі знаходилася в межах 2,5-5,0%. На завершальному етапі, в 12-13 тижнів вагітності, частіше за інші в 1 групі мала місце гіпоплазія хоріона, що і зумовило високу частоту мимовільного переривання вагітності в 1 триместрі (15,0%) порівняно з 7,5% при використанні запропонованої нами методики.

У наступному підрозділі нашої наукової роботи ми вважали за доцільне вивчити основні ендокринологічні особливості у обстежених пацієнток.

5.1.2. Зміни ендокринологічного статусу. Згідно з одержаними результатами (табл. 5.4), вже в 5-6 тижнів вагітності відмінності між групами носили достовірний характер з боку таких показників, Е (1 група – $6,6 \pm 0,4$ нмоль/л і 2 – $8,1 \pm 0,3$ нмоль/л; $p < 0,05$); ПГ (1 група – $125,3 \pm 9,1$ нмоль/л і 2 – $140,6 \pm 8,9$ нмоль/л; $p < 0,05$) і ХГ (1 група – $94,3 \pm 5,4$ нмоль/л і 2 – $101,3 \pm 7,6$ нмоль/л; $p < 0,05$), що підтверджує клінічну ефективність прегравідарної підготовки, що проводиться, в 2 групі пацієнток.

Таблиця 5.4

Зміни ендокринологічного статусу

Показник	Групи жінок		
	Контр. група, n=20	Група 1, n=40	Група 2, n=40
В 5-6 тиж. вагітності			
Е (нмоль/л)	$10,1 \pm 0,8$	$6,6 \pm 0,4^{**}$	$8,1 \pm 0,3^*$
ПГ (нмоль/л)	$183,7 \pm 11,4$	$125,3 \pm 9,1^{**}$	$140,6 \pm 8,9^*$
ХГ (нмоль/л)	$108,7 \pm 7,3$	$94,3 \pm 5,4^*$	$101,3 \pm 7,6$
ПЛ (нмоль/л)	$73,1 \pm 5,2$	$70,3 \pm 3,9$	$71,4 \pm 4,7$
Кр (нмоль/л)	$212,1 \pm 12,3$	$204,6 \pm 10,5$	$210,6 \pm 9,7$
ТТГ (мМО/л)	$1,7 \pm 0,1$	$1,7 \pm 0,1$	$1,8 \pm 0,2$
Т3 (нмоль/л)	$2,0 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,1$	$2,1 \pm 0,2$
Т4 (нмоль/л)	$124,3 \pm 10,4$	$120,6 \pm 9,7$	$122,7 \pm 7,5$
В 9-10 тиж. вагітності			
Е (нмоль/л)	$14,2 \pm 1,1$	$9,3 \pm 0,9^{**}$	$11,2 \pm 0,6^*$

Продовження табл 5.4

Показник	Групи жінок		
	Контр. група, n=20	Група 1, n=40	Група 2, n=40
ПГ (нмоль/л)	224,5±13,1	181,4±1,4**	202,4±8,2*
ХГ (нмоль/л)	150,1±12,1	123,3±9,4*	147,2±9,1
ПЛ (нмоль/л)	101,2±8,4	94,9±7,2	98,8±8,7
Кр (нмоль/л)	313,1±21,7	317,9±28,7	318,6±29,3
ТТГ (мМО/л)	2,0±0,2	1,9±0,2	2,1±0,2
Т3 (нмоль/л)	2,4±0,3	2,2±0,2	2,3±0,2
Т4 (нмоль/л)	125,7±9,8	130,7±6,2	127,3±5,8
В 12-13 тиж. вагітності			
Е (нмоль/л)	20,1±1,2	14,2±1,2**	17,1±1,0*
ПГ (нмоль/л)	287,3±21,2	217,4±12,3**	230,2±11,2*
ХГ (нмоль/л)	191,2±18,3	187,6±13,5	190,4±10,4
ПЛ (нмоль/л)	131,4±12,1	135,6±11,2	132,6±10,8
Кр (нмоль/л)	273,6±21,4	316,9±12,8*	251,7±26,4
ТТГ (мМО/л)	2,1±0,2	2,2±0,2	2,3±0,2
Т3 (нмоль/л)	2,2±0,1	2,3±0,2	2,1±0,2
Т4 (нмоль/л)	120,5±9,8	119,9±4,2	121,7±7,3

Примітка. Достовірність р відносно контрольної групи *<0,05; **<0,01.

Надалі, в 9-10 тижнів вагітності, відмінності між групами носили аналогічний характер, а в 12-13 тижнів додатково до вищеописаних змін наголошено і на достовірному зниженні рівня Кр (1 група – 316,9±12,8 нмоль/л і 2 – 251,7±26,4 нмоль/л; р<0,05) при використанні запропонованої методики у жінок з ХЕ в анамнезі.

Окрім вищеописаних ендокринологічних змін, ми провели динамічне вивчення імунологічних, біохімічних і мікробіологічних параметрів, які представлені в наступному підрозділі.

5.1.3. Зміни імунологічних, біохімічних і мікробіологічних параметрів. Як свідчать дані таблиці 5.5, в 5-6 тижнів вагітності достовірні відмінності між групами жінок з ХЕ в анамнезі полягали в достовірному зниженні в 1 групі числа CD3+ (1 група – $41,5 \pm 2,8\%$ і 2 – $48,4 \pm 3,4\%$; $p < 0,05$) і CD4+ (1 група – $25,1 \pm 2,2\%$ і 2 – $30,1 \pm 1,4\%$; $p < 0,05$), а кількість CD8+ залишалася без достовірних відмінностей ($p > 0,05$).

Таблиця 5.5

Зміни імунологічного статусу

Показник	Групи жінок		
	Контр. група, n=20	Група 1, n=40	Група 2, n=40
В 5-6 тиж. вагітності			
CD 3+ (%)	$61,1 \pm 5,1$	$41,5 \pm 2,8^{**}$	$48,4 \pm 3,4^*$
CD 4+ (%)	$42,2 \pm 4,1$	$25,1 \pm 2,2^{**}$	$30,1 \pm 1,4^*$
CD 8+ (%)	$43,8 \pm 5,1$	$51,9 \pm 3,6^*$	$52,9 \pm 3,2^*$
CD 4+/ CD8+	$0,9 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,1^*$	$0,6 \pm 0,1^*$
В 9-10 тиж. вагітності			
CD 3+ (%)	$60,8 \pm 4,2$	$41,7 \pm 3,4^{**}$	$49,5 \pm 2,0^*$
CD 4+ (%)	$41,8 \pm 2,1$	$24,3 \pm 2,2^{**}$	$31,1 \pm 1,5^*$
CD 8+ (%)	$42,1 \pm 1,8$	$59,5 \pm 2,4^{**}$	$51,4 \pm 2,0^*$
CD 4+/ CD8+	$1,0 \pm 0,1$	$0,4 \pm 0,01^{**}$	$0,6 \pm 0,02^*$

Примітка. Достовірність р відносно контрольної групи * $< 0,05$; ** $< 0,01$.

На наступному етапі, в 9-10 тижнів вагітності, наголошено в 1 групі і на достовірному збільшенні числа CD8+ (1 група – $59,5 \pm 2,4\%$ і 2 – $51,4 \pm 2,0\%$; $p < 0,05$), а також співвідношення CD4+/CD8+ (1 група – $0,4 \pm 0,01$ і 2 – $0,6 \pm 0,02$; $p < 0,05$). Аналогічна ситуація збереглася і в 12-13 тижнів вагітності, проте показувати її в окремій таблиці ми визнали за недоцільне.

Аналізуючи основні біохімічні зміни (табл. 5.6), слід констатувати, що в 5-6 тижнів вагітності що достовірні зміни між контрольною і основними групами відзначені тільки з боку трьох показників: β -ліпопротеїди (контрольна група – $50,3 \pm 1,5$ Од/л; 1 – $66,1 \pm 2,2$ Од/л і 2 – $65,8 \pm 1,9$ Од/л; $p < 0,05$); тригліцериди (контрольна група – $3,2 \pm 0,3$ ммоль/л; 1 – $4,4 \pm 0,4$ ммоль/л і 2 – $4,6 \pm 0,3$ ммоль/л; $p < 0,05$) і ЛФ (контрольна група – $150,1 \pm 10,1$ МО/л; 1 – $188,6 \pm 10,3$ МО/л і 2 – $191,2 \pm 12,1$ МО/л; $p < 0,05$). Відсутність достовірних змін між 1 і 2 групами обумовлена віковими змінами обстежених пацієнток.

Таблиця 5.6

Біохімічні зміни в 5-6 тиж. вагітності

Показник	Групи жінок		
	Контр. група, n=20	Група 1, n=40	Група 2, n=40
В 5-6 тиж. вагітності			
Креатинін (мкмоль/л)	$52,1 \pm 2,1$	$50,4 \pm 1,6$	$51,3 \pm 2,5$
Сечовина (ммоль/л)	$4,5 \pm 0,3$	$4,6 \pm 0,3$	$4,4 \pm 0,2$
Заг. білірубін (мкмоль/л)	$12,1 \pm 1,0$	$12,4 \pm 0,9$	$11,9 \pm 0,8$
Холестерин (мкмоль/л)	$5,4 \pm 0,4$	$5,6 \pm 0,4$	$5,5 \pm 0,3$
β -ліпопротеїди (Од/л)	$50,3 \pm 1,5$	$66,1 \pm 2,2^*$	$65,8 \pm 1,9^*$
Тригліцериди (ммоль/л)	$3,2 \pm 0,3$	$4,4 \pm 0,4^*$	$4,6 \pm 0,3^*$
ЛФ (МО/л)	$150,1 \pm 10,1$	$188,6 \pm 10,3^*$	$191,2 \pm 12,1^*$

Продовження табл. 5.6

Показник	Групи жінок		
	Контр. група, n=20	Група 1, n=40	Група 2, n=40
В 9-10 тиж. вагітності			
Креатинін (мкмоль/л)	50,8±2,4	49,2±3,3	48,7±2,6
Сечовина (ммоль/л)	4,6±0,3	4,8±0,5	4,9±0,3
Заг. білірубін (мкмоль/л)	12,0±1,1	11,8±0,9	11,6±0,7
Холестерин (мкмоль/л)	5,5±0,6	5,3±0,3	5,6±0,5
β-ліпопротеїди (Од/л)	49,9±1,6	62,9±2,2*	63,9±2,1*
Тригліцериди (ммоль/л)	3,3±0,3	4,6±0,5*	4,7±0,4*
ЛФ (МО/л)	142,8±9,8	179,9±10,5*	181,9±12,8*
В 12-13 тиж. вагітності			
Креатинін (мкмоль/л)	51,2±2,5	49,8±3,3	50,1±3,5
Сечовина (ммоль/л)	4,7±0,3	4,9±0,3	5,0±0,4
Заг. білірубін (мкмоль/л)	11,8±1,2	11,9±1,0	11,7±1,2
Холестерин (мкмоль/л)	5,6±0,5	5,5±0,4	5,6±0,4
β-ліпопротеїди (Од/л)	50,4±2,4	63,9±2,7*	65,1±2,2*
Тригліцериди (ммоль/л)	3,3±0,3	4,9±0,4*	4,7±0,4*
ЛФ (МО/л)	148,4±11,2	189,2±10,4*	190,2±11,0*

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

Така ж сама ситуація збереглася і при обстеженні пацієнток в 9-10 і 12-13 тижнів вагітності.

Достовірні зміни мікробіоценозу у пацієнток контрольної і 2 групи в 5-6 тижнів були відсутні ($p>0,05$) (табл. 5.7). Порівняно з цим, в жінок 1 групи наголошено на достовірному зниженні кількості лактобацил (до $4,6\pm 0,2$ КУО/мл; $p<0,05$) і біфідобактерій (до

4,8±0,3 КУО/мл; p<0,05) при одночасному збільшенні числа стафілококів (до 3,8±0,2 КУО/мл; p<0,05).

Таблиця 5.7

Зміни мікробіоценозу статевих шляхів

Мікроорганізми (кількість мікроорганізмів в 1 мл секрету), КУО/мл	Групи жінок		
	Контр. група, n=20	Група 1, n=40	Група 2, n=40
В 5-6 тиж. вагітності			
Лактобацили	6,5±0,2	4,6±0,2*	6,2±0,2
Біфідобактерії	6,6±0,3	4,8±0,3*	6,3±0,2
Молочнокислі стрептококи	3,1±0,2	3,0±0,3	3,3±0,2
Ешерихії	-	-	1,0±0,1
Протей	-	1,0±0,1	-
Гриби роду Candida	-	-	1,0±0,1
Стафілококи	2,4±0,2	3,8±0,2*	2,3±0,1
В 9-10 тиж. вагітності			
Лактобацили	6,7±0,3	4,7±0,2*	6,5±0,3
Біфідобактерії	6,8±0,4	4,8±0,3*	6,6±0,2
Молочнокислі стрептококи	3,1±0,3	3,2±0,3	2,8±0,3
Ешерихії	-	1,0±0,1	-
Протей	-	1,0±0,1	-
Гриби роду Candida	-	1,0±0,1	-
Стафілококи	2,7±0,2	4,3±0,3*	3,1±0,3*
В 12-13 тиж. вагітності			
Лактобацили	6,9±0,4	4,0±0,4*	6,5±0,3
Біфідобактерії	7,0±0,5	5,1±0,5*	7,1±0,6
Молочнокислі стрептококи	3,4±0,2	2,2±0,2*	3,0±0,3
Ешерихії	-	-	-

Мікроорганізми (кількість мікроорганізмів в 1 мл секрету), КУО/мл	Групи жінок		
	Контр. група, n=20	Група 1, n=40	Група 2, n=40
Протей	-	-	-
Гриби роду Candida	-	-	-
Стафілококи	2,4±0,2	4,2±0,2*	2,2±0,2

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

У подальшому, в 9-10 і в 11-12 тижнів вагітності, вищеописані особливості повністю збереглися.

Таким чином, як показали результати клінічних і додаткових методів досліджень, використання запропонованої лікувально-профілактичної методики у жінок з ХЕ в анамнезі дозволяє в 2 рази знизити частоту мимовільного переривання вагітності в 1 триместрі на фоні одночасної корекції ендокринологічних, імунологічних і мікробіологічних змін. Встановлені нами порушення ліпідного обміну у обстежених пацієнток зв'язані, в основному, з віковими змінами і достовірно не змінюються при використанні запропонованої методики.

Ми вважали за доцільне вивчити подальші результати акушерських і перинатальних результатів розродження у пацієнток різних груп.

5.2. Вплив запропонованої методики на акушерські і перинатальні результати розродження

5.2.1. Акушерські і перинатальні результати розродження.

При оцінці клінічного перебігу II триместру вагітності (табл. 5.8) нами наголошено на істотному зниженні двох основних ускладнень:

ПД (1 група – 44,1% і 2 – 21,6%) і прееклампсії (1 група – 20,6% і 2 – 10,8%), а також порушень мікробіоценозу статевих шляхів (1 група – 26,5% і 2 – 10,8%). На відміну від цього, рівень гестаційної анемії неістотно відрізнявся по групах (1 група – 44,1% і 35,1% відповідно).

Таблиця 5.8

Клінічний перебіг II триместру вагітності (14-27 тиж.)

