

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ім. М.І. ПИРОГОВА

**МУНТЯН ОЛЬГА АНАТОЛІЇВНА**

УДК: 618.3:618.39-021.3-07

**ДІАГНОСТИКА ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ПАТОЛОГІЇ  
ІМПЛАНТАЦІЇ У ЖІНОК ІЗ ЗВИЧНИМ НЕВИНОШУВАННЯМ  
ВАГІТНОСТІ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Вінниця – 2019

Дисертація на правах рукопису.

Робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова МОЗ України.

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор  
**Булавенко Ольга Василівна,**  
Вінницький національний медичний університет  
ім. М.І. Пирогова МОЗ України, завідувач кафедри  
акушерства та гінекології № 2.

**Офіційні опоненти:**

- заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор **Міщенко Валентина Павлівна,** Одеський національний медичний університет МОЗ України, професор кафедри акушерства та гінекології №1;
- доктор медичних наук, професор **Бойчук Алла Володимирівна,** ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України», професор кафедри акушерства та гінекології ННІ післядипломної освіти.

Захист відбудеться «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 року о \_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.01 у Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56)

Автореферат розісланий «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 року.

**Вчений секретар**  
спеціалізованої вченої ради Д 05.600.01  
доктор медичних наук, професор

**С.Д. Хіміч**

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Проблема репродуктивних втрат залишається однією із самих актуальних та соціально значимих в сучасному акушерстві (Серов В.Н., 2014; Савельєва Г.М., 2015; Кривоустов О. С., 2016). Частота самовільного переривання вагітності досить висока – від 15 до 23% усіх зареєстрованих вагітностей, при цьому близько 80% всіх репродуктивних втрат припадає на I триместр (Гусева Е.В., 2012; Kolte AM., 2014). За даними Американської асоціації репродуктивної медицини (2012), загрозливий аборт, що супроводжується болем внизу живота та кров'янистими виділеннями зі статевих шляхів, спостерігається у 16 — 25 % вагітностей (Practice Committee Opinion of the American Society of Reproductive Medicine, 2012). Стабільність частоти невиношування вагітності вказує на труднощі, що виникають при веденні цієї групи пацієнток. З однієї сторони, вони обумовлені багатофакторністю етіології та патогенетичних механізмів захворювання. З іншої – недосконалістю діагностичних методик та відсутністю адекватного моніторингу ускладнень, що виникають під час вагітності (Рєпина М.А., 2008; Тирская Ю.И., 2013, Міщенко В.П., 2018).

Звичне невиношування вагітності являє собою поліетіологічний симптомокомплекс, в основі розвитку якого часто лежать структурні зміни ендометрію, інфекційні, ендокринні, імунологічні та генетичні фактори у різних поєднаннях та співвідношеннях. Майже у 50% жінок причину звичного невиношування вагітності вияснити не вдається. З однієї сторони, такі труднощі можна пояснити поліетіологічністю цього симптомокомплексу. З іншої сторони, важливу роль у формуванні звичного невиношування вагітності відіграють зміни в органах та системах організму, що формуються в результаті дії первинного етіологічного фактору, а в подальшому приймають незалежну участь в патогенезі цієї патології.

Одним з механізмів розвитку звичного невиношування вагітності в I триместрі являється порушення процесів імплантації та плацентации. До основних змін ендометрію в цей період відносять процеси ангіогенезу, згортання крові та фібринолізу, та ремоделювання екстрацелюлярного матриксу (Ball E., Vulmer J.N., Ayis S., 2014). Порушення однієї чи кількох цих ланок в кінці кінців призводить до порушення формування матково-плацентарного кровотоку, що в свою чергу веде до невідповідного забезпечення плоду киснем та поживними речовинами, клінічними проявами чого можуть бути загроза переривання вагітності, завмерла вагітність чи самовільний викидень (Aydin S., Benian A., Madazli R., Uludag S., Uzun H., Kaya S., 2016).

На сьогоднішній день є багато даних, що підтверджують роль поліморфізму генів гестаційних ускладнень, в тому числі і звичного невиношування вагітності (Бойчук А.В., 2017; Доброхотова, Ю.Э., 2010; McQueen DB., 2015). В той же час поліморфізм генів інших патогенетичних факторів може не приймати безпосередньої участі в патогенезі звичного невиношування, але опосередковано впливати на схильність до формування даної патології. В зв'язку з цим питання про необхідність ДНК-діагностики та визначення необхідного об'єму досліджень точкових мутацій генів у жінок із звичним невиношуванням вагітності залишається відкритим. Особливу увагу необхідно приділити вивченню поліморфізму генів

рецепторів прогестерону та васкулярно-ендотеліальному фактору росту хоріона та плаценти, що мають надважливе значення для прогресування вагітності.

Важливе значення в формуванні схильності до звичного невиношування вагітності має не стільки носійство мутантних алелей задіяних генів, скільки їх комбінації. Існує велика кількість робіт, присвячених ролі носійства кількох мутантних алелей в розвитку тих чи інших ускладнень вагітності (Haas D.M., Ramsey P.S, Cochrane Database Syst. Rev. 2017).

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України і є фрагментом наукової роботи кафедри акушерства та гінекології №2 «Встановлення факторів ризику, діагностичних критеріїв, особливостей перебігу, профілактики та прогнозування акушерсько-гінекологічної та онкогінекологічної патології у жінок різних вікових груп» (№ держреєстрації 0115U005818).

**Мета дослідження.** Зниження частоти ранніх репродуктивних втрат за допомогою прогнозування розвитку патології імплантації та удосконалення діагностики невиношування вагітності шляхом розробки алгоритму прегравідарної діагностики.

**Завдання дослідження:**

1. Визначити клінічні особливості перебігу вагітності при патології імплантації у жінок із звичним невиношуванням.
2. Оцінити вплив генів рецепторів прогестерону (PgR) та васкуло-ендотеліального фактора росту (VEGF) у пацієток із звичним невиношуванням вагітності на процес імплантації плідного яйця.
3. Оцінити стан спіральних та маткових артерій у пацієток із звичним невиношуванням вагітності в порівнянні з пацієтками з реалізованою репродуктивною функцією
4. Визначити прогностичні маркери ризику розвитку невиношування вагітності.
5. Удосконалити алгоритм прегравідарної діагностики та прогнозування ризику розвитку невиношування вагітності.

**Об'єкт дослідження:** звичне невиношування вагітності.

**Предмет дослідження:** клінічні прояви перебігу вагітності при патології імплантації, поліморфізм генів (PgR і VEGF), кровотік в спіральних та маткових артерій (пульсаційний індекс, індекс резистентності, систоло-діастолічне співвідношення).

**Методи дослідження:** Клініко-анамнестичні – для загальної характеристики пацієток, інструментальні (ультразвукове дослідження – УЗД) – для оцінки кровотоку в маткових та спіральних артеріях, цитогенетичні методи – полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) для встановлення поліморфного варіанта генів PgR і VEGF, математично-статистичні методи – для оцінки достовірності отриманих результатів.

**Наукова новизна одержаних результатів.** В даному дослідженні оцінено зв'язки між поліморфізмом генів PgR і VEGF, станом спіральних та маткових артерій у пацієток із звичним невиношуванням вагітності в порівнянні з пацієтками з реалізованою репродуктивною функцією. З нових наукових позицій доведено, що прогностичними маркерами переривання вагітності (самовільного викидня,

завмерлої вагітності) у жінок із звичним невиношуванням (ЗН) вагітності в анамнезі являються біль внизу живота та в поперековій ділянці, загальна слабкість, головний біль та головокружіння, кров'яністі виділення зі статевих шляхів, нудота, блювота та зниження базальної температури ( $p < 0,05$ ).

Встановлено, що у жінок із звичним невиношуванням вагітності у 2,1 рази частіше зустрічається поліморфізм ендотеліального фактору росту судин (VEGF) ( $OR=2,44$ , 95% ДІ [1,18 – 5,04],  $p < 0,05$ ). Частота поліморфізму гену рецепторів прогестерону достовірно не відрізнялась у жінок із звичним невиношуванням та практично здорових жінок ( $OR=0,51$ , 95% ДІ [0,20 – 1,33],  $p < 0,05$ ).

Виявлено достовірне зниження систоло-діастолічного співвідношення в спіральних артеріях у жінок із звичним невиношуванням вагітності в анамнезі  $2,17 \pm 0,23$  проти  $3,86 \pm 0,39$  у жінок з реалізованою репродуктивною функцією ( $p < 0,05$ ).

Встановлено, що наявність поліморфізму гену рецепторів прогестерону, васкулоендотеліального фактора росту судин (або обох цих генів), відхилення значень пульсаційного індексу, індексу резистентності та систоло-діастолічного співвідношення в маткових та спіральних артеріях (УЗ дослідження) є прогностичними маркерами розвитку патології імплантації та плацентації.

