

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ МИКОЛИ ІВАНОВИЧА ПИРОГОВА**

**Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису**

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

022 – охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

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

_____ О.А. Мунтян

Науковий керівник:
Доктор медичних наук,
професор Булавенко Ольга Василівна

АНОТАЦІЯ

Мунтян О.А. Діагностика та прогнозування розвитку патології імплантації у жінок із звичним невиношуванням вагітності. – кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) зі спеціальності 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» (022 – охорона здоров'я) – Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, Вінниця, 2018.

Науковий керівник: д.мед.н., професор Булавенко О.В.

Дисертаційне дослідження проводилось у два послідовних етапи. На першому етапі було проведено ретроспективний аналіз карток стаціонарного хворого жінок репродуктивного віку із перериванням вагітності на ранніх термінах (до 12 тижнів) за період 2009-2016 роки (1663 картки).

Ми отримали 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%). За період з 2009 по 2016 роки видно, що кількість жінок із звичним невиношуванням вагітності щороку приблизно однакова і не спостерігається тенденції до зменшення кількості жінок з такою патологією. Також було виявлено тенденцію до зростання частоти ранніх репродуктивних втрат (в тому числі і звичного невиношування вагітності) в майбутньому.

На другому етапі 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 ≤ 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 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). Аналіз результатів гістологічного дослідження проводився з метою визначення можливої патології імплантації плідного яйця та патології

формування плаценти.

Середній вік жінок основної групи дорівнював $31,08 \pm 5,17$ (по підгрупам: в підгрупі віком ≤ 25 років - $24,33 \pm 1,15$ роки, в підгрупі 25-35 років - $29,83 \pm 2,75$, в підгрупі >35 років - $39,6 \pm 1,67$). Середній вік жінок контрольної групи склав $26,6 \pm 5,63$ років (по підгрупам: в підгрупі віком ≤ 25 років - $22,33 \pm 1,72$ роки, в підгрупі 25-35 років - $27,44 \pm 1,42$, в підгрупі >35 років - $37,5 \pm 1,91$). Під час аналізу соціального стану обстежених жінок було визначено, що серед пацієток основної групи домогосподарками були 23 жінки (26,1%). 45 пацієток (51,2%) основної групи займалися інтелектуальною діяльністю, а фізичний характер праці мали 20 пацієток (22,7%). Серед жінок контрольної групи домогосподарками були 10 пацієток (20%), а інтелектуальною та фізичною працею займалися по 20 жінок (40%).

Було визначено, що 27 жінок (30,7%) основної групи проживали в сільській місцевості, а 61 жінка (69,3%) проживала у місті. Серед пацієток контрольної групи 24 жінки (48%) проживали в сільській місцевості, а 26 жінок (52%) – в місті.

В ході обстеження пацієток ми визначали індекс маси тіла (ІМТ), та згідно отриманих даних, у переважної більшості жінок і основної, і контрольної групи ІМТ знаходився в межах норми. Одним з критеріїв виключення в нашому дослідженні було порушення оваріо-менструального циклу, тому тривалість менструального циклу, тривалість та характер менструації були в межах норми та практично не відрізнялися серед жінок основної та контрольної групи.

Аналіз репродуктивної функції: у 61 жінки основної групи (69,3%) в анамнезі було по 2 вагітності, у 24 жінок (27,3%) – 3 вагітності, та у 3 пацієток (3,4%) – 4 вагітності. При цьому серед жінок контрольної групи у 28 пацієток (56%) в анамнезі була 1 вагітність, а у 22 жінок (44%) – по 2 вагітності.

Серед жінок основної групи по 27 пацієток (30,7%) мали в анамнезі по 1 та 2 завмерлі вагітності (по підгрупам: в підгрупі жінок віком ≤ 25 років у 3 жінок (3,4%) – по 1 завмерлій вагітності, а у 7 жінок (8%) – по 2 завмерлі

вагітності, в підгрупі жінок 25-35 років – по 17 жінок (19,3%) мали в анамнезі по 1 та 2 завмерлі вагітності, в підгрупі >35 років – у 7 жінок (8%) було по 1 завмерлій вагітності в анамнезі, а у 3 жінок (3,4%) – по 2 завмерлі вагітності). Лише у 34 жінок основної групи дослідження (38,6%) в анамнезі не було завмерлих вагітностей.

Провівши аналіз жінок основної групи було виявлено, що у 27 жінок (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 анамнезі не було переривання вагітності по типу самовільного викидня.

У 10 жінок основної групи дослідження (11,4%) в анамнезі було по 1 штучному перериванню вагітності (7 жінок (8,1%) в підгрупі жінок віком 25-35 років; та 3 жінки (3,4%) в підгрупі жінок старше 35 років). 78 жінок (88,6%) не робили штучного переривання вагітності в минулому.

У 6 жінок (6,8%) основної групи дослідження в анамнезі було по 1 позаматковій вагітності (всі пацієнтки з позаматковою вагітністю в анамнезі входили в підгрупу жінок віком 25-35 років). У 82 жінок (93,2%) не було в минулому позаматкових вагітностей.

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'янисті 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.

Враховуючи отримані результати і те, що дані вагітності закінчилися втратою вагітності, перелічені симптоми можна вважати предикторами переривання вагітності на ранніх термінах гестації.

При проведенні молекулярно-генетичного дослідження ми отримали наступні результати.

Наявність 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 закінчилися перериванням по типу самовільного викидня або завмерлої 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 ≤ 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 < Вік ≤ 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.

У вікових підгрупах розподіл жінок з наявністю VEgF наступний:

- підгрупа «Вік ≤ 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 < Вік ≤ 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 ≤ 25»: 3 (33,3%) жінки, всі проживають у селі та займаються домогосподарством;
- підгрупа «25 < Вік ≤ 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.

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 ≤ 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 ≤ 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 ≤ 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 ≤ 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).

Отже, при вивченні показників кровотоку в маткових та спіральних артеріях було встановлено: у пацієток основної групи спостерігалось незначне зниження пульсаційного індексу та індексу резистентності, різниця

показників була статистично вірогідна. Також мало місце суттєве зниження СДС в спіральних артеріях у жінок основної групи в порівнянні з пацієнтками контрольної групи. Виявлені зміни (особливо в спіральних артеріях) можуть свідчити про гемодинамічні зміни, що в свою чергу впливають на створення адекватних умов для імплантації заплідненої яйцеклітини та подальшого формування системи мати-плацента-плід. Тому неінвазивна оцінка кровотоку в період імплантації бластоцисти є дуже важливим елементом прогнозування ймовірного переривання вагітності, особливо у жінок з невиношуванням вагітності в анамнезі.

З метою визначення можливої патології імплантації плідного яйця та патології формування плаценти ми проводили аналіз результатів гістологічного дослідження.

У 62 випадках (70,45%) було виявлено лімфогістіоцитарну інфільтрацію в стромі ворсин, в 23 випадках (26,13%) – частини плідного яйця з вогнищами некрозу, у 8 (9,09%) – частини плідного яйця з дистрофічними змінами, у 10 (8,8%) – децидуальна тканина з вогнищами запалення, та у 14 (15,9%) – ворсини хоріона з дистрофічними змінами. Інші зміни (незрілі безсудинні ворсини хоріона, плацентарна тканина з вогнищами запалення, частково некротизована плацентарна тканина тощо) зустрічались значно рідше. Отримані дані свідчать про порушення процесів імплантації плідного яйця та процесів формування плаценти, які відіграють основну роль в першому триместрі вагітності.

Таким чином, проведення патологістологічного дослідження дасть ще одну можливість визначити етіологічний фактор невиношування вагітності, особливо у жінок із діагнозом «Звичне невиношування вагітності неясної етіології», і більше можливостей для прогнозування та профілактики таких патологій при наступних вагітностях.

Ключові слова: поліморфізм гена рецепторів прогестерону, поліморфізм васкулоендотеліального фактора росту судин, звичне

невиношування вагітності, кровотік в маткових артеріях, спіральні артерії матки.

ANNOTATION

Muntian O.A. Diagnosis and prediction of implantation pathology in women with reccurent miscarriage. – Qualifying scientific work on the manuscript rights.

Dissertation for the candidate degree of medicine by specialty 14.01.01 "Obstetrics and Gynecology". – National Pirogov Memorial Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsia, 2019.

This dissertation presents a new solution of the scientific problem, which is to improve the reproductive potential of women with a history of reccurent 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 reccurent 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 reccurent 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.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. 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).

2. 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), volume 1, p. 50-54. (Здобувачем проведено обстеження хворих, збір матеріалу, статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).

3. 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).

4. Мунтян О.А. Диагностика патологии имплантации 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, p. 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. – 186 с. – 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. 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, стр. 4-5. (Здобувачем проведено обстеження хворих, збір матеріалу, статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).

12. 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).

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.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	17
ВСТУП	18
РОЗДІЛ 1. ПРОБЛЕМА ЗВИЧНОГО НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ В СУЧАСНОМУ АКУШЕРСТВІ (огляд літератури)	25
1.1. Звичне невиношування вагітності.....	25
1.2. Роль порушення імплантації та плацентації в розвитку ранніх репродуктивних втрат.....	35
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	49
2.1 Матеріали дослідження	49
2.2. Методи дослідження.....	50
2.2.1 Клінічне дослідження.....	50
2.2.2 Методи дослідження кровотоку в маткових та спіральних артеріях	53
2.2.3 Молекулярно-генетичне дослідження.....	54
2.2.4 Патологогістологічне дослідження.....	56
2.2.5 Статистичні методи обробки результатів дослідження.....	58
РОЗДІЛ 3. РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ МЕДИЧНОЇ ДОКУМЕНТАЦІЇ ЖІНОК ІЗ ЗВИЧНИМ НЕВИНОШУВАННЯМ ВАГІТНОСТІ ЗА 2009-2016 рр.	60
РОЗДІЛ 4. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЖІНОК ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУП	65
РОЗДІЛ 5. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЖІНОК ІЗ ЗВИЧНИМ НЕВИНОШУВАННЯМ ВАГІТНОСТІ	83
РОЗДІЛ 6. УЛЬТРАЗВУКОВА ХАРАКТЕРИСТИКА СТАНУ КРОВОПОСТАЧАННЯ МАТКИ В І ТРИМЕСТРІ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК ІЗ ЗВИЧНИМ НЕВИНОШУВАННЯМ В АНАМНЕЗІ	93

РОЗДІЛ 7. ПАТОГІСТОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВМІСТУ ПОРОЖНИНИ МАТКИ У ЖІНОК ІЗ РАННІМИ РЕПРОДУКТИВНИМИ ВТРАТАМИ.....	104
РОЗДІЛ 8. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	108
ВИСНОВКИ.....	129
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	131
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	132
ДОДАТКИ.....	151

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

- АФА – антифосфоліпідні антитіла
- АФС – антифосфоліпідний синдром
- ЗНВ – звичне невиношування вагітності
- ІМТ – індекс маси тіла
- ІР – індекс резистентності
- ЛГ – лютеїнізуючий гормон
- лХГ – хоріонічний гонадотропін людини
- МВ – мимовільний викидень
- МВА – мануальна вакуум-аспірація
- МЦ – менструальний цикл
- НЛФ – недостатність лютеїнової фази
- ПІ – Пульсаційний індекс
- ПЛІР – полімеразна ланцюгова реакції
- РЕ – рецептори естрогену
- РП – рецептори прогестерону
- СДС – систоло-діастолічне співвідношення
- СКВ – середнє квадратичне відхилення
- СПКЯ – синдром полікістозних яєчників
- УЗД – ультразвукова діагностика
- ФСГ – фолікулостимулюючий гормон
- ІЛ – інтерлейкін
- НК-клітини – натуральні кілери
- PgR – ген рецепторів прогестерону
- PIBF – прогестерон-індукуючий блокуючий фактор
- VEGF – васкулярно-ендотеліальний фактор росту хоріона та плаценти

ВСТУП

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 [Сидельникова В.М., 2007; Гусева Е.В., 2012; Kolte AM., 2014]. 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 другої – недосконалістю діагностичних методик та відсутністю адекватного моніторингу ускладнень, що виникають під час вагітності. [Репина 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.

Протягом останніх двадцяти років в структурі причин синдрому втрати плоду домінуюче місце належало ендокринній патології. (особливо гіперандрогенії). Гормональна терапія, що при цьомузначається, іноді була не просто неефективною, а і спричиняла побічні ефекти на перебіг вагітності та розвиток плода. Останні роки ряд вчених у всьому світі незалежно один від

одного встановили, що в 45-70% випадків причиною розвитку синдрому втрати плода являється стан тромбофілії, як набутий, так і генетично обумовлений.

Одним з механізмів розвитку звичного невиношування вагітності в I триместрі являється порушення процесів імплантації та плацентації. До основних змін ендометрію в цей період відносять процеси ангиогенезу, згортання крові та фібринолізу, та ремоделювання екстрацелюлярного матриксу [Ball E., Bulmer 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., Kaaya 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 роль 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].

Саме тому очевидно є необхідність проведення подальших досліджень, що допоможе розширити уявлення про роль генетичного поліморфізму в патогенезі звичного невиношування вагітності. Виявлення груп ризику по звичному невиношуванню вагітності дозволило б прогнозувати це ускладнення, проводити адекватну прегравідарну підготовку і відповідний моніторинг перебігу такої вагітності, та своєчасно корегувати виявлені порушення.

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.

Для досягнення поставленої мети були поставлені наступні **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'янисті 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.

РОЗДІЛ 1

ПРОБЛЕМА ЗВИЧНОГО НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ В СУЧАСНОМУ АКУШЕРСТВІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Етіологія та патогенез звичного невиношування вагітності

На сьогоднішній день спонтанне переривання вагітності на ранніх термінах розглядається не тільки як важлива складова та невід’ємний елемент природного відбору, але і як один з перших проявів серйозних патологічних змін репродуктивного здоров’я жінки, які майже в 30% спостережень є причинами повторних репродуктивних втрат в майбутньому [13; 84; 159]. Ризик виникнення такого стану становить 10-20% всіх вагітностей. І не дивлячись на багаточисленні успіхи в профілактиці та лікуванні даної патології, частота ранніх репродуктивних втрат залишається стабільною та досить високою. За даними різних авторів близько 20% клінічно діагностованих вагітностей закінчуються спонтанним перериванням, при цьому на I триместр припадає майже 80% втрат [34, 43, 46, 53, 56].

Фактично, частота самовільного переривання значно вища, так як необхідно враховувати і велику кількість ранніх викиднів із субклінічним перебігом [142, 146]. Цю думку підтверджують дані американських авторів-дослідників – майже 50% жінок втрачають вагітність ще до того, як дізнаються про її наявність [Porter T.F., 2005; Rai R., 2006; Yang C.J., 2006; Puschek E.E., 2007].