Ускладнення	Групи жінок	
	Група 1, n=34 (%)	Група 2, n=37 (%)
Плацентарна недостатність	15 (44,1)	8 (21,6)
Анемія вагітних	15 (44,1)	13 (35,1)
Прееклампсія	7 (20,6)	4 (10,8)
Порушення мікробіоценозу статевих шляхів	9 (26,5)	4 (10,8)
Респіраторна вірусна інфекція	2 (5,9)	1 (2,7)
Загострення соматичної патології	2 (5,9)	1 (2,7)

У III триместрі вагітності (табл. 5.8) основним відмінністю між групами була частота передчасних пологів, яка складала в 1 групі – 8 випадків з 34 (23,5%) і в 2 – 2 з 37 (5,4%), тобто зниження в 4,4 рази. Серед решти особливостей можна наголосити при використанні запропонованої нами методики на зменшенні рівня ПД (1 група – 64,5% і 2 – 38,9%) і прееклампсії (1 група – 35,5% і 2 – 25,8%), так само, як і в II триместрі.

Таблиця 5.8

Клінічний перебіг III триместру вагітності (28-40 тиж.)

Ускладнення	Групи жінок	
	Група 1, n=31 (%)	Група 2, n=36 (%)
Плацентарна недостатність	20 (64,5)	14 (38,9)
Анемія вагітних	19 (61,3)	16 (44,4)
Прееклампсія	11 (35,5)	8 (25,8)
Порушення мікробіоценозу статевих шляхів	13 (41,9)	8 (25,8)
Респіраторна вірусна інфекція	4 (12,9)	2 (5,6)
Загострення соматичної патології	4 (12,9)	2 (5,6)

Ми вважали за доцільне вивчити терміни розвитку основних акушерських ускладнень у жінок з ХЕ в анамнезі: ПД (табл. 5.9) і анемії (табл. 5.9).

Таблиця 5.9

Терміни розвитку основних акушерських ускладнень у жінок з ХЕ в анамнезі

Термін вагітності	Групи жінок	
	Група 1, n=20 (%)	Група 2, n=14 (%)
Плацентарна дисфункція		
16-20 тиж.	4 (20,0)	4 (28,6)
21-25 тиж.	5 (25,0)	4 (28,6)
26-30 тиж.	6 (30,0)	4 (28,6)
31-35 тиж.	4 (20,0)	2 (14,3)
Після 36 тиж.	1 (5,0)	-

Продовження табл. 5.9

Термін вагітності	Групи жінок	
	Група 1, n=20 (%)	Група 2, n=14 (%)
Гестаційна анемія		
До 16 тиж.	3 (15,8)	2 (12,5)
16-20 тиж.	3 (15,8)	2 (12,5)
21-25 тиж.	6 (31,6)	5 (31,3)
26-30 тиж.	4 (21,1)	5 (31,3)
31-35 тиж.	3 (15,8)	2 (12,5)
Після 36 тиж.	-	-

При цьому істотних відмінностей між групами нами не встановлено, що свідчать про відсутність взаємозв'язки між термінами і частотою розвитку цих ускладнень.

Частота основних ускладнень термінових пологів істотно відрізняється по групах (табл. 5.10).

Таблиця 5.10

Клінічний перебіг термінових пологів

Ускладнення	Групи жінок	
	Група 1, n=26 (%)	Група 2, n=33 (%)
Передчасний розрив плодових оболонок	7 (26,9)	3 (9,1)
Аномалії пологової діяльності	3 (11,5)	1(3,0)
Дистрес плода	9 (34,6)	4 (12,1)
Кесарів розтин	19 (73,1)	16 (48,5)

Особливо наочно це є видимим з боку таких ускладнень, як передчасний розрив плодових оболонок (1 група – 26,9% і 2 – 9,1%);

аномалії пологової діяльності (1 група – 11,5% і 2 – 3,0%) і дистрес плода (1 група – 34,6% і 2 – 12,1%), що, у свою чергу відобразилося і на частоті кесаревих розтинів (1 група – 73,1% і 2 – 48,5%).

При цьому, в структурі показань (табл. 5.11) переважали ДРТ (1 група – 52,6% і 2 – 62,5%) а в 1 групі частіше зустрічалися ПД (1 група – 31,6% і 2 – 18,8%); дистрес плода (1 група – 26,3% і 2 – 12,5%) і аномалії пологової діяльності (1 група – 15,8% і 2 – 6,3% відповідно).

Таблиця 5.11

Показання до кесарева розтину

Показання	Групи	
	Група 1, n=19 (%)	Група 2, n=16 (%)
ДРТ	10 (52,6)	10 (62,5)
Дистрес плода	5 (26,3)	2 (12,5)
Плацентарна недостатність	6 (31,6)	3 (18,8)
Тазове передлежання	4 (21,1)	3 (18,8)
Аномалії пологової діяльності	3 (15,8)	1 (6,3)

Аналізуючи основні особливості стану новонароджених (табл. 5.12), можна відзначити, що в 2 групі частіше народжувалися діти в

Таблиця 5.12

Стан новонароджених

Показання	Групи	
	Група 1, n=34 (%)	Група 2, n=36 (%)
Задовільний	16 (47,1)	30 (83,3)
Асфіксія середнього ступеня	9 (26,5)	3 (8,3)
Тяжка асфіксія	5 (14,7)	2 (5,5)
Інтранатальна загибель плода	2 (5,9)	-
Постнатальна загибель плода	2 (5,9)	1 (2,8)

задовільному стані (1 група – 47,1% і 2 – 83,3%) за рахунок високої частоти асфіксії новонароджених середнього (1 група – 26,5% і 2 – 8,3%) і важкого ступеня (1 група – 14,7% і 2 – 5,5%). Сумарні перинатальні втрати склали в 1 групі 4 випадки з 34 (117,6%), а в 2 – 1 з 36 (27,8%), тобто наголошено на зниженні в 4,2 рази.

Серед основних особливостей постнатальної захворюваності (табл. 5.13) можна виділити високий рівень у 2 групі постгіпоксичної енцефалопатії (1 група – 28,1% і 2 – 11,4%); реалізації внутрішньоутробного інфікування (1 група – 15,6% і 2 – 5,7%) і респіраторного дистрес-синдрому (1 група – 12,5% і 2 – 5,7%).

Таблиця 5.13

Постнатальна захворюваність

Показання	Групи	
	Група 1, n=32 (%)	Група 2, n=35 (%)
Постгіпоксична енцефалопатія	9 (28,1)	4 (11,4)
Реалізація внутрішньоутробного інфікування	5 (15,6)	2 (5,7)
Респіраторний дистрес-синдром	4 (12,5)	2 (5,7)

Ці відмінності, на нашу думку, були обумовлені високим рівнем асфіксії новонароджених, ПД і передчасних пологів при використанні загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів.

Високий рівень ПД і перинатальної патології послужив для нас підставою до більш глибокого вивчення функціонального стану фетоплацентарного комплексу у обстежених жінок.

5.2.2. Зміни функціонального стану фетоплацентарного комплексу. При оцінці функціонального стану фетоплацентарного комплексу ми вважали тільки самі інформативні критерії, які представлені нами в динаміці II і III триместрів.

Аналізуючи особливості кровотоку в маткових артеріях (табл. 5.14), можна наголосити на достовірному збільшенні ПІ в обох основних групах порівняно з контролем (контрольна група – $0,72 \pm 0,03$; 1 – $0,89 \pm 0,04$ і 2 – $0,87 \pm 0,03$; $p < 0,05$), а решта параметрів залишалася без достовірних відмінностей ($p > 0,05$).

Таблиця 5.14

Динаміка показників судинної резистентності в II триместрі вагітності

Показники резистентності	Групи		
	Контр. група, n=20	Група 1, n=34	Група 2, n=37
В маткових артеріях			
ПІ	$0,72 \pm 0,03$	$0,89 \pm 0,04^*$	$0,87 \pm 0,03^*$
IP	$0,47 \pm 0,01$	$0,49 \pm 0,02$	$0,48 \pm 0,02$
CDB	$1,96 \pm 0,05$	$1,99 \pm 0,03$	$2,01 \pm 0,03$
В артерії пуповини			
ПІ	$1,01 \pm 0,03$	$1,22 \pm 0,06^*$	$1,03 \pm 0,02$
IP	$0,67 \pm 0,01$	$0,74 \pm 0,01^*$	$0,65 \pm 0,01$
CDB	$3,11 \pm 0,11$	$3,62 \pm 0,12^*$	$3,14 \pm 0,12$
В середній мозковій артерії плода			
ПІ	$1,63 \pm 0,05$	$1,65 \pm 0,03$	$1,66 \pm 0,04$
IP	$0,82 \pm 0,01$	$0,85 \pm 0,01$	$0,84 \pm 0,01$
CDB	$5,43 \pm 0,21$	$6,96 \pm 0,18^*$	$5,59 \pm 0,12$

Примітка. Достовірність p відносно контрольної групи $* < 0,05$.

В артерії пуповини в II триместрі, окрім вищеописаних змін в маткових артеріях, нами діагностовано достовірне збільшення ІР тільки в 1 групі (контрольна група – $0,67 \pm 0,01$; 1 – $0,74 \pm 0,01$; $p < 0,05$ і 2 – $0,65 \pm 0,01$; $p > 0,05$), що свідчить про більш високу частоту перинатальної патології, що розвивається, в II триместрі вагітності при використанні загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів.

У середній мозковій артерії в II триместрі також в 1 групі наголошено на достовірному підвищенні СДВ (контрольна група – $5,43 \pm 0,21$; 1 – $6,96 \pm 0,18$; $p < 0,05$ і 2 – $5,59 \pm 0,12$; $p > 0,05$).

Серед основних особливостей ендокринологічного статусу в II триместрі вагітності (табл. 5.15) можна відмітити більш глибокі зміни при використанні загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходах з боку самих інформативних показників: достовірне

Таблиця 5.15

Ендокринологічний статус в II триместрі вагітності

Показники	Групи		
	Контр. група, n=20	Група 1, n=34	Група 2, n=37
Е (нмоль/л)	$16,9 \pm 1,1$	$10,1 \pm 0,8^{**}$	$12,4 \pm 1,1^*$
ПГ (нмоль/л)	$421,4 \pm 21,1$	$268,5 \pm 20,3^{**}$	$375,5 \pm 22,6^*$
ХГ (нмоль/л)	$212,5 \pm 15,4$	$133,7 \pm 11,5^{**}$	$167,8 \pm 12,3^*$
ПЛ (нмоль/л)	$143,5 \pm 9,4$	$147,9 \pm 7,6$	$150,5 \pm 7,1$
Кр (нмоль/л)	$642,3 \pm 27,1$	$784,3 \pm 20,5^*$	$651,9 \pm 12,7$

Примітка. Достовірність р відносно контрольної групи * $< 0,05$; ** $< 0,01$.

зниження вмісту Е (контрольна група – $16,9 \pm 1,1$ нмоль/л; 1 – $10,1 \pm 0,8$ нмоль/л; $p < 0,01$ і 2 – $12,4 \pm 1,1$ нмоль/л; $p < 0,05$); ПГ

(контрольна група – $421,4 \pm 21,1$ нмоль/л; 1 – $268,5 \pm 20,3$ нмоль/л; $p < 0,01$ і 2 – $375,5 \pm 22,6$ нмоль/л; $p < 0,05$) і ХГ (контрольна група – $212,5 \pm 15,4$ нмоль/л; 1 – $133,7 \pm 11,5$ нмоль/л; $p < 0,01$ і 2 – $167,8 \pm 12,3$ нмоль/л; $p < 0,05$) при одночасному збільшенні концентрації Кр (контрольна група – $642,3 \pm 27,1$ нмоль/л; 1 – $784,3 \pm 20,5$ нмоль/л; $p < 0,05$ і 2 – $651,9 \pm 12,7$ нмоль/л; $p > 0,05$).

Безумовно, використання запропонованих лікувально-профілактичних заходів не дозволяє повністю нормалізувати ендокринологічний статусу у жінок з ХЕ в анамнезі, проте в 2 групі ці зміни носять менш виражений характер, причому вже в II триместрі вагітності.

Порушення кровотоку в маткових артеріях в III триместрі в обох основних групах носять аналогічний характер і не залежать від лікувально-профілактичної методики, що використовується (табл. 5.16).

Таблиця 5.16

Динаміка показників судинної резистентності в III триместрі вагітності

Показники резистентності	Групи		
	Контр. група, n=20	Група 1, n=31	Група 2, n=36
В маткових артеріях			
ПІ	$0,58 \pm 0,02$	$0,81 \pm 0,03^*$	$0,82 \pm 0,04^*$
ІР	$0,42 \pm 0,01$	$0,54 \pm 0,01^*$	$0,55 \pm 0,01^*$
СДВ	$1,81 \pm 0,03$	$2,08 \pm 0,04^*$	$2,11 \pm 0,02^*$
В артерії пуповини			
ПІ	$0,93 \pm 0,03$	$1,17 \pm 0,03^*$	$0,94 \pm 0,02$
ІР	$0,65 \pm 0,04$	$0,71 \pm 0,05$	$0,69 \pm 0,03$
СДВ	$2,55 \pm 0,07$	$3,51 \pm 0,13^*$	$2,49 \pm 0,12$

Продовження табл 5.16

Показники резистентності	Групи		
	Контр. група, n=20	Група 1, n=31	Група 2, n=36
В середній мозковій артерії плода			
ПІ	1,35±0,06	1,52±0,02*	1,31±0,04
ІР	0,76±0,01	0,98±0,01*	0,77±0,01
CDB	3,81±0,11	3,71±0,11	3,78±0,13
В аорті плода			
ПІ	1,79±0,05	1,81±0,05	1,82±0,04
ІР	0,83±0,02	0,84±0,03	0,82±0,03
CDB	6,52±0,27	7,27±0,23*	6,58±0,21

Примітка. Достовірність р відносно контрольної групи * $<0,05$.

Порівняно з цим, в артерії пуповини достовірні зміни мали місце тільки в 1 групі з боку двох параметрів: ПІ і CDB ($p<0,05$).

Практично на аналогічній закономірності наголошено нами і при оцінці кровотоку в середній мозковій артерії в III триместрі: збільшення ПІ і ІР ($p<0,05$).

В аорті плода (табл. 5.34) в цей термін мало місце тільки в 1 групі достовірне збільшення CDB ($p<0,05$).

Зміни ендокринологічного статусу в III триместрі вагітності мають аналогічний характер з II триместром, за винятком достовірного зниження ПЛ також з різним ступенем вираженості (контрольна група – 273,4±21,5 нмоль/л; 1 – 187,6±12,5 нмоль/л;

$p < 0,01$ і 2 – $209,5 \pm 13,3$ нмоль/л; $p < 0,05$) (табл. 5.17).