Відповідно до отриманих результатів удосконалено схему передгравідарної діагностики та прогнозування патології імплантації.

**Практична цінність отриманих результатів.** Обґрунтовані можливість і доцільність визначення поліморфізму гену рецепторів прогестерону та васкулоендотеліального фактора росту судин (або обох цих генів), оскільки даний стан асоціюється з високою ймовірністю розвитку патології імплантації плідного яйця у жінок із звичним невиношуванням вагітності.

Розроблено та запропоновано нові рекомендації для обстеження жінок із звичним невиношуванням в анамнезі з метою прогнозування можливої патології імплантації плідного яйця, а отже і переривання вагітності на ранніх термінах гестації.

Удосконалений алгоритм прегравідарної діагностики дозволяє ще на етапі планування вагітності визначити жінок із можливим розвитком патології імплантації, та своєчасно проводити профілактику цих ускладнень.

**Впровадження результатів дослідження в практику.** Основні результати дисертаційного дослідження впроваджено в клінічну практику жіночих консультацій пологових будинків №1, №2, Центру матері та дитини та центру репродуктивної медицини «РемедіВін», м. Вінниці. Положення, викладені в матеріалах дисертаційної роботи, використані при підготовці лекцій у педагогічному процесі кафедри акушерства та гінекології №2 ВНМУ ім. М.І.Пирогова.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота виконана на кафедрі акушерства та гінекології №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

Дисертантом особисто обґрунтовано актуальність, сформульовано мету та завдання дослідження, проведено огляд літератури за темою дисертації, здійснено патентно-інформаційний пошук, на підставі чого окреслено напрямок наукового дослідження, обрано обсяг дослідження. Особисто проведено клінічне обстеження

хворих із використанням загально-клінічних та інструментальних методик. Автором особисто сформовано базу даних, здійснено статистичну обробку, проаналізовано та узагальнено отримані результати, написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки та розроблені практичні рекомендації.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на Конференції молодих вчених (Вінниця, 2012), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання акушерства та гінекології» (Тернопіль, 2014), Конференції молодих вчених (Вінниця, 2015), Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів (Київ, 2015), Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки» (Вінниця, 2016, 2018).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових праць, серед яких 6 статей у наукових фахових виданнях України – з них 1 одноосібна, 1 в іноземному науковому виданні; 5 тез у матеріалах наукових конференцій.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена українською мовою на 189 сторінках машинописного тексту, складається із вступу, огляду літератури, опису методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, що включає 169 найменувань (з них – 107 зарубіжних). Робота ілюстрована 39 рисунками, 3 таблицями, 1 схемою.

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ**

**Матеріали і методи дослідження.** Для вирішення визначених вище завдань дослідження проводилось у два послідовних етапи. На першому етапі дослідження було проведено ретроспективний аналіз карток стаціонарного хворого жінок репродуктивного віку із перериванням вагітності на ранніх термінах за період 2009-2016 роки (1663 картки). На основі отриманих даних було визначено доцільність проведення проспективного дослідження та чітко сформульовано мету і завдання.

На другому етапі нами було обстежено 88 жінок із звичним невиношуванням вагітності. До контрольної групи увійшло 50 практично здорових жінок. Жінки досліджуваних груп були розподілені на три підгрупи за віком: перша підгрупа – жінки віком  $\leq 25$  років, друга підгрупа – жінки віком 25-35 років, третя підгрупа – жінки віком  $>35$  років.

Критеріями включення до основної групи були: вік жінок від 18 до 45 років, наявність 2-х або більше переривань вагітності на ранніх термінах в анамнезі (завмерлі вагітності, самовільні викидні).

Критеріями виключення були: вік жінки  $<18$  та  $>45$  років, штучні аборти в анамнезі, порушення оваріо-менструального циклу, наявність пухлин матки та яєчників, патологічні стани ендометрію та аномалії розвитку матки, наявність запальних процесів та інфекцій, що передаються статевим шляхом, захворювання щитоподібної залози, нейроендокринні синдроми.

Клінічне обстеження жінок із звичним невиношуванням включало клінічне обстеження, загальний огляд, гінекологічне дослідження, молекулярно-генетичне дослідження, ультразвукове дослідження, та аналіз патогістологічного заключення.

Ультразвукове дослідження проводилось на діагностичній системі «MyLab»,

виробництва фірми «Esaote», із застосуванням вагінального трансд'юсера з доплерівським картуванням з метою оцінки гемодинаміки із визначенням індексу резистентності та пульсаційного індексу в спіральних та маткових артеріях. Також розраховували систоло-діастолічне співвідношення кровотоку в правій матковій артерії, лівій матковій артерії та спіральних артеріях.

Молекулярно-генетичне дослідження полягало в аналізі букального епітелію. Виділення ДНК з клітин букального епітелію проводили по модифікованій методиці з Chelex (P.Sean Walsh, David A. Metzger, and Russell Higuchi Chelex 100 as a Medium for Simple Extraction of DNA for PCR-Based Typing from Forensic Material. *BioTechniques*, Vol. 54, No. 3, March 2013, pp. 134-139). Алельні варіанти гена ендотеліального фактора росту судин VEGF AC6344G оцінювали методом алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Алельні варіанти гена рецептора прогестерону PROGINS (T1/T2) виявляли методом полімеразної ланцюгової реакції. Для VEGF ПЛР продукт детектували в «нормі» або «мутації» відповідно. При гетерозиготі одночасно були присутні 2 амплікона. Для PROGINS алель, що відповідає T1 (норма) представлений фрагментом 185 н.п., для T2 – 485 н.п.

Аналіз результатів гістологічного дослідження проводився з метою визначення можливої патології імплантації плідного яйця та патології формування плаценти.

Комітетом з питань біомедичної етики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (протоколи № 5 від 9 квітня 2015 р. та № 6 від 6 вересня 2018р.) встановлено, що проведені дослідження відповідають етичним та морально-правовим вимогам наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р.

Математико-статистичний аналіз результатів дослідження проводився з використанням пакетів прикладних програм (ППП): Microsoft Excel з офісного пакету Microsoft Office 2016, BioStat Pro 6.2.50 (AnalystSoft Inc. США, власність Мунтян О.А., ліцензійний номер 10426472), Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США, належить НДЦ ВНМУ ім. М. І. Пирогова, ліцензійний номер BXXR901E246022FA) та IBM SPSS Statistics v.21 Trial (IBM Corp., США).

Для ознак з нормальним (або близьким до нього) розподілом застосовувались параметричні методи, а для ознак з розподілом відмінним від нормального – непараметричні методи статистичного аналізу.

Критичне значення рівня статистичної значимості при перевірці статистичних гіпотез приймалось рівним 0,05. У випадку перевищення досягнутого рівнем значимості статистичного критерію критичного значення 0,05 приймалась нульова гіпотеза з ризиком помилки  $\leq 5\%$ . В протилежному випадку нульова гіпотеза відхилялась і приймалась альтернативна гіпотеза.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Першим етапом нашої роботи було проведення ретроспективного аналізу карт стаціонарного хворого жінок репродуктивного віку з репродуктивними втратами на ранніх термінах вагітності (до 12 тижня гестації) та амбулаторних карт жінок із звичним невиношуванням вагітності в анамнезі. Ретроспективне дослідження проводилось на базі Вінницького міського клінічного пологового будинку №2 м. Вінниці за період з 2009 по 2016 роки.

Нами було отримано наступні дані: у 2009 році було на базі МКПБ №2 м. Вінниці було зареєстровано 66 випадків самовільного переривання вагітності, 114 випадків завмерлої вагітності; у 2010 році – 45 та 126; у 2011 році – 48 та 169; у 2012 році – 44 та 146; у 2013 році – 27 та 148; у 2014 році – 24 та 156 відповідно; у 2015 році – спонтанне переривання вагітності – 136 випадків, завмерла вагітність – 145; у 2016 році – 143 та 126 випадків відповідно.

В структурі ранніх репродуктивних втрат за цей період кількість випадків звичного невиношування вагітності була наступною: 2009 рік – 30 (16,6%); 2010 рік – 25 (14,6%); 2011 рік – 29 (13,3%); 2012 рік – 26 (13,68%); 2013 рік – 32 (18,28%); 2014 рік – 28 (15,5%); 2015 рік – 30 (20,68%); 2016 рік – 34 випадки (18,88%).

Таблиця 1 - Частота ранніх репродуктивних втрат за період 2009-2016 рр.

Рік	Самовільне переривання вагітності	Завмерлі вагітності	Звичне невиношування вагітності	
			Кількість	Відсоток
2009	66	114	30	16,67%
2010	45	126	25	14,62%
2011	48	169	29	13,36%
2012	44	146	26	13,68%
2013	27	148	32	18,29%
2014	24	156	28	15,56%
2015	136	145	30	10,68%
2016	143	126	34	12,64%

На основі даних ретроспективного аналізу ми також вираховали частоту звичного невиношування вагітності та спрогнозували частоту даної патології в майбутньому. При цьому коефіцієнт детермінації, що показує достовірність апроксимації (тренду), склав  $R^2 = 0,6659$ .