Якщо самовільне переривання вагітності повторюється два рази підряд і більше, то ми можемо стверджувати про звичне невиношування вагітності (ЗНВ). Більшість дослідників, які займаються проблемою ЗНВ, вважають, що жінок з двома однотипними перериваннями в анамнезі вже варто віднести в групу підвищеного ризику [97, 100, 118, 146]. У більшості жінок обстеження та лікування проходить вже під час вагітності, і часто в кінці першого

триместру, що не завжди дає можливість лікарям своєчасно виявити та усунути наявні порушення, не дивлячись на доведену високу ефективність профілактичної терапії на прегравідарному етапі [51, 56].

За даними J. Simpson (1997) в більшості випадків причина ранніх репродуктивних втрат залишається невідомою. І хоча проводяться багаточисленні дослідження, майже у 50% жінок не вдається точно встановити причину даної патології [123].

Невиношування вагітності – це мимовільне переривання вагітності в терміні від зачаття до 37 тижнів [22; 23].

Переривання вагітності в терміні від зачаття до 22 тижнів називається мимовільним викиднем /абортом (МВ) [150]. В залежності від терміну вагітності МВ бувають:

- ранні (до 11 тижнів + 6 днів)
- пізні (з 12 до 21 тижня + 6 днів)

Якщо переривання вагітності відбувається в терміні з 22 повних до 36 тижнів + 6 днів (154 - 259 днів), то ми говоримо про передчасні пологи.

В структурі невиношування вагітності як загального поняття виділяють [99, 117, 168]:

I. Спонтанний аборт (мимовільний, самовільний викидень) – вигнання ембріона/плода в терміні вагітності до 22 тижнів або масою до 500 грамів, незалежно від наявності або відсутності ознак життя.

За стадіями розвитку виділяють:

- Загрозливий аборт;
- Аборт в ході;
- Неповний аборт;
- Повний аборт.

Крім того виділяють:

- Аборт, що не відбувся (припинення розвитку ембріона/плода);
- Інфікований аборт.

II. Звичне невиношування вагітності - визначається як наслідок двох або більш вагітностей, що закінчились самовільним викиднем [160].

Причини ЗНВ дуже різноманітні. Їх можна розділити на 2 великі групи:

A. Соціально-демографічні причини

- невлаштованість сімейного життя
- екстремально високий або низький репродуктивний вік матері
- низький соціальний статус
- недостатнє живлення (харчування)
- професійні шкідливості
- дія несприятливих факторів зовнішнього середовища
- шкідливі звички

B. Медичні причини.

I. З боку ембріона/ плоду:

- генні і хромосомні аномалії

II. З боку материнського / батьківського організму:

1. Генетичні чинники.
2. Особливості акушерсько-гінекологічного анамнезу матері.
3. Соматичний статус жінки.
4. Анатомічні чинники.
5. Ендокринні порушення.
6. Запальні захворювання органів жіночої репродуктивної системи.
7. Ускладнення /особливості перебігу даної вагітності.
8. Імунологічні порушення, що характеризуються виробленням організмом матері антитіл, направлених проти її власних клітин та/або клітин плоду.

В разі не визначення та не усунення причини МВ дуже ймовірно, що при наступних вагітностях у жінки розвинуться ті ж патологічні зміни, що знову ж призведуть до переривання вагітності. В такому випадку ми вже говоримо про ЗНВ.

До факторів ризику самовільного викидню відносяться:

- пізнє менархе та тривалий період становлення менструального циклу;
- розлад менструального циклу;
- медичні аборти, особливо, перший аборт, їх ускладнення;
- безпліддя, особливо після лікування методами допоміжних репродуктивних технологій;
- наявність самовільного переривання попередніх вагітностей;
- перинатальні втрати в анамнезі;
- патологічний перебіг попередніх вагітностей;
- запальні захворювання статевих органів;
- доброякісні пухлини матки;
- гінекологічні операції в анамнезі;
- алергічні захворювання полівалентного характеру;
- шкідливі звички (куріння);
- вплив тератогенів (інфекції, токсичні речовини, ліки);
- дефіцит фолієвої кислоти;
- провокуючі фактори (травма, падіння, фізичне навантаження, coitus).

До сприяючих чинників належать перш за все так звані "критичні періоди" ембріогенезу [109; 157]. У ці періоди ембріон найбільш чутливий до дії різних чинників зовнішнього середовища та захворювань материнського організму. При дії цих чинників в "критичні періоди" ембріони або гинуть з полідуячим викиднем, або виникають різні аномалії розвитку та виродки [85].

Зрозуміло, що в механізмах передчасного переривання вагітності беруть участь багато взаємопов'язаних чинників. Але їх дія в кінцевому результаті однотипна – основний "удар" припадає на матку і плаценту. В патогенетичному плані можна виділити чотири варіанти самовільного переривання вагітності [94; 143].

Перший – порушення імунологічного і гормонального гомеостазу у фетоплацентарному комплексі. Таке поєднання цих двох чинників обумовлене

центральною механізми регуляції імуногенезу та гормоногенезу. Ці механізми передчасного переривання вагітності в основному переважають у ранні терміни вагітності (перший триместр – до 12 тижнів).

Другий патогенетичний варіант самовільного переривання вагітності характерний для другої половини вагітності. В цей період в матці відбуваються значні морфологічні і функціональні зміни: гіпертрофія і гіперплазія м'язових волокон, накопичення актоміозину, ферментних білків, АТФ та ін. Матка стає чутливою до дії утеротонічних речовин. Тому відторгнення плоду здійснюється по типу пологів, тобто переважають механізми скорочувальної діяльності матки.

Третій варіант переривання вагітності відбувається внаслідок істміко-цервікальної недостатності.

Четвертий варіант викиднів пов'язаний з первинною загибеллю ембріона або плоду в зв'язку з хромосомними мутаціями або генетичними дефектами.

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 вивчити 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 [46, 51, 56].

Для кращого розуміння механізмів розвитку ЗНВ та застосування адекватних методів профілактики та лікування потрібно більш детально зупинитись на деяких причинах розвитку даної патології. Хоча все таки причини практично 20-40% випадків невиношування вагітності залишаються невідомими [2].

Можна виділити 2 основні проблеми переривання вагітності в першому триместрі [50]:

1 – стан самого ембріона та хромосомні аномалії, які можуть виникнути спонтанно або бути успадкованими від батьків. Однією з причин можуть бути гормональні захворювання матері чи батька, які в свою чергу ймовірно призводять до порушення дозрівання фолікула, процесів мейозу та мітозу в яйцеклітині або в сперматозоїді.

2 – стан ендометрію (патологія може бути обумовлена багатьма причинами: гормональними, тромбофілічними, імунологічними порушеннями, наявністю хронічного ендометриту з персистенцією вірусів чи мікроорганізмів в ендометрії тощо).

Але загалом, і при проблемах першої групи і при проблемах другої групи відбувається порушення процесів імплантації та плацентації, неправильне формування плаценти, що в подальшому призводить або до переривання вагітності, або до прогресування вагітності з розвитком плацентарної недостатності з затримкою розвитку плода та розвитком інших ускладнень вагітності [50].

Порушення анатомічної будови жіночих статевих органів (а саме матки) зустрічається в середньому у 12% жінок, що страждають на ЗНВ [63]. Ці аномалії можна розділити на 3 категорії: порушення нормального процесу злиття зачатків матки (аномалії мюлерового протоку: внутрішньо маткова перегородка, однорога матка, дворога матка, подвоєння матки); порушення розмірів та кровопостачання матки за рахунок міоми або поліпів ендометрію; порушення функції шийки матки [2, 6, 62]. Більшість авторів сходяться в думці, що практично всі анатомічні порушення можна відкорегувати оперативним шляхом. При цьому частота наступних переривань вагітності у жінок даної групи складає 10% в порівнянні з 90% до оперативного втручання [6; 152].

Ендокринні причини невиношування вагітності, серед яких ведучими є недостатність лютеїнової фази, гіперпролактинемія та дисфункція

щитоподібної залози, складають 8-20 % випадків переривання вагітності [11, 50]. За даними деяких вчених доля НЛФ (недостатність лютеїнової фази) в етіології ЗНВ складає 5-40% [9, 31, 83]. НЛФ полягає в недостатньому впливі прогестерону на ендометрій. Для нормальної імплантації необхідна синхронізація овуляції з «вікном рецептивності» ендометрію, ключову роль в формуванні якого відіграє саме прогестерон [83].

Найчастішою причиною формування НЛФ у жінок із ЗН являється гіперсекреція лютеїнізуючого (ЛГ) та гіпосекреція фолікулостимулюючого (ФСГ) гормонів в першу фазу менструального циклу (МЦ) та гіпоестрогенія на етапі формування доміантного фолікула (див. Схема 1) [11].

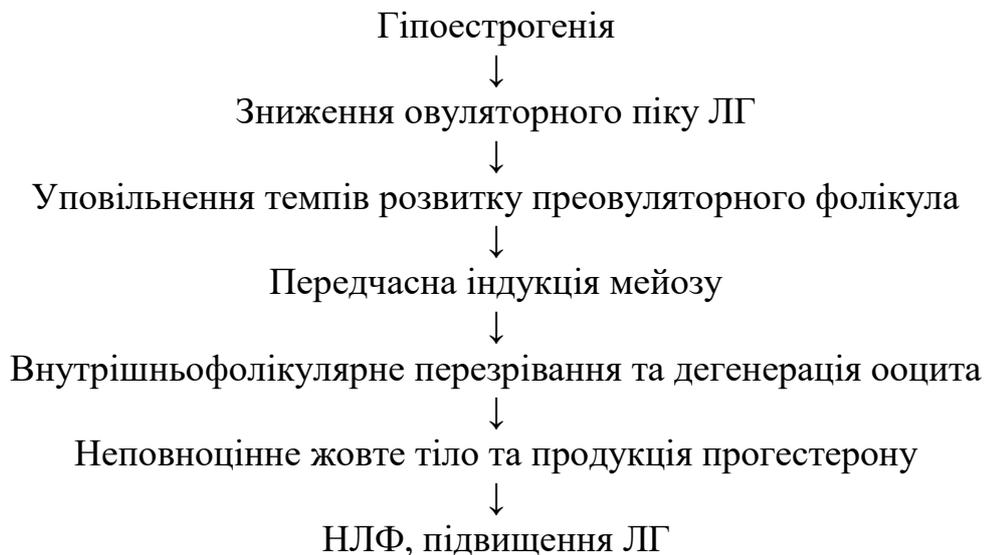


Схема 1 - Патогенез НЛФ при гіпосекреції ФСГ.

При цьому вагітність може настати, але в результаті недостатнього розвитку гранульозної тканини розвивається неповноцінний фолікул, а в подальшому – неповноцінне жовте тіло та спостерігається зниження продукції прогестерона [11, 52, 134]. В такому випадку по механізму зворотнього зв'язку підвищується рівень ЛГ та знижується рівень ФСГ, що призводить до переривання вагітності або розвитку безпліддя ендокринного генезу [11].

Іншим механізмом формування НЛФ являється ураження рецепторного апарату ендометрію (слизова оболонка матки не реагує на нормальний рівень гормонів, що продукують яєчники) [10, 13].

У багатьох жінок із ЗНВ НЛФ обумовлена наявністю хронічного ендометриту [132]. При цій патології спостерігається підвищений рівень прозапальних цитокінів [131].

На даний час відомо, що втрати вагітності на ранніх строках зумовлені здебільшого персистенням патогенних мікроорганізмів у організмі вагітної [28, 80]. Водночас важливого значення набувають і умовно-патогенні мікроорганізми, які є носіями різних факторів патогенності, виражених у тій чи іншій мірі, до того ж більшість із таких бактерій – носії детермінант резистентності до антибіотиків [42, 84]. Доведено негативний вплив персистуючої патогенної та умовно-патогенної флори на перебіг вагітності: хламідій, уреоплазми, мікоплазми, вірусу простого герпесу, цитомегаловірусу, токсоплазми и т.д. [31, 111, 147]. Вірусні захворювання можуть призводити до анембріонії, завмерлої вагітності, мимовільних викиднів, формування вад розвитку плода, внутрішньоутробного інфікування. Певну роль в ЗНВ відіграє і латентна інфекція (токсоплазмоз, лістеріоз та ін.), хронічні інфекційні захворювання (тонзиліт, пієлонефрит та ін.), а також урогенітальна інфекція. За даними деяких авторів підвищення частоти переривання вагітності в II та III триместрах пов'язано з бактеріальним вагінозом, але такої закономірності для мимовільного викидня в I триместрі не було виявлено [30, 83, 105, 127]. На конгресі в Куала-Лумпурі (2006) було поставлено знак рівності між викиднем, що не відбувся, та хронічним аутоімунним ендометритом, що зустрічається у 75% жінок з ранніми репродуктивними втратами. Дане твердження підтверджується результатами багатьох досліджень [39, 101]. Своєчасна, індивідуально підібрана антибактеріальна терапія допомагає нормалізувати імунологічні процеси в ендометрії, створити благоприємні умови для імплантації та попередити інфікування ембріона, а отже і викидень [120, 131].

Велике значення у вивченні патогенезу ранніх репродуктивних втрат приділяється виявленню імунологічних порушень, обумовлених ало- та аутоімуними механізмами [104, 145]. Захист плода від агресії імунної системи матері забезпечується наступними механізмами:

- Імунні / запальні клітини;
- Цитокіни / фактори росту / гормони;
- Відсутність обох класів молекул головного комплексу гістосумісності;
- Експресія класичних лейкоцитарних антигенів (HLA, E, F, G);
- Експресія білків, що регулюють комплемент;
- Система fas ліганд / fas рецептор;
- Системна імуносупресія.

Прогестерон-індукуючий блокуючий фактор (PIBF) діє на НК-клітини (натуральні кілери), направляючи імунну відповідь матері на ембріон в сторону менш активних НК-клітин – великих гранулярних лімфоцитів, що несуть маркери CD56+ CD16 [164]. При цьому імунна відповідь матері буде реалізовуватись через Т-хелпери 2-го типу, які продукують регуляторні цитокіни ІЛ-3, ІЛ-4, ІЛ-10 та ІЛ-13 [49]. В разі низького рівня ендogenousного прогестерону або при ураженні рецепторів до прогестерону PIBF буде вироблятися в малій кількості. При цьому імунна відповідь матері на трофобласт зсувається в сторону лімфо кін-активованих клітин-кілерів та реалізується через Т-хелпери 1-го типу, що супроводжується продукцією абортотоксичних цитокінів (TNF α , gINF, ІЛ-1 та ІЛ-6) [49, 164]. Прозапальні цитокіни володіють не тільки прямою ембріотоксичною дією, але також обмежують і інвазію трофобласта. Крім того, велика кількість прозапальних цитокінів призводить до активації протромбінази, що призводить до утворення тромбів, інфарктів трофобласта та його відшарування, а в кінці кінців – до викидня в першому триместрі вагітності [10, 11, 49].

