

УДК 618.2/3:618.177- 071.1-071.1-092

О.В. Коломієць

Роль етіопатогенетичних факторів безплідності у морфофункціональних змінах в організмі жінок під час вагітності (огляд літератури)

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Ukrainian Journal Health of Woman. 2022. 3(160): 42-54; doi 10.15574/HW.2022.160.42

For citation: Kolomiets OV. (2022). The role of etiopathogenetic factors of infertility in morphological and functional changes in the body of women during pregnancy (literature review). Ukrainian Journal Health of Woman. 3(160): 42-54; doi 10.15574/HW.2022.160.42.

Вагітні, які мали безплідність ендокринного і трубно-перitoneального генезу в анамнезі, на сьогодні становлять значний сегмент у загальній кількості вагітних, і простежується чітка тенденція щодо зростання чисельності таких жінок.

Беручи до уваги, що головними ускладненнями перебігу вагітності в жінок із безплідністю є невиновування, гіпертензивні та метаболічні розлади, ми намагалися з'ясувати ті патофізіологічні механізми, які з ранніх етапів гестаційного процесу і до пологів визначають характер перебігу вагітності.

Аналіз сучасного стану проблеми перинатальних втрат і акушерських ускладнень при вагітності після лікування безплідності дає змогу їх попередити.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: етіопатогенетичні фактори безплідності, вагітність.

The role of etiopathogenetic factors of infertility in morphological and functional changes in the body of women during pregnancy (literature review)

O.V. Kolomiets

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Pregnant with a history of endocrine and tube-peritoneal genesis today make up a significant segment in the total number of pregnant women, and there is a clear trend in the growth of the number of such women.

Considering that the main complications of pregnancy in women with infertility are miscarriage, hypertensive and metabolic disorders, we tried to find out those pathophysiological mechanisms that determine the nature of the course of pregnancy from the early stages of the gestational process until delivery.

Analysis of the current state of the problem of perinatal losses and obstetric complications during pregnancy after fertility treatment helps to prevent them.

No conflict of interests was declared by the author.

Keywords: etiopathogenetic factors of infertility, pregnancy.

Стан репродуктивного здоров'я населення має бути пріоритетним питанням не тільки медичної практики, але і всього суспільства, оскільки він безпосередньо пов'язаний зі здоров'ям дітей, а отже – з майбутнім держави та нації [13,20].

Вагітні, які мали безплідність ендокринного і трубно-перitoneального генезу в анамнезі, на сьогодні становлять значний сегмент у загальній кількості вагітних, і простежується чітка тенденція щодо зростання чисельності таких жінок. Частота безплідності подружніх пар зростає з кожним роком, негативно впливає на генофонд України і залишається однією з найбільш вагомих медичних, соціальних і державних проблем.

Актуальність проблеми безплідного шлюбу не викликає сумніву. Його частота коливається в межах від 8% до 29% і не має тенденції до зниження в усіх країнах світу. В Європі безплідними є близько 15% подружніх пар, у США – 10–15%, у Канаді – близько 17%.

За даними Державної служби статистики України, частота безплідності в країні становить 17–19,5% загальної популяції сімейних пар. Серед країн світу Україна посідає 211-те місце з 222 за показником фертильності. В окремих регіонах України цей показник наближається до 20% – рівня, визнаного як критичний і такий, що негативно впливає на демографічні показники [1,11].

Нездатність зрілого організму в репродуктивному віці народжувати потомство визначається як безплідність та є тяжким станом, що порушує соціальну і психологічну адаптацію людини, впливає на її здоров'я і якість життя.

За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), безплідним вважається шлюб, у якому в дружини протягом одного року не настає вагітність при регулярному статевому житті без застосування будь-яких засобів контрацепції за умови, що подружжя дітородного віку.

За рекомендаціями ВООЗ, обстеження з приводу бесплідності слід починати:

- у жінок віком до 35 років протягом одного року регулярного статевого життя без застосування контрацепції;
- у жінок віком від 35 років протягом 6 місяців регулярного статевого життя без контрацепції [5,10].

За даними міжнародних наукових досліджень, лікування бесплідності слід проводити в межах 2–3 років після встановлення діагнозу.

У людини розрізняють: абсолютну бесплідність, яка визначається невиліковними змінами в статевому апараті чоловіка або жінки (дефекти розвитку, оперативне видалення статевих залоз, травми тощо); і відносну, причини якої можна усунути.

Бесплідність називають первинною, якщо вагітності ніколи не було; і вторинною – якщо раніше в жінки була хоча б одна вагітність, чим би вона не закінчилася (пологами, позаматковою вагітністю, викиднем тощо), але на даний момент вагітність не настає протягом року статевого життя без засобів контрацепції.

За статистикою, жіноча бесплідність є причиною 45% бесплідних шлюбів. Жіноча бесплідність є більш багатогранною за чоловічу. Адже жіночий організм має не тільки продукувати повноцінну яйцеклітину, але й створювати умови для зачаття й перебігу нормальної вагітності.

Щоб вилікувати бесплідність, надважливо швидко і правильно визначити її причину. Причиною бесплідного шлюбу в 40–50% є патологія репродуктивної системи в одного з подружжя, у 25–30% – в обох, а 15–20% випадків припадає на бесплідність невідомого генезу [9,13]. У 50–82% випадків у жінок відмічається поєднана бесплідність. При поєднаній бесплідності перше місце серед жіночих факторів посідає трубно-перитонеальний (43%), друге – ендокринний (до 30%), третє – ендометріоз (25%) [8,12].

За класифікацією ВООЗ, існує 22 фактори жіночої та 16 – чоловічої бесплідності. Багаторічні дослідження, проведенні в ДУ «Інституті педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», показали, що бесплідність у більшості випадків пов’язана з перенесеними запальними захворюваннями геніталій, імунними та гормональними розладами [6,15].

За даними власних досліджень, найпоширенішою формою бесплідності є трубно-пе-

ритонеальна патологія – 35%, у тому числі сактосальпінгси – 23,7%; бесплідність, пов’язана із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ), тобто ендокринна, – 32%, з ендометріозом – 21%, з лейоміомою матки – 9,4%, з аномаліями розвитку матки – 4,6%. Також це дає змогу визначити, що тільки в 25% жінок із бесплідністю трубно-перитонеального генезу гормональна функція відповідає такій у здорових жінок, а в переважної більшості (75%) вона порушена. Менструальні цикли передбігають за типом недостатності обох фаз (32%) або другої фази (44%). Відмічаються зміни циркадних ритмів і фолікулогенезу. Розбалансованість циркадних ритмів гормонів спостерігається частіше в жінок із бесплідністю, що триває понад 5 років. Найчастіше (72%) виявляються поєднані форми бесплідності [4,16].

Існують такі методи діагностики бесплідності в жінок:

- гінекологічний огляд під контролем ультразвукового дослідження (УЗД);
- обстеження на інфекції, які передаються статевим шляхом (ІПСШ), та TORCH-комплекс;
- аналіз крові на: гіпоталамо-гіпофізарні, статеві гормони та гормони щитоподібної залози;
- кольпоцитологія;
- вимірювання базальної температури з побудовою графіку;
- метросальпінографія (рентгенологічна) та ехогістеросальпінгоскопія;
- ультразвуковий моніторинг процесу дозрівання фолікула та овуляції;
- поскоїтальний тест, антиспермальні антитіла;
- гістероскопія;
- лапароскопія.