Таким чином, було виявлено тенденцію до зростання частоти ранніх репродуктивних втрат (в тому числі і звичного невиношування вагітності) в майбутньому. Враховуючи це, жінок із звичним невиношуванням в анамнезі необхідно віднести в групу ризику, що вимагають проведення додаткових досліджень на етапі планування та на ранніх термінах вагітності.

Саме тому, подальшим етапом нашого дослідження стало вивчення клінічного перебігу вагітності у жінок із репродуктивними втратами на ранніх термінах вагітності в анамнезі шляхом аналізу репродуктивної, менструальної та генеративної функції для подальшої розробки індивідуального підходу до профілактики та методів терапевтичної корекції з впровадженням останніх в практичну медицину.

Жінки і основної, і контрольної групи були розподілені на три підгрупи за віком. Розподіл жінок основної групи був наступним: 10 (11,4%) жінок віком  $\leq 25$  років, 61 (69,3%) жінка віком  $25 < i \leq 35$  років та 17 (19,3%) жінок віком  $> 35$  років. Розподіл жінок контрольної групи: 24 (48%) жінки віком  $\leq 25$  років, 18 (36%) жінок віком  $25 < i \leq 35$  років, та 8 (16%) жінок віком  $> 35$  років.



Аналіз клініко-анамнестичних даних показав, що в групах обстежених пацієнток за віком значущих відмінностей виявлено не було ( $p > 0,05$ ). Проте, звертає на себе увагу той факт, що середній вік жінок із звичним невиношуванням вагітності склав  $31,08 \pm 5,17$ .

З 88 жінок основної групи дослідження 61 жінка (69,3%) проживала у місті (по підгрупах: в підгрупі віком  $\leq 25$  років – 3 жінки (3,4%), в підгрупі 25-35 років – 41 жінка (46,6%), в підгрупі  $>35$  – 17 (19,3%)). При цьому серед жінок контрольної групи 24 жінки (48%) проживали в сільській місцевості, а 26 жінок (52%) – в місті (по підгрупах: в підгрупі віком  $\leq 25$  років – 10 жінок (20%) та 14 жінок (28%), в підгрупі 25-35 років – 8 жінок (16%) та 10 жінок (20%), в підгрупі  $>35$  – 6 жінок (12%) та 2 жінки (4%), відповідно).

Враховуючи отримані дані, можна зробити висновок, що протягом останніх років спостерігається зміщення віку настання першої вагітності до 30 років та збільшення кількості жінок, що проживають в місті та страждають на будь-які порушення репродуктивної функції. Такий негативний вплив урбанізації на фертильність можна пояснити збільшенням психо-емоційного навантаження, особливостями професійної діяльності, станом навколишнього середовища, шкідливими факторами виробництва та збільшенням кількості жінок, що мають шкідливі звички. При цьому також необхідно враховувати, що жінки, які проживають в сільській місцевості, мають обмежений доступ до спеціалізованої медичної допомоги. Можливо саме тому питома вага таких жінок із діагнозом «Звичне невиношування вагітності» менша, ніж тих, що проживають у місті.

Більшість жінок із звичним невиношуванням вагітності (45 пацієнток (51,2%)) мали інтелектуальний характер роботи, що свідчить про більше психо-емоційне навантаження і як наслідок розвиток стрес-індукованого неплоддя. При цьому більшість жінок, що проживали в місті, мали інтелектуальний характер праці (42%), і лише 8% жінок займались фізичною працею. Натомість жінки, що проживали в сільській місцевості, в основному мали фізичний характер праці (16%), а інтелектуальною працею та веденням домашнього господарства займались 8% та 7%, відповідно.

Ми також проводили визначення ІМТ у жінок основної та контрольної груп. У переважній більшості жінок і основної, і контрольної групи ІМТ знаходився в межах норми. Середнє значення ( $M$ ) індексу маси тіла у жінок основної групи склав  $23,75 \pm 2,99$  кг/м<sup>2</sup>, а у жінок контрольної групи –  $22,22 \pm 1,86$  кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ).

Під час аналізу менструальної та статеві функції жінок із звичним невиношуванням та практично здорових жінок було виявлено, що у 44 жінок основної групи, що склало 50%, менструація почалась у віці 12 років, у 30 (34,1%) жінок – в 13 років, у 11 жінок (12,5%) – в 14 років, та у 3 жінок (3,4%) – у віці 15 років. При аналізі віку початку менструації у жінок контрольної групи було встановлено наступне: у 24 жінок (48%) менструація почалась у віці 12 років, у 16 жінок (32%) – в 13 років, у 10 жінок (20%) – в 14 років. Ні у однієї з жінок, що увійшли до контрольної групи, менструація не починалась пізніше 15 років. Ми розрахували середній вік початку менструації: у жінок основної групи даний вік склав ( $M \pm SD$ )  $12,69 \pm 0,84$  років, а у жінок контрольної групи –  $12,72 \pm 0,79$  років. Отже, даний показник був схожим серед жінок основної та контрольної груп.

При аналізі тривалості менструального циклу було встановлено наступні дані: у жінок основної групи менструальний цикл в середньому тривав  $27,85 \pm 1,51$  днів (підгрупа жінок  $\leq 25$  років –  $28,67 \pm 1,16$  днів; підгрупа жінок 25-35 років –  $27,89 \pm 1,64$  днів; підгрупа жінок  $> 35$  років –  $27,2 \pm 1,09$  днів) ( $M \pm SD$ ). А серед жінок контрольної групи менструальний цикл в середньому тривав  $27,4 \pm 1,38$  днів, в тому числі  $27,58 \pm 1,31$  днів – у жінок підгрупи  $\leq 25$  років;  $27,22 \pm 1,56$  днів – у жінок віком 25-35 років; та  $27,25 \pm 1,5$  днів серед жінок, що увійшли в підгрупу жінок віком старше 35 років.

Серед жінок основної групи менструація в середньому тривала  $4,19 \pm 0,8$  дні: в підгрупі жінок  $\leq 25$  років –  $4,67 \pm 0,58$  дні; в підгрупі жінок віком 25-35 років  $4,06 \pm 0,87$  дні, та  $4,4 \pm 0,55$  дні в підгрупі жінок старше 35 років. В контрольній групі цей показник був наступним –  $4,12 \pm 0,73$  дні (підгрупа жінок  $\leq 25$  років –  $4,0 \pm 0,74$  дні; підгрупа жінок 25-35 років –  $4,33 \pm 0,5$  дні; підгрупа жінок  $> 35$  років –  $4,0 \pm 1,16$  дні) ( $M \pm SD$ ).

В нашому дослідженні ми також оцінювали характер менструації. У 82 жінок основної групи (93,2%) менструації були помірними, у 3 жінок (3,4%) – незначними, та у 3 (3,4%) – об'ємними. Серед жінок контрольної групи у переважній більшості пацієнток (42 жінки – 84%) менструації були помірними, у 2 жінок (4%) – незначними, та у 6 жінок (12%) – об'ємними.

Отже, серед обстежених жінок (і основної, і контрольної групи) вік початку менструації, тривалість менструального циклу та менструації, характер менструації були в межах норми та практично не відрізнялися.

Під час аналізу статевої функції у жінок досліджуваних груп ми звертали увагу на особливості статевого життя. Отже, дебют статевого життя у жінок досліджуваних груп суттєво не відрізнявся: серед жінок основної групи середній вік початку статевого життя складав  $17,27 \pm 1,22$  роки, а саме в підгрупі жінок віком  $\leq 25$  років середній вік початку статевого життя становив  $17,67 \pm 0,58$  роки, в підгрупі жінок віком 25-35 років –  $17,0 \pm 1,28$  роки, а в підгрупі жінок віком старше 35 років –  $18,0 \pm 1,00$  років ( $M \pm SD$ ). Серед практично здорових жінок (контрольна група) середній вік початку статевого життя дорівнював  $17,6 \pm 1,12$  роки: в підгрупі жінок  $\leq 25$  років –  $17,5 \pm 1,24$  роки; в підгрупі жінок віком 25-35 років –  $17,89 \pm 1,05$  роки; в підгрупі жінок старше 35 років –  $17,25 \pm 0,96$  роки ( $M \pm SD$ ). Серед усіх жінок основної групи (із звичним не виношуванням вагітності) по 27 жінок (по 30,7%) почали статеве життя у віці 16 та 17 років, відповідно, 24 пацієнтки (27,3%) почали статеве життя у віці 18 років, 7 жінок (8%) – в 19 років, та 3 жінки (3,3%) – в 21 рік. В контрольній групі було отримано наступні дані: 12 жінок (24%) почали статеве життя у віці 16 років, 6 жінок (12%) – у віці 17 років, 24 жінки (48%) – у віці 18 років, 6 жінок (12%) – в 19 років, та 2 жінки (4%) – у 20 років ( $p < 0,05$ ).