Серед усіх імунологічних теорій розвитку ЗНВ тільки одна видається найбільш ймовірною. Це – теорія антифосфоліпідного синдрому (АФС).

Антифосфоліпідним синдромом прийнято вважати наявність антифосфоліпідних антитіл (АФА) в комбінації з певними акушерськими ускладненнями, а саме – мимовільні викидні, передчасні пологи, передчасний розрив плідних оболонок, мертво народження, внутрішньоутробна затримка розвитку плода та пре еклампсія [136]. Більшість авторів вважають, що АФА зв'язуються з мембранними фосфоліпідами тромбоцитів та ендотеліальних клітин, що призводить до підвищення агрегації тромбоцитів, зниження ендогенної антикоагулянтної активності, виникненню тромбозів, зниження процесів фібринолізу [35, 75]. Внаслідок цих процесів в матково-плацентарному комплексі формуються тромбози та спостерігається вазоконстрикція [61, 76].

Ймовірно, що інші клітинні імунні механізми також відіграють певну роль в розвитку ЗНВ. Одним із можливих механізмів переривання вагітності на ранніх термінах гестації є дефіцит супресорних клітин та підвищена активність макрофагів. Але на сьогоднішній день немає наукового обґрунтування цих припущень.

За даними світової літератури серед причин репродуктивних втрат близько 7% припадає на хромосомні аномалії, що зустрічаються в 50% викиднів в I триместрі [Carp H.J., 2008; 90]. Проте враховуючи дані останніх досліджень, ясно, що частота цієї причини МВ явно недооцінювалась. Порушення нормального каріотипу людини виникає ще на ранніх стадіях дроблення зиготи і супроводжується множинними вадами розвитку, більшість із яких є несумісними з життям і закінчуються спонтанним перериванням вагітності [71, 89]. У людини більше 95% мутацій елімінуються внутрішньоутробно (так званий природний відбір), і лише невелика частина ембріонів і плодів з хромосомними аномаліями доживає до перинатального періоду [77, 154]. При виникненні хромосомних аномалій (кількісні або структурні аберації) повторні викидні, як правило, відбуваються на одному і тому ж терміні гестації [58]. Проте хромосомні аномалії частіше виявляються при спорадичних викиднях, а при звичному невиношуванні – значно рідше.

Частка генетичних порушень в структурі причин ЗНВ відносно мала та складає 3-6% у жінок з трьома або більше викиднями в анамнезі [82, 105]. У більшості випадків хромосомна патологія виникає внаслідок мутацій у статевих клітинах батьків із нормальним хромосомним набором в результаті порушення процесу мейозу та мітозу [13].

Як видно, існує багато причин переривання вагітності на ранніх термінах гестації, які ніби-то досконально вивчені. Проте частота даної патології залишається досить високою. В клінічній практиці протягом багатьох років у 45-50% жінок не вдавалось встановити справжню причину самовільного переривання вагітності. Ці пацієнтки склали групу так званого «нез'ясованого» невиношування [61]. Саме тому вчені і продовжують дослідження цієї патології.

1.2 Роль порушення імплантації та плацентації в розвитку ранніх репродуктивних втрат

Одним з механізмів розвитку ЗНВ вагітності в I триместрі являється порушення процесів імплантації та плацентації. При цьому домінуючою являється гіпотеза дефектів імплантації плідного яйця, неповноцінної інвазії трофобласта та плацентації, матково-плацентарної ішемії та генералізованої дисфункції ендотелія [85, 156]. Відомо, що в процесі гестації формується унікальна, комплексно функціонуюча система трьох ендотеліальних поверхонь – фетоплацентарного ендотелія, ендотелія судин матки та ендотелія трофобласта, що вистилає міжворсинчатий простір. До основних змін ендометрію в цей період відносять процеси ангиогенезу, згортання крові та фібринолізу, та ремоделювання екстрацелюлярного матриксу [70]. 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 [69].

На сучасному етапі багато аспектів патогенезу акушерських ускладнень і гінекологічної патології розглядаються з позиції генетичної детермінованості [13]. На рисунку 1.1 («Гени-кандидати», В.С.Баранов, 2009) представлено основні групи генів, поліморфізм яких асоційований із невиношуванням вагітності.

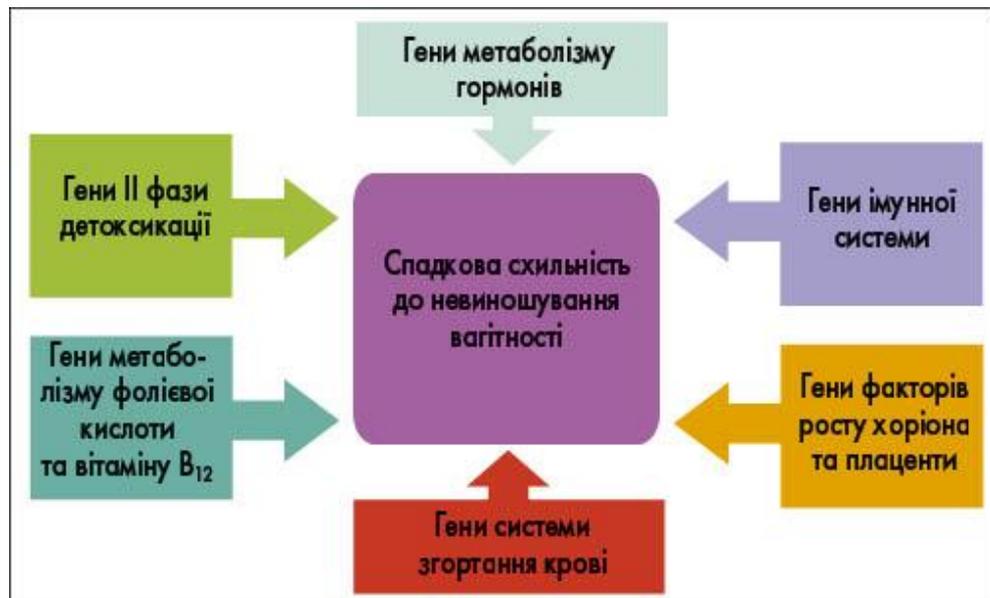


Рисунок 1.1 – Основні групи генів, поліморфізм яких асоційований із невиношуванням вагітності.

Оскільки важливе місце серед інших факторів ризику формування звичного невиношування вагітності займає генетична схильність, носійство тих чи інших алелей певних генів може видозмінювати перебіг біохімічних процесів в організмі матері та сприяти формуванню звичного невиношування вагітності [15, 119]. При цьому велика увага приділяється вивченню поліморфізму генів, що беруть участь в процесах імплантації та плацентації, до яких відносяться гени білків системи гемостазу (фактори II, V, VII, БХШ, БВО, PA1-1); тромбоцитарних рецепторів; білків, що задіяні в патогенезі ендотеліальної дисфункції; білків, що беруть участь в регуляції артеріального

тиску (АТД, АСЕ, АСТ) та ростових факторів [126, 129]. Вважається, що зміни на генному рівні створюють лише необхідні передумови для розвитку мультифакторіальної патології. Проте за умов поєднання неповноцінних, функціонально слабких алелей на тлі дії несприятливих чинників зовнішнього середовища такі генні поліморфізми можуть відігравати важливу роль у патології вагітності та порушенні ембріонального розвитку [4, 16].

На сьогоднішній день є багато даних, що підтверджують роль поліморфізму генів гестаційних ускладнень, в тому числі і звичного невиношування вагітності [17]. В той же час поліморфізм генів інших патогенетичних факторів може не приймати безпосередньої участі в патогенезі звичного невиношування, але опосередковано, при наявності певних факторів, впливати на схильність до формування даної патології [8]. 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 роль необхідно приділити вивченню поліморфізму генів рецепторів прогестерону та васкулярно-ендотеліальному фактору росту хоріона та плаценти, що мають надважливе значення для подальшого успішного 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 [3, 91, 112]. Проте результати проведених досліджень носять досить суперечливий характер і не дають цілісного уявлення про можливий зв'язок між зазначеними явищами та шляхами реалізації генетичного коду, що зумовлює необхідність і актуальність проведення подальших досліджень у цьому напрямку (табл. 1.2).

Таким чином, на сучасному етапі завдяки вдосконаленню лабораторних та інструментальних методів діагностики можна отримати дані щодо різноспрямованих гормональних порушень у жінок зі спонтанним перериванням вагітності на ранніх термінах [13, 14].

Таблиця 1.2 – Результати досліджень щодо гена рецептора прогестерону в патогенезі невиношування вагітності.

Джерело	Країна, рік публікації	Чисельність груп: пацієнти/контроль	Ризик розвитку невиношування вагітності
C. Kurz et al.	Швейцарія, 2001	125/79	немає ризику
D.W. Cramer et al.	США, 2003	317/288	високий ризик
N.L. Ehn et al.	США, 2007	200/245	високий ризик
L. Diaz-Cueto et al.	Іспанія, 2008	64/54	немає ризику
L. Guoyang et al.	США, 2008	78/415	немає ризику
Su Mei-Tsz et al.	Тайвань, 2011	121/179	високий ризик
A. Meka et al.	Індія, 2010	143/150	немає ризику
E. Traina et al.	Португалія, 2010	85/157	немає ризику
D. Twari et al.	Індія, 2015	209/194	високий ризик

В дослідженнях останніх років зустрічаються дані про показники активації внутрішньосудинного згортання крові при фізіологічній та ускладненій вагітності [107, 124, 148]. Однак, кількість їх не дозволяє сформувати загальноприйнятої думки про критерії відхилення балансу від нормативних значень. Тим часом, універсальним механізмом, через які реалізуються дії всіх факторів системи гемостазу, визнана ендометріальна дисфункція [14, 107]. Переважне порушення функціонального стану ендометрію залежить від локалізації патологічного процесу, наявності гемодинамічних зсувів, переважання різних гуморальних факторів, що ушкоджують епітелій. Багато з цих факторів викликають апоптоз ендотеліоцитів [25, 33, 36]. Апоптоз ендотелію представляє форму ушкодження, в результаті якого збільшуються проникність судинної стінки для цитокінів, факторів росту, ліпідів, підвищується адгезія лейкоцитів, а також активується система коагуляції і знижується вироблення NO [16, 21]. Як правило, при невиношуванні вагітності можуть поєднуватися кілька варіантів порушення функціональної активності ендотелію (гемостатична, адгезионна, ангіогенна).

Необхідно відзначити, що дослідження, присвячені аналізу особливостей впливу факторів ушкодження судинної стінки (тромбіну, активних тромбоцитів, адгезивних білків) при невиношуванні вагітності нечисленні, а їх результати нерідко суперечливі.

Останнім часом при обговоренні генезу більшості акушерських ускладнень особливу увагу приділяють пошкодженням периферичної судинної системи. Гіперфузія тканин, що виникає внаслідок вазоконстрикції, гіповолемії, порушень реологічних властивостей крові та гіперкоагуляції з розвитком ДВЗ-синдрому, призводить до ішемічних пошкоджень тканинах різних органів з послідуєчим формуванням поліорганної недостатності [29, 128]. Ведуче місце в цьому процесі належить функціональному стану ендотелію судин, що являється одним із головних факторів регуляції судинного тону, імунних реакцій організму та стану мікроциркуляції [Блощинская И. А 2003].

Ендотеліальна дисфункція – це патологічний стан ендотелію, в основі якого лежить порушення продукції ендотеліальних факторів, при якому він не в стані забезпечити гемо-реологічний та імуноінертний баланс крові, що призводить до порушення функцій систем та органів, а відносно організму вагітної – в першу чергу – комплексним порушенням в системі мати-плацента-плід [48]. В наш час доведеною є роль розвитку ендотеліальної дисфункції в патогенезі розвитку гестозу, фетоплацентарної дисфункції, звичного невиношування вагітності, внутрішньоутробного інфікування плода. За швидкістю та часом секреції всі ендотеліальні фактори можна розділити на 4 великі групи [65, 95, 148]:

- Фактори, що постійно утворюються в ендотелії та виділяються з клітин в базу латеральному напрямку та в кров (оксид азоту, простациклін);
- Фактори, що накопичуються в ендотелії та виділяються з нього при стимуляції (фактор Вільбранта, Р-селектин, тканинний активатор плазміногена);

- Фактори, синтез яких в нормальних умовах практично не відбувається, але різко збільшується при активації ендотелію (ендотелін — 1, ICAM — 1, VCAM — 1, E — селектин, PAI — 1);

- Фактори, що синтезуються та накопичуються в ендотелії (тканинний фактор, t — PA), або ті, що являються мембранними білками (тромбомодулін, аннексин-V, рецептор протеїну C).

Патологічно протікаюча вагітність характеризується зміною продукції ендотеліальних факторів фетоплацентарного комплексу. Напрямок порушень функції ендотелію залежить від характеру патологічного процесу, ступеня його тяжкості, терміну вагітності та тривалості перебігу захворювання [62]. Відповідно до рівня продукції ендотеліальних факторів фетоплацентарного комплексу під час вагітності доцільно розрізнити стимуляцію ендотелію, активацію ендотелію та ендотеліальну дисфункцію. Стимуляція ендотелію характеризується збільшенням рівня речовин, які надають стимулюючий вплив на ендотелій при рівні продукції ендотеліальних факторів, характерному для невагітних жінок репродуктивного віку. Такими речовинами є: ангіотензин II, вазопресин, натрійуретичний пептид, адреналін та інші. Активація ендотелію характеризується наростанням в сироватці крові ендотеліальних факторів, постійно присутніх в сироватці крові (оксид азоту, простациклін, тромбоксан) і факторів, що накопичуються в ендотелії і виділяються при його стимуляції (фактор Вільбранта) в порівнянні з невагітними жінками. Стан стимуляції і активації ендотелію є фізіологічними для вагітності. Стимуляція ендотелію характерна для першого триместру нормально протікаючої вагітності і забезпечує фізіологічне формування судинної системи мати - плацента - плід. Активація ендотелію характерна для другого і третього триместру вагітності і забезпечує компенсаторні механізми, відповідальні за гемореологічний баланс фетоплацентарного комплексу [3, 20, 25, 169].