Жіночу бесплідність лікують консервативними та оперативними методами. До перших належать: стимуляція овуляції, заплановані зноси, лікування ІПСШ, гормональна терапія; до других: гістероскопія (видалення: поліпів, субмукозних вузлів, перетинки порожнини матки; роз’єднання внутрішньоматкових синехій), лапароскопія (усі види пластичних операцій на додатках матки, видалення та коагуляція вогнищ ендометріозу, видалення невеликих субсерозних лейоміом), лапаротомна консервативна міомектомія при великих розмірах лейоміом.

Ефективність консервативного та оперативного лікування трубно-перитонеальної

безплідності сягає 21–47%, тому більшості пацієнтік показане застосування програм допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

Найефективнішими сучасними методами лікування практично всіх видів жіночої і чоловічої безплідності на сьогодні є методи ДРТ [3,18].

Перелік сучасних методик ДРТ:

- інсемінація (спермою чоловіка або кріоконсервованою спермою донора);
- IVF – *In Vitro Fertilization*, або ЗІВ – запліднення ін вітро;
- ICSI – *Intacytoplasmic Sperm Injection*, або ІКСІ – ін'єкція одного спермія в цитоплазму ооцитів;
- OD – *oocyte donation*, або ДО – донація ооцитів;
- ED – *embryo donation*, або ДЕ – донація ембріонів;
- SM – *surrogate mother*, або СМ – сурогатне материнство;
- ET – *Embryo Transfer*, або ЕТ – ембріотрансфер (перенос ембріонів до порожнини матки), у тому числі кріоконсервованих ембріонів;
- АН – *Assisted Hatching (Zona Cuttin; Zona Drilling; Partial Zona Dessection)*, або ДХ – допоміжний хетчинг (розділення близької оболонки);
- PGD – *Preimplantation Genetic Diagnosis*, або ПГД – преімплантаційна генетична діагностика.

Можливі такі ускладнення після проведення ЗІВ:

- синдром гіперстимуляції яєчників;
- алергічні реакції, пов'язані з введенням препаратів для контролюованої суперовуляції і підтримки лютеїнової фази стимульованого менструального циклу;
- зовнішня та внутрішня кровотеча;
- гостре запалення або загострення хронічного запалення органів жіночої статевої сфери;
- багатоплідна маткова вагітність;
- гетеропотічна вагітність.

Ефективність ДРТ становить:

- середня ефективність ДРТ на один цикл – 30–55%;
- сприятливий перебіг вагітності після ДРТ – 77,4%;
- переривання вагітності в термін до 18–20 тиж – 21% жінок.

У країнах Європи і Північної Америки на 1 млн населення припадає 1,5–2 млн

циклів ЗІВ, тоді як в Україні ця цифра становить усього 357 циклів. Ізраїль посідає перше місце у світі за кількістю проведених циклів ДРТ [2,17].

Відновлення репродуктивної функції в жінок, які страждають на безплідність, є актуальнюю медичною й соціальною проблемою, у вирішенні якої настання зачаття є лише першим кроком, за яким постають завдання забезпечення виношування і народження здорової дитини.

Загальновідомо, що будь-яка вагітність, навіть у здоровій жінки, супроводжується значними гормональними перетвореннями [14,22]. А вагітність, яка наступила у результаті лікування безплідності, як ендокринного, так і трубно-перитонеального генезу, відрізняється великим відсотком акушерських і перинатальних ускладнень, зокрема, ранніми та пізніми викиднями, істміко-цервікальною недостатністю, передчасними пологами, багато- і маловоддям, передчасним розривом плодових оболонок, внутрішньоутробним інфікуванням плода, низькою плацентациєю та передлежанням плаценти, плацентарною дисфункцією, затримкою внутрішньоутробного розвитку та дистресом плода, slabkistopologovoїдальнostі, які розвиваються у 21–55% пацієнтік [19,21].

Так, на сьогодні залишаються недостатньо вивченими питання перебігу вагітності, пологів, післяполового періоду та стану новонароджених у жінок із безплідністю трубно-перитонеального, ендокринного та поєднаного генезу, а також своєчасної діагностики та лікування невиношування вагітності в цієї категорії пацієнтік.

Невиношування вагітності після лікування безплідності відмічається у 55% жінок, і показник не має тенденції до зниження, незважаючи на наявність численних методів діагностики та лікування [4,20]. Однією з основних причин безплідності та невиношування вагітності є ІПСШ.

Так, останніми десятиліттями неухильно зростає частота урогенітальних інфекцій, які відрізняються поліетіологічністю, нетиповою клінічною симптоматикою, формуванням хронічних форм захворювання.

Спектр збудників урогенітальних інфекцій надзвичайно великий - від специфічних патогенних мікроорганізмів TORCH-комплексу до умовно-патогенної флори. Досить поширеними є ІПСШ: гонорея, хламідіоз, уреаплаз-

моз, генітальний мікоплазмоз, гарднерельоз, трихомоніаз, герпесвірусна та папіломавірусна інфекція, кандидоз. У певних соціально-економічних групах поширеність ІПСШ може сягати 90%. Саме ІПСШ і є причиною безплідності трубно-перитонеального генезу: гострих і хронічних сальпінгофоритів, хронічних метритів; а потім – ранніх і пізніх викиднів, ускладнень післяабортного періоду. Не завжди існує прямий специфічний вплив інфекційних агентів на плід; часто попередня їх персистенція в ендометрії, що призводить до розвитку хронічного ендометриту, а також супутні ендокринопатії й аутоімунні порушення призводять до порушення розвитку ембріона/плода і до переривання вагітності [3,14].

У разі зміни гормонального фону і зниження імунного захисту під час вагітності в мікроекосистемі піхви складаються умови для кількісних та якісних мікробних відхилень, і чим значніші гормональні та імунні порушення, тим більш виражені порушення дисбіотичні.

Хронічні інфекції здатні викликати соматичні мутації клітин, пригнічення Т-клітинної ланки імунітету, дефекти формування первинної імунної відповіді, зменшення фагоцитарної активності нейтрофілів і макрофагів [9,19].

Для невиношування вагітності після лікування безплідності трубно-перитонеального генезу характерна наявність в організмі матері перsistентних форм бактеріальної та вірусної інфекції. В анамнезі таких жінок є переривання вагітності з різними проявами інфекції: високою температурою, передчасним розривом плодових оболонок, ендометритом після викидня або пологів; гострими або хронічними запальними процесами геніталій.

Однією з основних причин трубно-перитонеальної безплідності та невиношування вагітності є ІПСШ і TORCH-комплекс.

TORCH – один із найвідоміших у медицині акронімів. Він об'єднує патогени, які при переважно асимптомному перебігу у вагітності можуть призводити до розвитку перинатальної інфекції плода. Остання може бути причиною внутрішньоутробної або постнатальної загибелі дитини, затримки розвитку, вроджених вад або відтермінованих порушень психомоторного розвитку [20,21].

Первинно акронім TORCH, запропонований у 1971 р. А. Nahmias, включав тільки чотири інфекції: токсоплазмоз, краснуху, цитомегаловірус та вірус простого герпесу – *Toxoplasmosis, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes simplex virus*. У подальшому, в міру розширення знань про пренатальні інфекції і зміни їхньої епідеміології, склад абревіатури змінився: у 1975 р. Н. Fuerst запропонував комбінацію STORCH для підкреслення важливості сифілісу та інших інфекцій (O – Other – інші), наступного року R. Brumback наполіг на збереженні акроніму TORCHES (*Toxoplasmosis, Other, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes, Syphilis*) як більш звичного за звучанням та ідентичного за змістом.