На основі отриманих даних ми можемо виключити нейроендокринні синдроми як можливу причину невиношування вагітності у обстежених жінок.

Одним з етапів нашого дослідження було оцінити репродуктивну функцію. Серед усіх жінок основної групи у 61 жінки (69,3%) в анамнезі було по 2 вагітності, у 24 жінок (27,3%) – 3 вагітності, та у 3 пацієнток (3,4%) – 4 вагітності. Серед жінок контрольної групи у 28 пацієнток (56%) в анамнезі була 1 вагітність, а у 22 жінок (44%) – по 2 вагітності ( $p < 0,05$ ).

Серед жінок основної групи по 1 та 2 завмерлі вагітності мали в анамнезі по 27 пацієнток (30,7%) (в підгрупі жінок віком  $\leq 25$  років у 3 жінок (3,4%) – по 1 завмерлій вагітності, а у 7 жінок (8%) – по 2 завмерлі вагітності, в підгрупі жінок віком 25-35 років – по 17 жінок (19,3%) мали в анамнезі по 1 та 2 завмерлі вагітності, а в підгрупі жінок віком  $>35$  років – у 7 жінок (8%) було по 1 завмерлій вагітності в анамнезі, а у 3 жінок (3,4%) – по 2 завмерлі вагітності) ( $p < 0,05$ ). Лише у 34 жінок основної групи дослідження, що складо 38,6%, в минулому не було завмерлих вагітностей.

Проаналізувавши кількість самовільних викиднів в минулому, ми отримали наступні дані: у 27 жінок із звичним невиношуванням (30,7%) в анамнезі було по 1 самовільному викидню, у 34 жінок (38,6%) – по 2 самовільні викидні, а у 27 жінок (30,7%) в минулому не було самовільних викиднів (в підгрупі жінок віком  $\leq 25$  років у 3 жінок (3,4%) – по 1 самовільному викидню; в підгрупі жінок віком 25-35 років – у 17 жінок (19,3%) по 1 самовільному викидню, а у 27 жінок (30,7%) – по 2 самовільних викидня; в підгрупі жінок віком  $>35$  років по 7 жінок (8%) мали в анамнезі по 1 та 2 самовільних викидня, відповідно).

При проведенні аналізу кількості репродуктивних втрат на ранніх термінах гестації в залежності від місця проживання та характеру праці було виявлено, що 14 жінок із звичним невиношуванням вагітності (25,9%), у яких в минулому була завмерла вагітність, проживали в сільській місцевості, а 40 жінок (74,1%) – в місті. Серед жінок основної групи, що проживали в сільській місцевості, 4 жінки (28,6%) займались фізичною працею, 3 жінки (21,4%) вели домашнє господарство, а 7 жінок (50%) мали інтелектуальний характер роботи. Серед жінок із звичним невиношуванням вагітності, що проживали в місті, більшість жінок (27 – 67,5%) мали інтелектуальний характер праці, 10 жінок (25%) були домогосподарками, і лише 3 жінки (7,5%) займались фізичною працею ( $p < 0,05$ ).

Серед жінок основної групи, у кого в минулому було переривання вагітності по типу самовільного викидня, 20 жінок (32,8%) проживали в сільській місцевості, а 41 жінка (67,2%) – в місті. При цьому серед жінок, що проживали в сільській місцевості, більшість жінок займались фізичною працею (13 жінок – 65%), лише 3 жінки (15%) вели домашнє господарство, а 4 жінки (20%) мали інтелектуальний характер роботи. Серед жінок із самовільним викиднем в анамнезі, що проживали в місті, більшість жінок (20 - 48,8%) мали інтелектуальний характер роботи, 14 жінок (34,1%) були домогосподарками (не працювали), а у 7 жінок (17,1%) ( $p < 0,05$ ) робота була фізичного характеру.

На основі отриманих даних, можна зробити висновок, що місце проживання та характер роботи має значний вплив на реалізацію репродуктивної функції жінки. Так, хронічний стрес (психоемоційне навантаження у жінок, що мають роботу інтелектуального характеру) є фактором розвитку психосоматичної патології. При цьому спостерігається феномен «порочного кола»: жінки із перериванням вагітності переживають значний стрес (гострий, що з часом при ненастанні бажаної вагітності або повторних переривань вагітності переходить у хронічний стрес), що має вплив на можливість зачаття та виношування вагітності в майбутньому.

Аналіз переривань вагітності за бажанням жінки показав, що у 10 жінок основної групи (11,4%) в анамнезі було по 1 штучному перериванню вагітності (в підгрупі жінок віком 25-35 років – у 7 жінок (8,1%); та в підгрупі жінок старше 35

років – у 3 жінок (3,4%). Більшість жінок (78 – 88,6%) не робили штучного переривання вагітності в минулому.

Лише у 6 жінок (6,8%) із звичним невиношуванням вагітності в анамнезі було по 1 позаматковій вагітності (всі жінки входили в підгрупу віком 25-35 років). У 93,2% жінок (82 пацієнтки) в минулому не було позаматкових вагітностей.

Так як до контрольної групи увійшли практично здорові жінки, то в цій групі дослідження не спостерігалось випадків ранніх замерлої вагітності, самовільних викиднів, позаматкових вагітностей та штучного переривання вагітності.

Особливу увагу ми звертали на особливості перебігу вагітності у жінок із ЗН (звичним невиношуванням) в анамнезі в порівнянні із жінками з реалізованою репродуктивною функцією. Жінки контрольної групи частіше скаржились на нудоту (OR=2,96, 95% ДІ [0,81 – 10,87],  $p > 0,05$ ), блювоту (OR=2,73, 95% ДІ [0,57 – 13,19],  $p > 0,05$ ), больові відчуття в області грудей (OR=7,74, 95% ДІ [0,98 – 61,40],  $p > 0,05$ ), ніж жінки контрольної групи, проте ці відмінності не були статистично значущі. Жінки із ЗН в анамнезі також частіше відмічали зниження базальної температури (OR=3,18, 95% ДІ [0,98 – 61,40],  $p > 0,05$ ), ніж жінки контрольної групи, але вказані показники не мали статистичної вірогідності.

При цьому жінки із ЗН в анамнезі частіше скаржились на загальну слабкість (OR=3,71, 95% ДІ [1,77 – 7,78],  $p < 0,05$ ), кров'яністі виділення зі статевих шляхів (OR=14,4, 95% ДІ [3,28 – 63,19],  $p < 0,05$ ), а також біль визу живота та в поперековій ділянці (OR=12,76, 95% ДІ [5,46 – 29,82],  $p < 0,05$ ) в порівнянні з жінками контрольної групи, та вказані відмінності були статистично значущими.



Рисунок 1 - Особливості перебігу вагітності у жінок із ЗН вагітності в анамнезі.

Після аналізу отриманих скарг ми можемо зробити висновок, що дані прояви є можливими симптомами переривання вагітності (самовільного викидня, замерлої

вагітності). При їх своєчасному виявленні та корекції можна запобігти розвитку подальших патологічних змін, що призведуть до втрати вагітності.

Згідно результатів нашого дослідження більшість випадків переривання вагітності на ранніх термінах припадало на термін – 4-9 тижнів гестації (35 випадки, що склало 39,8%). Переривання вагітності в терміні гестації 9-12 тижнів зустрічалось рідше (30 випадків – 34,1%). Решта вагітностей (23 – 26,14%) закінчились пологамі. Всім жінкам із перериванням вагітності на ранніх термінах проводили МВА (мануальна вакуум-аспірація) чи вишкрібання стінок порожнини матки, після чого отриманий матеріал з порожнини матки відправляли на патологогістологічне дослідження.

На основі аналізу отриманих результатів у 62 випадках (70,45%) було виявлено лімфогістіоцитарну інфільтрацію в стромі ворсин, в 23 випадках (26,13%) – частини плідного яйця з вогнищами некрозу, у 14 (15,9%) – ворсини хоріона з дистрофічними змінами, у 10 (8,8%) – децидуальна тканина з вогнищами запалення, та у 8 (9,09%) – частини плідного яйця з дистрофічними змінами. Інші зміни (незрілі безсудинні ворсини хоріона, плацентарна тканина з вогнищами запалення, частково некротизована плацентарна тканина тощо) зустрічались значно рідше.