Ендотеліальна дисфункція характеризується зміною рівня продукції ендотеліальних факторів фетоплацентарного комплексу в порівнянні з

фізіологічним перебігом вагітності [25]. Основними ознаками розвитку ендотеліальної дисфункції фетоплацентарного комплексу є: порушення ендотелій-залежної вазодилатації (зниження синтезу простоцикліну, брадикініну); підвищення чутливості судин до вазоактивних речовин; зниження тромборезистентних властивостей судин (порушення синтезу тромбомодуліну, тканинного активатора плазміногену, гіперкоагуляція, ДВС); активація факторів запалення (супероксидні радикали, прозапальні цитокіни); дерегуляція факторів росту (фактор росту плаценти, судинно - ендотеліальний фактор росту), підвищення проникності судинної стінки [93, 116, 166]. Необхідно відзначити, що ендотеліальна дисфункція фетоплацентарного комплексу, що лежить в основі патогенезу багатьох ускладнень гестаційного процесу (гестоз, фетоплацентарна недостатність, іммуноконфліктная вагітність, внутрішньоутробне інфікування плода), має стадійний характер [18].

Доцільно виділяти стадію гіперактивації, стадію напруги і стадію виснаження. Локальна ішемія хоріона призводить до розвитку оксидантного стресу, активації тромбоцитів і викиду вазоконстрикторних агентів [169]. Розвивається стадія гіперактивації ендотеліальної дисфункції. При цьому в сироватці крові збільшується кількість ендотеліальних факторів, що і в звичайних умовах постійно присутні в сироватці крові (оксид азоту, простациклін, тромбоксан) і факторів, що накопичуються в ендотелії і виділяються при його стимуляції (фактор Віллібранта) [24]. Приєднання локального ДВС - синдрому і стійкої вазоконстікції характеризує стадію напруги. При цьому в сироватці крові збільшується кількість факторів, синтез яких в нормальних умовах практично не відбувається проте різко збільшується при активації ендотелію (ендотелін - 1, ICAM - 1, VCAM - 1, E - селектин) [25]. Виникаючі порушення локального гемостазу призводять до тромбозу міжворсинчатого простору і стадії виснаження ендотеліальної дисфункції. В цій стадії спостерігається збільшення мембранних білків ендотелію (тромбомодулін, анексін V) на фоні зниження вмісту чинників перших трьох

груп. В результаті відбувається прогресивне зниження матково - плацентарного кровотоку з напругою, а в подальшому і виснаженням функціональних можливостей захисних систем в комплексі «мати - плацента - плід», що призводить до порушення метаболічної, трофічної, гормональної функцій плаценти [166]. Ступінь вираженості ендотеліальної дисфункції при екстрагенітальній патології під час вагітності обумовлений характером і ступенем компенсації соматичної патології [93, 116, 166].

Адекватне формування системи мати-плацента-плід залежить від імплантації плідного яйця, цитотрофобластичної інвазії, а також наступної трансформації спіральних артерій [26]. Результати досліджень, отриманих в останні роки, показали, що формування внутрішньоутробного страждання плода закладається в ранні терміни гестації, коли неблагополуччя організму жінки, стан ендо- і міометрія зумовлює неповноцінне формування ембріона і позазародкових утворень: навколоплідного середовища, пуповини, плаценти, плацентарного ложа [103, 149]. Важливіша умова сприятливого перебігу вагітності і розвитку плода – це становлення матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровотоку [113, 163].

Морфологічні періоди розвитку плаценти достатньо добре вивчені. Виділяють три періоди формуванні хоріона: I - передворсинчастий (7-8-й день ембріонального розвитку) – проліферація трофобласта перетворює його в «трофобластичний панцир», який не містить ворсин; II – утворення ворсин (9-49-й день ембріонального розвитку) – гістологічно виявляються тяжі і перетинки трофобласта, які формують первинні ворсинки, наприкінці 2-го тижня в первинні ворсинки вростає сполучна тканина – формуються вторинні ворсинки; III – утворення котиледонів (50-90-й день) – перетворення первинних ворсинок у третинні є важливішим критичним періодом формування ембріона [7, 125]. До кінця I триместру вагітності завершується плацентація, встановлюється матково-плацентарний і плодово-плацентарний кровотік, таким чином, до кінця 3-го місяця онтогенезу сформовані основні

структурні елементи плаценти, вона залишається незрілою тільки в морфофункціональному відношенні [29].

Патогенетичні основи розвитку ендотеліальної дисфункції в системі мати - плацента - плід закладаються ще в першому триместрі вагітності. Важливу роль в процесі нормальної гестації відіграє тканинний тромбопластин (фактор згортання крові III). Саме завдяки підвищеній експресії тканинного тромбопластина клітини стромы ендометрію попереджують розвиток крововиливів під час інвазії трофобласта в процесі імплантації запліднено яйцеклітини [144]. Наявність і поєднання певних чинників призводить до активації природних кілерів ендометрія CD 56+, продукції симетричних антитіл і переходу на Th 1 тип імунної відповіді. Наслідком зміни імунного гомеостазу в зоні плідного яйця, що розвивається, є неповноцінна перша і друга хвиля інвазії трофобласта в стінку матки [57]. Неповноцінна інвазія ворсин трофобласта в стінку матки призводить до порушення гестаційної перебудови спіральних артерій, збереження м'язового шару, неповної заміни його фібриноїдом [57]. Це сприяє збереженню здатності спіральних артерій відповідати вазоконстрикцією на судинозвужувальні стимули [10, 156]. Стійка вазоконстрикція спіральних артерій призводить до локальної ішемії хоріона і є пусковим моментом у розвитку ендотеліальної дисфункції фетоплацентарного комплексу, що призводить до порушення функції плаценти [57, 60].

Відомо, що ендотелій володіє унікальною здатністю реагувати на різні гуморальні зміни навколишнього середовища продукцією судино звужуючих та судинорозширюючих факторів, баланс яких і визначає тонус гладеньких м'язових клітин, що є важливим в регуляції судинного тону та артеріального тиску (АТ) [Гомазков О.А. 2010; 19]. Серед багаточисленних факторів ендотеліального походження визнаними маркерами ендотеліальної дисфункції являється оксид азоту (NO) та ангіотензинперетворюючий фермент. Крім того, останніми роками велике значення в розвитку ендотеліальної дисфункції надається ендотелінам, які здатні як безпосередньо,

так і опосередковано через продукцію оксиду азоту та ангіотензину II впливати на зміну судинного тонусу [Бова А.А., Трисветова Е.Л. Кардиология 2005]. Саме тому ендотеліопатії та порушення функціонування природніх антикоагулянтних шляхів можуть відігравати важливу роль в патогенезі гестозів та ранніх репродуктивних втрат [88].

В доступній нам літературі не вдалося знайти даних про роль дисфункції ендотелію та його впливі на тромбоцитарну ланку гемостазу в патогенезі ранніх репродуктивних втрат, що послужило основою для детального вивчення їх ролі в прогнозуванні патології імплантації плідного яйця.

Важливою проблемою залишається питання ідентифікації періоду максимальної відповідності розвитку ембріона і сприйнятливості ендометрія. Розвиток ембріона залежить від внутрішньоматкової середовища, але в той же час сигнали від ембріона модулюють диференціацію ендометрія [59]. Ця синхронізація називається вікном імплантації [Bergh P.A., 1992].

Ще в 1945 році Р. Vignano і співавт. проголосили такий афоризм: «Бластоциста може віртуально імплантуватися в будь-якому місці людського організму, крім нерцептивного ендометрія» [167]. Імплантація ембріону буде безуспішною, якщо відсутня синхронізація між стадією розвитку ембріона і ендометрія [52, 54]. Парадоксально, але доводиться констатувати, що імплантація може наступити в будь-якій тканині людського тіла (при спонтанної або експериментальної позаматкової вагітності) найчастіше без будь-якої попередньої підготовки цієї тканини [5, 41]. У той же час ендометрій відноситься до числа тих рідкісних тканин, де імплантація неможлива, за винятком вікна імплантації [Delage G. et al., 1995]. У цей період ендометрій максимально чутливий до рецепції ембріона. Припускають, що у жінок цей період становить 4 дні - з 20-го по 24-й день нормального менструального циклу і, отже, з дня здачі лютеїнізуючого гормону (ЛГ) + 7 до дня ЛГ + 11 [64]. В останні десятиліття доведено, що це вікно імплантації практично завжди залежить від координованої експресії хімокінів, металопротеаз, молекул адгезії, маткової і плацентарної експресії факторів зростання [98, 133], так

само як і прозапальних цитокінів, які забезпечують стадію аппозиції, потім адгезії, регулюють базальну інвазію плацентарного конуса, потім забезпечують і регулюють як адгезію, так і інвазію клітин трофобласта в ендометрій [81].

Ця координована експресія для деяких медіаторів є повністю або частково гормонозалежною від початку циклу до овуляції, коли секреція естрогенів в подальшому змінюється на змішану естроген-прогестеронову секрецію [88]. Під впливом прогестерону ендометрій піддається структурним та молекулярною модифікаціям, що дозволяє ембріону імплантуватися під час вікна імплантації [37, 67].

Під час лютеїнової фази на рівні різних структур відбувається серія змін - зміни епітелію залоз і поверхні порожнини матки, клітин стромы судин і позаклітинного матриксу [153]. На жаль, оптичний і навіть електронний мікроскоп не дозволяє виявити ніякої різниці в предімплантаційний період у фертильних і безплідних жінок.

З 1950 року існує дуже точна анатомо-морфологічна хронологічна система характеристики ендометрія, запропонована R.W. Noyes в 1975 році. Виявлено, що існує неузгодженість між хронологічною та гістологічною датацією ендометрія [40]. Ендометрій, досліджений в лютеїнову фазу, може бути «в фазі» або «поза фазою». Існує розбіжність більш ніж в 3 дня між фазою циклу і морфологічним будовою. Взаємозв'язок між цими морфологічними змінами і рецептивністю ендометрія деякими дослідниками заперечується [Barash A. et al., 1992; Castelbaum A.J. et al., 1994]. У той же час в роботах інших авторів доведена корисність цієї датації (хронології) і її зв'язок з безпліддям [68].

Для проліферації і децидуалізації ендометрія і підготовки його до імплантації ембріона точно необхідні статеві стероїди [104].

Всі основні процеси росту і дозрівання ендометрію регулюються представниками стероїдних гормонів естрадіолу (E2) і прогестероном [Goswamy et al., 1988; 106, 112].

Ці маленькі гідрофобні молекули потрапляють в клітину-мішень завдяки простій дифузії. Усередині клітини медіаторами їх дії є спеціальні ядерні рецептори - протейіни, рецептори естрадіолу і прогестерону. Рецептори стероїдних гормонів за своєю структурою є фосфопротейінами, а при наявності гормону відбувається гіперфосфоріляція рецепторів [108, 112, 137].

Стероїдні рецептори безпосередньо впливають на генну транскрипцію, зв'язуючись зі специфічними послідовностями ДНК. У відповідь на естроген або прогестерон стероїдні рецептори можуть зв'язуватися з естроген або прогестерон-реагуючими (відповідальними) елементами ДНК і активують або зупиняють транскрипцію [78; 151]

Крім того, стероїдні молекули можуть впливати на генну експресію не прямо, а через проміжні молекули. На моделях тварин було показано, що естрадіол стимулює транскрипцію і синтез як рецепторів естрогену (РЕ), так і рецепторів прогестерону (РП) в матці. Прогестерон, навпаки, пригнічує експресію [Hambarlsoumlan E., 1998] естроген-реагуючого елемента, який знаходиться всередині кодує порції гена.

Обидва типи рецепторів (РЕ і РП) регулюються естрадіолом і прогестероном по клітинно-специфічному принципу. Нещодавно був відкритий другий рецептор естрогену - РЕ β , в зв'язку з чим інший, вже відомий рецептор був названий РЕ α [88, 138]. Експресія РЕ α відбувається в основному в матці, яєчниках, гіпофізі, нирках, надниркових залозах, яєчках, епідідімуса, а РЕ β - в передміхуровій залозі, сечовому міхурі, кістках, головному мозку, яєчниках (клітини гранульози) і яєчках (країни, що розвиваються спермадіти). Існує також дві ізоформи РП - РП α і РП β [155, 138].

Кількість естрогенових і прогестеронових рецепторів змінюється протягом менструального циклу. У ранній проліферативній фазі РЕ і РП відсутні в залозистому епітелії, але обидва рецептора експресуються в стромальних клітинах [161]. Потім протягом регенерації та реконструкції ендометрія вони з'являються у всіх клітинах. Під час фолікулярної фази ядерна локалізація рецепторів відзначається в епітелії і стромі [162].

У пацієнок з гінекологічними захворюваннями відзначається аномальна експресія PE і PP в ендометрії [115].

Прогестерон забезпечує секреторну активність ендометрія, забезпечуючи сприятливе середовище для розвитку ембріона і його імплантації. Секреторна трансформація ендометрія, викликана прогестероном, супроводжується каскадом експресії генів, які полегшують або, навпаки, обмежують імплантацію ембріона [59, 90]. Яєчникові стероїди грають роль медіаторів у діалозі «ембріон - матка» і модулюють експресію численних факторів росту, цитокінів або молекул адгезії в материнсько-плодовому просторі [86, 158]. Серед цих гормонів деякі, схоже, грають фундаментальну роль, наприклад такі як прогестерон, E2, а також хоріонічний гонадотропін людини (ЛХГ), інгібін, активін, релаксин, кальцитонін. Можливо, ЛХГ - одна з перших складних молекул, синтезованих ембріоном. Він бере участь на всіх етапах діалогу «ембріон - матка». Однак жоден з цих гормонів або їх рецепторів не можна розцінювати як маркер рецептивності ендометрія [59].

Незважаючи на багаточисленні проведені дослідження ранніх репродуктивних втрат, вкрай висока частота невиношування вагітності та пов'язаний з цим рівень перинатальних порушень свідчать про відсутність адекватної діагностики та профілактики. Ймовірно, це обумовлено невирішеністю питань етіології і патогенезу та відсутністю методів прогнозування розвитку невиношування вагітності.

В зв'язку з цим очевидно є необхідність подальших досліджень, що допоможуть розширити уявлення про роль генетичного поліморфізму в патогенезі звичного невиношування вагітності та забезпечать новий підхід до діагностики даної патології, а також адекватну прегравідарну підготовку та ведення вагітності у жінок із звичним невиношуванням вагітності.

Матеріали, представлені в даному розділі дисертації, відображені у тезах міжнародної студентської наукової конференції «Перший крок в науку»

[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].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Матеріали дослідження

Дослідження проводилось на кафедрі акушерства та гінекології №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, центру репродуктивної медицини «Ремедівін» м. Вінниці та Центру планування сім'ї Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова.

На першому етапі дослідження нами 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.

Критерії включення до основної групи:

- вік жінок від 18 до 45 років;
- наявність 2-х або більше переривань вагітності на ранніх термінах в анамнезі (завмерлі вагітності, самовільні викидні).

Критерії виключення були наступними:

- 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.