Зміни епідеміологічної ситуації в різних частинах світу, елімінація певних інфекцій, поява нових або повернення старих патогенів зумовлюють продовження еволюції наповнення TORCH-комплексу. Так, сьогодні в Європі знову гостро постає питання підвищення уваги до профілактики вродженого сифілісу, продемонстрована більша клінічна значущість таких пренатальних інфекцій, як цитомегаловірус і вітряна віспа перед токсоплазмозом [9,14]. У зв'язку з цим у журналі «British Medical Journal» група британських вчених запропонувала адаптацію нового підходу до профілактики і менеджменту пренатальних інфекцій, яка розкривається в акронімі SCORTCH (*Syphilis, Cytomegalovirus, Other, Rubella, Toxoplasmosis, Chickenpox, Herpes simplex virus*) – сифіліс, цитомегаловірус, інші інфекції, краснуха, токсоплазмоз, вітряна віспа, вірус простого герпесу [10,18].

У 1997 р. на 27-му Міжнародному медичному конгресі в Іспанії до групи TORCH-інфекцій включили: Т – токсоплазмоз (*Toxoplasmosis*), O – інші інфекції (*Others infections*), R – краснуху (*Rubella*), С – цитомегаловірус (*Cytomegalovirus*) і Н – герпес (*Herpes simplex virus I-II*). Літера «O» (*others* – інші) включає такі інфекції, як кір, вітряна віспа, гепатити В і С, хламідіоз, мікоплазмоз, сифіліс, ВІЛ-інфекція, лістеріоз [6,18]. Усі TORCH-інфекції можна об'єднати в поняття «внутрішньоклітинні паразити». Вони являють собою одну з форм облігатного співіснування двох організмів, при якому має місце крайня екологічна спеціалізація і метаболічна залежність паразита від хазяїна [5,10].

Саме TORCH-інфекції вагомо впливають на репродуктивну функцію чоловіків і жінок

[3,11]. Вони характеризуються значним рівнем поширеності, відсутністю чітко вираженої клінічної картини з переважанням латентних форм захворювання, які можуть переходити в гострі або підгострі форми на тлі імунодефіцитних станів, викликаних як фізіологічними (вагітність), так і патологічними причинами. Інфекція негативно впливає на імунологічний та гормональний гомеостаз. Як при первинному інфікуванні, так і при реактивації латентної інфекції під час вагітності може відбуватися внутрішньоутробне інфікування, яке призводить до переривання вагітності, формування вад розвитку плода, інвалідизації дитини після народження, мертвонародження або ранньої неонатальної смерті малюка [9,13].

На сьогодні встановлено, що віруси можуть передаватися плоду декількома шляхами, але найбільше значення має трансплацентарний [10,12]. На ранніх етапах вагітності, коли формується трофобласт, і його клітини, що швидко діляться та мають високий рівень обмінних процесів, саме і є чудовим середовищем для реплікації вірусів. Очевидно, тому Європейським регіональним бюро ВООЗ герпетична та цитомегаловірусна інфекції включені до групи хвороб, які визначають майбутнє інфекційної патології. Вірусна інфекція призводить до порушення системи імунітету і гемостазу, індукуючи процеси відторгнення плідного яйця [15,20]. За фізіологічної вагітності клітини цитотрофобаста не експресують антиген головного комплексу гістосумісності та є імуноіндуферентними. Якщо ж на цих клітинах експресується вірус, то вони стають пусковим механізмом активації імунних клітин і мішенню для імунної агресії [2,11].

Вірусні (вірус простого герпесу 1/2, цитомегаловірус) захворювання під час вагітності можуть призводити до: анембріонії, завмерлої вагітності, самовільного викидання, антенатальної загибелі плода, вад його розвитку (сумісних і несумісних із життям), внутрішньоутробної інфекції, яка проявляється в постнатальному періоді [9,12]. Важливе значення в характері порушень, викликаних вірусною інфекцією, має термін вагітності, в якому відбулося внутрішньоутробне інфікування. Чим менший термін вагітності, тим вища ймовірність зупинки розвитку плода і формування в нього вад розвитку. Інфікування плода в більш пізні терміни не призводить, як правило, до формування грубих вад розвитку,

але може порушити функціональні механізми диференціювання клітин і тканин [6,19].

На особливу увагу заслуговують вірусні інфекції (герпес, цитомегаловірусна і аденоінфекції, краснуха, паротит, грип), збудники яких проникають через плацентарний бар'єр і активно розмножуються в плаценті, ушкоджуючи її і викликаючи внутрішньоутробне інфікування плода [9,22]. Дослідження останніх років показали, що в більшості жінок із повторними викиданнями є змішана перsistуюча вірусна інфекція (віруси Коксакі А і В, деякі інші ентеровіруси, цитомегаловірус, вірус герпесу) [9,10].

Для невиношування вагітності після лікування трубно-перитонеальної безплідності та в поєднанні з ендокринною характерною є наявність в організмі матері перsistентних форм бактеріальної та вірусної інфекції.

Також для невиношування вагітності після лікування безплідності не є характерною моноінфекція, частіше виявляються мікробні асоціації, у тому числі TORCH-комплексу (бактеріально-вірусні, вірусно-протозойні, бактеріально-дріджкові); і часто така поєднана інфекція перебігає в субклінічній формі, що ускладнює її виявлення [10,21].

Перsistуюча TORCH-інфекція при невиношуванні вагітності, яка досить часто залишається після лікування безплідності, потребує подальшого всебічного вивчення.

На думку багатьох авторів, саме поєднання збудників хронічної TORCH-інфекції, що тяжко піддаються лікуванню (хламідіоз, мікоплазмоз, патогенні віруси), і зниження імунного захисту робить можливою тривалу перистенцію як вірусів, так і бактерій в організмі пацієнтки з безплідністю та періодичними загостреннями і формуванням серйозних змін в яєчниках, трубах і самій матці, що перешкоджає настанню вагітності, а в разі настання — нормальному її перебігу [7,14,20].

Крім вірусної, у перериванні вагітності відіграє суттєву роль бактеріальна інфекція і бактеріально-вірусні асоціації; вони є одним з основних факторів звичного невиношування у вагітних із трубно-перитонеальною та поєднаною безплідністю в анамнезі.

Для ефективного використання мікробіологічних досліджень в акушерській практиці передусім необхідно чітке уявлення про мікроекологію піхви в нормі, тобто про мікробіоценоз піхви [10,17,18].

Порушення рівноваги в мікроекосистемі піхви проявляються якісними і кількісними змінами мікрофлори, причому ці зміни зазвичай вторинні щодо змін у макроорганізмі [8,15].

Вагінальний pH — це показник кислотно-лужного балансу середовища піхви, який залежить від життєдіяльності нормальної (лактобактерій) чи патогенної мікрофлори вагіни. Визначення pH вагінальних виділень — скринінговий метод діагностики бактеріального вагінозу [6,13]. У процесі метаболізму лактобактерій при розщепленні глікогену епітелію піхви утворюється молочна кислота, тому вагінальне середовище має кислу реакцію. Мікрофлора піхви зазвичай знаходиться у збалансованому стані: переважають лактобактерії, які створюють кислу pH (нормальні значення pH знаходяться між 3,8 і 4,5) [9,12,16].