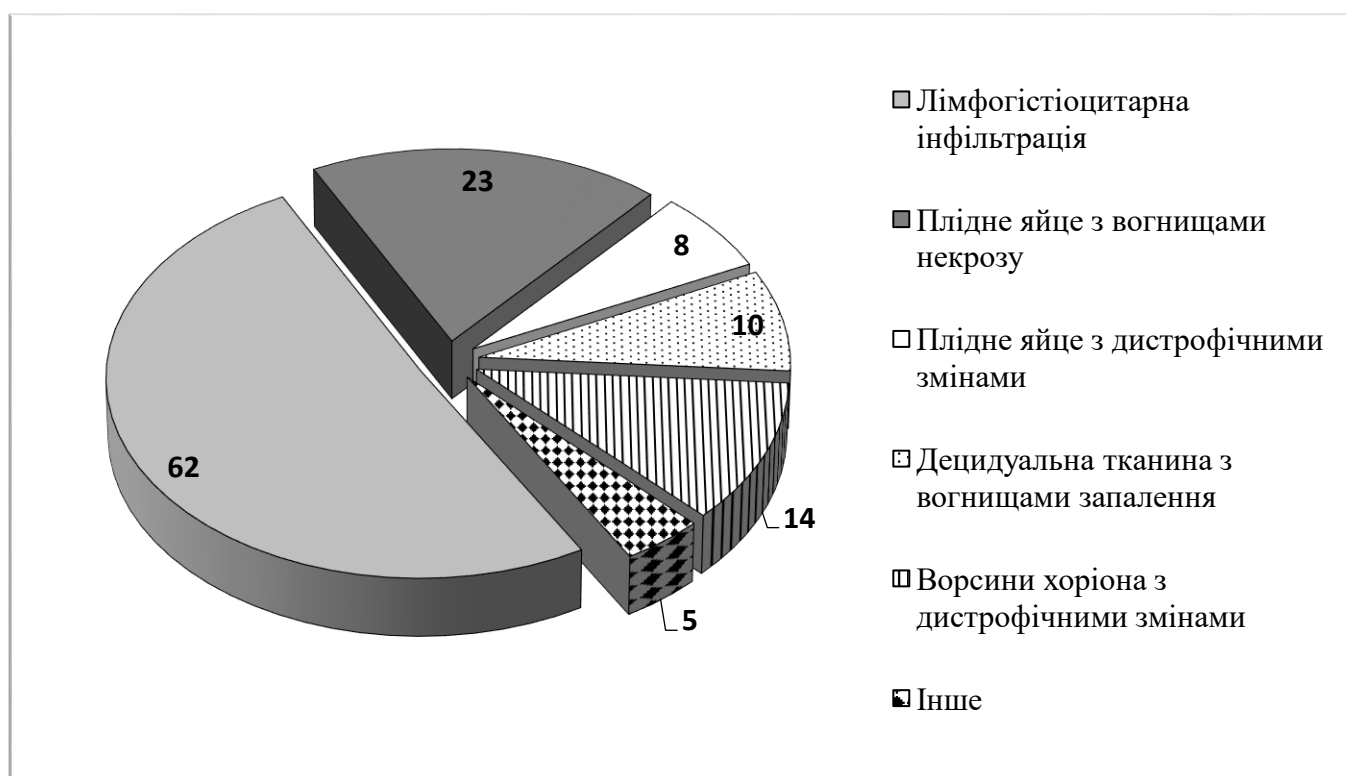


Рисунок 2 - Результати патологістологічного дослідження.

Через активацію рецепторів прогестерону реалізується його дія, а ці рецептори кодуються геном рецептора прогестерону, який локалізується на хромосомі 11q22—23. Від генетичних варіантів, наприклад, одонуклеотидного поліморфізму гена рецептора прогестерону, може залежати рецепторна відповідь на прогестерон.

Результати молекулярно-генетичного дослідження показав, що гнаявність поліморфізму гену рецепторів прогестерону (PgR) було виявлено у 10 (16,2%) жінок

основної групи (OR=0,51, 95% ДІ [0,20 – 1,33],  $p > 0,05$ ) проти 10 жінок (20%) контрольної групи; наявність поліморфізму ендотеліального фактору росту судин (VEgF) було виявлено у 47 (69,1%) жінок основної групи (OR=2,44, 95% ДІ [1,18 – 5,04],  $p < 0,05$ ) проти 16 жінок контрольної групи (32%). У 11 (12,5%) жінок основної групи було виявлено поліморфізм обох досліджуваних генів (OR=3,43, 95% ДІ [0,73 – 16,14],  $p > 0,05$ ) в порівнянні з жінками з реалізованою репродуктивною функцією (контрольна група – 2 жінки – 4%) Тобто у 68 (77,3%) жінок основної групи було виявлено поліморфізм одного або обох досліджуваних генів. При цьому у 65 жінок (73,8%) вагітності закінчились перериванням по типу самовільного викидня або замерлої вагітності. У трьох жінок, які успішно доносили вагітність, було виявлено поліморфізм гену рецепторів прогестерону (PgR) (3,4%).

Згідно з результатами нашого дослідження у 20-ти (22,7%) жінок основної групи не було виявлено поліморфізму PgR та VEgF (OR=0,37, 95% ДІ [0,18 – 0,79],  $p > 0,05$ ) в порівнянні з 22 жінками контрольної групи (44%).

Розподіл по віковим підгрупам:

- підгрупа «Вік  $\leq 25$ »: поліморфізм PgR (OR=9,86, 95% ДІ [0,88 – 110,43],  $p > 0,05$ ) та VEgF (OR=16,33, 95% ДІ [2,66 – 100,27],  $p < 0,05$ ) зустрічались частіше серед жінок із ЗН, ніж серед жінок з реалізованою репродуктивною функцією;
- підгрупа « $25 < \text{Вік} \leq 35$ »: частота виявлення поліморфізму PgR (OR=1,49, 95% ДІ [0,38 – 5,89],  $p > 0,05$ ) або VEgF (OR=1,54, 95% ДІ [0,54 – 4,44],  $p > 0,05$ ) в порівнянні з контрольною групою;
- підгрупа «Вік  $> 35$ »: частота виявлення поліморфізму PgR (OR=0,64, 95% ДІ [0,9 – 4,89],  $p > 0,05$ ) та VEgF (OR=1,56, 95% ДІ [0,21 – 11,83],  $p > 0,05$ ) в порівнянні з жінками з реалізованою репродуктивною функцією.

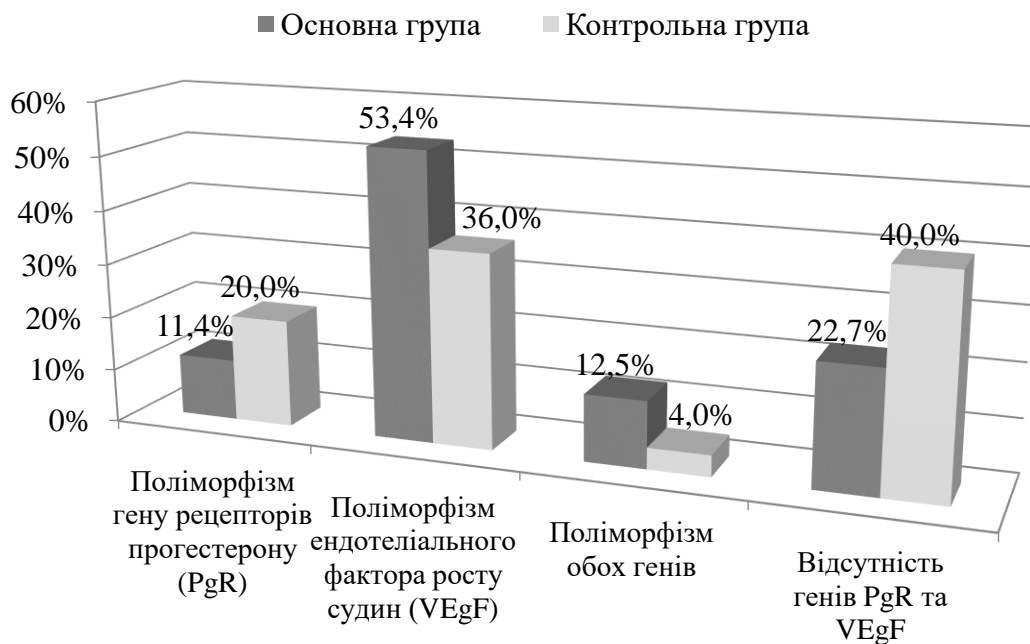


Рисунок 3 - Наявність поліморфізму PgR та VEgF серед жінок досліджуваних груп.