Таблиця 5.17

Ендокринологічний статус в III триместрі вагітності

Показники	Групи		
	Контр. група, n=20	Група 1, n=31	Група 2, n=36
Е (нмоль/л)	$56,1 \pm 2,2$	$38,5 \pm 2,2^{**}$	$45,7 \pm 2,2^*$
ПГ (нмоль/л)	$605,8 \pm 18,1$	$508,6 \pm 14,2^{**}$	$549,7 \pm 14,8^*$
ХГ (нмоль/л)	$362,4 \pm 27,6$	$221,5 \pm 18,6^{**}$	$268,5 \pm 20,7^*$
ПЛ (нмоль/л)	$273,4 \pm 21,5$	$187,6 \pm 12,5^{**}$	$209,5 \pm 13,3^*$
Кр (нмоль/л)	$819,5 \pm 24,2$	$955,2 \pm 21,5^*$	$822,5 \pm 20,8$

Примітка. Достовірність р відносно контрольної групи $* < 0,05$.

Отже, одержані результати оцінки функціонального стану фетоплацентарного комплексу підтверджують ефективність запропонованих лікувально-профілактичних заходів.

5.2.3. Особливості гомеостазу і мікробіоценозу статевих шляхів. У завершальному розділі ми проаналізували основні зміни гомеостазу і мікробіоценозу статевих шляхів в динаміці II і III триместрів вагітності.

Так, згідно з одержаними результатами в II триместрі основні біохімічні зміни торкаються тільки показників ліпідного обміну (вміст холестерину, β -ліпопротеїдів, тригліцеридів і ЛФ), причому незалежно від лікувально-профілактичної методики, що використовується (табл. 5.18).

Таблиця 5.18

Біохімічні зміни в II триместрі вагітності

Показники	Групи		
	Контр. група, n=20	Група 1, n=34	Група 2, n=37
Креатинін (мкмоль/л)	57,7±3,8	57,8±3,2	58,3±2,9
Сечовина (ммоль/л)	5,0±0,4	4,9±0,2	5,1±0,3
Загальний білірубін (мкмоль/л)	11,9±1,1	12,0±1,3	12,2±1,6
Холестерин (мкмоль/л)	5,5±0,1	7,1±0,3*	6,8±0,2*
β-ліпопротеїди (Од/л)	50,2±1,6	61,9±1,5*	60,8±1,5*
Тригліцериди (ммоль/л)	3,1±0,2	4,3±0,2*	4,5±0,3*
ЛФ (МО/л)	151,8±7,3	174,2±7,5*	154,3±6,5

Примітка. Достовірність p відносно контрольної групи $* < 0,05$.

У порівнянні з цим, імунологічні зміни в II триместрі вагітності залежать від методики лікувально-профілактичних заходів, що використовується, і в 2 групі носять менш виражений характер (1 група – $p < 0,01$ і 2 – $p < 0,05$) (табл. 5.19).

Таблиця 5.19

Імунологічні зміни в II триместрі вагітності

Показники	Групи		
	Контр. група, n=20	Група 1, n=34	Група 2, n=37
CD3+	59,1±4,3	37,5±2,6**	47,2±2,4*
CD4+	42,5±2,1	23,5±2,2**	29,8±2,5*
CD8+	41,9±1,9	61,1±2,2**	52,9±2,4*
CD4+/CD8+	1,0±0,1	0,4±0,1**	0,6±0,1*

Примітка. Достовірність p відносно контрольної групи $* < 0,05$.

Зміни мікробіоценозу статевих шляхів також залежали від лікувально-профілактичної методики, що використовується (табл. 5.20).

Таблиця 5.20

**Зміни мікробіоценозу статевих шляхів в II триместрі
(КУО/мл)**

Показники	Групи		
	Контр. група, n=20	Група 1, n=34	Група 2, n=37
Лактобацили	6,3±0,3	2,8±0,2**	4,2±0,2*
Біфідобактерії	6,1±0,2	2,6±0,1**	4,1±0,2*
Молочнокислі стрептококи	3,2±0,2	2,1±0,1*	3,0±0,3
Ешерихії	-	1,0±0,1	-
Протей	-	1,0±0,1	-
Груби роду Candida	-	1,0±0,1	-
Стафілококи	2,5±0,2	4,9±0,2**	3,7±0,3*

Примітка. Достовірність р відносно контрольної групи *<0,05; **<0,01.

При цьому в 2 групі зниження числа лактобацил, біфідобактерій і стафілококів носили менш виражений характер (1 група – $p < 0,01$ і 2 – $p < 0,05$), а число молочнокислих стрептококів в 2 і контрольній групах достовірно не розрізнялися ($p > 0,05$).

Біохімічні зміни в III триместрі вагітності повністю відповідали вищеописаним в II триместрі (табл. 5.21).

Таблиця 5.21

Біохімічні зміни в III триместрі вагітності

Показники	Групи		
	Контр. група, n=20	Група 1, n=31	Група 2, n=36
Креатинін (мкмоль/л)	59,6±3,1	61,1±2,3	58,9±2,2
Сечовина (ммоль/л)	5,1±0,4	4,9±0,2	5,0±0,5
Загальний білірубін (мкмоль/л)	12,5±1,1	11,0±1,1	12,2±1,2
Холестерин (мкмоль/л)	5,3±0,4	7,4±0,4*	7,5±0,3*
β-ліпопротеїди (Од/л)	52,1±4,3	63,1±3,2*	64,6±2,8*
Тригліцериди (ммоль/л)	3,0±0,2	4,7±0,4*	4,6±0,3*
ЛФ (МО/л)	152,1±6,1	173,9±7,1*	176,6±6,3*

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

Аналогічна ситуація мала місце і з боку імунологічних (табл. 5.22) і мікробіологічних параметрів (табл. 5.23).

Таблиця 5.22

Імунологічні зміни в III триместрі вагітності

Показники	Групи		
	Контр. група, n=20	Група 1, n=31	Група 2, n=36
CD3+	60,4±2,4	36,2±2,2**	49,2±1,8*
CD4+	43,4±2,2	19,6±2,0**	29,6±2,1*
CD8+	42,9±2,1	62,2±2,1**	53,9±1,8*
CD4+/CD8+	1,0±0,1	0,3±0,02**	0,5±0,03*

Примітка. Достовірність p відносно контрольної групи *<0,05;
**<0,01.

Таблиця 5.23

**Зміни мікробіоценозу статевих шляхів в
ІІІ триместрі (КУО/мл)**

Показники	Групи		
	Контр. група, n=20	Група 1, n=31	Група 2, n=36
Лактобацили	6,5±0,3	4,2±0,3*	6,2±0,4
Біфідобактерії	6,4±0,2	3,8±0,2*	6,1±0,3
Молочнокислі стрептококи	4,0±0,3	2,5±0,1*	3,9±0,3
Ешерихії	-	-	-
Протей	-	-	-
Груби роду Candida	-	-	-
Стафілококи	2,3±0,1	5,2±0,2**	3,6±0,2*

Примітка. Достовірність р відносно контрольної групи *<0,05;
**<0,01.

Таким чином, як показали результати проведених дослідження використання запропонованої лікувально-профілактичної методики у жінок з ХЕ в анамнезі дозволяє не тільки істотно знизити частоту мимовільного переривання вагітності в І її триместрі, але і покращити акушерські та перинатальні результати розродження.

РОЗДІЛ 6

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що середній вік обстежених жінок складав $37,8 \pm 2,8$ років і достовірно не відрізнявся за групами ($p > 0,05$).

При оцінці основних моментів репродуктивної функції пацієнток з ХЕ в анамнезі було відмічено, що початково не було вагітностей у 42,5% пацієнток в 1 і 37,5% – в 2 групі. Серед різних варіантів завершення попередніх вагітностей переважали артифіційні аборти (1 група – 30,0% і 2 – 32,5%) і мимовільне переривання вагітності в ранні терміни (1 група – 27,5% і 2 – 30,0% відповідно). У структурі порушень репродуктивної функції в обох групах частіше зустрічався «чисто» жіночий чинник (1 група – 39,3% і 2 – 41,4%) в порівнянні з чоловічим (1 група – 32,1% і 2 – 27,6%) і з поєднаним (1 група – 28,6% і 2 – 31,0% відповідно). Отримані результати свідчать про негативний вплив хронічного запалення ендометрія на стан репродуктивної функції жінок, на що також відмічено у сучасній літературі [1, 3].

За даними ряда авторів [2, 9], ХЕ зачастую супроводжується іншими варіантами генітальної патології. За нашими даними, частіше за інші мали місце запальні процеси додатків матки (хронічний сальпінгоофорит – 1 група – 35,0% і 2 – 37,5% відповідно). В кожному 4-5-му спостереженні виявлено порушення менструальної функції (1 група – 25,0% і 2 – 27,5%) і патологічні зміни шийки матки (1 група – 20,0% і 2 – 22,5%). Вважаємо також за необхідне наголосити на високому рівні в анамнезі пухлин яєчників і матки (1 група – 12,5% і 2 – 10,0%), які були проліковані оперативним шляхом.

Особливий інтерес представляють дані про результати морфологічного дослідження ендометрія у обстежених жінок. Так, згідно отриманих результатів наявність в ендометрії запальних інфільтратів, що складаються переважно з лімфоїдних елементів з включенням макрофагів і еозинофілів і розташованих частіше довкола залоз і кровоносних судин, рідше дифузно мали місце в 52,5% випадків; наявність в інфільтратах плазматичних клітин – у 46,5%; осередкове фіброзування стромы ендометрія – у 35,0% та склеротичні зміни стінок спіральних артерій ендометрія – у 30,0%. Поєднані варіанти вищеописаних змін мали місце в 64,0% випадках.

Порівняно з попередніми даними рівень супутньої екстрагенітальної патології складав 82,5% і 85,0% відповідно за групами, що є більш високим порівнянно з загальною популяцією [4, 13]. При цьому, основним варіантом соматичної захворюваності була ендокринна патологія (1 група – 47,5% і 2 – 50,0%), серед яких частіше інших були захворювання щитовидної залози (1 група – 22,5% і 2 – 25,0%) і метаболічний синдром (1 група – 15,0% і 2 – 17,5% відповідно). Також, звертає на себе увагу і значний рівень супутніх серцево-судинних захворювань (1 група – 27,5% і 2 – 30,0%) і патології шлунково-кишкового тракту (1 група – 15,0% і 2 – 17,5% відповідно).

У сукупності на момент настання вагітності стан свого здоров'я оцінювали задовільним більше половини пацієнток (1 група – 60,0% і 2 – 55,0%), хорошим – кожна третя жінка (1 група – 27,5% і 2 – 30,0%) і проблематичним – відповідно 12,5% в 1 групі і 15,0% – в 2 групі.

Отже, як показали результати проведеної клінічної характеристики пацієнток, розподіл їх на групи було проведено відповідно з поставленою метою та завданнями нашого наукового дослідження.

Наші наукові дослідження проведені в два етапи. Так, на спочатку ми оцінили ефективність загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів по триместрам вагітності [2, 10].

Результати проведених досліджень в I триместрі вагітності свідчать, що жінки з ХЕ в анамнезі складають групу високого ризику щодо невиношування, частота якого складає 15,0%. Дане ускладнення розвивається на фоні виражених ехографічних змін (гіпоплазія амніона; дострокова облітерація екзацелома; прискорене зростання або ранній гідроамніон і гіпоплазія хоріона); дисгормональних порушень (зниження вмісту Е і ПГ); імунологічних (зниження числа CD3+ і CD4+ при зростанні числа CD8+); біохімічних (збільшення вмісту β -ліпопротеїдів, тригліцеридів і ЛФ) і мікробіологічних (зниження числа лактобацил і біфідобактерій на фоні зростання різних штамів стафілококів) порушень.

Залежно від репродуктивного анамнезу більш виражені ехографічні і ендокринологічні зміни мали місце у жінок з ХЕ в анамнезі після ДРТ.

В подальшому, II і III триместр вагітності характеризуються більш високою частотою різних ускладнень і частота репродуктивних втрат в різні періоди (невиношування – 15,0% і недоношування – 23,5%) диктує необхідність удосконалення існуючих лікувально-профілактичних заходів. Розродження жінок з ХЕ в анамнезі характеризується високою частотою не тільки невиношування, але і недоношування, а також різної перинатальної патології. Це диктує необхідність більш детального вивчення функціонального стану фетоплацентарного комплексу [240, 246].

Згідно отриманих нами результатів, в II та III триместрах вагітності основні зміни кровотоку відбуваються в артерії пуповини і лише незначні в маткових артеріях і в аорті плода. Ці дані свідчать

про початок розвитку ПД у жінок з ХЕ в анамнезі, причому більшою мірою за рахунок страждання плода і подальшою затримкою його розвитку.

Ендокринологічні зміни в ці періоди вагітності характеризуються достовірним зниженням вмісту Е (контрольна група – $16,9 \pm 1,1$ нмоль/л; підгрупа 1.1 – $13,1 \pm 1,0$ нмоль/л; $p < 0,05$ і 1.2 – $12,6 \pm 1,1$ нмоль/л; $p < 0,05$); ПГ (контрольна група – $421,4 \pm 21,1$ нмоль/л; підгрупа 1.1 – $367,4 \pm 22,3$ нмоль/л; $p < 0,05$ і 1.2 – $370,5 \pm 21,4$ нмоль/л; $p < 0,05$) і ХГ (контрольна група – $212,5 \pm 15,4$ нмоль/л; підгрупа 1.1 – $163,5 \pm 14,3$ нмоль/л; $p < 0,05$ і 1.2 – $165,4 \pm 15,2$ нмоль/л; $p < 0,05$) на фоні одночасного збільшення рівня Кр (контрольна група – $642,3 \pm 27,1$ нмоль/л; підгрупа 1.1 – $785,4 \pm 21,2$ нмоль/л; $p < 0,05$ і 1.2 – $791,5 \pm 19,3$ нмоль/л; $p < 0,05$) і незміненому вмісті ПЛ ($p > 0,05$).

Одержані нами доплерометричні і ендокринологічні результати корелюють з високим рівнем ПД вже в II триместрі вагітності. Разом з тим, нами не встановлено достовірних відмінностей між підгрупами пацієнток залежно від репродуктивного анамнезу і використання ДРТ.

Отже, основними маркерами ПД у жінок з ХЕ в анамнезі в II і III триместрах вагітності є доплерометричні і ендокринологічні показники, що необхідно враховувати при корекції діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Враховуючи високу частоту у новонародженого реалізації внутрішньоутробного інфікування ми вважали за доцільне вивчити основні зміни мікробіоценозу статевих шляхів, що є необхідним для жінок з високим ризиком репродуктивних втрат [48, 100].

Нами встановлено достовірне зниження числа лактобацил (контрольна група – $6,3 \pm 0,3$ КУО/мл; підгрупа 1.1 – $2,9 \pm 0,2$ КУО/мл; $p < 0,01$ і 1.2 – $2,8 \pm 0,1$ КУО/мл; $p < 0,05$); біфідобактерій (контрольна

група – $6,1 \pm 0,2$ КУО/мл; підгрупа 1.1 – $2,7 \pm 0,2$ КУО/мл; $p < 0,05$ і 1.2 – $2,8 \pm 0,1$ КУО/мл; $p < 0,05$) і молочнокислих стрептококів (контрольна група – $3,2 \pm 0,2$ КУО/мл; підгрупа 1.1 – $2,1 \pm 0,1$ КУО/мл; $p < 0,05$ і 1.2 – $2,0 \pm 0,2$ КУО/мл; $p < 0,05$) при одночасному збільшенні числа різних штамів стафілококів (контрольна група – $2,5 \pm 0,2$ КУО/мл; підгрупа 1.1 – $4,8 \pm 0,1$ КУО/мл; $p < 0,05$ і 1.2 – $4,7 \pm 0,2$ КУО/мл; $p < 0,05$). Вся решта мікроорганізмів була діагностована в поодиноких випадках і суттєво не впливали на стан мікробіоценозу статевих шляхів.