Для проведення порівняльного аналізу з отриманням достовірних результатів жінки досліджуваних груп були розподілені на три підгрупи за віком: перша підгрупа – жінки віком ≤ 25 років, друга підгрупа – жінки віком 25-35 років, третя підгрупа – жінки віком >35 років.

2.2 Методи дослідження

Під час проведення дослідження для вирішення поставлених завдань ми використовували наступні методи дослідження: клініко-анамнестичні – для загальної характеристики пацієнток; 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.

2.2.1 Клініко-анамнестичне дослідження

Клініко-анамнестичне обстеження жінок із звичним невиношуванням включало детальний збір анамнезу, загальний огляд, гінекологічне дослідження та аналіз патогістологічного заключення.

Клінічне обстеження проводили за спеціально розробленою реєстраційною картою пацієнтки, яка включала детальний збір анамнестичних даних (див. додаток А). Визначали соціальний стан жінки (місце роботи, професія, професійні шкідливості, освіта, сімейний стан, умови проживання). Також уточнювали наявність чи відсутність шкідливих звичок (тютюнопаління, зловживання алкогольними напоями чи лікарськими засобами). З метою оцінки загального стану жінки враховували наявність хронічних захворювань, перенесені оперативні втручання, спадковий та алергологічний анамнез, наявність або відсутність стресових факторів

(фізичний чи емоційний стрес).

Збір гінекологічного анамнезу включав інформацію про початок менархе, особливості становлення менструальної функції, регулярність та тривалість менструального циклу, об'єм виділень, наявність міжменструальних кровотеч. Обов'язково уточнювали дату останньої менструації. Також проводили аналіз гінекологічних захворювань в анамнезі (аднексит, ерозія шийки матки, СПКЯ, ендометріоз тощо). При цьому особливу увагу звертали на методи лікування даних патологій, та перенесені оперативні втручання. Пацієнтка повинна була надати інформацію про метод контрацепції, який вона використовувала в минулому (гормональні контрацептиви (таблетки, пластирі, імплантати тощо), ВМС, бар'єрні контрацептиви, перерваний статевий акт, статеве життя із врахуванням «безпечних днів»). Також враховували наявність та тривалість безпліддя.

При оцінці статевої функції враховували вік, коли жінка почала жити статевим життям, його регулярність та наявність болю під час статевого акту.

З метою оцінки репродуктивної функції уточнювали інформацію про кількість вагітностей в минулому, кількість пологів (пологи через природні статеві шляхи чи кесарський розтин, ускладнення), кількість самовільних викиднів (в ранніх та пізніх термінах, ускладнення), кількість завмерлих вагітностей, кількість штучних абортів. Також фіксували дані про те, які гінекологічні маніпуляції проводили жінці та коли (МВА, вишкрібання стінок порожнини матки, гістеро- та лапароскопія).

Після цього проводили загальний огляд. Під час антропометричного дослідження визначали масу тіла, зріст та розраховували індекс маси тіла. Вимірювання зросту проводилося за допомогою стандартного ростоміра з точністю до 1 см. Вимірювання маси тіла проводилося за допомогою електронних ваг з точністю вимірювання 0,1 кг. Результати вимірювання округлювалися до 1 кг.

Індекс маси тіла був розроблений бельгійським соціологом Адольфом Кетле в 1969 році. Цей показник дозволяє оцінити ступінь відповідності маси

та зросту дорослої людини. ІМТ вимірюється в кг/м² та обчислюється за формулою:

$$\text{ІМТ} = \frac{m}{h^2}$$

де: m — маса тіла в кілограмах

h — зріст в метрах.

Національний інститут здоров'я США розробив класифікацію ІМТ, яка була схвалена Всесвітньою організацією охорони здоров'я (таблиця 2.1). Ці показники однакові як для дорослих жінок так і для чоловіків.

Таблиця 2.1 - Класифікація індексу маси тіла

ІМТ, кг/ м²	Оцінка
<16	III ступінь хронічної енергетичної недостатності
16-17,5	II ступінь хронічної енергетичної недостатності
17,5-18,5	I ступінь хронічної енергетичної недостатності
18,5-25	Нормальний діапазон, найменший ризик проблем зі здоров'ям
25-30	Надлишок маси тіла
30-35	I ступінь ожиріння
35-45	II ступінь ожиріння
>40	III ступінь ожиріння

Під час проведення загального огляду оцінювали стан шкіри та слизових оболонок, підшкірно-жирової клітковини, стан молочних залоз (нагрібання, виділення, будь-які утворення), кістково-м'язову систему, органи дихання, органи кровообігу, органи черевної порожнини (пальпації та перкусія передньої черевної стінки, перевірка симптому Пастренацького).

Під час гінекологічного обстеження проводили зовнішній огляд статевих органів, оцінюючи їх розвиток та стан оволосіння зовнішніх статевих органів (по жіночому чи чоловічому типу). Після цього проводили

дзеркальний огляд та бімануальну пальпацію матки та її додатків.

2.2.2 Методи дослідження кровотоку в маткових та спіральних артеріях

Ехографію на даний момент вважають ведучим методом дослідження в гінекології у зв'язку з безболісністю, безпечністю й необтяжливостю [85].

Ультразвукове дослідження (УЗД) проводилось на діагностичній системі «MyLab», виробництва фірми «Esaote», із застосуванням вагінального трансд'юсера з доплерівським картуванням з метою оцінки гемодинаміки із визначенням індексу резистентності (ІР) та пульсаційного індексу (ПІ) в спіральних та маткових артеріях. Також розраховували систоло-діастолічне співвідношення (СДС) кровотоку в правій матковій артерії, лівій матковій артерії та спіральних артеріях.

При ультразвуковому дослідженні органів малого тазу рутинно визначалося положення матки стосовно інших тазових органів і стінок таза, її форма і розмір, співвідношення розміру тіла та шийки матки, термін вагітності та стан плоду. Існує кілька способів виконання процедури:

1. Трансабдомінальне УЗД проводиться датчиком, який розміщують на передній черевній стінці, а для поліпшення одержуваної картинки додатково використовують спеціальний гель. Це найбільш простий, але менш чутливий метод, так як ультразвукові хвилі, проходять через всі шари черевної стінки, поглинаються цими тканинами та зображення виходить нечітке. Особливо важко провести транс абдомінальне УЗД у пацієток з підвищеною масою тіла.
2. Трансвагінальне УЗД використовують для більш детального дослідження. Через близькість датчика до об'єктів дослідження зображення більш чітке, а результати більш достовірні.

Аналіз отриманих даних проводили по трьом віковим підгрупам пацієток та порівнювали із показниками, отриманими у пацієток контрольної групи (пацієтки контрольної групи також були розподілені на

три підгрупи по віку).

2.2.3 Молекулярно-генетичне дослідження

Молекулярно-генетичне дослідження полягало в аналізі букального епітелію.

Букальний епітелій – це епітелій внутрішньої сторони щоки. Перед забором букального епітелію пацієнт повинен утримуватись від їжі протягом двох годин. Тому дану процедуру доцільно проводити зранку. Безпосередньо перед забором біоматеріалу пацієнт повинен був ретельно прополоскати рот 2-3 рази чистою, кип'яченою водою.

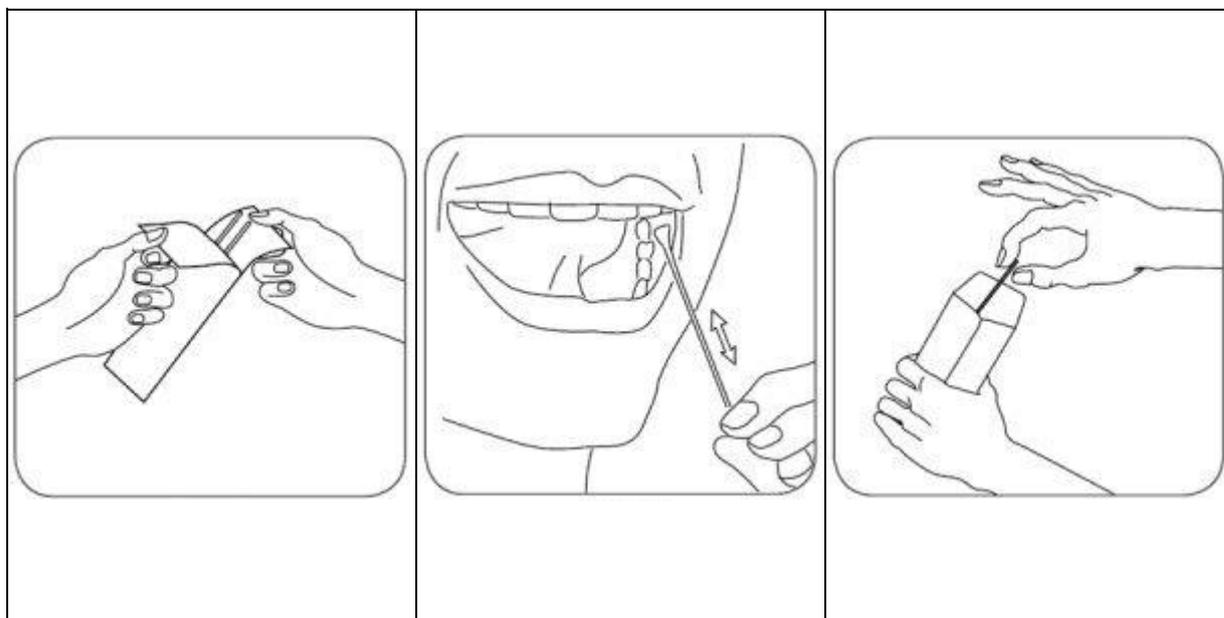


Рисунок 2.1 - Методика забору букального епітелію.

Під час забору букального епітелію ми слідували наступним крокам (див. рис. 2.1):

- Ми відкривали спеціальний контейнер зі стерильною ватною паличкою. Попросили пацієнтку відкрити рот і з легким нажимом, роблячи обертово-поступальні рухи, потерли щоку з внутрішньої сторони ватним тампоном. Проводити потрібно по поверхні слизової оболонки, між зубами та щокою. Рекомендується проводити приблизно 10-15 рухів. Клітини з

внутрішньої сторони щоки разом зі слиною проникають в пори вати. При цьому потрібно бути дуже обережним, щоб не торкнутись ватним тампоном інших частин тіла чи предметів.

- Протягом 1-2 хвилин ми підсушували ватну паличку на повітрі.
- Після цього ми поміщали ватний тампон у спеціальний стерильний контейнер і підписували його.
- Останнім кроком було заповнення направлення на молекулярно-генетичне дослідження та відправлення контейнера в лабораторію для проведення аналізу.

Виділення ДНК

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). В еппендорф до аплікатора з зішкрібом епітеліальних клітин вносили 200 мкл 5% розчину Chelex 100 в стерильній дистильованій воді (Chelex в натрієвій формі, 100-200 меш, Bio-Rad). Перед додаванням смогу перемішували до гомогенного стану піпеткою з широким отвором та відбирали аліквоту безпосередньо під час перемішування. Інкубували при температурі 56 °C протягом 30 хвилин, постійно перемішуючи на термошейкері. Після цього протягом 8 хвилин інкубували при температурі 96 °C, періодично струшуючи. Після інкубації центрифугували (на центрифугу Eppendorf Centrifuge 5424) при 12 000 g протягом 3 хвилин. Концентрацію та чистоту препарату ДНК визначали на спектрофотометрі (Nanophotometr, Implen), відібравши аліквоту 5 мкл безпосередньо з пробірки з розчином ДНК. Для полімеразно-ланцюгової реакції відбирали 5 мкл супернатанта.

Генотипування

Алельні варіанти гена ендотеліального фактора росту судин VERG AC6344G оцінювали методом алель-специфічної полімеразної ланцюгової

реакції (ПЛР). Ампліфікацію досліджуваної ділянки гену проводили паралельно в двох епендорфах для нормального и мутантного варіантів гену в 20 мкл буферного розчину и 100 нм кожного олігонуклеотидного праймера («SNP-ЭКСПРЕСС» виробництва НПФ «ЛИТЕХ», Росія), 100-150 нг ДНК. В якості негативного контрольного зразка вносили розчинник в об'ємі 5 мкл в обидва типи реакційної суміші.

Алельні варіанти гена рецептора прогестерону PROGINS (T1/T2) виявляли методом полімеразної ланцюгової реакції. Ампліфікацію проводили на термоциклері CFX96 (Bio-Rad). Умови були наступними: початкова денатурація протягом 5 хвилин при температурі 94 °С 9 20 секунд при температурі 94 °С, 30 секунд при температурі 64 °С, 40 секунд при температурі 72 °С), 35 циклів, для гену VEGF, для гену PROGINS температура відпалу – 55 °С.

Фракціонування продуктів ампліфікації проводили в горизонтальному 2% агарозному гелі, виготовленому на однократному трисборатному буфері (1xTBE), при напрузі 100 В протягом 45 хвилин. Маркер молекулярної ваги – ДНК pUC19:Msp1. Агарозний гель забарвлювали бромистим етидієм та візуалізували в перехідному ультрафіолетовому світлі.

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.

2.2.4 Патогістологічне дослідження

Патоморфологічне (гістологічне) дослідження — це метод виявлення патологічного процесу на тканинному рівні. Воно має велике значення для верифікації та визначення стадії захворювання, проведення диференціальної діагностики, моніторингу стану пацієнта під час лікування. Суть патоморфологічного дослідження полягає в мікроскопії різних тканин людського організму з подальшою верифікацією діагнозу. Матеріал для

гістологічного аналізу отримують за допомогою біопсії при візуальному контролі (ендоскопії, УЗД, КТ, МРТ) або в ході виконання оперативного втручання.

Для отримання достовірних результатів дуже важливо провести якісну фіксацію матеріалу та швидко доставити його в лабораторію. Перед тим як приступити до мікроскопії біологічного матеріалу, необхідно правильно приготувати препарат. Ця процедура має свою чітку послідовність, і правильне виконання кожного етапу впливає на остаточний результат дослідження:

1. Фіксація. Для попередження руйнування структури тканини її обробляють спеціальною фіксуючою речовиною, переважно формаліном.
2. Проводка. Вона передбачає дегідратацію матеріалу за допомогою послідовного занурення шматочка тканини в спирти різної концентрації та закінчується формуванням парафінового блоку — невеликого парафінового кубика, в якому заключений шматочок тканини.
3. Заливка препарату спеціальними засобами (парафін, целлоїдин та ін.). Після того, як тканина стала більш щільною і твердою, з неї можна формувати тонкі зрізи за допомогою спеціального ножа, який називається мікротомом.
4. Різка мікротомом твердого блоку досліджуваної тканини на тонкі шари від 5 до 50 нм.
5. Нанесення зрізу на предметне скло і фарбування препарату специфічними барвниками для кращої мікроскопічної візуалізації окремих структур тканини.
6. Таким чином відбувається виготовлення препарату для вивчення структури під мікроскопом.