У вікових підгрупах розподіл жінок з наявністю VEgF наступний:

- підгрупа «Вік  $\leq 25$ »: 7 (66,7%) жінок, з них 3 (42,9%) проживають у селі та займаються фізичною діяльністю і 4 (57,1%) проживають у місті та займаються інтелектуальною діяльністю;

- підгрупа « $25 < \text{Вік} \leq 35$ »: 37 (60,7%) жінок, з них 21 (56,8%) проживають у місті (з них 7 (33,3%) жінок займаються домогосподарством, 3 (14,3%) жінки займаються фізичною діяльністю і 11 (52,4%) жінок займаються інтелектуальною діяльністю) і 16 (43,2%) жінок проживають у селі (з них 3 (18,7%) займаються домогосподарством, 9 (56,3%) займаються фізичною діяльністю і 4 (25,0%) займаються інтелектуальною діяльністю);

- підгрупа «Вік  $> 35$ »: 14 (82,4%) жінок, всі проживають у місті та займаються інтелектуальною діяльністю.

У вікових підгрупах розподіл жінок з наявністю PgR наступний:

- підгрупа «Вік  $\leq 25$ »: 3 (33,3%) жінки, всі проживають у селі та займаються домогосподарством;

- підгрупа « $25 < \text{Вік} \leq 35$ »: 14 (23,0%) жінок, з них 11 (78,6%) жінок проживають у місті та займаються домогосподарством, 3 (21,4%) жінки проживають у селі та займаються фізичною діяльністю;

- підгрупа «Вік  $> 35$ »: 3 (17,6%) жінки, всі проживають у місті та займаються інтелектуальною діяльністю.

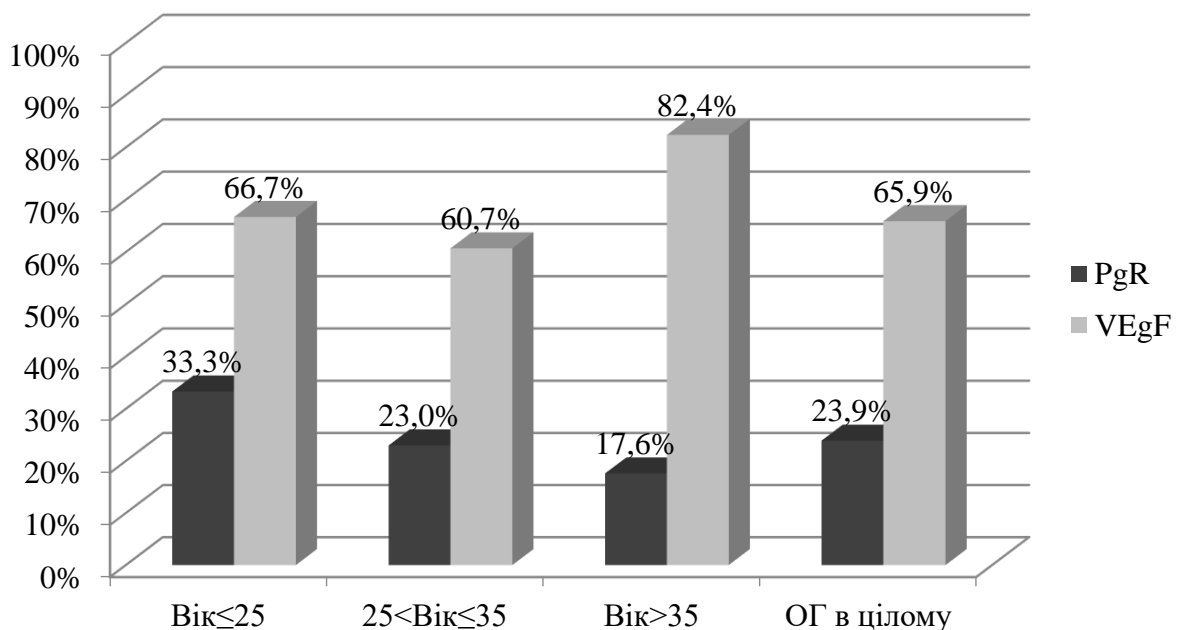


Рисунок 4 - Віковий розподіл наявності поліморфізму PgR та VEgF серед жінок основної групи.

Під час УЗД ми оцінювали кровотік в маткових і спіральних артеріях, оскільки їх ремоделювання забезпечує успішну імплантацію та плацентацію. При цьому ми визначали ІР (індекс резистентності), ПІ (пульсаційний індекс) та СДС (систолю-діастолічне співвідношення) в маткових та спіральних артеріях.

Під час доплерометричного дослідження середнє значення ПІ в правій матковій артерії серед жінок основної групи було нижчим, ніж серед жінок контрольної групи ( $2,08 \pm 0,20$  проти  $2,47 \pm 0,28$ ) (Mean $\pm$ SD) ( $p < 0,05$ ). При цьому в підгрупі жінок віком 25-35 років ці показники були статистично значущими  $2,10(1,70;2,20)$  в основній групі проти  $2,40(2,30;2,80)$  в контрольній групі ( $p = 0,0001$ ).

В лівій матковій артерії середнє значення ПІ суттєво відрізнялось серед жінок основної групи  $2,01 \pm 0,18$  проти  $2,18 \pm 0,19$  в контрольній групі (Mean $\pm$ SD) ( $p = 0,0031$ ). При цьому в підгрупі жінок віком старше 35 років ці показники були наступними:  $1,92 \pm 0,16$  в основній групі проти  $2,25 \pm 0,19$  в контрольній групі ( $p = 0,0270$ ).

Середнє значення ІР в правій матковій артерії серед жінок основної групи було  $1,52 \pm 0,09$  (при цьому в контрольній групі цей показник склав  $1,25 \pm 0,25$ ) (Mean $\pm$ SD) ( $p = 0,0000$ ). В підгрупах жінок віком  $\leq 25$  років та 25-35 років ці відмінності були статистично значущими:  $1,57 \pm 0,08$  проти  $1,28 \pm 0,17$  в контрольній групі ( $p = 0,0188$ ) та  $1,53 \pm 0,09$  проти  $1,23 \pm 0,33$  в контрольній групі ( $p = 0,0011$ ), відповідно.

Середнє значення ІР в лівій матковій артерії серед жінок основної групи було  $1,37 \pm 0,09$  проти  $1,16 \pm 0,19$  в контрольній групі (Mean $\pm$ SD) ( $p = 0,0000$ ).

При порівнянні показників ПІ в спіральних артеріях було виявлено статистично значущу різницю між жінками основної та контрольної груп:  $1,04 \pm 0,24$  проти  $1,31 \pm 0,21$  (Mean $\pm$ SD) ( $p = 0,0001$ ). При цьому більша відмінність спостерігалась серед жінок вікової підгрупи 25-35 років:  $1,00 \pm 0,21$  в основній групі проти  $1,23 \pm 0,22$  в контрольній групі ( $p = 0,0137$ ).

Серед жінок основної групи спостерігалось суттєве статистично значуще підвищення ІР в спіральних артеріях в порівнянні з жінками контрольної групи:  $1,35 \pm 0,15$  проти  $1,00 \pm 0,21$  (Mean $\pm$ SD) ( $p = 0,0000$ ). По віковим підгрупам було отримано наступні показники:

- «Вік  $\leq 25$ »:  $1,43 \pm 0,08$  в основній групі проти  $1,01 \pm 0,17$  в контрольній групі ( $p = 0,0013$ );
- « $25 < \text{вік} \leq 35$ »:  $1,32 \pm 0,16$  в основній групі проти  $1,04 \pm 0,26$  в контрольній групі ( $p = 0,0026$ );
- «Вік  $> 35$ »:  $1,40 \pm 0,08$  в основній групі проти  $0,88 \pm 0,17$  в контрольній групі ( $p = 0,0005$ ).

Середнє СДС в правій матковій артерії у жінок основної групи було  $7,26 \pm 0,61$  (в підгрупі жінок віком  $\leq 25$  років –  $7,80 \pm 0,36$ , в підгрупі жінок віком 25-35 років –  $7,14 \pm 0,63$ , а серед жінок віком  $> 35$  років –  $7,34 \pm 0,51$ ) (Mean $\pm$ SD). Серед жінок контрольної групи середнє СДС в правій матковій артерії склало  $7,34 \pm 0,61$ . В лівій матковій артерії середнє значення СДС у жінок основної групи склало  $7,31 \pm 0,26$  проти  $7,71 \pm 0,38$  в контрольній групі (Mean $\pm$ SD) ( $p = 0,0081$ ).

Середнє значення СДС в спіральних артеріях у жінок основної групи суттєво відрізнялось від такого серед жінок контрольної групи:  $2,17 \pm 0,23$  проти  $3,86 \pm 0,39$  ( $p = 0,0000$ ). По віковим підгрупам було отримано наступні показники:

- «Вік  $\leq 25$ »:  $2,20 \pm 0,35$  в основній групі проти  $3,88 \pm 0,28$  в контрольній групі ( $p = 0,0094$ );
- « $25 < \text{вік} \leq 35$ »:  $2,17 \pm 0,21$  в основній групі проти  $3,79 \pm 0,43$  в контрольній групі ( $p = 0,0000$ );



- «Вік > 35»:  $2,14 \pm 0,29$  в основній групі проти  $4,00 \pm 0,62$  в контрольній групі ( $p=0,0005$ ).