Таким чином, як показали результати цього етапу наших досліджень, розродження жінок з ХЕ в анамнезі характеризуються високою частотою недоношування і перинатальних ускладнень, проте початкові зміни у цих пацієнток відбуваються в I триместрі, що диктує необхідність виділення невиношування в цій групі високого ризику в самостійне наукове завдання, рішення якого і присвячена наша наукова робота.

При вивченні ефективності запропонованих лікувально-профілактичних заходів ми використовували той же методологічний підхід, який був описаний в попередніх розділах.

Згідно з одержаними результатами в 5-6 тиж. відмінності між групами носили мінімальний характер і полягали в зниженні на 25,0% (10 пацієнток) таких симптомів, як психоемоційна напруга і на 12,5% (5 жінок) різної нейроендокринної симптоматики (1 група – 42,5% і 2 – 30,0%). Крім того, слідує і зменшення на 10,0% (4 пацієнтки) періодично виділень, що мажуться, із статевих шляхів. На нашу думку, одержані результати свідчать про клінічну ефективність передгравідарної підготовки, проведеної у пацієнток 2 групи.

Надалі, в 9-10 тижнів вагітності відмінності між групами

носили вже більш виражений характер, при цьому слід наголосити на зниженні у 20,0% (8 жінок) обстежених больових відчуттів при психоемоційному навантаженні і у 17,5% (7 пацієнток). постійних болів в нижніх відділах живота.

Аналогічна закономірність між 1 і 2 групами збереглася і в 12-13 тижнів вагітності.

Підсумком вищеописаних відмінностей клінічної симптоматики в 1 триместрі вагітності стало зниження частоти мимовільного переривання вагітності в 1 триместрі в 2 рази (1 група – 15,0% і 2 – 7,5%), що відбулося на фоні помітного зменшення рівня порушень мікробіоценозу статевих шляхів (1 група – 22,5% і 2 – 15,0%). Частота решти ускладнень даного триместру вагітності суттєво не відрізнялася по групах і була в межах середньостатистичних значень [231, 240].

Як підтвердження клінічної ефективності запропонованої методики слід зазначити і результати динамічного ехографічного обстеження пацієнток, які вважаються на сьогодні достатньо інформативними [242, 246].

Так, згідно з отриманими даними в 1 групі в 5-6 тижнів вагітності частіше за все наголошено на таких ехографічних особливостях, як гіпоплазія амніона, прискореному дозріванні або ранньому гідроамніоні, а також гіпоплазії хоріону (по 7,5% в кожному випадку). У 9-10 тижнів вагітності частота вищеописаних ехографічних особливостей зросла до 12,5%, а в 2 групі знаходилася в межах 2,5-5,0%.

На завершальному етапі, в 12-13 тижнів вагітності частіше за інші в 1 групі мала місце гіпоплазія хоріона, що і зумовило високу частоту мимовільного переривання вагітності в 1 триместрі (15,0%) порівняно з 7,5% при використанні запропонованої нами методики –

зниження у 2 рази.

В подальшому, ми вважали за доцільне вивчити основні ендокринологічні особливості у обстежених пацієнток, що є необхідним для жінок з високим ризиком невиношування [103, 161].

Згідно з одержаними результатами, вже в 5-6 тижнів вагітності відмінності між групами носили достовірний характер з боку таких показників, Е (1 група – $6,6 \pm 0,4$ нмоль/л і 2 – $8,1 \pm 0,3$ нмоль/л; $p < 0,05$); ПГ (1 група – $125,3 \pm 9,1$ нмоль/л і 2 – $140,6 \pm 8,9$ нмоль/л; $p < 0,05$) і ХГ (1 група – $94,3 \pm 5,4$ нмоль/л і 2 – $101,3 \pm 7,6$ нмоль/л; $p < 0,05$), що підтверджує клінічну ефективність передгравідарної підготовки, що проводиться, в 2 групі пацієнток.

Надалі, в 9-10 тижнів вагітності відмінності між групами носили аналогічний характер, а в 12-13 тижнів додатково до вищеописаних змін наголошено і на достовірному зниженні рівня Кр (1 група – $316,9 \pm 12,8$ нмоль/л і 2 – $251,7 \pm 26,4$ нмоль/л; $p < 0,05$) при використанні запропонованої методики у жінок з ХЕ в анамнезі.

Окрім вищеописаних ендокринологічних змін, ми провели динамічне вивчення імунологічних, біохімічних і мікробіологічних параметрів, які дозволяють оцінити зміни гомеостазу у обстежених жінок [179, 234].

Як свідчать отримані дані, в 5-6 тижнів вагітності достовірні відмінності між групами жінок з ХЕ в анамнезі полягали в достовірному зниженні в 1 групі числа CD3+ (1 група – $41,5 \pm 2,8\%$ і 2 – $48,4 \pm 3,4\%$; $p < 0,05$) і CD4+ (1 група – $25,1 \pm 2,2\%$ і 2 – $30,1 \pm 1,4\%$; $p < 0,05$), а кількість CD8+ залишалася без достовірних відмінностей ($p > 0,05$).

На наступному етапі, в 9-10 тижнів вагітності додатково до вищеописаних змін наголошено в 1 групі і на достовірному збільшенні числа CD8+ (1 група – $59,5 \pm 2,4\%$ і 2 – $51,4 \pm 2,0\%$; $p < 0,05$), а

також співвідношення CD4+/CD8+ (1 група – $0,4 \pm 0,01$ і 2 – $0,6 \pm 0,02$; $p < 0,05$). Аналогічна ситуація збереглася і в 12-13 тижнів вагітності.

Як відомо [8, 214], стан мікробіоценозу статевих шляхів відображає ефективність використаних лікувально-профілактичних заходів. Так, за нашими даними, достовірні зміни мікробіоценозу у пацієнток контрольної і 2 групи в 5-6 тижнів були відсутні ($p > 0,05$). Порівняно з цим, в жінок 1 групи наголошено на достовірному зниженні кількості лактобацил (до $4,6 \pm 0,2$ КУО/мл; $p < 0,05$) і біфідобактерій (до $4,8 \pm 0,3$ КУО/мл; $p < 0,05$) при одночасному збільшенні числа стафілококів (до $3,8 \pm 0,2$ КУО/мл; $p < 0,05$).

У подальшому, в 9-10 і в 11-12 тижнів вищеописані особливості повністю збереглися.

Таким чином, як показали результати клінічних і додаткових методів досліджень, використання запропонованої лікувально-профілактичної методики у жінок з ХЕ в анамнезі дозволяє вдвічі знизити частоту мимовільного переривання вагітності в I триместрі на фоні одночасної корекції ендокринологічних, імунологічних і мікробіологічних змін.

Ми вважали за доцільне вивчити подальші результати акушерських і перинатальних результатів розродження у пацієнток різних груп.

При оцінці клінічного перебігу II триместру вагітності нами наголошено на суттєвому зниженні двох основних ускладнень: ПД (1 група – 44,1% і 2 – 21,6%) і преєклампсії (1 група – 20,6% і 2 – 10,8%), а також порушень мікробіоценозу статевих шляхів (1 група – 26,5% і 2 – 10,8%). На відміну від цього, рівень гестаційної анемії несуттєво відрізнявся по групах (1 група – 44,1% і 35,1% відповідно).

У III триместрі вагітності основною відмінністю між групами

була частота передчасних пологів, яка складала в 1 групі – 8 випадків з 34 (23,5%) і в 2 – 2 з 37 (5,4%), тобто зниження в 4,4 рази. Серед решти особливостей можна наголосити при використанні запропонованої нами методики на зменшенні рівня ПД (1 група – 64,5% і 2 – 38,9%) і прееклампсії (1 група – 35,5% і 2 – 25,8%), так само, як і в II триместрі.

Ми вважали за доцільне вивчити терміни розвитку основних акушерських ускладнень у жінок з ХЕ в анамнезі: ПД і анемії. При цьому суттєвих відмінностей між групами нами не встановлено, що свідчать про відсутність взаємозв'язку між термінами і частотою розвитку цих ускладнень.

Частота основних ускладнень термінових пологів суттєво відрізняється по групах. Особливо наочно це є видимим з боку таких ускладнень, як передчасний розрив плодових оболонок (1 група – 26,9% і 2 – 9,1%); аномалії пологової діяльності (1 група – 11,5% і 2 – 3,0%) і дистрес плода (1 група – 34,6% і 2 – 12,1%), що, у свою чергу відобразилося і на частоті кесаревих розтинів (1 група – 73,1% і 2 – 48,5%). При цьому, в структурі показань переважали ДРТ (1 група – 52,6% і 2 – 62,5%) а в 1 групі частіше зустрічалися ПД (1 група – 31,6% і 2 – 18,8%); дистрес плода (1 група – 26,3% і 2 – 12,5%) і аномалії пологової діяльності (1 група – 15,8% і 2 – 6,3% відповідно).

Аналізуючи основні особливості стану новонароджених, можна відзначити, що в 2 групі частіше народжувалися діти в задовільному стані (1 група – 47,1% і 2 – 83,3%) за рахунок високої частоти асфіксії новонароджених середнього (1 група – 26,5% і 2 – 8,3%) і важкого ступеня (1 група – 14,7% і 2 – 5,5%). Сумарні перинатальні втрати складали в 1 групі 4 випадки з 34 (117,6%), а в 2 – 1 з 36 (27,8%), тобто – зниження в 4,2 рази.

Серед основних особливостей постнатальної захворюваності можна виділити високий рівень у 2 групі постгіпоксичної енцефалопатії (1 група – 28,1% і 2 – 11,4%); реалізації внутрішньоутробного інфікування (1 група – 15,6% і 2 – 5,7%) і респіраторного дистрес-синдрому (1 група – 12,5% і 2 – 5,7%). Ці відмінності, на нашу думку, були обумовлені високим рівнем асфіксії новонароджених, ПД і передчасних пологів при використанні загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів.

Високий рівень ПД і перинатальної патології послужив для нас підставою до більш глибокого вивчення функціонального стану фетоплацентарного комплексу у обстежених жінок, що є інформативним з боку вивчення причин перинатальної патології [242, 246].

При оцінці функціонального стану фетоплацентарного комплексу ми вважали тільки самі інформативні критерії, які представлені нами в динаміці II і III триместрів.

Аналізуючи особливості кровотоку в маткових артеріях можна наголосити на достовірному збільшенні ПІ в обох основних групах порівняно з контролем (контрольна група – $0,72 \pm 0,03$; 1 – $0,89 \pm 0,04$ і 2 – $0,87 \pm 0,03$; $p < 0,05$), а решта параметрів залишалася без достовірних відмінностей ($p > 0,05$).

У артерії пуповини в II триместрі окрім вищеописаних змін в маткових артеріях нами діагностовано достовірне збільшення ІР тільки в 1 групі (контрольна група – $0,67 \pm 0,01$; 1 – $0,74 \pm 0,01$; $p < 0,05$ і 2 – $0,65 \pm 0,01$; $p > 0,05$), що свідчить про більш високу частоту перинатальної патології, що розвивається, в II триместрі вагітності при використанні загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів.

У середній мозковій артерії в II триместрі також в 1 групі

наголошено на достовірному підвищенні CDB (контрольна група – $5,43 \pm 0,21$; 1 – $6,96 \pm 0,18$; $p < 0,05$ і 2 – $5,59 \pm 0,12$; $p > 0,05$).

Серед основних особливостей ендокринологічного статусу в II триместрі вагітності можна більш глибокі зміни при використанні загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходах з боку самих інформативних показників: достовірне зниження вмісту Е (контрольна група – $16,9 \pm 1,1$ нмоль/л; 1 – $10,1 \pm 0,8$ нмоль/л; $p < 0,01$ і 2 – $12,4 \pm 1,1$ нмоль/л; $p < 0,05$); ПГ (контрольна група – $421,4 \pm 21,1$ нмоль/л; 1 – $268,5 \pm 20,3$ нмоль/л; $p < 0,01$ і 2 – $375,5 \pm 22,6$ нмоль/л; $p < 0,05$) і ХГ (контрольна група – $212,5 \pm 15,4$ нмоль/л; 1 – $133,7 \pm 11,5$ нмоль/л; $p < 0,01$ і 2 – $167,8 \pm 12,3$ нмоль/л; $p < 0,05$) при одночасному збільшенні концентрації Кр (контрольна група – $642,3 \pm 27,1$ нмоль/л; 1 – $784,3 \pm 20,5$ нмоль/л; $p < 0,05$ і 2 – $651,9 \pm 12,7$ нмоль/л; $p > 0,05$). Безумовно, використання запропонованих лікувально-профілактичних заходів не дозволяє повністю нормалізувати ендокринологічний статусу у жінок з ХЕ в анамнезі, проте в 2 групі ці зміни носять менш виражений характер, причому вже в II триместрі вагітності.

Порушення кровотоку в маткових артеріях в III триместрі в обох основних групах носять аналогічний характер і не залежать від лікувально-профілактичної методики, що використовується.

Порівняно з цим, в артерії пуповини достовірні зміни мають місце тільки в 1 групі з боку двох параметрів: ПІ і CDB ($p < 0,05$).

Практично, на аналогічній закономірності наголошено нами і при оцінці кровотоку в середній мозковій артерії в III триместрі: збільшення ПІ і ІР ($p < 0,05$). У аорті плода в цей термін мало місце тільки в 1 групі достовірне збільшення CDB ($p < 0,05$).

Зміни ендокринологічного статусу в III триместрі вагітності мають аналогічний характер з II триместром за винятком достовірного зниження ПЛ також з різним ступенем вираженості (конт-

рольна група – $273,4 \pm 21,5$ нмоль/л; 1 – $187,6 \pm 12,5$ нмоль/л; $p < 0,01$ і 2 – $209,5 \pm 13,3$ нмоль/л; $p < 0,05$).

Отже, одержані результати оцінки функціонального стану фетоплацентарного комплексу підтверджують ефективність запропонованих лікувально-профілактичних заходів.

У завершальному розділі ми проаналізували основні зміни системного імунітету та мікробіоценозу статевих шляхів в динаміці II і III триместрів вагітності.

Так, імунологічні зміни в II триместрі вагітності залежать від методики лікувально-профілактичних заходів, що використовується, і в 2 групі носять менш виражений характер (1 група – $p < 0,01$ і 2 – $p < 0,05$).

Зміни мікробіоценозу статевих шляхів також залежали від лікувально-профілактичної методики, що використовується. При цьому, в 2 групі зниження числа лактобацил, біфідобактерій і стафілококів носили менш виражений характер (1 група – $p < 0,01$ і 2 – $p < 0,05$), а число молочнокислих стрептококів в 2 і контрольній групах достовірно не розрізнялися ($p > 0,05$).

Імунологічні та мікробіологічні зміни в III триместрі вагітності повністю відповідали вищеописаним в II триместрі.