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

2.2.5 Статистичні методи обробки результатів дослідження

При статистико-математичній обробці даних дослідження з урахуванням виду та характеру розподілу ознак нами були використані параметричні та непараметричні методи статистичного аналізу.

Для виявлення розбіжностей кількісних ознак з нормальним або наближеним до нормального розподілом застосовувався міжгруповий та внутрішньогруповий аналіз за допомогою параметричного t -критерію Стьюдента (в тому числі обчислення t -критерію Стьюдента з роздільними оцінками дисперсій в порівнювальних групах та обчислення критерію Левена для виключення фактору нерівності дисперсій розподілу ознак). Для категоризованих ознак групування та статистичний аналіз розбіжностей проведено за допомогою точного критерію Фішера (одно- та двостороннього) у чотиріпільних таблицях, та за допомогою критерію χ^2 Пірсона у таблицях співпряженості. При цьому для покращення апроксимації статистики χ^2 та усунення випадкових впливів з урахуванням невеликої кількості спостережень в окремих групах застосовувалася поправка Йетса.

Статистичний аналіз розбіжностей у бальних ознаках та змінних з характером розподілу, відмінним від нормального, проводився за допомогою методів непараметричної статистики (для незалежних виборок – тестами Вальда-Вольфовіца, Колмогорова-Смирнова та Манна-Уїтні, для залежних – критерію знаків).

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.

Остаточне рішення про наявність значущих розбіжностей або зв'язків між ознаками приймалося за умови підтвердження значущості виявлених залежностей за даними різних статистичних методик.

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).

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.

Матеріали, представлені в даному розділі дисертації, відображені у науковій статті [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. – 186 с. – С.135-138.]

РОЗДІЛ 3

РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ МЕДИЧНОЇ ДОКУМЕНТАЦІЇ ЖІНОК ІЗ ЗВИЧНИМ НЕВИНОШУВАННЯМ ВАГІТНОСТІ ЗА 2009-2016 рр.

Відповідно до поставлених перед нами завдань, 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.

При проведенні ретроспективного дослідження 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 (рис. 3.1).

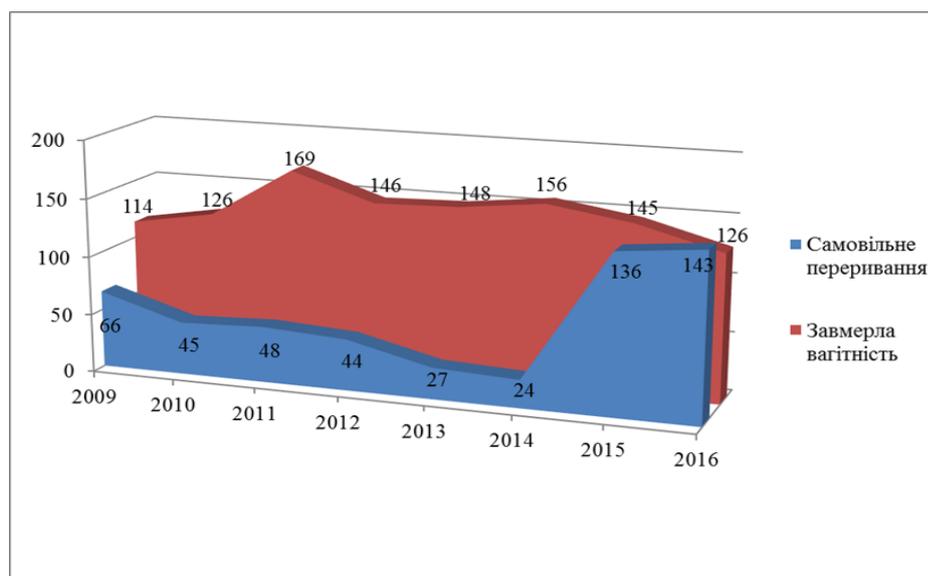


Рисунок 3.1 - Структура ранніх репродуктивних втрат за період
2009-2016 роки.

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%) (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 - 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%

При графічному зображенні відсоткового співвідношення кількості жінок із звичним невиношуванням вагітності за період з 2009 по 2016 роки видно, що їх кількість щороку приблизно однакова і не спостерігається тенденції до зменшення кількості жінок з такою патологією (рис. 3.2). При цьому необхідно також враховувати, що у багатьох випадках діагноз «Звичне невиношування вагітності» жінці не встановлюється, а якщо і так, то практично у 50% жінок причину даної патології не виявлено (ідіопатичне звичне невиношування вагітності).



Рисунок 3.2 - Кількість випадків звичного невиношування.

За допомогою математично-статистичного аналізу було враховано тенденцію частоти ранніх репродуктивних втрат в майбутньому (рис. 3.3, рис. 3.4). Коефіцієнт детермінації, що показує достовірність апроксимації (тренду), склав $R^2 = 0,9506$ (для всіх видів переривання вагітності).



Рисунок 3.3 -. Тенденція частоти репродуктивних втрат на ранніх термінах гестації в майбутньому.

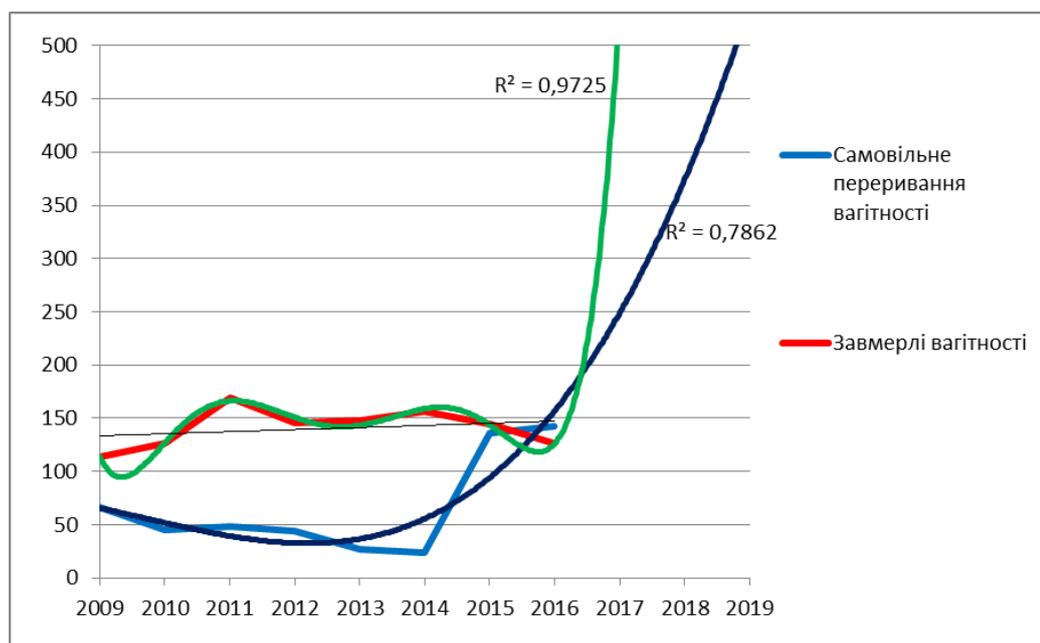


Рисунок 3.4. - Тенденція частоти ранніх репродуктивних втрат в майбутньому

На основі даних ретроспективного аналізу ми також вирахували частоту звичного невиношування вагітності та спрогнозували частоту даної патології в майбутньому (рис. 3.5). При цьому коефіцієнт детермінації, що показує достовірність апроксимації (тренду), склав $R^2 = 0,6659$.



Рисунок 3.5 - Прогнозування звичного невиношування вагітності.

Таким чином, 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 підвищеної уваги лікарів.

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 та менструальної функції для подальшої розробки індивідуального підходу до профілактики та методів терапевтичної корекції з впровадженням останніх в практичну медицину.

Отже, формування груп ризику по звичному невиношуванню вагітності дасть можливість знизити частоту ранніх репродуктивних втрат шляхом удосконалення схеми прегравідарної підготовки, прогнозування ризику розвитку патології імплантації та плацентації, та своєчасної корекції виявлених порушень.

Результати досліджень, які представлені в даному розділі дисертаційної роботи, відображені у 2 наукових статтях у фахових журналах, які рекомендовані ДАК МОН України та тезах науково-практичних конференцій:

[Мунтян О.А. Діагностика патології імплантації у жінок із звичним невиношуванням. Вісник наукових досліджень. 2017, №2 с.124-126];

[Булавенко О.В., Мунтян О.А. Прогнозування ризику переривання вагітності у жінок із звичним невиношуванням в анамнезі. Biomedical and biosocial anthropology. 2017, #28, p. 147-149].

[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].

РОЗДІЛ 4

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЖІНОК ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУП

Другим етапом нашого дослідження було проспективне обстеження 88 жінок із звичним невиношуванням вагітності. Клінічне обстеження жінок із звичним невиношуванням включало клінічне обстеження, загальний огляд, гінекологічне дослідження, молекулярно-генетичне дослідження, ультразвукове дослідження, та аналіз патогістологічного заключення. Після клінічного обстеження проводили математико-статистичний аналіз отриманих результатів.

Першим етапом математико-статистичного аналізу результатів дослідження є аналіз виду розподілу значень ознак, оскільки від цього залежить вибір адекватних методів статистичного аналізу цих ознак, зокрема, для порівняння груп з метою встановлення їх відмінностей.

Спочатку було перевірено відповідність розподілу значень кількісних ознак закону нормального розподілу, вважаючи, що розподіл значень ознаки в генеральній сукупності визначається за вибіркою.

Перевірка відповідності розподілу значень кількісних ознак основної та контрольної груп та їх вікових підгруп закону нормального розподілу проводилась з використанням критеріїв узгодженості Колмогорова-Смірнова з поправкою Лілліфорса (Lilliefors), Шапіро-Вілка (Shapiro-Wilk's), Андерсона-Дарлінга (Anderson–Darling) та Д'Агостіно (D'Agostino). Критерій узгодженості Колмогорова-Смірнова не застосовувався, оскільки вимагає, щоб середнє значення (Mean) та середнє квадратичне відхилення (СКВ, Standard Deviation – SD) значень ознаки були відомі априорі, а не обчислювались за вибіркою.

У випадку розбіжностей висновків про прийняття чи відхилення нульової гіпотези за різними критеріями, рішення приймалось за критерієм

Шапіро-Вілка, який вважається найбільш надійним для малих і середніх вибірок.

За допомогою критеріїв узгодженості перевірялась нульова гіпотеза H_0 : розподіл значень ознаки відповідає закону нормального розподілу. Альтернативною гіпотезою H_1 є наступна: розподіл значень ознаки не відповідає закону нормального розподілу.

Якщо отримане за допомогою критерію узгодженості значення p виявлялося більшим критичного рівня статистичної значущості (значимості) 0,05, то приймалася нульова гіпотеза з ризиком помилки $\leq 5\%$. В протилежному випадку нульова гіпотеза відхилялась і приймалась альтернативна гіпотеза.

Результати перевірки наведені в Додатку Б. Аналогічну перевірку ми проводили і для аналізу результатів ультразвукового дослідження (див. Розділ 6, Додаток Ж).

На основі результатів перевірки було встановлено:

1. В основній групі закону нормального розподілу відповідають розподіли значень кількісної ознаки «ІМТ», «Menarhe» (підгрупа жінок віком ≤ 25) та «Початок статевого життя» (підгрупа жінок > 35).

2. В контрольній групі закону нормального розподілу відповідають розподіли значень кількісної ознаки «ІМТ» (крім жінок вікової підгрупи ≤ 25), «МЦ» (підгрупа жінок віком $25 < i \leq 35$) та «Початок статевого життя» (підгрупа жінок віком > 35).

3. Розподіли більшості результатів УЗД відповідають закону нормального розподілу, окрім:

3.1. В основній групі – розподілів значень ознак «СДС ліва маткова артерія» (вікова підгрупа $25 < i \leq 35$), «СДС спіральна артерія» (вікова підгрупа ≤ 25 та група в цілому) та «Спіральна артерія ІР» (вікова підгрупа > 35);

3.2. В контрольній групі – розподілу значень ознаки «Права маткова артерія ІІІ» (вікова підгрупа $25 < i \leq 35$).

Статистичний аналіз (зокрема – порівняння груп) кількісних ознак, розподіл значень яких не відповідає закону нормального розподілу, проводили

за допомогою непараметричних методів. У випадку відхилення нульової гіпотези розподіл значень досліджуваної кількісної ознаки вважається відмінним від нормального і для статистичного аналізу такої ознаки необхідно застосовувати виключно непараметричні методи [Реброва О.Ю., 2002]

«Ненормальність» розподілу свідчить також про значний вплив на ознаку багатьох факторів.

Для проведення порівняльного аналізу ці жінки були розподілені на три підгрупи за віком: перша підгрупа – 10 (11,4%) жінок віком ≤ 25 років, друга підгрупа – 61 (69,3%) жінка віком $25 < i \leq 35$ років, третя підгрупа – 17 (19,3%) жінок віком > 35 років ($p < 0,05$).

До контрольної групи увійшло 50 практично здорових жінок, які також були розподілені на три підгрупи за віком: в першу підгрупу увійшло 24 (48%) жінки віком ≤ 25 років, в другу підгрупу – 18 (36%) жінок віком $25 < i \leq 35$ років, та в третю підгрупу – 8 (16%) жінок віком > 35 років ($p < 0,05$) (рис. 4.1).

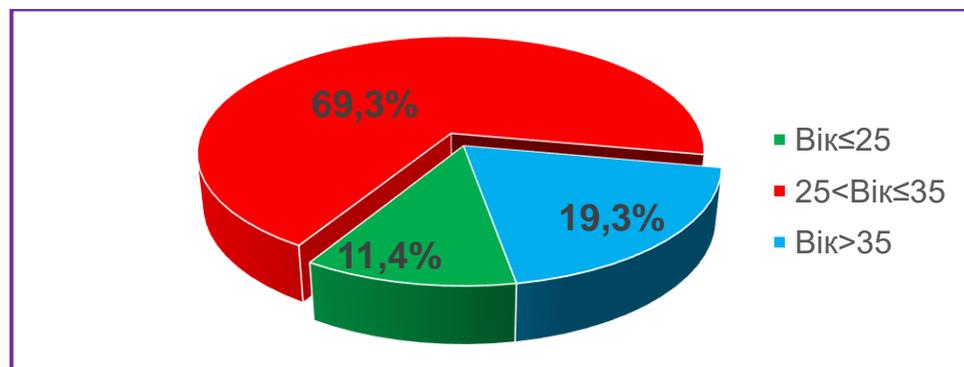


Рисунок 4.1 - Розподіл жінок основної групи за віком (у %).