У разі порушення цього механізму відбувається загибель лактобацил, які виконують певну бар'єрну функцію, а також зрушення pH у бік лужної реакції, яка призводить до зростання анаеробів. Зміна pH вагінального середовища також може бути пов'язана з грибковою, трихомонадною або бактеріальною інфекцією [10,15].

Усе більшого значення у формуванні хронічної урогенітальної інфекції набувають і такі групи мікроорганізмів, як умовно-патогенна мікрофлора та найпростіші.

Нові дослідження свідчать, що зміни в мікробній екосистемі нижніх пологових шляхів часто приводять до розвитку бактеріального вагінозу і аеробного вагініту, які також є факторами ризику спонтанних абортів і передчасних пологів, внутрішньоамніотичної інфекції, післяполового ендометриту і несприятливих перинатальних наслідків. При спорадичному перериванні така інфекція є провідною причиною втрат, особливо у II і III триместрах вагітності. Хоріонамніоніт зазвичай є результатом висхідної інфекції, що більш характерно для II триместру вагітності. Інфекція прямо уражує плід, що можливо за рахунок активації прозапальних цитокінів, які мають цитотоксичний ефект. Втрата вагітності проявляється гіпертермією, підвищеним рівнем простагландинів, передчасним розривом плідного міхура за рахунок мікробних протеаз.

Бактеріальний вагіноз знаходять у половинах жінок зі звичним невиношуванням інфекційного генезу [12,20].

Інфікування стрептококом групи В часто пов'язане із затримкою росту плода; збудник періодично визначається в засівах із шийки матки у 15–40% вагітних. Після інфікування можливий передчасний вилив навколоплодових вод, передчасні пологи, хоріонамніоніт, бактеріальний післяпологовий ендометрит. Захворювання новонароджених зустрічається в 1–2% інфікованих матерів. У новонародженого, особливо недоношеного, захворювання, викликані стрептококом групи В (пневмонія, менінгіт, сепсис), перебігають дуже тяжко [6,15].

Особливо звертають на себе увагу питання перsistуючої інфекції при невиношуванні вагітності, яке досить часто зустрічається після лікування безплідності, та потребують подальшого всебічного вивчення. Перистенція патогенних і потенційно патогенних мікроорганізмів у піхві та ендометрії викликає морфофункціональні порушення репродуктивної системи з формуванням хронічного вогнища запалення. Частота морфологічно верифікованого, безсимптомного запального процесу в ендометрії в пацієнток зі звичним невиношуванням становить 64% незалежно від клінічної картини переривання вагітності [8,16].

При невиношуванні вагітності після лікування безплідності, яке супроводжується передчасним злиттям навколоплідних вод, частіше за все виділяють умовно-патогенні мікроорганізми: уреаплазму уреалітікум, мікоплазми, фузобактерії. Ймовірно, що саме ці мікроорганізми можуть бути тригером 1/3 передчасних пологів і передчасного розриву плідних оболонок при недоношенні вагітності. При цьому клінічний або субклінічний хоріонамніоніт зустрічається в 50% передчасних пологів у терміні вагітності до 30 тижнів. Умовно-патогенні мікроорганізми, у тому числі уреаплазма уреалітікум і мікоплазми — це мікроорганізми, реалізація патогенних властивостей яких відбувається за певних умов: високого рівня бактеріальної заселеності та імуносупресії макроорганізму. Інфекційний процес може бути підтверджений наявністю активованих макрофагів і лейкоцитів із підвищеним рівнем прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП-*a* та інші) [4,17].

Хламідійна інфекція виявлена в 7,1–15,1% жінок із невиношуванням вагітності, які мали безплідність запального генезу. В анамнезі таких жінок відмічається переривання вагіт-

ності з різними проявами інфекції: високою температурою, передчасним розривом плодових оболонок, ендометритом після викидня або передчасних пологів.

Мікроорганізми також синтезують і звільнюють фосфоліпазу А₂, яка бере участь у синтезі простагландинів, що викликають передчасне скорочення матки, наслідком чого є невиношування вагітності [2,14].

Тепер розглянемо морфофункціональні зміни під час вагітності, яка настала після лікування ендокринної бесплідності. Загальновідомо, що проблеми ендокринології вагітності в нормі і при патології упродовж багатьох років остаються актуальними, оскільки їх порушення пов'язані нерідко з тяжкими ускладненнями вагітності, бесплідністю, звичним невиношуванням.

Серед розмаїття ендокринних порушень, які зустрічаються у вагітних, найбільше наукове і практичне значення мають синдроми гіперпролактинемії та гіперандрогенії яєчникового та наднирникового генезу.

Причиною останньої найчастіше бувають СПКЯ, гіперпролактинемії, рідше – некласична форма вродженої гіперплазії кори наднирників, акромегалія тощо. Зупинимось на особливостях вагітності на тлі гіперпролактинемії та гіперандрогенії або їх поєднання [17,18].

Загальновідомо, що найчастіше причиною ендокринної бесплідності в жінок є СПКЯ. Це дуже поширене ендокринне порушення серед жінок репродуктивного віку. За даними різних авторів, СПКЯ в загальній популяції спостерігається в 6–15% жінок [8,10]. У 30% СПКЯ поєднується із гіперпролактинемією.

Синдром полікістозних яєчників як ендокринопатія асоційований з гіперандрогенією, ановуляторною бесплідністю, метаболічними порушеннями, впливає на всі вікові періоди життя жінки – від пубертату до менопаузи, залишаючись однією з найактуальніших проблем сучасної гінекології. У жінок з СПКЯ гормональні та обмінно-метаболічні порушення є досить вагомими. Серед них чільне місце посідають порушення центральної регуляції функції яєчників, гіперандрогенія, гіпопрогестеронемія, інсулінорезистентність та дисліпідемія на тлі порушеної адреналової реакції на зміни. Саме СПКЯ є причиною понад половини випадків бесплідності ендокринного генезу (50–75%), і втрати вагітності в жінок із цією патологією є вищими за середньопопуляційні.

Національний консенсус [18] щодо ведення пацієнтів із гіперандрогенією (2016) свідчить, що зазвичай СПКЯ виявляється вже в ранньому репродуктивному періоді, а його клінічні прояви вкрай варіабельні й можуть включати:

- порушення менструального циклу на тлі оліго-/ановуляції;
- бесплідність;
- полікістозні яєчники за даними УЗД;
- дерматопатії (акне, гірсутизм, зменшення росту волосся на голові в ділянці «скальпа»);
- метаболічні порушення: ожиріння, інсулінорезистентність і, як наслідок, метаболічний синдром.

Більшість провідних наукових гінекологічних товариств рекомендує дотримуватися Роттердамських критеріїв для діагностики СПКЯ. Робоча група експертів Національного інституту здоров'я США (National Institute of Health, NIH), яка базувалася на методології доказової медицини (NIH Evidence-based Methodology Workshop) рекомендує виділяти чотири фенотипи СПКЯ (клінічні варіанти), що включають такі прояви [9,18]:

- фенотип А (класичний): гіперандрогенія + ановуляція + полікістозні яєчники (за даними УЗД);
- фенотип В (неповний класичний): гіперандрогенія + ановуляція.
- фенотип С (овуляторний): гіперандрогенія + полікістозні яєчники (за даними УЗД);
- фенотип D (неандрогенний): ановуляція + полікістозні яєчники (за даними УЗД);

За критеріями, запропонованими Національним інститутом здоров'я США у 2012 р., діагноз СПКЯ вважають повним лише тоді, коли вказаний його клінічний варіант лежить в основі вибору індивідуального лікування пацієнтки. Такий розподіл СПКЯ за фенотипом може допомогти лікареві оцінити рівень ризиків і профіль можливих супутніх порушень. Так, гіперандрогенія частіше корелює з метаболічними порушеннями, тоді як порушення менструального циклу і полікістозні яєчники за даними УЗД – із бесплідністю [8,18].