При аналізі отриманих результатів доплерометричного дослідження нами було виявлено статистично значуще зниження ПІ та підвищення ІР в маткових та спіральних артеріях у жінок основної групи. Нами було також визначено, що у жінок із звичним невиношуванням в анамнезі спостерігалось суттєве зниження значень СДС в спіральних артеріях в порівнянні із жінками контрольної групи (це особливо важливо, так як саме спіральні артерії повинні трансформуватись в децидуальні для подальшого успішного розвитку вагітності).

Необхідно зазначити, що подальша розробка алгоритму обстеження та підготовки жінок із звичним невиношуванням в анамнезі дозволить передбачити можливі ускладнення та своєчасно проводити адекватну терапію, спрямовану на збереження та прогресування вагітності. Також ми вважаємо, що жінок із діагнозом «Звичне невиношування вагітності» слід відносити до групи підвищеного ризику і приділяти їм більше уваги ще на етапі реабілітації після чергового випадку переривання вагітності на ранніх термінах, та під час планування та підготовки до наступної вагітності.

## ВИСНОВКИ

У даній дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукового завдання, яке полягає у поліпшенні репродуктивного потенціалу жінок із звичним невиношуванням вагітності в анамнезі та зниженні частоти ранніх репродуктивних втрат шляхом удосконалення алгоритму передгравідарної діагностики та прогнозування ризику розвитку патології імплантації у жінок з цією патологією.

1. Клінічними особливостями перебігу вагітності при патології імплантації плідного яйця у жінок із звичним невиношуванням вагітності в анамнезі є біль внизу живота та в поперековій ділянці ( $OR=12,76$ , 95% ДІ [5,46 – 29,82],  $p < 0,05$ ), загальна слабкість ( $OR=3,71$ , 95% ДІ [1,77 – 7,78],  $p < 0,05$ ), головний біль та головокружіння ( $OR=13,18$ , 95% ДІ [3,86 – 223,05],  $p < 0,05$ ), кров'яністі виділення зі статевих шляхів ( $OR=14,4$ , 95% ДІ [3,28 – 63,19],  $p < 0,05$ ).

2. При проведенні молекулярно-генетичного дослідження в групі жінок із звичним невиношуванням в 2,1 рази частіше виявляли поліморфізм ендотеліального фактора росту судин ( $OR=2,44$ , 95% ДІ [1,18 – 5,04],  $p < 0,05$ ), як порівняти з контрольною групою жінок. Частота поліморфізму гену рецепторів прогестерону достовірно не відрізнялась у жінок із звичним невиношуванням в анамнезі в порівнянні з жінками з реалізованою репродуктивною функцією ( $OR=0,51$ , 95% ДІ [0,20 – 1,33],  $p > 0,05$ ). При цьому частота зустрічаємості поліморфізму обох генів (васкуло-ендотеліального фактора росту та гену рецепторів прогестерону) була вища серед жінок із звичним невиношуванням в порівнянні із практично здоровими жінками ( $OR=3,43$ , 95% ДІ [0,73 – 16,14])

3. При проведенні ультразвукового дослідження з доплерівським картуванням було виявлено незначне зниження пульсаційного індексу та підвищення індексу резистентності в маткових та спіральних артеріях у жінок основної групи (пульсаційний індекс в правій матковій артерії:  $2,08 \pm 0,20$  проти

2,47±0,28 ( $p < 0,05$ ); пульсаційний індекс в лівій матковій артерії: 2,01±0,18 проти 2,18±0,19 ( $p = 0,0031$ ); індекс резистентності в правій матковій артерії: 1,52±0,09 проти 1,25±0,25 ( $p = 0,0000$ ); індекс резистентності в лівій матковій артерії: 1,37±0,09 проти 1,16±0,19 ( $p = 0,0000$ ); пульсаційний індекс в спіральних артеріях: 1,04±0,24 проти 1,31±0,21 (Mean±SD) ( $p = 0,0001$ ); індекс резистентності в спіральних артеріях: 1,35±0,15 проти 1,00±0,21 (Mean±SD) ( $p = 0,0000$ ). Також у жінок із звичним невиношуванням вагітності в анамнезі спостерігалось достовірне зниження значень систоло-діастолічного співвідношення в спіральних артеріях в порівнянні із жінками контрольної групи 2,17±0,23 проти 3,86±0,39 ( $p = 0,0000$ ).

4. Прогностичними маркерами розвитку патології імплантації та плацентації являються наявність поліморфізму гену рецепторів прогестерону, васкулоендотеліального фактора росту судин (або обох цих генів), відхилення значень пульсаційного індексу, індексу резистентності та систоло-діастолічного співвідношення в маткових та спіральних артеріях (ультразвукове дослідження).

5. Удосконалено алгоритм діагностики патології імплантації у жінок із звичним невиношуванням вагітності в анамнезі на основі оцінки прогностичних маркерів, а саме наявності поліморфізму VEGF та PgR ( $p < 0,05$ ), показників кровотоку в маткових та спіральних артеріях на ранніх термінах вагітності ( $p < 0,05$ ).

### **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Жінкам із ЗН в анамнезі на етапі планування вагітності доцільно проводити молекулярно-генетичне дослідження на визначення поліморфізму генів рецепторів прогестерону та васкуло-ендотеліального фактора росту (мутантні алелі).

2. При виявленні поліморфізму васкуло-ендотеліального фактора росту проводити вагітним доплерометрію маткових та спіральних артерій (з визначенням ПІ, ІР та СДС) в терміні 4-6 тижнів вагітності.

3. При появі симптомів, що можуть свідчити про розвиток патології імплантації та плацентації, повторно оцінити стан гемодинаміки за допомогою УЗ дослідження (при виявленні підвищення ІР, зниження ПІ, зниження СДС в спіральних артеріях, навіть без наявності симптомів раннього переривання вагітності, призначити препарати, що покращують кровотоки в спіральних та маткових артеріях).

4. Додати визначення поліморфізму генів рецепторів прогестерону та васкуло-ендотеліального фактора росту та оцінку гемодинаміки в маткових та спіральних артеріях на ранніх термінах вагітності до затвердженого обсягу обстежень при звичному невиношуванні вагітності згідно протоколу № 624 від 03.11.2008 року.

### **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Булавенко О.В., Мунтян О.А. Молекулярно-генетическая диагностика патологии имплантации у женщин с привычным невынашиванием беременности. *Вісник морфології*. 2016. №2 (Т.22), С. 362-365. (Здобувачем проведено обстеження хворих, збір матеріалу, статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).

2. Bulavenko O.V., Muntian O.A., Balabueva C.V., Bulavenko V.I. Features of ultrasound diagnostics of early termination of pregnancy in women with recurrent

miscarriage. *Вісник морфології*. 2017. №2 (Т.23), С. 260-262. (Здобувачем проведено обстеження хворих, збір матеріалу, статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).

3. Булавенко О.В., Мунтян О.А. Клініко-анамнестичні особливості перебігу вагітності у жінок із звичним невиношуванням в анамнезі. *East European Scientific Journal*. 2017. 7 (23), vol. 1, p. 50-54. (Здобувачем проведено обстеження хворих, збір матеріалу, статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).

4. Мунтян О.А. Діагностика патології імплантації у жінок із звичним невиношуванням. *Вісник наукових досліджень*. 2017. №2, с.124-126. (Здобувачем проведено обстеження хворих, збір матеріалу, статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).

5. Булавенко О.В., Мунтян О.А. Прогнозування ризику переривання вагітності у жінок із звичним невиношуванням в анамнезі. *Biomedical and biosocial anthropology*. 2017. #28, 147-149. (Здобувачем проведено обстеження хворих, збір матеріалу, статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).

6. Bulavenko O.V., Muntian O.A. Peculiarities of the diagnostics of miscarriage in early terms in women with recurrent miscarriage. *Galician medical journal*. 2018, vol. 25, issue 1. (Здобувачем проведено обстеження хворих, збір матеріалу, статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).

7. Булавенко О.В., Мунтян О.А., Коньков Д.Г., Фурман О.В. Ультразвукова характеристика кровотоку в судинах матки в I триместрі вагітності у жінок із звичним невиношуванням в анамнезі. *Вісник національного медичного університету*. 2018. №1 (т. 22), с. 72-76. (Здобувачем проведено обстеження хворих, збір матеріалу, статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).

8. Булавенко О.В., Мунтян О.А. Клінічні особливості перебігу вагітності при звичному невиношуванні вагітності. *Науковий журнал «Медичний форум»*. 2017. №12 (12), с.48-50. (Здобувачем проведено обстеження хворих, збір матеріалу, статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).