Таким чином, середній вік жінок основної групи дорівнював $31,08 \pm 5,17$ (по підгрупам: в підгрупі віком ≤ 25 років - $24,33 \pm 1,15$ роки, в підгрупі 25-35 років – $29,83 \pm 2,75$, в підгрупі > 35 років – $39,6 \pm 1,67$) ($p < 0,05$). Середній вік жінок контрольної групи склав $26,6 \pm 5,63$ років (по підгрупам: в підгрупі віком ≤ 25 років - $22,33 \pm 1,72$ роки, в підгрупі 25-35 років – $27,44 \pm 1,42$, в підгрупі > 35 років – $37,5 \pm 1,91$) ($p < 0,05$) (див. рис. 4.2) (див. Додаток В).

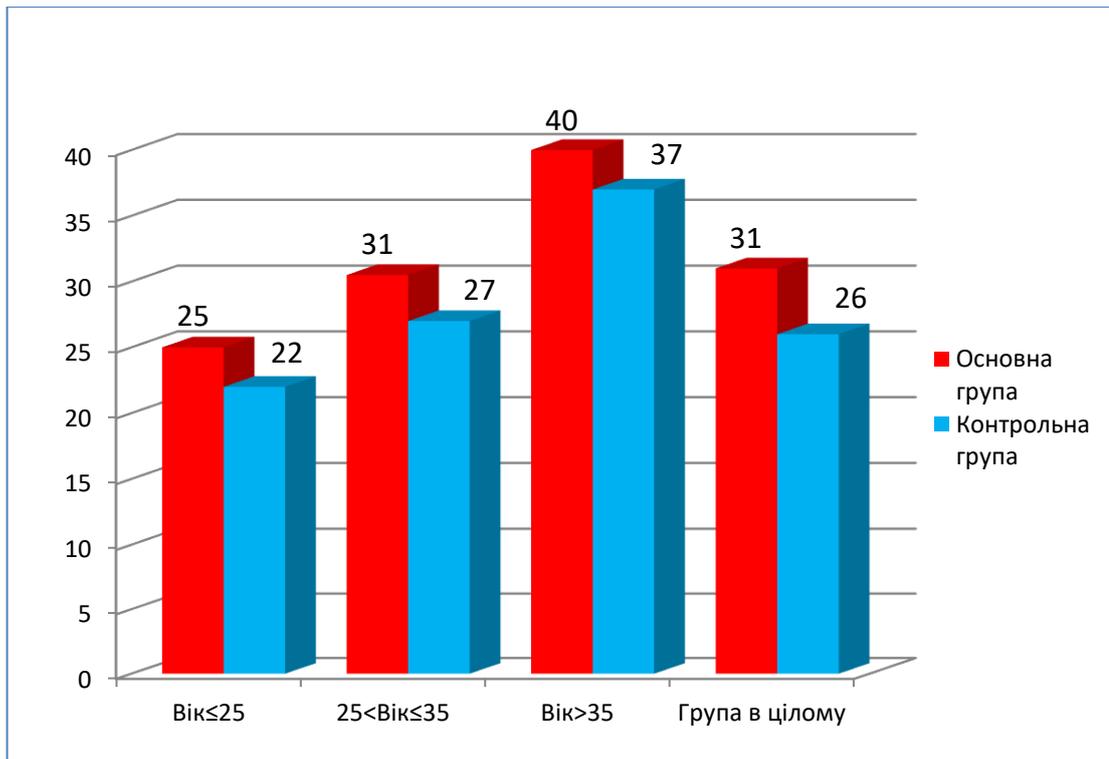


Рисунок 4.2 - Середній вік жінок досліджуваних груп.

Так як професійна діяльність, шкідливі фактори виробництва, стан навколишнього середовища, шкідливі звички, соціальний статус мають суттєвий вплив на репродуктивну функцію жінки, ми провели ретельне вивчення анамнезу життя жінок досліджуваних груп, звертаючи особливу увагу на умови життя та праці, перенесені захворювання жіночих статевих органів тощо.

Так, під час аналізу соціального стану обстежених жінок було визначено, що серед пацієнток основної групи домогосподарками були 23 жінки (26,1%) (3 жінки (3,4%) в підгрупі віком ≤ 25 років та 20 жінок (22,7%) в підгрупі 25-35 років, в підгрупі >35 років домогосподарок не було). 45 пацієнток (51,2%) основної групи займалися інтелектуальною діяльністю (по підгрупах: в підгрупі віком ≤ 25 років – 3 жінки (3,4%), в підгрупі 25-35 років – 27 жінок (30,7%), в підгрупі >35 років – 14 жінок (15,9%)). Фізичний характер праці мали 20 пацієнток (22,7%) (по підгрупах: в підгрупі віком ≤ 25 років – 4 жінки (4,5%), в підгрупі 25-35 років – 14 жінок (15,9%), в підгрупі >35 років – 3 жінки (3,4%)) ($p < 0,05$).

Серед жінок контрольної групи домогосподарками були 10 пацієнок (20%), а інтелектуальною та фізичною працею займались по 20 жінок (40%) (рис. 4.3).

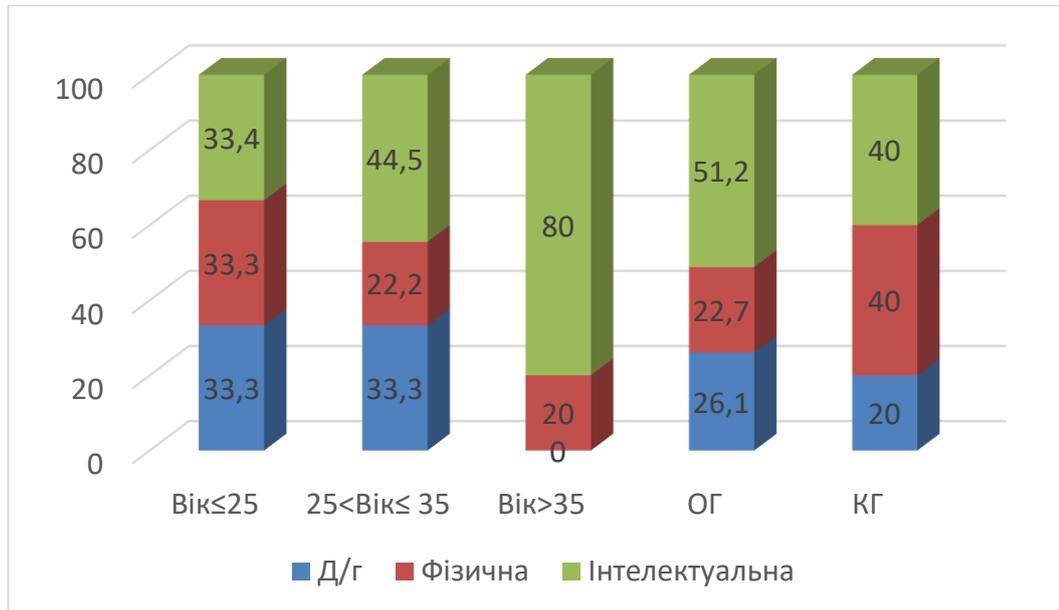


Рисунок 4.3 - Розподіл жінок досліджуваних груп за видом діяльності (%).

Під час оцінки соціального стану ми враховували місце проживання, так як від цього залежала наявність психоемоційного чи фізичного навантаження. Таким чином, було визначено, що 27 жінок (30,7%) основної групи проживали в сільській місцевості (по підгрупах: в підгрупі віком ≤ 25 років – 7 жінок (8,0%), в підгрупі 25-35 років – 20 жінок (22,7%), ні одна жінка з підгрупи >35 не проживала в сільській місцевості). Серед пацієнок основної групи 61 жінка (69,3%) проживала у місті (по підгрупах: в підгрупі віком ≤ 25 років – 3 жінки (3,4%), в підгрупі 25-35 років – 41 жінка (46,6%), в підгрупі >35 – 17 (19,3%)) ($p > 0,05$) (див. Додаток Г).

Серед пацієнок контрольної групи 24 жінки (48%) проживали в сільській місцевості, а 26 жінок (52%) – в місті (по підгрупах: в підгрупі віком ≤ 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) ($p > 0,05$). (див. Додаток Д) (рис. 4.4, рис. 4.5).

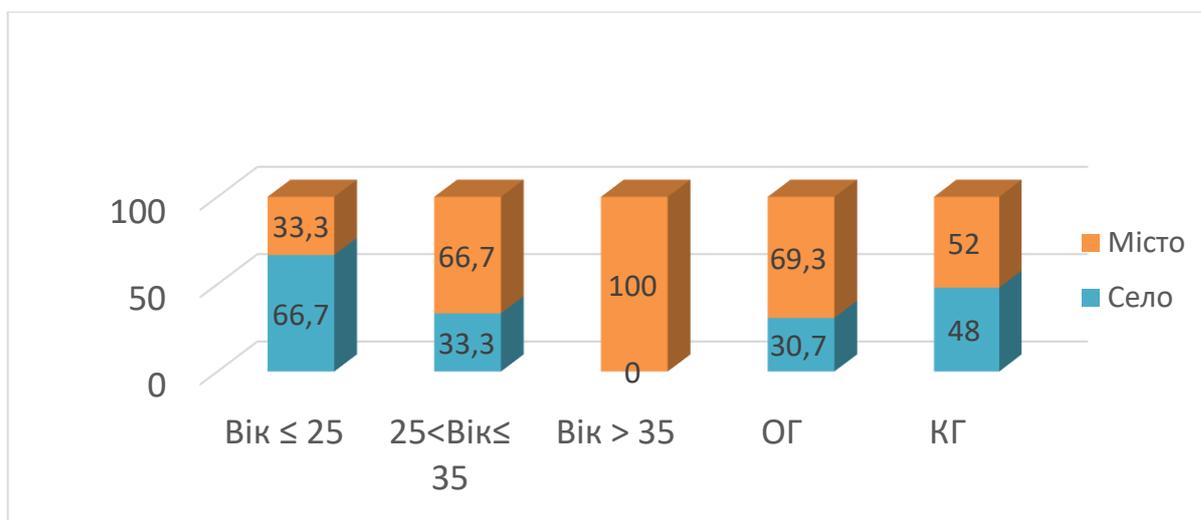


Рисунок 4.4 - Розподіл жінок досліджуваних груп за місцем проживання (%).



Рисунок 4.5 - Вид діяльності жінок основної групи за місцем проживання.

Аналізуючи соціальний статус жінок (місце проживання та вид діяльності в комплексі) ми визначили, що серед усіх жінок основної групи, які проживають у місті (всього – 61 жінка), 17 були домогосподарками (27,9%), 7 – займались фізичною працею (11,5%), а 37 (60,7%) мали роботу інтелектуального характеру. Розподіл по віковим підгрупам був наступним: в підгрупі жінок віком ≤ 25 років – 3 жінки (4,9%) – інтелектуальна робота, домогосподарок та жінок з фізичним характером роботи небуло; 25-35 років –

17 домогосподарок (27,9%), 20 жінок – інтелектуальна робота (32,8%), 4 жінки – фізична праця (6,6%); в підгрупі >35 – 3 жінки (4,9%) – фізична праця, 14 жінок (23%) – інтелектуальний характер роботи, домогосподарок не було.

В контрольній групі жінок, що проживають у місті, було отримано наступні дані: домогосподарки – 8 жінок (30,8%), фізична праця – 6 жінок (23,1%), інтелектуальний характер роботи – 12 жінок (46,2%). Розподіл по віковим підгрупам: в підгрупі жінок віком ≤ 25 років – 2 домогосподарки (7,7%), 8 жінок (30,8%) – інтелектуальна робота, та 4 жінки (15,4%) - фізичний характер роботи; 25-35 років – 4 домогосподарки (15,4%), 4 жінки – інтелектуальна робота (15,4%), 2 жінки – фізична праця (7,7%); в підгрупі >35 – 2 жінки були домогосподарками (7,7%), жінок, які б займались фізичною працею чи мали інтелектуальний характер роботи в цій підгрупі не було.

При аналізі даних жінок основної групи, що проживають в сільській місцевості, ми визначили, що більшість працює фізично (14 жінок, 51,9%). Домогосподарками були 6 жінок (22,2%), а інтелектуальний характер роботи мали 7 жінок (25,9%). Розподіл по віковим підгрупам був наступним: в підгрупі жінок віком ≤ 25 років – 3 жінки (11,1%) – домогосподарки, 4 жінки (14,8%) мали роботу фізичного характеру, жінок з інтелектуальним характером роботи не було; 25-35 років – 3 домогосподарки (11,1%), 7 жінок – інтелектуальна робота (25,9%), 10 жінок – фізична праця (37,0%).

В контрольній групі жінок, що проживають у сільській місцевості, було отримано наступні дані: домогосподарки – 2 жінки (8,3%), фізична праця – 14 жінок (58,3%), інтелектуальний характер роботи – 8 жінок (33,3%). Розподіл по віковим підгрупам: в підгрупі жінок віком ≤ 25 років – 2 домогосподарки (8,3%), 4 жінки (16,7%) – інтелектуальна робота, та 4 жінки (16,7%) - фізичний характер роботи; 25-35 років – домогосподарок не було, 4 жінки – інтелектуальна робота (16,7%), 4 жінки – фізична праця (16,7%); в підгрупі >35 – 6 (25,0%) жінок, які займались фізичною працею, домогосподарок чи жінок з інтелектуальним характером роботи в цій підгрупі не було. (рис. 4.6, 4.7, 4.8)

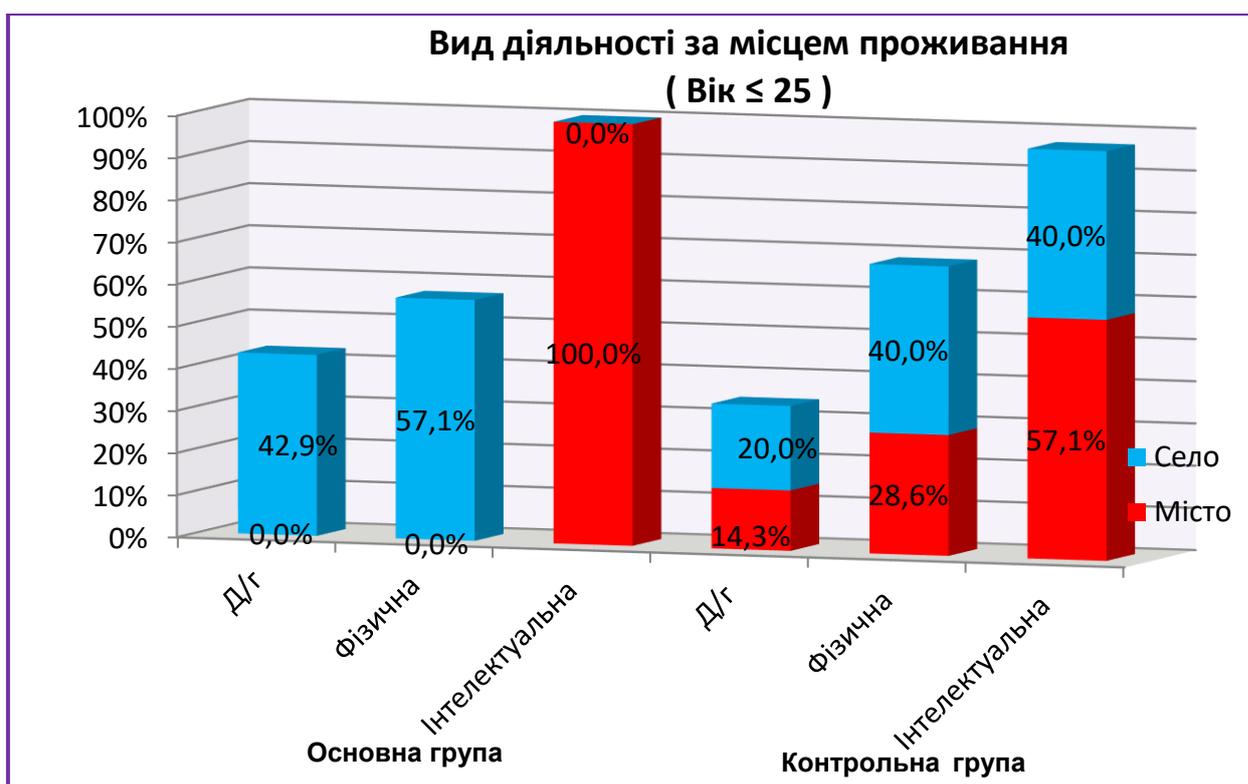


Рисунок 4.6 - Вид діяльності жінок підгрупи ≤ 25 років за місцем проживання.