Жінки з СПКЯ являють собою групу ризику щодо розвитку несприятливих результатів вагітності. Ризик ускладненого перебігу вагітності є вищим у жінок із класичним фенотипом СПКЯ (гіперандрогенія +

ановуляція + полікістозні яєчники, за даними УЗД) [10,18].

На сьогодні залишаються відкритими питання етіопатогенезу, своєчасної діагностики й лікування невиношування вагітності при гіперандрогенії. У зв'язку з великою частотою в цих жінок низького розташування або передлежання хоріону, а потім і плаценти, значний інтерес становить вивчення можливості і термінів їх міграції. І також цікавим є взаємозалежність локалізації плаценти і розвитку різноманітних гестаційних ускладнень: загрози переривання вагітності, плацентарної дисфункції, істміко-цервікальної недостатності [6,18].

У разі настання вагітності, частіше за все, після стимуляції овуляції або в результаті екстракорпорального запліднення [10,17] спостерігається ряд ускладнень:

- загроза переривання вагітності в різних термінах, обумовлена формуванням недостатності лютеїнової фази в поєднанні з гіперандрогенією та розвитком функціональної істміко-цервікальної недостатності в кожній третьої вагітності;
- ранній розвиток гестаційної гіпертензії та прееклампсії за рахунок дисфункції ендотелію та оксидантного стресу;
- тромбофілічні ускладнення;
- гестаційний діабет.

Ці порушення визначають стан плода: фетальну макросомію або затримку внутрішньоутробного росту та появу дистресу плода під час вагітності, які потребують дострокового оперативного розродження. З іншого боку, внутрішньоутробний вплив андрогенів на ембріон має довгострокові наслідки, особливо в плодів жіночої статі, в яких існує ймовірність порушення епігенетичних програм, що регулюють репродукцію та метаболізм. Саме тому діти, народжені від матерів із СПКЯ, мають вищий ризик захворюваності та смертності. Небажаним наслідком гіперандрогенії під час вагітності можуть бути поведінкові та нейроендокринні прояви порушень статевої диференціації мозку в потомства жіночої статі [6,18].

Проведені в динаміці вагітності гормональні дослідження у вагітних з СПКЯ показали такі результати: пік рівня хоріонічного гонадотропіну людини відмічається в 10–11 тижнів вагітності; більш пізня поява піку хоріонічного гонадотропіну людини вказує на деяку гор-

моальну недостатність трофобласта. Рівень естрогенів і прогестерону в ранні терміни вагітності був вищим, ніж у контрольній групі, що обумовлено стимуляцією овуляції на етапі підготовки до вагітності.

На сьогодні вивчення гормональної функції жовтого тіла, трофобласта і плаценти є дуже доцільним. Стероїдогенез під час вагітності не може розглядатись як похідне одного якогось органа – це ціла система, в якій беруть участь: мати, плацента і плід. Періоди плацентації й органогенезу є найбільш відповідальними в розвитку вагітності. Плацента повинна забезпечити розділення потоків материнської і плодової крові, створити імунологічну несприйнятливість, забезпечити синтез гормонів і інші метаболічні потреби плода, від надійності цього етапу залежить весь перебіг вагітності [8,18].

Як відомо, основним гормоном для сприятливого настання, перебігу і завершення вагітності є прогестерон. До 7 тижнів гестації основним джерелом цього гормону є жовте тіло вагітності. У перші тижні вагітності рівень прогестерону знаходиться на рівні II фази менструального циклу [6,16].

Прогестерон є проміжною ланкою в біосинтезі естрогенів і андрогенів в яєчниках, наднирниках і плаценті. Основна кількість цього гормону утворюється в плаценті із холестеролу матері. Далі холестерол перетворюється в pregnenolone. Синтезований у плаценті прогестерон, потрапляючи до кори наднирників плода і матері, перетворюється в альдостерон, 17 α -гідроксипрогестерон і кортизол [9,16].

З 5 по 7-й тиждень вагітності функція жовтого тіла знижується (перше зниження рівня прогестерону). Плацента на цей час ще морфологічно і функціонально не зріла і не виробляє достатньої кількості прогестерону, тому перші ознаки загрози переривання проявляються частіше за все саме в 5–7 тижнів. Друге більш виражене зниження рівня прогестерону спостерігається у 8–9 тижнів, а при недостатності лютеїнової фази – раніше за цей термін; необхідний для підтримки вагітності рівень прогестерону плацента забезпечує в більш пізні терміни (10–12 тижнів) [10,18].

Перехід продукції прогестерону від жовтого тіла до плаценти відбувається в 7–9 тижнів вагітності і характеризується зниженням його вироблення в ці терміни. Це обумовлює більш виражений і тривалий спад рівня зазна-

ченого гормону, саме тому переривання вагітності найчастіше відбувається в 7–8 тижнів гестації. У ці терміни концентрація прогестерону в тканинах міометрію в 3 рази вище, ніж у плазмі крові матері. Після 10-го тижня його рівень починає підвищуватися, і гормон потрапляє до материнського кровотоку. Внесок плода в синтез прогестерону незначний. У децидуальній слизовій і оболонках плідного міхура також синтезується і метаболізується цей гормон. Найчастіше вагітність переривається при ендокринних формах невиношування в термінах від 7–9 тижнів до 12 тижнів [9,16].

Передача функції продукції прогестерону від яєчника до плацентарних структур (синцитіотрофобласта) і характерні для неї падіння продукції гормону називають «лютеоплацентарною зміною (зсувом)». Відомо, що вміст прогестерону в плазмі крові у жінок із фізіологічною вагітністю у 2 рази вищий, у тканинах матки – у 200 разів вищий, кількість рецепторів прогестерону і естрадіолу в цитозольних та ядерних фракціях значно вищий, ніж при невиношуванні [8,18].

Під час вагітності утворюється велика кількість естрогенів, після 5–7 тижнів вагітності більшість із них продукується плацентою, зокрема, синцитіотрофобластом. Для синтезу естрогенів плацентою необхідно, щоб до неї з організму матері й плода потрапляли попередники естрогенів. Естрогени продукуються плацентою за рахунок дуже могутньої Р-450 аромензимної системи [3,16].

Основним естрогеном під час вагітності є не естрон і естрадіол, а естріол. Якщо під час вагітності рівні естрону і естрадіолу збільшуються в 100 разів, то рівень естріолу – у 1000 разів.

Андрогени матері руйнуються здебільшого в плаценті, і до плода потрапляє лише незначна їх частка. Питання, чи впливає надлишок тестостерону, який має вагітна із СПКЯ, на плід і його подальше життя, поки що залишається відкритим, хоча ця проблема широко обговорюється в літературі.