Таким чином, як показали результати проведених дослідження, використання запропонованої лікувально-профілактичної методики у жінок з ХЕ в анамнезі дозволяє не тільки суттєво знизити частоту мимовільного переривання вагітності в I її триместрі, але і поліпшити акушерські та перинатальні результати розродження.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і надано нове вирішення актуального наукового завдання сучасного акушерства – зниження частоти невиношування і перинатальної патології у жінок з хронічним ендометритом в анамнезі на основі вивчення клініко-ехографічних, ендокринологічних, мікробіологічних та морфологічних змін, а також удосконалення комплексу лікувально-профілактичних заходів.

1. Жінки з хронічним ендометритом в анамнезі складають групу високого ризику щодо розвитку невиношування (15,0 %), частота якого залежить від репродуктивного анамнезу: 20,0 % – після допоміжних репродуктивних технологій і 10,0 % – при природному варіанті настання вагітності. По термінах розвитку частіше за все це відбувається в 8 тижнів вагітності (50,0 %) і рідше – в 10 (33,3 %) і 12 (16,7 %) тижнів.

2. Клінічними маркерами мимовільного переривання вагітності у жінок з хронічним ендометритом в анамнезі були болі при фізичному навантаженні (40,0 %) і психоемоційній напрузі (30,0 %), а ехографічними – гіпоплазія хоріона (17,5 %) та амніона (12,5 %), прискорене зростання або ранній гідроамніон (12,5 %). Частота клініко-ехографічних змін в 1,5 разу вище у пацієток після допоміжних репродуктивних технологій.

3. Високий рівень невиношування вагітності у жінок з хронічним ендометритом в анамнезі пояснюється наявністю дисгормональних порушень, в першу чергу, з боку естріолу і прогестерону. Ступінь вираженості цих порушень залежить від репродуктивного анамнезу і після використання допоміжних репродуктивних технологій характеризується додатковим зниженням вмісту хоріонічного гонадотропіну.

4. Клінічний перебіг II і III триместрів вагітності і пологів у жінок з хронічним ендометритом в анамнезі характеризувалися високою частотою передчасних пологів (23,5 %), плацентарної дисфункції (65,8 %), дистресу плода (34,9 %) та аномалій пологової діяльності (20,0 %), причому у пацієток після допоміжних репродуктивних технологій передчасні пологи спостерігалися частіше в 1,7 разу, а плацентарна дисфункція – в 1,5 разу.

5. Перинатальні результати розродження жінок з хронічним ендометритом в анамнезі характеризувалися високою частотою асфіксії новонароджених середнього (26,4 %) і важкого (14,6 %) ступеня, а також респіраторного дистрес-синдрому на фоні недоношеності (23,5 %). Сумарні перинатальні втрати склали 117,6% і обумовлені важкою формою респіраторного дистрес-синдрому (75,0 %) і важкою інтранатальною асфіксією (25,0 %).

6. Використання розроблених лікувально-профілактичних заходів відповідає нормалізації ендокринологічних показників з 5–6 тиж. терапії (збільшення рівня естріолу до $8,1 \pm 0,3$ нмоль/л; $p < 0,05$; прогестерону – до $140,6 \pm 8,9$ нмоль/л; $p < 0,05$ і хоріонічного гонадотропіну – до $101,3 \pm 7,6$ нмоль/л; $p < 0,05$) та мікробіоценозу статевих шляхів (збільшення числа лактобацил до $6,2 \pm 0,2$ КУО/мл; $p < 0,05$ і біфідобактерій – до $6,3 \pm 0,2$ КУО/мл; $p < 0,05$).

7. Використання запропонованих лікувально-профілактичних заходів дозволило знизити частоту невиношування в 2,0 рази, передчасних пологів – в 4,4 разу, плацентарної дисфункції – в 1,7 разу, дистресу плода – в 2,9 разу, асфіксії новонароджених середньо-важкого ступеня – в 3,0 рази і перинатальних втрат – в 4,0 рази.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1.3 метою профілактики невиношування і перинатальної патології у жінок з хронічним ендометритом в анамнезі додатково до загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів необхідно застосовувати препарати, що покращують мікроциркуляцію і трофіку, відновлення двофазного менструального циклу, фізіотерапевтичне лікування (електрофорез з цинком, магнієм; лазеротерапія, магнітотерапія, голкорексфлексотерапія) і планування вагітності з використанням гормональної терапії низько- і мікродозованими комбінованими контрацептивами, що містять високоактивний гестаген. Під час вагітності ми продовжували використання препаратів, що покращують мікроциркуляцію і трофіку, проводили корекцію порушень мікробіоценозу статевих шляхів та гормонотерапію.

2.3 метою контролю за клінічним перебігом I триместру вагітності у жінок хронічним ендометритом в анамнезі необхідне динамічне вивчення найбільш інформативних клініко-ехографічних параметрів (болі при фізичній і психоемоційній напрузі; наявність гіпоплазії хоріона і амніона, прискорене зростання або ранній гідроамніон) та ендокринологічних показників: естріол, прогестерон і хоріонічний гонадотропін.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Овсянникова Т. В. Современный взгляд на иммунологические аспекты невынашивания / Т. В. Овсянникова, И. С. Сидорова, О. С. Данилова // Гинекология. – 2014. – № 6. – С. 2–7.
2. Серов В. Н. Привычное невынашивание беременности: современные представления о патогенезе, диагностике и лечении / В. Н. Серов, В. М. Сидельникова, Е. В. Жаров // В помощь практическому врачу. – 2008. – С. 28–41.
3. Carp H. H. Recurrent spontaneous abortions in antiphospholipid syndrome: natural killer cells – an additional mechanism in a multifactorial process / H. Carp, Y. Shoenfeld // Rheumatology. – 2010. – № 46. – P. 1517–1519.
4. Радзинский В. Е. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности / В. Е. Радзинский, А. П. Милованов, И. М. Ордянец // Медицинское информационное агенство. – 2014. – С. 393.
5. Бандик В.П Роль оксиду азоту у патогенезі та лікуванні невиношування вагітності / В.П. Бандик, Л.А. Жабницька// Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Фенікс. – 2011. – С. 50–53.
6. Salazar E. The role of progesterone in endometrial estradiol-and progesterone-receptor synthesis in women with menstrual disorders and habitual abortion / E. Salazar, L. Calzada // Gynecol. Endocrinol. – 2010. – № 23. – P. 222–225.
7. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет / О. В. Макаров, Л. В. Ковальчук, И. В. Бахарева [та ін.] // ГЭОТАР-медиа. – 2007. – С. 12–18.
8. Радзинский В. Е. Прогнозы лечения невынашивания бере-

менности в I триместре прогестагенами / В. Е. Радзинский, Е. Ю. Запертова, А. В. Миронов // Гинекология. – 2009. – С. 4–8.

9. Winger E. E. CD57+ cells and recurrent spontaneous abortion // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2007. – Vol. 58. N 4. – P. 311–314.

10. Клинические и патогенетические аспекты неразвивающейся беременности / Н. М. Подзолкова, В. Г. Истратов, Т. В. Золотухина [и др.] // *Рос. вестник акушера-гинеколога.* – 2013. – № 2. – С. 40–47.

11. Вавілова Л. Л. Моделювання інсулінорезистентності та комплексу супутніх метаболічних порушень за допомогою дексаметазону / Л. Л. Вавілова, Т. А. Крячок, Т. В. Талаєва // *Фізіологічний журнал.* – 2012. – Т. 55, № 3. – С. 56–58..

12. Краснополяский В. И. Безопасный аборт / В. И. Краснополяский, Т. Н. Мельник, О. Ф. Серова // *ГЭОТАР-Медиа.* – 2009. – С. 48.

13. Lack of stem cells may be key to repeat miscarriages [Электронный ресурс] // *HealthDay News.* – 2016. – Режим доступа до ресурсу: <https://consumer.healthday.com/sexual-health-information-32/miscarriage-news-478/lack-of-stem-cells-may-be-key-to-recurrent-miscarriage-708800.html>.

14. Венцківський Б.М. Організаційні та медичні аспекти проблеми невиношування вагітності / Б.М. Венцківський, І.Б. Венцківська // *Невиношування вагітності: Зб. наук. праць.* – К., 2011.-С. 45-48.

15. A compare is on of sperm aneuploidy rates between in fertile men with normal and abnormal karyotypes / [G. Kirkpatrick, K. Ferguson, S. Tang та ін.] // *Hum Reprod.* – 2011. – № 23. – P. 1679–1683.

16. Comprehensive genetic analysis of pregnancy loss by chromosomal microarrays: outcomes, benefits, and challenges / T. Sahoo, N. Dzidic, M. Strecker et al.] // *Genet. Med.* – 2016. – P. 69.

17. Радзинский В. Е. Генетические и иммунологические аспек-

ты привычного невынашивания беременности // В. Е. Радзинский, Е. Ю. Запертова, В. В. Мисник // *Акушерство и гинекология*. – 2015. – № 6. – С. 24–29.

18. Сидельникова В. М. Привычная потеря беременности / В.М. Сидельникова. – Х.: Триада-Х, 2015.– 304 с.

19. Kushnir V. Aneuploidy in abortuses following IVF and ICSI / V. Kushnir, J. Frattarelli // *Assist. Reprod. Genet.* – 2010. – № 26. – P. 93–97.

20. Кулаков В. И. Хронический эндометрит / В.И. Кулаков, А.В. Шуршалина // *Гинекология*. – 2015. – Т. 7, № 5/6. – С. 32–34.

21. Морфофункциональное состояние эндометрия у женщин с самопроизвольными выкидышами и привычным невынашиванием беременности / Е. А. Михнина, Е. К. Комаров, В. Н. Эллиниди [и др.] // *Материалы IV Российского форума «Мать и дитя»*. – 2012. – С. 409–410.

22. Chromosomal abnormalities in spontaneous abortion after assisted reproductive treatment / J. Kim, W. Lee, T. Yoon [et al.] // *BMC Medical Genetics*. – 2010. – № 11. – P. 153.

23. Тирская Ю. И. Неразвивающаяся беременность на фоне герпетической инфекции: вопросы патогенеза, диагностики и профилактики : дис... канд. мед. наук : 14.00.01 / Ю. И. Тирская. – Омск, 2008. – 22 с.

24. Matsumoto H. Insulin-like Growth factor Binding Protein-1 (IGFBP-1) Induces Decidualisation of Human Endometrial Stromal Cells via (alpha)5(beta)1 Integrin / H. Matsumoto, K. Sakai, M. Iwashita // *Mol. Hum. Reprod.* – 2009. – № 6. – P. 333–338.

25. Краснопольский В. И. Влияние инфекций на репродуктивную систему женщин / В. И. Краснопольский, О. Ф. Серова, В. А. Туманова // *Рос. вестник акушера-гинеколога*. – 2014. – № 5. – С. 26–29.

26. Унанян А. Л. Роль инфекций, передаваемых половым путем, в развитии женского бесплодия: стратегия терапии и профилактики / А. Л. Унанян, Е. С. Снарская, К. М. Ломоносов // Рос. журнал кожных и венерических болезней. – 2014. – С. 19–32.
27. Sweet R. Pelvic Inflammatory Disease: Current Concepts of Diagnosis and Management / R. Sweet // Curr. Infect. Dis. Rep. – 2012. – №18. – P. 49–54.
28. Роль панорамной и микрогистероскопии в диагностике хронического эндометрита / Н. М. Подзолкова, Т. Г. Бархина, В. Б. Осадчев [и др.] // Рос. вестник акушера-гинеколога. – 2014. – № 1. – С. 86.
29. Сухих Г. Т. Хронический эндометрит / Г. Т. Сухих, А. В. Шуршалина // ГОТАР-Медиа. – 2010. – С. 108–116.
30. Молекулярные и морфологические аспекты нарушений рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите / Е. Коган, Т. Демура, В. Водяной, А. Шуршалина // Архив патологии. – 2012. – № 74. – С. 15–27.
31. Mercader A. Clinical experience and perinatal outcome of blastocyst transfer after coculture of human embryos with human endometrial epithelial cells: a 5-year follow-up study / A. Mercader, J. Garcia-Velasco, E. Escudero // Fertil. and Steril. – 2011. – № 80. – P. 1162–1168.
32. Шуршалина А. В. Хронический эндометрит у женщин с патологией репродуктивной функции : автореф. дис. на соискание ученой степени докт. мед. наук : 14.00.01 / А. В. Шуршалина. – М., 2007. – 47 с.
33. Multifactorial Etiology of Recurrent Miscarriage and Its Scientific and Clinical Implications / O. Christiansen, R. Steffensen, H. Nielsen, K. Vanning // Gynecol. Obstet. Invest. – 2010. – № 66. – P. 257–267.

34. Medvedev B. Report immunological protection in women with tubal-peritoneal infertility on the background of herpes infection / B. I. Medvedev // Proceedings of the IV Congress of obstetricians and gynecologists. – 2014. – № 16. – P. 57–69.

35. Калинина Н. М. Хронический эндометрит у женщин с патологией репродуктивной функции / Н. М. Калинина // Consilium Medicum. – 2015. – № 6. – С. 77–80.

36. Klinyshkova T. V. Tuboperitoneal infertility on the background of the rising chlamydia infection / T. V. Klinyshkova // Рос. вестник акушера-гинеколога. – 2010. – № 2. – P. 35–37.

37. Веропотвелян М. П. Медіко-біологічні та соціально-демографічні фактори невиношування вагітності / М. иП. Веропотвелян, С. А. Стрелкова, П. М. Веропотвелян / Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2012. – № 1. – С. 59-62.

38. Худоерков Р. М. Количественная оценка нейронов и нейроглии с помощью компьютерной морфометрии / Р. М. Худоерков, Д. Н. Воронков // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2010. – № 1. – С. 109–112.

39. Тышкевич О. В. Особенности системы гемостаза у женщин с привычным невынашиванием беременности и наличием в плазме крови антифосфолипидных антител : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : 14.00.01 / О. В. Тышкевич. – СПб, 2004. – 24 с.

40. Сумеди Т. Н. Содержание цитокинов в периферической крови и слизи цервикального канала у женщин с невынашиванием беременности инфекционного генеза : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.01.01 / Т. Н. Сумеди. – М., 2005. – 23 с.

41. Момот А. П. Патология гемостаза принципы и алгоритмы

клинико-лабораторной диагностики / А. П. Момот // Гинекология. – 2006. – № 26. – С. 15–19.

42. Особенности продукции цитокинов при физиологической и осложненной беременности / Н. А. Хонина, Н. М. Пасман, А. А. Останин [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 2. – С. 11–15.

43. Медведева О. В. Частота невынашивания беременности в зависимости от возраста и семейного положения женщин / О. В. Медведева // Матер. ежег. научн. конф. Ряз. ГМУ. – 2007. – С. 119–120.

44. Чотчаева С. М. Применение современных методов компьютерной цитометрии в комплексной диагностике патологической беременности / С. М. Чотчаева, М. А. Модина, Р. А. Лифенко // РИАЛТЕКС. – 2008. – № 19. – С. 71–73.

45. Systemic Inflammation and Autoimmunity in Women with Chronic Endometritis. [Электронный ресурс] // Am J Reprod Immunol. – 2016. – Режим доступа к ресурсу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26952510>.