9. Мунтян О.А., Мунтян М.Л., Яровенко А.Г. Пакети прикладних програм статистичного аналізу результатів наукових досліджень / *Суч. інф. технології та інноваційні методики навч. у підготовці фахівців: методологія, теорія, досвід, проблеми*// Зб. наук. пр. – Випуск 49 / редкол. – Київ-Вінниця: ТОВ фірма «Планер». 2017, с.135-138. (Здобувачем проведено обстеження хворих, збір матеріалу, статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).

10. Мунтян О.А. Діагностика патології імплантації та плацентації у жінок із звичним невиношуванням в анамнезі. *Матеріали міжнародної науково-практичної конференції Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine*. Lublin, Republic of Poland, April 28-29, 2017, p. 52-56. (Здобувачем проведено обстеження хворих, збір матеріалу, статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).

11. Булавенко О.В., Мунтян О.А., Булавенко В.І. Діагностика розвитку патології імплантації у жінок із звичним невиношуванням вагітності. *Матеріали міжнародної студентської наукової конференції «Перший крок в науку»*, 2017, стр. 246. (Здобувачем проведено обстеження хворих, збір матеріалу, статистичну

*обробку даних, підготовлено статтю до друку).*

12. Булавенко О.В., Мунтян О.А. Особливості діагностики та лікування невиношування вагітності на ранніх термінах гестації в світлі досягнень симуляційних технологій. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Медична симуляція – погляд у майбутнє», 2 лютого 2018 року, с. 4-5. (Здобувачем проведено обстеження хворих, збір матеріалу, статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).*

13. Мунтян О.А., Плужник А.В. Прогнозування ризику переривання вагітності на ранніх термінах гестації. *Матеріали міжнародної студентської наукової конференції «Перший крок в науку», 2018, с. 250.*

## **АНОТАЦІЯ**

**Мунтян О.А. Діагностика та прогнозування патології імплантації у жінок із звичним не виношуванням вагітності.** – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія. – Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова, Вінниця, 2019.

У даній дисертаційній роботі представлено нове рішення наукового завдання, яке полягає в поліпшенні репродуктивного потенціалу жінок із звичним невиношуванням вагітності в анамнезі та зниженні частоти ранніх репродуктивних втрат шляхом удосконалення алгоритму передгравідарної діагностики та прогнозування ризику розвитку патології імплантації у жінок з цією патологією.

Впроваджено в практику визначення мутантних алелей генів рецепторів прогестерону та васкуло-ендотеліального фактора росту та проведення ультразвукового дослідження з метою оцінки гемодинаміки в маткових і спіральних артеріях на ранніх термінах гестації.

У ході проспективного дослідження було встановлено прогностичні маркери патології імплантації (більш внизу живота та в поперековій ділянці, загальна слабкість, головний біль та головокружіння, кров'янисті виділення зі статевих шляхів та зниження базальної температури), визначено кореляційні зв'язки між наявністю поліморфізму гену рецепторів прогестерону, васкулоендотеліального фактора росту судин (або обох цих генів) та відхиленнями показників кровотоку в маткових і спіральних артеріях. З метою прогнозування ризику розвитку патології імплантації у жінок із ЗН запропоновано на етапі планування вагітності визначати наявність мутантних алелей VEGF та PgR, а на ранніх термінах гестації проводити доплерометрію маткових та спіральних артерій.

**Ключові слова:** поліморфізм гена рецепторів прогестерону, поліморфізм васкулоендотеліального фактора росту судин, звичне невиношування вагітності, кровотік в маткових артеріях, спіральні артерії матки.

## **АННОТАЦИЯ**

**Мунтян А.А. Диагностика и прогнозирование патологии имплантации у женщин с привычным невынашиванием беременности.** - На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 - акушерство и гинекология. - Винницкий национальный

медицинский университет им. Н.И.Пирогова, Винница, 2019.

В данной диссертационной работе представлено новое решение научной задачи, которая заключается в улучшении репродуктивного потенциала женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе и снижении частоты ранних репродуктивных потерь путем усовершенствования алгоритма прегравидарной диагностики и прогнозирования риска развития патологии имплантации у женщин с этой патологией.

Оценено состояние гемодинамики в маточных и спиральных артериях на ранних сроках гестации (выявлено незначительное снижение ПИ и незначительное повышение ИР в маточных и спиральных артериях, а также существенное снижение значений СДС в спиральных артериях). Определены мутантные аллели генов рецепторов прогестерона и васкулоэндотелиального фактора роста сосудов и хориона.

В ходе проспективного исследования было установлено, что ранними симптомами прерывания беременности у женщин с ЗН в анамнезе являются боль внизу живота и в пояснице, общая слабость, головная боль и головокружение, кровянистые выделения из половых путей и снижение базальной температуры ( $p < 0,05$ ). Установлено, что у женщин с привычным невынашиванием беременности в 2,1 раза чаще встречается полиморфизм эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF) (OR = 2,44, 95% ДИ [1,18 - 5,04],  $p < 0,05$ ). Частота полиморфизма гена рецепторов прогестерона достоверно не отличалась у женщин с привычным невынашиванием и практически здоровых женщин (OR = 0,51, 95% ДИ [0,20 - 1,33],  $p > 0,05$ ).

Выявлено достоверное снижение систоло-диастолического соотношения в спиральных артериях у женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе  $2,17 \pm 0,23$  против  $3,86 \pm 0,39$  у женщин с реализованной репродуктивной функцией ( $p < 0,05$ ).

На основе полученных результатов было установлено, что наличие полиморфизма гена рецепторов прогестерона, васкулоэндотелиального фактора роста сосудов (или обоих этих генов), отклонения значений пульсационного индекса, индекса резистентности и систоло-диастолического соотношения в маточных и спиральных артериях (УЗИ исследования) являются прогностическими маркерами развития патологии имплантации и плацентации, что в свою очередь приводит к прерыванию беременности на ранних сроках.

С целью прогнозирования риска развития патологии имплантации у женщин с ЗН предложено еще на этапе планирования беременности определять наличие полиморфизма VEGF и PgR, и проводить доплерометрию маточных и спиральных артерий на ранних сроках беременности.

**Ключевые слова:** полиморфизм гена рецепторов прогестерона, полиморфизм васкулоэндотелиального фактора роста сосудов, привычное невынашивание беременности, кровотоков в маточных артериях, спиральные артерии матки.

## SUMMARY

**Muntian O.A. Diagnosis and prediction of implantation pathology in women with recurrent miscarriage.** - Manuscript.

The thesis for degree of Medical Sciences Candidate in specialty 14.01.01 - Obstetrics and Gynecology. - National Pyrogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ministry of Public Health of Ukraine, Vinnytsya, 2019.

This dissertation presents a new solution of the scientific problem, which is to improve the reproductive potential of women with a history of recurrent miscarriage and reduce the frequency of early reproductive loss by improving the algorithm of pregravid diagnosis and predicting the risk of implantation pathology developing in women with this pathology.

Determination of the gene receptors for progesterone and vasculo-endothelial growth factor mutant alleles and ultrasound examination for hemodynamic assessment in uterine and spiral arteries has been introduced into practice.

During the prospective study, it was found that the early symptoms of abortion in women with the recurrent miscarriage in history were abdominal pain and lumbar pain, general weakness, headache and dizziness, bleeding from the genital tract and lower basal temperature. On the basis of the obtained results, it was determined that the presence of polymorphism of the progesterone receptor gene, vasculoendothelial vascular growth factor (or both of these genes), deviation of the pulsation index, resistance index and systole-diastolic ratio in the uterine and spiral arteries (ultrasound scan) are prognostic markers of implantation and placentation pathology.

In order to predict the risk of developing the pathology of implantation in women with recurrent miscarriage, it is suggested to determine the presence of polymorphism of VEGF and PgR at the stage of pregnancy planning, and to performe doplerometry of uterine and spiral arteries in the early stages of pregnancy.

**Key words:** progesterone receptor gene polymorphism, vascular endothelial growth factor vascular polymorphism, common miscarriage, blood flow in uterine arteries, cochlear arteries of the uterus.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ЗН	звичне невиношування вагітності
ІР	індекс резистентності
МВА	мануальна вакуум-аспірація
ПІ	пульсаційний індекс
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
ППП	пакет прикладних програм
СДС	систоло-діастолічне співвідношення
УЗД	ультразвукова діагностика
OR	від англ. odds ratio – відношення шансів
PgR	ген рецепторів прогестерону
VEGF	васкулярно-ендотеліальний фактор росту хоріона та плаценти

---

Підписано до друку 03.09.2019 р. Замовл. №335  
Формат 60x90 1/16 ум. друк. арк. 0,8 Друк офсетний.  
Наклад 100 шт.

---

Вінниця. Друкарня ВНМУ ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56