Метаболічні розлади при СПКЯ мають складну природу. Гіперандрогенія зустрічається в 65–75% пацієнток із СПКЯ та має місце в 3 із 4 фенотипів. Вона пов’язана з надмірною гландулярною (в яєчниках і наднирниках) і екстрагландулярною (у тому числі в шкірі) продукцією андрогенів. Крім того,

ключову роль у патогенезі синдрому відіграє інсульнорезистентність. Гіперандрогенія та інсульнорезистентність – дві ключові ланки патогенезу цього захворювання – утворюють патологічне «замкнене коло» [3,18]:

- високий рівень андрогенів сприяє формуванню абдомінального ожиріння та інсульнорезистентності;
- інсульнорезистентність призводить до компенсаторної гіперінсульнемії, що, своєю чергою, сприяє утворенню андрогенів в яєчниках і корі наднирників;
- гіперінсульнемія пригнічує утворення в печінці глобуліну, що зв’язує статеві гормони, а це спричиняє підвищення в плазмі вільних фракцій андрогенів (особливо тестостерону).

Відомо, що інсульнорезистентність – це стійкість до метаболічних ефектів інсуліну, включаючи супресивний його ефект на ендогенну продукцію глукози; стимулююча дія на поглинання глукози периферією і синтез глікогену [3,18].

Основною ознакою інсульнорезистентності, що розвивається, є абдомінальне ожиріння; при якому надлишок жирової тканини відкладається переважно в ділянці живота і верхній частині тулуба. Особливо небезпечне внутрішнє абдомінальне ожиріння, коли жирова тканина накопичується навколо органів і заважає їх правильній роботі. Жирова тканина в ділянці живота дуже активна. Із неї утворюється велика кількість біологічно активних речовин, які спричиняють розвиток атеросклерозу, онкологічних захворювань, артеріальної гіпертензії, захворювань суглобів, тромбозів, дисфункції яєчників [6,18].

Слід зазначити про метаболічні порушення в жінок з ендокринною безплідністю, спричинені СПКЯ. Основним його проявом є метаболічний синдром.

На сьогодні існують загальні критерії МС за багатьма міжнародними рекомендаціями. Так, згідно з Американським доказовим клінічним керівництвом Aduld Treatment Pannel (ATP), 2001 р., у жінок має бути понад три нижчезазначені критерії:

- окружність талії >88 см;
- рівень тригліциридів $\geq 1,7$ ммоль/л;
- вміст ліпопротеїдів високої щільності $<1,29$ ммоль/л;
- артеріальний тиск $\geq 130/85$ мм рт. ст.;
- рівень глукози натоще $\geq 5,6–6,1$ ммоль/л.

Доведено, що поліпшення обміну речовин у жінок з СПКЯ сприяє нормалізації менструальної функції, відновленню овуляції та підвищенню фертильності.

За даними серії досліджень, одним із факторів, що призводять до виникнення метаболічних порушень, є дефіцит в організмі вітаміну D [14,22]. Цей вітамін впливає одразу на декілька ланок патогенезу СПКЯ [9,18].

Дефіцит вітаміну D особливо часто відзначається в жінок, у яких СПКЯ поєднується з ожирінням і метаболічним синдромом. Існує думка, що ожиріння може призводити до зниження рівня циркулюючого у крові вітаміну D через затримку його в жировій тканині. А зв'язок цього мікроелемента з розвитком інсулінорезистентності ще більше погіршує прогноз у таких пацієнток.

- дефіцит вітаміну D призводить до порушення кальцієвого обміну та атрезії фолікулів;
- через нестачу вітаміну D в організмі знижується рівень глобуліну, що зв'язує стаєві гормони, й одночасно зростає рівень андрогенів;
- зниження концентрації вітаміну D викликає зменшення рівня кальцитріолу, унаслідок чого порушується секреція інсуліну й виникає інсулінорезистентність (фактор ризику СПКЯ) [10,18].

Нестача вітаміну D призводить до порушення кальцієвого обміну, атрезії фолікулів, зниження стероїдовзв'язувального білка та підвищення рівня андрогенів [9,17].

Розглядаючи вагітність після лікування безплідності з точки зору стресового навантаження на організм майбутньої матері, слід звернути увагу на стресовий гормон – кортизол [8,14].

Питання про функціональний стан кори наднірникових залоз матері і плода під час вагітності має вагоме теоретичне і практичне значення, тому що глюкокортикоїди визначають рівень адаптаційних реакцій, які розвиваються в обох організмах, та відіграють важливу роль в антенатальному розвитку плода. Особливого значення набуває дослідження цієї системи у вагітних із підвищеним ризиком передчасних пологів і розвитку дисфункції плаценти [2,5]. Отримані результати підтверджують існуючу думку, що кортизол поступово підвищується в міру прогресування вагітності. Зростання секреції кортизолу

спрямоване на підтримку нормальних фізіологічних процесів під час вагітності. Зокрема, деякі дослідники [1,22] це пов'язують із підвищеннем синтезу естрогенів і пов'язаного з ними транскортину, який уповільнює метаболізм кортизолу.

У вагітних жінок кортизол як основна складова системи адаптації у зв'язку зі стресовими реакціями організму в цей період підвищується. За даними літератури, під час нормального перебігу вагітності зростають усі кортикостероїди, а порушення синтезу цих гормонів може бути першим сигналом про наявність «страждання» плода або тяжкої генетичної патології [4,7].

Отже, хронічний стрес, який продовжує діяти під час вагітності за рахунок підвищення вимог до організму жінки, може призводити до порушення у фетоплацентарному комплексі. Крім того, підвищення вмісту кортизолу можна розцінювати як адаптивну реакцію, спрямовану на збереження синтезу естрогенів за умов їхнього дефіциту, що спостерігається в такого контингенту пацієнток, оскільки відома здатність кортизолу активувати 17-а-гідроксилазу плаценти, яка бере участь у синтезі естрогенів [6,15].

Для фізіологічного перебігу вагітності характерний баланс позитивних і негативних ефектів дії кортизолу. У I триместрі вагітності цей гормон активує продукцію хоріонічного гонадотропіну людини, чинить супресивний вплив на клітинний і гуморальний імунитет, стимулює ріст та інвазію трофобlasta. З іншого боку – обмежує функціонування цитокінпростагландинової системи, інгібує ріст плаценти й зародка внаслідок активації інгібітора-1, а також забезпечує індукцію апоптозу [9,13]. Отже, для підтримки гомеостазу під час вагітності необхідно є саме адекватна продукція й концентрація кортизолу. Враховуючи те, що концентрація цього гормону в міометрії зростає в 9 разів у разі підвищення його концентрації в плазмі крові у 3 рази [2,5], більшість ускладнень під час вагітності пов'язані з порушенням біосинтезу саме цього глюкокортикоїду.

Отже, вагітність як провокуючий фактор уперше виявляє приховану дисфункцію стероїдогенезу, а гіперандрогенія – як фактор ризику репродуктивних втрат.

Слід звернути увагу на вивчення змін у системі гемостазу у вагітних із безплідністю різного генезу в анамнезі. Багато вчених вважа-

ють, що оцінювати гемостаз слід обов'язково на різних термінах вагітності, починаючи з моменту первинного обстеження [6,13].