46. Стрижаков А. Н. Потеря беременности / А. Н. Стрижаков, И. В. Игнатко // Мед. информ. агенство. – 2007. – С. 224.

47. Значение иммуноферментного определения аутоантител для диагностики заболеваний репродуктивной системы / П. П. Хохлов, Е. А. Михнина, Н. М. Калинина [и др.] // Russian Journal of Immunology. – 2007. – № 9. – С. 144–145.

48. Obstetric outcome in women with Threatened miscarriage in the First Trimester / A. Wijesiriwardana, S. Bhattacharaya, A. Shetty [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2006. – № 107. – P. 557–562.

49. Гокоева Е.А. Стан імунологічної реактивності організму вагітних при невиношуванні та шляхи її корекції: дис... канд. мед. наук: 14.01.01 / Е.А. Гокоева – К., 2006. – 135 с.

50. Скворцова М. Ю. Профилактика репродуктивных потерь и

осложнений гестации у пациенток с невынашиванием беременности / М. Ю. Скворцова, Н. М. Подзолкова // Гинекология. – 2010. – № 12. – С. 46–49.

51. Тетруашвили Н. К. Ранние потери беременности (иммунологические аспекты, пути профилактики и терапии) : автореф. дис. на соискание ученой степени докт. мед. наук : 14.00.01 / Н. К. Тетруашвили. – М., 2007. – 28 с.

52. A new era in reproductive medicine: consequences of third-party oocyte donation for maternal and fetal health / S. Saito, Y. Nakabayashi, A. Nakashima та ін.] // Semin. Immunopathol. – 2016. – № 32. – P. 54.

53. Chronic Endometritis: Potential Cause of Infertility and Obstetric and Neonatal Complications / K. Kitaya, H. Matsubayashi, K. Yamaguchi [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. – 2016. – № 75. – P. 13–22.

54. Свирская Е. Внутриматочные спирали / Е. Свирская // Первостольник. – 2013. – № 11. – С. 12.

55. Петросян Л. А. Оптимизация лимфоцитоиммунотерапии в лечении привычной потери беременности первого триместра : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.01.01 / Л. А. Петросян – М., 2009. – 24 с.

56. Воспалительные заболевания органов малого таза [Электронный ресурс] // Женская консультация. – 2012. – Режим доступа к ресурсу: http://con-med.ru/magazines/zhenskaya_konsultatsiya/zhenskaya_konsultatsiya-01-2012/vospalitelnye_zabolevaniya_organov_malogo_taza/.

57. Гордієнко О. В. Урогенітальна інфекція при вагітності і прогнозування невиношування: Дис. ...канд. мед. наук: 14.01.01 / О. В. Гордієнко. – К., 2014. – 180 с..

58. Вихляева Е. М. Руководство по эндокринной гинекологии / Е. М. Вихляева // Медицинское информационное агентство. – 2010. – С. 768.
59. Шуршалина А. В. Морфо-функциональные перестройки эндометрия в «окно имплантации» / А. В. Шуршалина, Т. А. Демура // Акуш. и гинекол. – 2011. – № 7–2. – С. 9–13.
60. Лебедев В. А. Современные принципы терапии больных с хроническим эндометритом / В. А. Лебедев, В. М. Машков, И. А. Клиндухов // Трудный пациент. – 2012. – Т. 10, № 5. – С. 38–43.
61. Fatemi H. In vitro fertilization pregnancy in a patient with proven chronic endometritis / H. Fatemi, B. Popovic-Todorovic // Fertil. Steril. – 2009. – № 12. – С. 9–11.
62. Сидельникова В. М. Применение дидрогестерона для лечения угрозы прерывания беременности в I триместре / В. М. Сидельникова // Гинекология. – 2009. – № 6. – С. 58.
63. Ведение беременностей, наступивших после экстракорпорального оплодотворения у женщин с привычным невынашиванием, обусловленным иммунологическими нарушениями / А. А. Агаджанова, Н. К. Тетруашвили, В. М. Сидельникова [и др.] // Гинекология. – 2015. – № 5. – С. 32–35.
64. Elami-Suzin M. Role of natural killer cells in normal pregnancy and recurrent pregnancy loss / M. Elami-Suzin, D. Mankuta // Harefuah. – 2012. – № 146. – С. 140–144.
65. Хронический эндометрит – проблема и решения / А. З. Хашукоева, Е. А. Цомаева, Н. Д. Водяник, С. А. Хлынова // Гинекология. – 2012. – № 3. – С. 34–38.
66. Fetal immunological and haematological changes in intra-uterine infection / S. Tying, B. Thilaganathan, S. Carroll [et al.] // British. J. of Obstet. Gynaecol. – 2014. – № 101. – P. 418–421.

67. Казачков Е. Л. Характеристика рецептивности слизистой оболочки матки при хроническом эндометрите / Е. Л. Казачков, Э. А. Казачкова, Е. Е. Воропаева // Научные ведомости Белгородского гос. университета. – 2013. – № 25. – С. 54.
68. Зиміна І. Л. Прогнозування, діагностика і превентивне лікування загрози невиношування вагітності: дис... канд. мед. наук: 14.01.01 / І. Л. Зиміна – К., 2012. – 142 с.
69. Роль хронического эндометрита и тромбофилии в формировании преэмбрионических и эмбрионических потерь / Е. Б. Рудакова, Е. В. Полторака, М. А. Пилипенко, О. А. Лобода // Сб. тезисов Всерос. научн.-практ. конф. «Амбулаторно-поликлиническая практика – платформа женского здоровья». – 2009. – С. 33–34.
70. Soluble HLA-G promotes Th1-type cytokine production by cytokine-activated uterine and peripheral killer cells / A. Van der Meer, H. Lukassen, B. Van Granenbroek [et al.] // Mol. Hum. Reprod. – 2007. – № 13. – P. 123–133.
71. Clinicopathological and immunohistochemical characterization of papillary proliferation of the endometrium: A single institutional experience / P. Chol Keun, G. Yoon, Y. Ah Cho, K. Hyun-Soo // Oncotarget. – 2016. – С. 49.
72. The association between endometriosis and chronic endometritis / A. Takebayashi, F. Kimura, M. Ishida [et al.] // PLoS One. – 2016. – № 9. – P. 18–21.
73. Экспрессия рецепторов к стероидным гормонам и фактора пролиферации (белка Ki-67) в эндометрии женщин с первичным и вторичным бесплодием / К. Г. Серебренникова, В. С. Бессмертная, М. В.Самойлов, И. И. Бабиченко // Материалы IV Международного конгресса. «Актуальные вопросы вспомогательных репродуктивных технологий (проблемы и решения). – 2007. – С. 10–11.

74. Baruch S. Preimplantation genetic screening: a survey of in vitro fertilization clinics / S. Baruch, D. Kaufman, K. Hudson // *Genet. Med.* – 2008. – № 10. – P. 690.

75. Иммуногистохимическое и морфологическое состояние эндометрия у пациенток с бесплодием, готовящихся к экстракорпоральному оплодотворению / К. Г. Серебренникова, Ж. В. Мирзоян, В. Ф. Хмелевская, В. С. Бессмертная // *Матер. IX Всерос. научного форума «Мать и дитя».* – 2007. – № 2. – С. 516–517.

76. Wu S. Obstetrical antiphospholipid syndrome / S. Wu, M. Stephenson // *Semin. Reprod. Med.* – 2015. – № 24. – С. 40–53.

77. Спирина Ю. В. Комбинированная терапия хронического эндометрита у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.01.01 / Спирина Ю. В. – Томск, 2009. – 23 с.

78. Vlaanderen W. Risk factors for structural chromosomal abnormality in $>$ or $=$ 2 miscarriages, as an instrument for selective karyotyping / Vlaanderen // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* – 2007. – № 151. – P. 863–867.

79. Агаджанова А. А. Современные методы терапии больных с привычным невынашиванием беременности / А. А. Агаджанова // *Русский медицинский журнал.* – 2013. – № 1. – С. 3–6.

80. Коновалов О. Е. Влияние соматической и гинекологической патологии на невынашивание беременности / О. Е. Коновалов // *Рос. медико-биологический вестник им. акад. И. П. Павлова.* – 2007. – № 3. – С. 83–88.

81. Значение локальных клеточных взаимодействий в эндометрии в процессе вынашивания беременности / Е. Демидова, В. Е. Радзинский, И. Н. Волощук [и др.]. // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии* – 2006. – № 11. – С. 25–32.

82. Epigenetic regulation of human trophoblastic cell migration and invasion / F. Rahnama, F. Shafiei, P. Gluckman [et al.] // *Endocrinology*. – 2013. – № 147. – P. 5275–5283.

83. Влияние иммунорегуляторных свойств семенной плазмы на репродуктивную функцию женщин / А. А. Бабаян, В. Ю. Смольникова, М. А. Николаева [и др.] // *Гинекология*. – 2012. – № 4. – С. 80–82.

84. Transforming growth factor beta-a mediator of immune deviation in seminal plasma / S. Robertson, W. Ingman, S. O’Leary [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* – 2012. – № 5–7. – P. 109–128.

85. Демидов В. Н. Патология полости матки и эндометрия / В. Н. Демидов, А. И. Гус // *ВМК. Практическое пособие*. – 2011. – С. 16–21.

86. Clinical and laboratory correlates of platelet alloimmunization and refractoriness in the PLADO trial / J. Hess, F. Trachtenberg, S. Assmann [et al.] // *Vox. Sang.* – 2016. – P. 12.

87. Lee B. Experimental murine endometriosis induces DNA methylation and altered gene expression in eutopic endometrium / B. Lee, H. Du, H. Taylor // *Biol. Reprod.* – 2009. – № 80. – P. 78–79.

88. Каткова И. П. Проблемы рождаемости и совершенствование системы охраны материнства и детства / И. П. Каткова, Е. В. Андрюшина, В. И. Катков // *Планирование семьи*. – 2015. – № 1. – С. 9–15.

89. Мисник В. В. Молекулярные механизмы невынашивания беременности / В. В. Мисник, Е. А. Грон, О. И. Климова // *Вести РУДН. Сер. Медицина. Акуш. и гинекол.* – 2013. – № 4. – С. 213–218.

90. Коханевич Є. Г. Сучасна профілактика, діагностика та лікування невиношування вагітності (методичні рекомендації) / Є. Г. Коханевич, С. В. Дудка, Й. Я. Черевич. – К., 2011. – 22 с.

91. Радзинский В. Е. Ранние сроки беременности / В. Е. Радзинский, А. А. Оразмурадов // *Status Praesens*. – 2009. – № 2. – С. 480.
92. Роль прогестеронзависимой иммуномодуляции и рецептивности эндометрия в невынашивании беременности / Ю. В. Доброхотова, Р. И. Озерова, Л. С. Рора [и др.] // *Проблемы репродукции*. – 2009. – № 5. – С. 59–62.
93. Керчелаева С. Б. Приобретенные и наследственные факторы тромбофилии в развитии осложнений беременности / С. Б. Керчелаева, О. В. Макаров. – М.: Изд-во «Икар», 2015. – 170 с.
94. Невынашивание беременности. Учебн. пособие / С. Е. Мельникова, Т. С. Гаджиева, В. М. Орлов, М. И. Кольцов. – СПб, 2008. – 28 с.
95. Молекулярные основы регуляции имплантации и плацентации / Л. А. Никитина, Е. М. Демидова, В. Е. Радзинский [и др.] // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2007. – № 6. – С. 43–48.
96. Effect of the prenatal maternal environments and diets on cord blood interleukin-4 and interferon-gamma: A pilot study. [Электронный ресурс] // *Asian Pac J Allergy Immunol*. – 2016. – Режим доступа до ресурсу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27362407>.
97. Шешукова Н. А. Особенности плазмоцитарной инфильтрации стромы эндометрия при гиперпластических процессах эндометрия в сочетании с хроническим эндометритом / Н. А. Шешукова, И. О. Макаров // *Гинекология*. – 2011. – № 6. – С. 19–21.
98. Мурашко А. В. Роль антиагрегантов в акушерской практике / А. В. Мурашко, З. Х. Кумыкова // *Consilium Medicum*. – 2012. – № 6. – С. 7–10.
99. Современные подходы в оценке состояния эндометрия при подготовке к экстракорпоральному оплодотворению и переносу

эмбрионов (ЭКО и ПЭ) / К. Г. Серебренникова, В. С. Бессмертная, М. В. Самойлов [и др.] // Матер. II Регионального научн. форума «Мать и дитя». – 2008. – С. 209.

100. Назаренко Л. Г. Социально-гигиенические и медико-биологические факторы риска невынашивания беременности / Л. Г. Назаренко // Формирование и укрепление общественного здоровья в современных условиях. – 2013. – № 2. – С. 30–32.

101. Сыртманов И. Р. Течение беременности, перинатальные исходы у женщин с несостоявшимся абортom в анамнезе : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.01.01 / И. Р. Сыртманов. – Уфа, 2007. – 24 с.

102. Choi Y. Cytokine gene polymorphisms in recurrent spontaneous abortions: a comprehensive review / Y. Choi, J. Kwak-Kim // Am. J. Reprod. Immunol. – 2008. – № 2. – P. 91–100.

103. Мельников В. Н. Возможность прогнозирования и предупреждения осложнений первого триместра беременности на основании состояния биоценоза влагалища / В. Н. Мельников, Н. В. Лазарева, О. В. Тюмина // Медицинский альманах. – 2009. – № 4. – С. 50–52.

104. Мусаева М. Г. Оптимизация подготовки пациенток с бесплодием при неудачных попытках вспомогательных репродуктивных технологиях : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.01.01 / М. Г. Мусаева. – М., 2009. – 25 с.

105. Эффективность лечения бесплодия при комплексной подготовке эндометрия к циклам ВРТ / К. Г. Серебренникова, Н. В. Чумакова, В. Ф. Меняшева [и др.] // Матер. VIII Всерос. научного форума «Мать и дитя». – 2006. – № 2. – С. 515–516.

106. Экспрессия рецепторов к эстрогену и прогестерону в эндометрии пациенток с бесплодием и при использовании вспомогательных репродуктивных технологий / М. В. Самойлов, К. Г. Се-

ребренникова, В. С. Бессмертная [и др.] // Матер. VIII Всерос. научного форума «Мать и дитя». – 2006. – № 1. – С. 505.

107. Калинина Е. А. Гормональная подготовка эндометрия в программах вспомогательных репродуктивных технологий / Е. А. Калинина, Е. А. Коган, Е. В. Дюжева // Гинекология. – 2012. – № 3. – С. 4–7.

108. Унанян А. Л. Современный взгляд на проблему хронического эндометрита / А. Л. Унанян, Ю. М. Коссович // Consilium Medicum. – 2012. – № 6. – С. 53–57.

109. Хронический эндометрит: от совершенствования диагностического подхода к оптимизации лечения / Е. Б. Рудакова, С. И. Мозговой, М. А. Пилипенко [и др.] // Лечащий врач. – 2008. – № 10. – С. 6–10.

110. Jason G. Defining the Proliferative Phase Endometrial Defect / G. Jason, T. Aldad, H. Taylor // Fertil Steril. – 2009. – № 91. – P. 698–704.

111. Seminal fluid drives expansion of the CD4+CD25+ T regulatory cell pool and induces tolerance to paternal alloantigens in mice / S. Robertson, L. Guerin, J. Bromfield [et al.] // Biol. Reprod. – 2009. – № 80. – P. 1036–1045.

112. Robertson S. Seminal plasma and male factor signalling in the female reproductive tract / Robertson // Cell Tissue Res. – 2005. – №322. – P. 43–52.

113. Сидорова И. С. Роль антиагрегантной терапии в лечении хронического эндометрита / И. С. Сидорова, А. Л. Унанян, Р. С. Власов // Гинекология. – 2009. – № 4. – С. 33–36.

114. Иммуногистохимическое исследование эндометрия в программах ВРТ / Е. В. Дюжева, Е. А. Калинина, Л. Н. Кузьмичев, Е. А. Коган // Вестн. РУДН. Сер. «Медицина. Акуш. и гинекол.» –

2009. – № 6. – С. 98–104.

115. Харченко С. Г. УЗД в гінекології. Симптоми порушень у фетоплацентарному комплексі у вагітних із надлишковою масою тіла С. Г. Харченко // Медичний вісник. – 2014. – № 1. – С. 73–79.

116. Klentzeris L. Endometrial lymphoid tissue in the timed endometrial biopsy: morphometry and immunohistochemical aspects / L. Klentzeris, J. Bulmer, A. Warren // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2009. – № 167. – P. 667–674.

117. The role of the endometrium and embryo in human implantation / K. Diedrich, B. Fauser, P. Devroey, G. Griesinger // Hum. Reprod. – 2007. – № 13. – С. 365–377.

118. Seminal plasma differentially regulates inflammatory cytokine gene expression in human cervical and vaginal epithelial cells / D. Sharkey, M. Macpherson, K. Tremellen, S. Robertson // Mol. Hum. Reprod. – 2007. – № 13. – С. 491–501.

119. Мурашко А. В. Гемореологические расстройства при гипертензии во время беременности и возможности их коррекции / А. В. Мурашко, Н. Ф. Кравченко, Н. Д. Грибанова // Гинекология. – 2007. – № 5. – С. 37–39.

120. Динамика показателей тромбоцитарного звена гемостаза при физиологическом и осложненном течении беременности / С. А. Гаспарян, М. А. Модина, С. М. Чотчаева, Р. А. Лифенко // Матер. Второго Междунар. Конгресса по репродуктивной медицине «Репродуктивное здоровье семьи». – 2008. – С. 62–63.

121. Структурно-морфологические особенности тромбоцитов периферической крови при неразвивающейся беременности / С. А. Гаспарян, С. М. Чотчаева, М. А. Василенко, И. С. Кастрикина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – № 3. – С. 7–11.

122. Vockenstedt P. Management of Hereditary Hypercoagulable

Disorders. Hematology / Bockenstedt // Am. Soc. Hematol. Educ. Program. – 2013. – P. 444–449.

123. Сидорова И. С. Лечение и профилактика нарушений в системе гемостаза в акушерско-гинекологической практике / И. С. Сидорова, Т. В. Овсянникова, Н. А. Шешукова // Гинекология. – 2015. – № 2. – С. 13–18.

124. Макацария А. Д. Тромбоцитарные состояния в акушерской практике / А. Д. Макацария // Рус. мед. журнал. – 2014. – № 5. – С. 72.

125. Митков В. Г. Иммуномикробиологические аспекты хронических воспалительных заболеваний женских половых органов : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.01.01 / В. Г. Митков. – М., 2004. – 25 с.

126. Шмаков Р. Г. Сравнительная оценка адаптационных изменений системы гемостаза и морфофункциональных характеристик тромбоцитов во время беременности / Р. Г. Шмаков, А. В. Савушкин, В. М. Сидельникова // Акуш. и гин. – 2013. – № 3. – С. 17–21.

127. Степанов В. А. Компьютерная морфометрия иммунокомпетентных клеток в дифференциальной диагностике дисфункций почечного трансплантата : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.01.01 / В. А. Степанов. – М., 2009. – 21 с.

128. Tayade C. A review of gene expression in porcine endometrial lymphocytes, endothelium and trophoblast during pregnancy success and failure / C. Tayade, Y. Fang, B. Croy // J. Reprod. Dev. – 2012. – № 3. – С. 455–463.

129. Компьютерная морфометрия лимфоцитов в диагностике хронической трансплантационной нефропатии / Е. О. Щербакова, А. В. Ватазин, И. А. Василенко [и др.] // Терапевтический архив. – 2010. – № 6. – С. 46–49.

130. Cytogenetic study of recurrent miscarriages and their parents /

E.Tung, O. Demirhan, C. Demir, D. Tastemir // *Genetika*. – 2007. – № 4. – P. 545–552.

131. Yang C. The epidemiology of recurrent miscarriage: a descriptive study of 1214 prepregnant women with recurrent miscarriage / C. Yang, P. Stone, A. Stewart // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* – 2014. – № 4. – P. 316–322.

132. Особенности прижизненных морфометрических параметров тромбоцитов периферической крови здоровых девочек / Н. М. Веселова, И. А. Василенк, Е. В. Уварова [и др.] // *Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и педиатрии*. – 2014. – № 8. – С. 26–31.

133. Марьяновский Б. М. Компьютерная морфометрия клеток крови реципиентов почечного трансплантата на стадии предоперационной подготовки и раннего послеоперационного периода : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.01.01 / Б. М. Марьяновский. – М., 2005. – 23 с.

134. The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment / S. Negrini, F. Pappalardo, G. Murdaca [et al.] // *Clin. Exp. Med.* – 2016. – № 6. – P. 58–61.

135. Скрыбина В. В. Особенности клинических проявлений инфекционно-воспалительного процесса у женщин с неосложненным и осложненным течением беременности / В. В. Скрыбина // *Гинекология*. – 2013. – № 1. – С. 8–12.

136. Herrler A. Embryo-maternal signalling: how the embryo starts talking to its mother to accomplish implantation / A. Herrler, U. von Rango, H. Beier // *Reprod. Biomed. Online*. – 2003. – № 6. – P. 244–256.

137. Донина Е. В. Значение динамического исследования системы гемостаза и коррекция выявленных нарушений у пациенток с антенатальной гибелью плода в анамнезе / Е. В. Донина, А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе // *Мед. науки*. – 2015. – № 6. – С. 12–15.

138. Кошелева Н. Г. Невынашивание беременности: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение / Н. Г. Кошелева, О. Н. Аржанова, Т. А. Плужникова // Изд-во Н-Л. – 2002. – №7. – С. 63–68.

139. Stone S. The placental bed in pregnancies complicated by primary antiphospholipid syndrome / S. Stone, R. Pijnenborg, L. Vercurvsse // Placenta. – 2006. – № 4. – P. 457–467.

140. Walch K. Progesterone for recurrent miscarriage: truth and deceptions / K. Walch, J. Huber // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2008. – № 2. – P. 375–389.

141. Киселева Е. Ю. Коррекция нарушений морфофункционального состояния тромбоцитарного звена системы гемостаза гидроксиэтилированным крахмалом при гестозе : автореф. дис. на соиск. ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.01.01 / Е. Ю. Киселева. – Омск, 2004. – 24 с.

142. Диагностическое применение компьютерной морфометрии тромбоцитов при маточных кровотечениях у подростков / И. М. Лободина, Е. В. Уварова, Н. М. Веселова, И. А. Василенко // Проблемы репродукции. – 2008. – № 3. – С. 37.

143. Role of 14-Bp HLA-G, INDEL Polymorphism in Recurrent Miscarriage / F.Afkhami, N. Yazdani, M. Khaniani, S. Derakhshan // Glob. J. Health. Sci. – 2016. – № 8. – С. 12–24.

144. Минина В. И. Использование компьютерной морфометрии в исследовании ядрышковых характеристик клеток / В. И. Минина // Современные проблемы науки и образования. – 2008. – № 6. – С. 29.

145. Kocher O. Obstetric complications in patients with hereditary thrombophilia identified using the LCx microparticle enzyme immunoassay: a controlled study of 5,000 patients / O. Kocher, C. Cirovic, E. Malynn // Am. J. Clin. Pathol. – 2015. – №127. – P. 68–75.

146. Prognostic value of the measurement of uterine natural killer

cells in the endometrium of women with recurrent miscarriage / E.Tuckerman, S. Laird, A. Prakash, T. Li // *Hum. Reprod.* – 2011. – № 8. – P. 208–2213.

147. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях / В. К.Островский, А. В. Мащенко, Д. В. Янголенко, С. В. Макаров // *Клин. лаб. диагностика.* – 2006. – № 6. – С. 50–53.

148. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial / C. Lees, N. Marlow, A. van Wassenaer-Leemhuis [et al.] // *Lancet.* – 2015. – № 385. – P. 2162–2172.

149. Профилактика неблагоприятных перинатальных исходов у беременных группы высокого риска развития гестоза и синдрома задержки роста плода / [З. М. Мусаев, П. В. Буданов, Л. С. Храмова та ін.] // *Трудный пациент.* – 2015. – №1. – С. 29–31.

150. Prenatal diagnosis of pericentric inversion in homologues of chromosome 9: a decision dilemma / R.Sharony, A. Amiel, R. Einy, M. Fejgin // *Am. J. Perinatol.* – 2013. – № 24. – P. 137–140.

151. Антонова И. Ш. Диагностическое и прогностическое значение морфофункциональных показателей клеточного звена гемостаза при гестозе : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.01.01 / И. Ш. Антонова. – Ставрополь, 2005. – 25 с.

152. Прижизненная компьютерная фазометрия тромбоцитов периферической крови / Ю. Б.Виноградская, И. Ш. Антонова, И. А. Василенко, С. В. Бабакова // *Сборник научных трудов под. ред. Н.С. Горбунова.* – 2004. – С. 58–60.

153. Компьютерная фазометрия тромбоцитов беременных в ранние сроки / Ю. Б. Виноградская, И. Ш. Антонова, И. А. Василенко

[и др.] // Меди-Экспо. – 2014. – С. 44–45.

154. Фаткуллин И. Ф. Наследственные и приобретенные дефекты системы гемостаза в акушерско-гинекологической практике / И. Ф. Фаткуллин // МЕД пресс- информ. – 2012. – № 3. – С. 64.

155. Predictivity of mean platelet volume in severe preeclamptic women / S. Özdemirci, E. Başer, T. Kasapoğlu [et al.] // Hypertens Pregnancy. – 2016. – № 7. – P. 3–9.

156. Кирющенков П. А. Ультразвуковая оценка роли «маточного фактора» и особенности предгестационной подготовки женщин с привычным невынашиванием беременности I триместра / П. А. Кирющенков, Д. М. Белоусов // Пробл. берем. – 2007. – № 13. – С. 19–25.

157. Использование иммунохимических и морфологических методов исследования в акушерстве и гинекологии / С. П. Синчихин, М. Е. Синчихина, Э. У. Лечиева [и др.] // Гинекология. – 2008. – № 3. – С. 37–41.

158. Шахбазов Ш. Г. Роль молекулярно-генетических исследований в прогнозировании и профилактике тромботических осложнений при беременности / Ш. Г. Шахбазов // Гинекология. – 2008. – № 2. – С. 13–15.

159. Spontaneous remission of membranous glomerulonephritis with successful fetal outcome: A case report and literature review / Y. Huang, H. Zhou, L. Zhang [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2016. – № 95. – P. 12–19.

160. Модина М. А. Особенности морфофункционального состояния клеточного звена гемостаза при неразвивающейся беременности : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.01.01 / М. А. Модина. – М., 2009. – 25 с.

161. Peerschke E. Platelet mediated complement activation /

E. Peerschke, W. Yin, B. Ghebrehiwet // *Adv. Exp. Med Biol.* – 2015. – № 632. – P. 81–91.

162. Rosendaal F. Venous thromboembolism: the role of genes, environment, and behavior / F. Rosendaal // *Am. Soc. Haematol.* – 2016. – № 1. – P. 12.

163. James A. Thrombosis during pregnancy and the postpartum period / A. James, V. Tapson, S. Goldhaber // *Am. J. Obstet. Gyn.* – 2013. – № 193. – С. 216–219.

164. McGlennen R. Clinical and laboratory management of the prothrombin G20210A mutation / R. McGlennen, N. Key // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2010. – № 126. – С. 1319–1325.

165. Микробиологическая эффективность препарата на основе гиалуронидазы у пациенток с хроническим эндометритом и миомой матки / Т. А. Трошина, И. И. Долгушин, В. Ф. Долгушина [и др.] // *Гинекология.* – 2015. – № 6. – С. 42–44.

166. Скворцова М. Ю. Профилактика репродуктивных потерь и осложнений гестации у пациенток с невынашиванием беременности / М. Ю. Скворцова, Н. М. Подзолкова // *Гинекология.* – 2010. – № 1. – С. 40–42.

167. Kutteh W. Thrombophilias and recurrent pregnancy loss / W. Kutteh, D. Triplett // *Semin. Report. Med.* – 2010. – № 24. – P. 54–56.

168. Damron D. Selective magnesium sulfate prophylaxis for the prevention of eclampsia in women with gestational hypertension / Damron // *Obstet. Gynecol.* – 2007. – № 109. – P. 202.

169. Игнатко И. В. Профилактика репродуктивных потерь и плацентарной недостаточности у беременных с ранними токсикозами / И. В. Игнатко, Г. Г. Гониянц // *Вопр. акуш., гинекол. и перинатол.* – 2007. – № 7. – С. 3–8.

170. Brenner B. Thrombophilia in pregnancy and its role in

abortion / B. Brenner // *Women's Health*. – 2013. – № 1. – P. 35–38.

171. Aggregation of monocytes and platelets interferes in measurement of monocyte viability with phosphatidylserine expression but not with Mitochondrial membrane potential in whole blood / E. Amundsen, P. Urdal, M. Holthe, C. Henriksson // *Cytometry B. Clin. Cytom.* – 2015. – № 10. – P. 89.

172. Кулаков В. И. Новые технологии и научные приоритеты в акушерстве и гинекологии / В. И. Кулаков // *Гинекология*. – 2007. – № 1. – С. 5–7.

173. Immunological aspects of reproductive health / И. В. Пономарева, Г. Т. Сухих, П. А. Кирющенко [и др.] // *Consilium Medicum*. – 2015. – С. 109–127.

174. Корчинська О. О. Сучасні аспекти діагностики плацентарної дисфункції в разі багатоплідної вагітності / О. О. Корчинська, Р. М. Міцота, Л. В. Теличко // *Здоровье женщины*. – 2011. – №3 (59). – С. 189–193.

175. Experience of Preeclampsia and Bed Rest: Mental Health Implications / S. Kehler, K. Ashford, M. Cho, R. Dekker // *Issues Ment Health Nurs.* – 2016. – № 3. – С. 3–8.

176. Баймурадова С. М. Патогенез, принципы диагностики, профилактики и терапии синдрома потери плода, обусловленного приобретенными и генетическими дефектами гемостаза : автореф. дис. на соискание ученой степени докт. мед. наук : спец. 14.01.01 / С. М. Баймурадова. – М., 2007. – 24 с.