Більшість вагітних, у яких в анамнезі виявлені ендокринна і поєднана бесплідність, мають надлишкову вагу, а наявність ожиріння під час вагітності асоціюється з розвитком серйозних ускладнень для матері та плода. Пов'язані з ним ускладнення найбільш характерні для жінок з абдомінальним типом ожиріння (вісцеральним), яке в більшості випадків поєднується з комплексом гормональних і метаболічних порушень та є най-несприятливішим у клінічних і прогностичних аспектах [8,12]. Сьогодні особливу увагу приділяють вивченю гіперкоагуляційних ускладнень при ожирінні [9,11]. Парадоксально, але при тому, що більшість відкриттів у гемостазіології пов'язані з акушерством, їх протягом тривалого часу в акушерстві ігнорували й впроваджували зі значним запізненням порівняно з іншими клінічними дисциплінами. При ожирінні та метаболічних порушеннях спостерігається гіперкоагуляція, знижується фібринолітична активність крові, що пов'язано з підвищеннем тромбогенного потенціалу [10,13].

А от патологічна гіперкоагуляція посідає важливе місце не тільки в структурі тромбо-зів і тромбоемболічних ускладнень, але й у патогенезі низки захворювань та патологічних станів, до яких належать і акушерські ускладнення: звичне невиношування вагітності, прееклампсія, синдром затримки росту плода, HELLP-синдром тощо [12,20].

Також серед основних нейроендокринних порушень, які викликають бесплідність і далі після лікування зустрічаються у вагітних, велике наукове й практичне значення має синдром гіперпролактинемії.

Загальновідомо, що гіперпролактинемія – це стійке підвищення рівня пролактину в сироватці крові, найбільш характерним проявом якого є погіршення функції репродуктивної системи, а в тяжких випадках, при існуванні пролактінсекретуючих пухлин гіпофізу, призводить до неврологічних і нейроофталмічних порушень [17,20]. Гіперпролактинемія – найпоширеніший гіпофізарний гормональний розлад, який у 25–30% є причиною порушень менструальної та генеративної функції, може бути причиною бесплідності і в цілому негативно впливає на якість життя жінок.

Частота цієї патології в популяції, за даними різних авторів, становить від 0,5% до 1,0%. Крім того, майже у 20,0% пацієнтів із бесплідністю спостерігається підвищений рівень пролактину, а серед хворих з аменореєю гіперпролактинемія зустрічається у 25,0% жінок.

Вагітні з гіперпролактинемією мають великий відсоток перинатальних ускладнень – загроза переривання вагітності відмічається у 48,4% пацієнтів і у 16,1% закінчується викиднями.

У нормі гіперпролактинемія спостерігається в жінок під час вагітності. Лінійне зростання рівня підвищеного пролактину під час вагітності пояснюється стимулюючою дією на гіпофіз естрогенів і прогестерону, унаслідок чого відбувається гіперплазія і гіпертрофія лактотрофів. Основна функція цього гормону під час вагітності – сумісно з естрогенами, прогестероном, плацентарним лактогеном і кортизолом – стимулювати розвиток секреторного апарату молочної залози. Високі концентрації прогестерону, естрогену і плацентарного лактогену в період гестації інгібують секрецію молока. Видалення джерела плацентарних стероїдів під час пологів веде до відновлення розмірів гіпофізу і, відповідно, падіння концентрації підвищеного рівня пролактину. Різке зниження рівня естрогену після пологів сприяє «розблокуванню» в молочних залозах рецепторів до підвищеного рівня пролактину. Накопичений під час вагітності гормон ініціює лактацію [10,17].

Протягом гестаційного періоду інтенсивний синтез підвищеного рівня пролактину здійснюється не тільки лактотрофами адено-гіпофізу, але і децидуальною тканиною. Доведено, що підвищений рівень пролактину, який міститься в навколооплідних водах, не пов'язаний з його надходженням із крові жінки. Концентрація гормону в амніотичній рідині в 5–10 разів перевищує його вміст у сироватці крові вагітної. Підвищений рівень пролактину, що синтезується децидуальною тканиною, ідентичний за своїми хімічними й імунологічними властивостями гіпофізарному, але, на відміну від останнього, не схильний до дії, що інгібує, так і його агоністів. Екстрагіпофізарний підвищений рівень пролактину, мабуть, бере участь в осморегуляції амніотичної порожнини і спільно з децидуальним релаксином впливає на скоротливу активність

матки в пологах. Поза вагітністю підвищений рівень пролактину синтезується в ендометрії. Основною ізоформою гормону є глікований підвищений рівень пролактину, продукований, головним чином, у пізню лютеїнову фазу менструального циклу. Ймовірно, підвищений рівень пролактину ендометрію відіграє імуномодулючу роль у процесах імплантації.

Прийнято виділяти такі клініко-патогенетичні форми захворювання:

1. Гіперпролактинемія, обумовлена наявністю пролактиномі.

2. Ідіопатична (функціональна) гіперпролактинемія.

Основними формами гіперпролактинемічного гіпогонадизму як самостійного захворювання є мікропролактиномі гіпофізу (діаметр пухлини — менше 1 см) і макропролактиномі (діаметр — понад 1 см) [9,17].

Ідіопатична гіперпролактинемія характеризується підвищеним рівнем пролактину за відсутності патології з боку турецького сідла і параселлярної ділянки, а також інших захворювань і станів, що впливають на секрецію гормону.

Під час вагітності можуть збільшуватися розміри пролактиномі менш ніж у 3% пацієнтів із мікропролактиноміами, але в 30% жінок із макроаденомами. З іншого боку, під час вагітності відбувається фізіологічне збільшення секреції підвищеного рівня пролактину, тому немає жодної кореляції між його кон-

центраціями і збільшенням розміру пухлини [17,20].

Найсприятливішим фоном для зачаття є повна нормалізація рівня пролактину та зменшення розмірів пухлини менше за 10 мм.

У деяких випадках після вагітності спостерігається спонтанна ремісія захворювання. Такі пацієнтки не потребують поновлення лікування, однак слід проводити подальше спостереження впродовж щонайменше 5 років [3,17].

Беручи до уваги, що основними ускладненням перебігу вагітності в жінок із безплідністю є невиношування, гіпертензивні та метаболічні розлади, вище наведено ті патофізіологічні механізми, які з ранніх етапів гестаційного процесу і до пологів визначають їхній характер.

Висновки

Отже, проаналізувавши етіопатогенетичні фактори безплідності — інфекції, ендокринні та метаболічні порушення, встановлено їх значну роль у морфофункциональних змінах в організмі жінок під час вагітності.