177. Морфофункциональное состояние клеток периферической крови у женщин с физиологической беременностью в I триместре и при угрозе самопроизвольного выкидыша / Ю. Б. Виноградская, И. А. Василенко, В. Е. Радзинский [и др.] // *Проблемы гематологии и переливания крови*. – 2013. – № 2. – С. 35.

178. Цитогенетические особенности хориона при неразвивающейся беременности / Г. Ворсанова, Н. М. Дышева, Н. В. Никифорова [и др.] // *Акушерство – гинекология*. – 2015. – № 2. – С. 22–24.

179. Duckitt K. Recurrent miscarriage / K. Duckitt, A. Qureshi // *Am. Fam. Physician*. – 2010. – № 2. – С. 977–978.

180. Привычное невынашивание беременности. Акушерство – национальное руководство / Э. К. Айламазян, В. И. Кулаков, В. Е. Радзинский, Г. М. Савельева // *Акушерство*. – 2007. – № 8. – С. 349.

181. Баркаган З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З. С. Баркаган, А. П. Момот // *Ньюдиамед*. – 2012. – №4. – С. 27.

182. Давтян Е. Л. Неразвивающаяся беременность I триместра: патогенез и профилактика : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.01.01 / Е. Л. Давтян. – М., 2006. – 24 с.

183. Salamonsen L. Cytokines and chemokines during human embryo implantation: roles in implantation and early placentation / L. Salamonsen, N. Hannan, E. Dimitriadis // *Semin. Reprod. Med.* – 2012. – №6. – P. 437–444.

184. Davies E. Preeclampsia and preterm delivery: A population-based case-control study / E. Davies, J. Bell, S. Bhattacharya // *Hypertens Pregnancy*. – 2016. – P. 3–10.

185. Etiopathogenesis, prediction, and prevention of preeclampsia / P. Correa, Y. Palmeiro, M. Soto [et al.] // *Hypertens Pregnancy*. – 2016. – № 7. – P. 4–15.

186. Role of UMOD Promoter Polymorphism in the Etiology of Preeclampsia / W. Ji-Peng, L. Lei, L. Hong-Yan [et al.] // *Genet. Test Mol. Biomarkers*. – 2016. – № 17. – С. 8–12.

187. Айламазян Э. К. Роль иммунной системы фетоплацен-

тарного комплекса в механизмах преждевременного прерывания беременности / Э. К. Айламазян, О. В. Павлов, С. А. Сельков // Акуш. и гин. – 2014. – №2. – С. 9–11.

188. Морфологические и иммуногистохимические особенности эндометрия женщин с первичным и вторичным бесплодием / В. С. Бессмертная, М. В. Самойлов, К. Г. Серебренникова, И. И. Бабиченко // Архив патологии. – 2008. – № 4. – С. 29–31.

189. Cirujeda J. A study on the safety, efficacy, and efficiency of sulodexide compared with acenocoumarol in secondary prophylaxis in patients with deep venous thrombosis / J. Cirujeda, P. Granado // *Angiology*. – 2010. – № 57. – P. 53–64.

190. Association between Placental Lesions, Cytokines and Angiogenic Factors in Pregnant Women with Preeclampsia / I. Weel, R. Baergen, M. Romão-Veiga [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – № 11. – P. 12.

191. Яглов В. В. Состояния гемостаза и применение антиагрегантов в акушерстве и гинекологии / В. В. Яглов // *Гинекология*. – 2012. – № 1. – С. 37–41.

192. Серов В. Н. Привычное невынашивание беременности: современные представления о патогенезе, диагностике и лечении / В. Н. Серов, В. М. Сидельникова, Е. М. Жаров // *В помощь практическому врачу*. – 2008. – С. 28–41.

193. De Keijzer M. Raised creatine-kinase serum activity: not necessarily a sign of disease / M. de Keijzer // *Ned. Tijdschr. Geneeskd.* – 2014. – № 148. – P. 153.

194. The effect of molar pregnancies on platelet parameters / O. Soyly Karapınar, D. Benk Şilfeler, K. Dolapçioğlu [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2016. – № 16. – С. 3–4.

195. Thrombocytopenia in pregnancy – pathogenesis and diagnostic approach / A. Jodkowska, H. Martynowicz, D. Kaczmarek-Wdowiak,

G. Mazur // *Postepy Hig Med Dosw.* – 2015. – № 69. – С. 1215–1221.

196. Бурячковская Л. И. Особенности циркулирующих биполярных протромбоцитов и их роль в организме / Л. И. Бурячковская, И. А. Учитель, Э. М. Рогова // *Кардиологический вестник.* – 2008. – № 5. – С. 32–35.

197. Возможности коррекции высокой остаточной реактивности тромбоцитов на терапии дезагрегантами / Н. А. Мазур, А. А. Ломоносова, Е. А. Золозова [и др.] // *Consilium Medicum.* – 2012. – № 10. – С. 62–66.

198. Serebruany V. Viewpoint: Paradoxial excess mortality in the PLATO trial should be independently verified / Serebruany // *Thrombosis and Haemostasis.* – 2011. – № 105. – P. 752–759.

199. Ломоносова А. А. Остаточная реактивность тромбоцитов на терапии ингибиторами циклооксигеназы или рецепторов аденозиндифосфата / А. А. Ломоносова, Н. А. Мазур, Е. А. Золозова // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* – 2012. – № 8. – С. 168–172.

200. Jagroop I. Plant extracts inhibit ADP-induced platelet activation in humans: their potential therapeutic role as ADP antagonists / I. Jagroop // *Purinergic. Signal.* – 2014. – № 10. – P. 233–239.

201. Jagroop I. A new rapid method to measure human platelet cholesterol: a pilot study / I. Jagroop, J. Persaud, D. Mikhailidis // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 2011. – № 17. – P. 578–584.

202. Клиническое значение регуляторных аутоантител в развитии плацентарной недостаточности у женщин с отягощенным акушерским анамнезом / Л. И. Мальцева, Р. С. Замалеева, А. Б. Полетаев [и др.] // *Иммункулус.* – 2015. – № 5. – С. 19–21.

203. Мерзлякова А. А. Показатели аутоиммунных антител и состояние системы гемостаза у беременных с рано развившимся

гестозом / А. А. Мерзлякова, А. Ф. Добротина, Н. А. Егорова // Нижегородский мед. журн. – 2012. – № 4. – С. 16–19.

204. Петросян Л. А. Оптимизация лимфоцитоиммунотерапии в лечении привычной потери беременности первого триместра : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.01.01 / Л. А. Петросян. – М., 2009. – 24 с.

205. Полетаев А. Б. Иммунология и иммунопатология системы Мать-Плод-Новорожденный / А. Б. Полетаев // Изд-во МХК. – 2011. – С. 32.

206. Olivo-Vidal Z. Iodine Affects Differentiation and Migration Process in Trophoblastic Cells / Z. Olivo-Vidal, R. Rodríguez, O. Arroyo-Helguera // Biol. Trace. Elem. Res. – 2016. – № 169. – P. 17.

207. Platelet antiaggregants in primary and secondary prevention of atherothrombotic events / M.Silva, L. Dusse, L. Vieira, M. Carvalho // Arq. Bras. Cardiol. – 2013. – № 6. – P. 78–84.

208. Glasser S. The endometrium / S. Glasser, J. Aplin // Eisert. WG. – 2012. – № 5. – P. 215.

209. A Novel One-Tube-One-Step Real-Time Methodology for Rapid Transcriptomic Biomarker Detection: Signal Amplification by Ternary Initiation Complexes / H. Fujita, M. Kuwahara, Y. Kataoka [et al.] // Anal. Chem. – 2016. – № 27. – P. 14.

210. Шуршалина А. В. Патогенетические подходы к терапии хронического эндометрита / А. В. Шуршалина, Л. С. Ежова, Е. С. Силантьева // Акушерство – гинекология. – 2014. – № 6. – С. 54–56.

211. Рецепторы к эстрогенам и прогестерону в эндометрии женщин при бесплодии / В. С. Бессмертная, М. В. Самойлов, И. И. Бабиченко [и др.] // Вестник РУДН. – 2007. – № 2. – С. 48–52.

212. Доброхотова Ю. Э. Реабилитация репродуктивной функции у женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе / Ю. Э. Доб-

рохотова // Журн. акушерства и женских болезней. – 2006. – № 1. – С. 91–94.

213. Доброхотова Ю. Э. Вопросы патогенеза и терапии тромбофилических состояний у беременных с тромботическими осложнениями и невынашиванием беременности / Ю. Э. Доброхотова, А. Д. Ли, Э. М. Джобава // *Consilium medicum*. – 2006. – № 3. – С. 37–41.

214. Characterization of platelet concentrates using dynamic light scattering / A. Labrie, A. Marshall, H. Bedi, E. Maurer-Spurej // *Transfus Med Hemother*. – 2013. – № 40. – P. 93–100.

215. Шуршалина В. Хронический эндометрит как причина нарушений репродуктивной функции / В. Шуршалина // *Гинекология*. – 2012. – № 4. – С. 16–18.

216. Eckert L. Endometritis: The clinical-pathologic syndrome / L. Eckert, S. Hawes // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2012. – № 186. – P. 690–695.

217. Саидова Р. А. Значение оценки состояния репродуктивной системы в лечении бесплодия у женщин позднего репродуктивного возраста / Р. А. Саидова, Е. В. Воробьева, О. А. Монастырняя // *Гинекология*. – 2012. – № 2. – С. 69–74.

218. Экспрессия эндометриальных рецепторов к эстрогенам и прогестерону у женщин с первичным и вторичным бесплодием / В. С. Бессмертная, К. Г. Серебренникова, М. В. Самойлов [и др.] // *Материалы XIV Российского национального конгресса «Человек и лекарство»*. – 2007. – № 4. – С. 24.

219. Аржанова О. Н. Этиопатогенез невынашивания беременности / О. Н. Аржанова, Н. Г. Кошелева // *Журн. акуш. и жен. бол.* – 2014. – № 53. – С. 37–41.

220. A casecontrol study on the effect of threatened miscarriage on selected pregnancy outcomes / H. Bimsara, A. Perera, S. Pubudu, P.

Hemantha // Sri Lanka Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 2009. – № 31. – P. 34–38.

221. Доброхотова Ю. Э. Роль гемостазиологических нарушений в генезе невынашивания беременности / Ю. Э. Доброхотова, Г. Т. Сухих, Т. Б. Очан // Пробл. репрод. – 2014. – № 2. – С. 52–59.

222. Bick R. Antiphospholipid syndrome in pregnancy / R. Bick // Oncol. Clin. North. Am. – 2008. – № 1. – P. 107–120.

223. Саидова Р. А. Принципы выбора гормональной терапии женщин с нарушением менструального цикла / Р. А. Саидова, С. Г. Александян // Материалы 2-го регионарного научного форума «Мать и дитя». – 2008. – № 1. – С. 201–202.

224. Бабичев В. Н. Нейроэндокринология репродуктивной системы / В. Н. Бабичев // Проблемы эндокринологии. – 2014. – № 1. – С. 3–13.

225. Димитрова В. И. Оздоровление женщин после неразвивающейся беременности : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.01.01 / В. И. Димитрова. – М., 2006. – 23 с.

226. Ишутина Е. Ю. Состояние фибринолитической системы крови в первом триместре беременности у женщин с привычным невынашиванием : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.01.01 / Е. Ю. Ишутина. – М., 2005. – 23 с.

227. Назаренко Т. А. Современные подходы к диагностике и лечению бесплодия у женщин / Т. А. Назаренко, Э. Р. Дуринян, С. Г. Перминова // Гинекология. – 2014. – № 6. – С. 26.

228. Боровкова Л. В. Современный взгляд на проблему невынашивания беременности инфекционного генеза / Л. В. Боровкова, С. О. Колобова // Нижегородский медицинский журнал. – 2006. – №1. – С. 90–94.

229. Грон Е. А. Генетические и психологические аспекты невы-

нашивания беременности : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.01.01 / Е. А. Грон. – М., 2004. – 23 с.

230. The Role of Relaxin in Normal and Abnormal Uterine Function During the Menstrual Cycle and Early Pregnancy / S. Marshall, S. Senadheera, L. Parry, J. Girling // *Reprod. Sci.* – 2016. – № 4. – P. 112–117.

231. Демина Т. Н. Современные взгляды на иммунологию гестационного процесса / Т. Н. Демина, Э. А. Майлян, И. Д. Гюльмамедова // *Репродуктивное здоровье женщины.* – 2013. – № 2. – С. 43–48.

232. Haas D. Progestogen for preventing miscarriage / D. Haas, P. Ramsey // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – №2. – P. 35.

233. Van Otterloo L. Maternal risk during pregnancy: a concept analysis / L. Van Otterloo, C. Connelly // *J. Clin. Nurs.* – 2016. – № 2. – С. 25.

234. Долгов В. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В. В. Долгов, П. В. Свирин // *Триада – X.* – 2015. – №2. – P. 37.

235. Космовский С. Ю. Определение размеров и оптических свойств тромбоцитов методом лазерной дифракционной спектроскопии : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.01.01 : спец. 03.00.02 / С. Ю. Космовский. – М., 2003. – 19 с.

236. Коновалов О. Е. Невынашивание беременности как медико-социальная проблема / О. Е. Коновалов // *Медико-социальные проблемы охраны здоровья семьи, матери и ребенка.* – 2015. – № 1. – С. 41–44.

237. Назаренко Т. А. Современные методы индукции овуляции в лечении бесплодия / Т. А. Назаренко, Т. В. Лопатина, Э. Р. Дуринян // *Гинекология.* – 2011. – № 7. – С. 18–22.

238. Гинекологический анамнез женщин, поступивших для лечения в программы вспомогательных репродуктивных технологий / З. З. Токова, И. Е. Корнеева, Е. Н. Медведева [и др.] // Гинекология. – 2013. – № 5. – С. 56–58.

239. Медведева Е. Н. Лечение трубно-перитонеального бесплодия в условиях регионального Центра планирования семьи : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.01.01 / Е. Н. Медведева. – М., 2007. – 25 с.

240. Signs and Symptoms of Early Pregnancy Loss: A Systematic Review / K. Sapra, K. Joseph, S. Galea [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2016. – № 5. – P. 25.

241. Hitschmann F. Ein Beitrag zur Kenntnis des Corpuscarcinoms / F. Hitschmann // *Arch. Gynak.* – 2014. – № 69. – P. 629.

242. Бабкина Т. М. Эхографические исследования в акушерстве и гинекологии / Т. М. Бабкина // *Клиническая медицина.* – 2014. – № 4. – С. 36–41.

243. Назаренко Г. И. Лабораторные методы исследований в клинической медицине / Г. И. Назаренко. – М., Медицина, 2014. – 389 с.

244. Милованов А. И. Морфологические методы исследования в акушерстве и гинекологии / А. И. Милованов. – М., Медицина, 2013. – 267 с.

245. Минцер А. П. Статистические методы исследований при выполнении диссертационных работ / А. П. Минцер // *Практическая медицина.* – 2013. – № 4. – С. 35–42.

246. Маркин Л. Б. Функциональные методы исследования состояния плода / Л. Б. Маркин, А. А. Зелинский. – Одесса, 2015. – 235 с.