Необхідно ретельно вивчати особливості перебігу вагітності, пологів, післяполового періоду та стану новонароджених у жінок із безплідністю в анамнезі, а також проводити своєчасну діагностику та лікування невиношування вагітності у цієї категорії пацієнтів.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Antypkin YuH, Zadorozhna TD, Parnytska OI. (2016). Patoloohia platsenty (suchasni aspekyt). Kyiv: NAMN Ukrayn DU «IPAH NAMNU»: 124. [Антипкін ЮГ, Задорожна ТД, Парницька ОІ. (2016). Патологія плаценти (сучасні аспекти). Київ: НАМН України ДУ «ІПАГ НАМНУ»: 124].
2. Bukowski R, Hansen NI, Pinar H, Willinger M, Reddy UM, Parker CB et al. (2017). Altered fetal growth, placental abnormalities and stillbirth. Plos One. 12: e0182874. doi: org/10.1371/journal.pone.0182874.
3. Da Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M et al. (2007). Progesteron and the risk of preterm birth among women with a short cervix. Eng G Med. 357 (5): 462–469.
4. Guideline on the management of recurrent pregnancy loss. ESHRE Early Pregnancy Guideline Development Group. Version 2. April - 20.
5. Hopchuk OM. (2016). Dyferentsiirovanyi pidkhid do zastosuvannia prohesteronu v akushersko-hinekolohichnii praktytsi. Zdorove zhenshchyny. 2: 36–41. [Гопчук ОМ. (2016). Диференційований підхід до застосування прогестерону в акушерсько-гінекологічній практиці. Здоров'я жінщини. 2: 36–41].
6. Jones CJ, Carter AM, Allen WR, Wilsher SA. (2016). Morphology, histochemistry and glycosylation of the placenta and associated tissues in the European hedgehog (Erinaceus europaeus). Placenta. 48: 1–12. doi: 10.1016/j.placenta. 2016.09.010.
7. Kaluhina LV, Tatarchuk TF. (2018). Novi mozhlivosti korektsii metabolichnykh porushen u zhink z SPKJa. Reproduktivna endokrynologiya. 1 (39): 27–32. [Калуగіна ЛВ, Татарчук ТФ. (2018). Нові можливості корекції метаболічних порушень у жінок з СПКЯ. Репродуктивна ендокринологія. 1 (39): 27–32].
8. Khong TY, Mooney E, Nikkels PGJ, Morgan TK, Gordijn SJ. (2019). Pathology of the placenta. A Practical Guide. Springer Nature Switzerland. URL: https://t.me/MBS_MedicalBooksStore.
9. Khong TY, Mooney EE, Ariel L et al. (2016). Sampling and definitions of placental lesions: Amsterdam placental workshop group consensus statement. Arch Pathol Lab Med. 140: 698–713. doi: 10.5858/arpa.2015-0225-CC. Epub 2016 May 25.
10. Khong TY, Ting M, Gordijn SJ. (2017). Placental pathology and clinical trials: histopathology data from prior and study pregnancies may improve analysis. Placenta. 52: 58–61. doi: org/10.1016/j.placenta.2017.02.014.
11. Lesovska SH. (2017). Stan vprovadzhennia dopomizhnykh reproduktivnykh tekhnolohii v Ukraini. Slovo pro zdorovia. 8: 12–16. [Лесовська СГ. (2017). Стан впровадження допоміжних репродуктивних технологій в Україні. Слово про здоров'я. 8: 12–16].
12. Lubiana SS, Makahonova VV, Lytkin RO. (2012). Riven vilnoho estriolu u vahitnykh iz zahrozoju peredchasnykh polohiv. Ukr

- med al'm. 15 (5): 111–112. [Луб'яна СС, Макагонова ВВ, Литкін РО. (2012). Рівень вільного естролу у вагітних із загрозою передчасних пологів. Укр мед альм. 15 (5): 111-112].
13. Lykhachëv VK. (2012). Hormonalnaia diagnostika v praktike akushera-hynekologa. Kyiv: 154. [Лихачёв ВК. (2012). Гормональная диагностика в практике акушера-гинеколога. Киев: 154].
 14. Mizhnarodni rekomsedatsii z otsiniuvannia ta upravlinnia SPKla-2018. (2018). Novi rekomsedatsii z menedzhmentu patsientok iz syndromom polikistoznykh yaiechnykiv (SPKla). Mizhnarodni rekomsedatsii z otsiniuvannia ta upravlinnia SPKla-2018. Slovo pro zdorovia: 16. [Міжнародні рекомендації з оцінювання та управління СПКЯ-2018. (2018). Нові рекомендації з менеджменту пацієнтів із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ). Міжнародні рекомендації з оцінювання та управління СПКЯ-2018. Слово про здоров'я: 16].
 15. Molchanova OV. (2015). Profilaktyka akusherskykh ta perynatalnykh uskladnen u zhinok pislia ekstrakorporalnogo zaplidnennia metodom intratsytoplazmatichnoho vvedennia spermatozoidiv i yaitseklytunu: avtoref. dys. kand. med. nauk. Kyiv: 18. [Молчанова ОВ. (2015). Профілактика акушерських та перинатальних ускладнень у жінок після екстракорпорального запліднення методом інтрацитоплазматичного введення сперматозоїдів у яйцеклітину: автореф. дис. канд. мед. наук. Київ: 18].
 16. Nahornaia VF. (2013). Endohennyi prohesteron y prohestyny v obespechenyy fyzyolohycheskoi beremennosty, v profylaktyke y lechenyu yeyo oslozhnenyi. Reproduct. endokrynolohiya. 5: 42–48. [Нагорная ВФ. (2013). Эндогенный прогестерон и прогестины в обеспечении физиологической беременности, в профилактике и лечении её осложнений. Репродукт. эндокринология. 5: 42–48].
 17. Natsionalnyi konsensus shchodo vedennia patsientiv z hiperprolaktynemiieiu. (2016). Medychni aspeky zdorovia zhinky. 1 (106): 32–42. [Національний консенсус щодо ведення пацієнтів з гіперпролактинемією. (2016). Медичні аспекти здоров'я жінки. 1 (106): 32–42].
 18. Natsionalnyi konsensus shchodo vedennia patsientov z hiperandroheneiui. (2016). Reproduktivna endokrynolohiia. Kyiv. 4 (30): 15. [Національний консенсус щодо ведення пацієнтів з гіперандрогенією. (2016). Репродуктивна ендокринологія. Київ. 4 (30): 15].
 19. Pyrohova VI. (2019). Suchasni trendy v likuvanni syndromu polikistoznykh yaiechnykiv. Hazeta «Zdorovia Ukrayiny». 2 (34): 28–29. [Пирогова ВІ. (2019). Сучасні тренди в лікуванні синдрому полікістозних яєчників. Газета «Здоров'я України». 2 (34): 28–29].
 20. Raymond W, Redline MD. (2015). Classification of placental lesions. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 213 (4): S21–S28. doi: 10.1016/j.ajog.2015.05.056.
 21. Sakhautdynova YV, Lozhkyna LR. (2014). Ymmunomodulyriushchaia rol prohesterona v terapyy uhroz y prervanyia beremennosti. Med vestn Bashkortostana. 9: 96–99. [Сахаутдинова ИВ, Ложкина ЛР. (2014). Иммуномодулирующая роль прогестерона в терапии угрозы прерывания беременности. Мед вестн Башкортостана. 9: 96–99].
 22. Semenyna HB. (2012). Osoblyvosti perebihu vahitnosti i polohiv u zhinok z hiperandroheneiamy yaiechnykovo ta nadhyrnkykovoho henezu, prekonseptsiina pidhotovka i prohnozuvannia uskladnen: avtoref. dys. na zdobuttiia stupenia doktora med. nauk: spets. 14.01.01. Akusherstvo i hinekolohiya. L: 36. [Семенина ГБ. (2012). Особливості перебігу вагітності і пологів у жінок з гіперандрогеніями яєчникового та наднірникового генезу, преконцепційна підготовка і прогнозування ускладнень: автореф. дис. на здобуття ступеня доктора мед. наук: спец. 14.01.01. Акушерство і гінекологія. Л: 36].

Відомості про авторів:

Коломієць Олена Володимирівна — к.мед.н., ст.н.с. відділення профілактики та лікування гнійно-запальних захворювань в акушерстві ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАНУ України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел.: +38(044)483-22-31. <https://orcid.org/0000-0003-4511-1663>.
Стаття надійшла до редакції 30.03.2022 р.; прийнята до друку 07.06.2022 р.