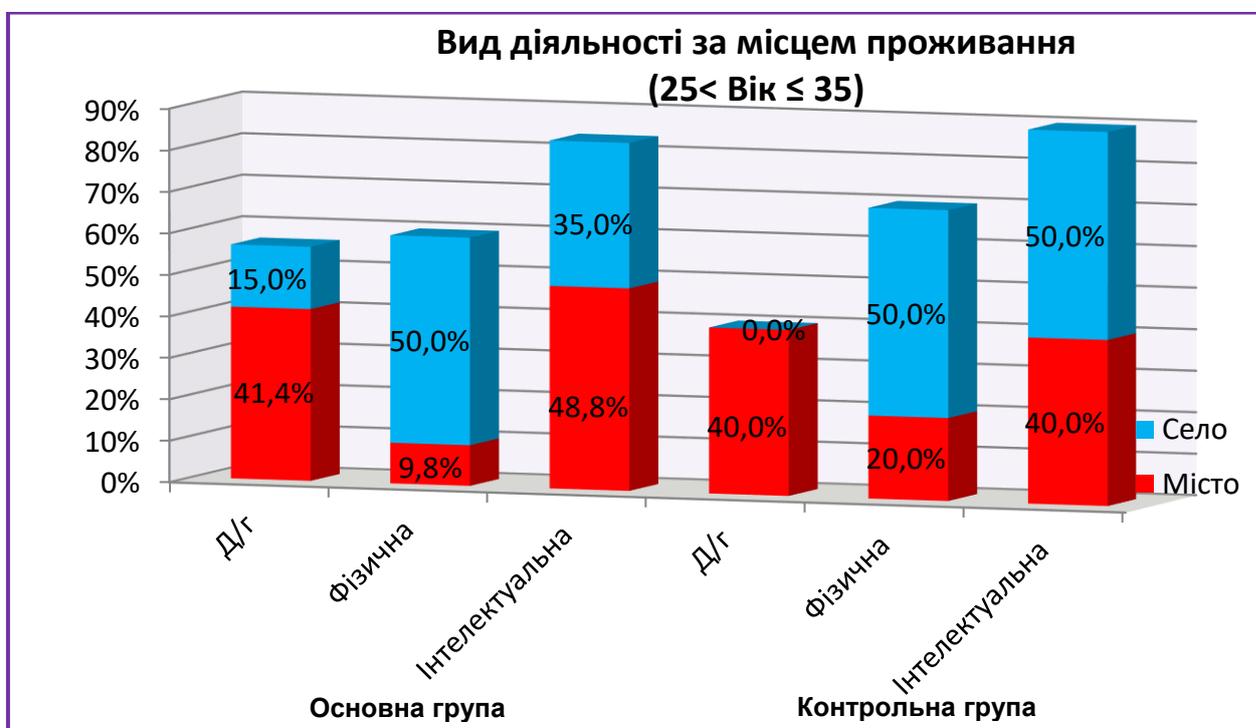


Рисунок 4.7 - Вид діяльності жінок підгрупи 25-35 років за місцем проживання.

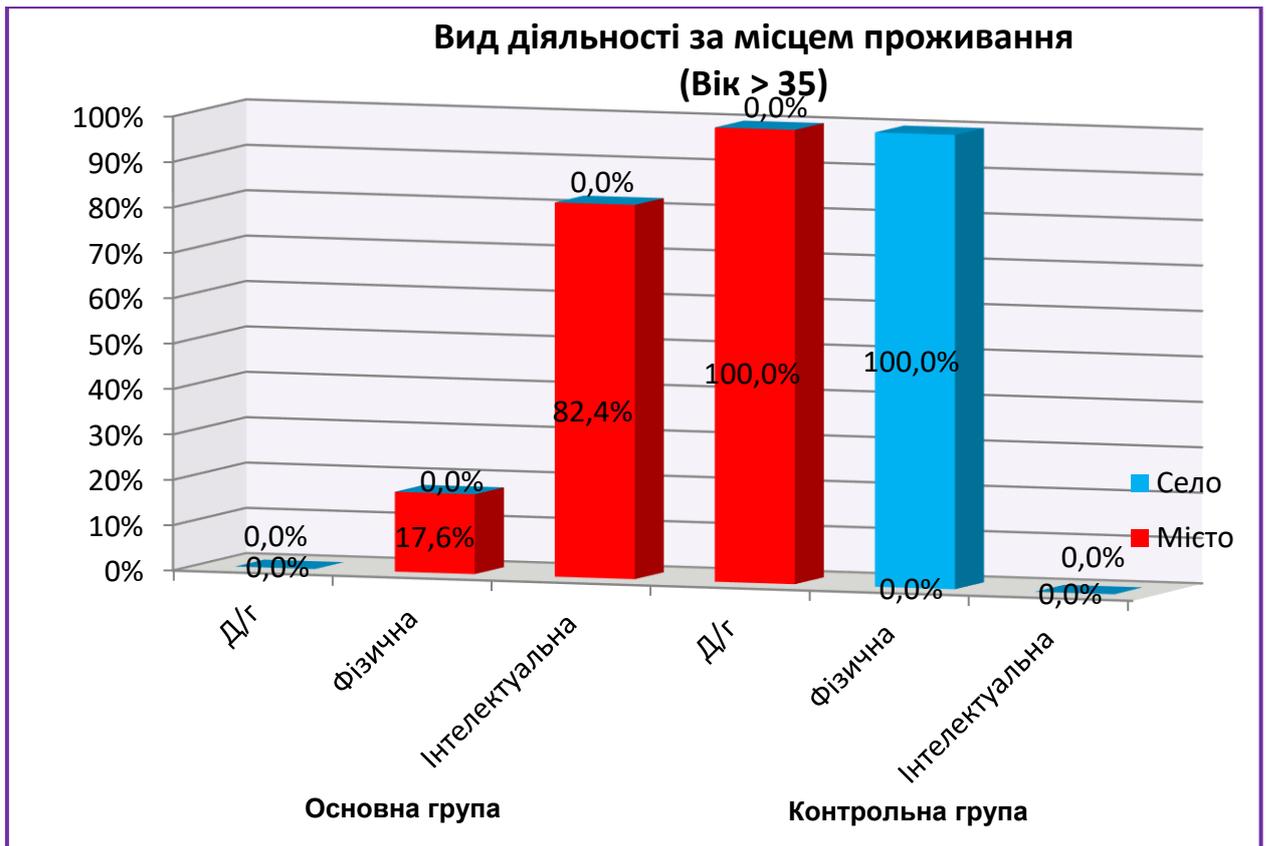


Рисунок 4.8 - Вид діяльності жінок підгрупи >35 років за місцем проживання.

В ході обстеження пацієток ми визначали індекс маси тіла (ІМТ), як співвідношення маси тіла у кілограмах до довжини тіла в метрах, підведеного до квадрату (ІМТ = m тіла, кг/ довжина тіла, м²). Згідно отриманих даних, у переважної більшості жінок і основної, і контрольної групи ІМТ знаходився в межах норми. Середнє значення індексу маси тіла у жінок основної групи склав $23,75 \pm 2,99$ кг/м², а саме: у жінок віком ≤ 25 років – $23,54 \pm 4,0$ кг/м², у жінок 25-35 років – $23,36 \pm 3,05$ кг/м², а у жінок підгрупи >35 років – $24,72 \pm 2,23$ кг/м². Середнє значення індексу маси тіла у жінок контрольної групи склав $22,22 \pm 1,86$ кг/м² (по підгрупам: медіана ІМТ в підгрупі жінок віком ≤ 25 років $21,36$ кг/м², середнє значення ІМТ в підгрупі жінок 25-35 років – $22,37 \pm 2,06$ кг/м², в підгрупі >35 років – $22,47 \pm 1,19$ кг/м²) ($p > 0,05$). (рис. 4.9).

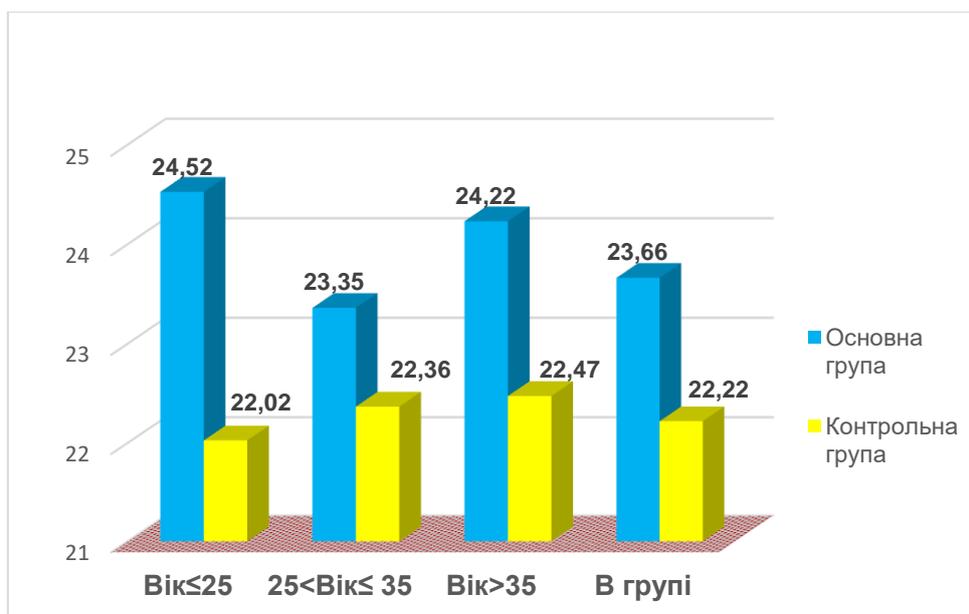


Рисунок 4.9 - Середні значення індексу маси тіла у жінок досліджуваних груп.

Також у жінок досліджуваних груп проводили аналіз менструальної та статеві функцій.

Так, у 44 жінок основної групи (50%) менструація почалась у віці 12 років, у 30 (34,1%) – в 13 років, у 11 жінок (12,5%) – в 14 років, та у 3 жінок (3,4%) – у віці 15 років ($p > 0,05$) (рис. 4.10).

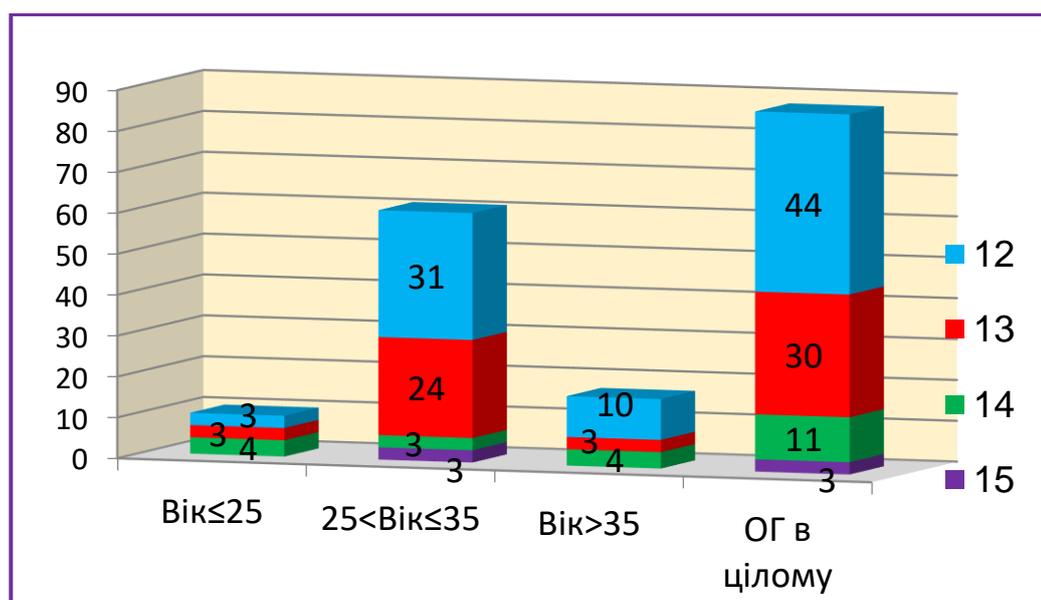


Рисунок 4.10 - Розподіл жінок основної групи за початком менструації.

При цьому у жінок контрольної групи вік початку менструації був наступним: у 24 жінок (48%) менструація почалась у віці 12 років, у 16 жінок (32%) – в 13 років, у 10 пацієнок (20%) – в 14 років, та ні у однієї з жінок контрольної групи вік початку менструації не склав 15 років. Середній вік початку менструації у жінок основної групи склав $12,69 \pm 0,84$ років, а у жінок контрольної групи – $12,72 \pm 0,79$ років ($p > 0,05$). Таким чином середній вік початку менархе у жінок основної та контрольної груп був практично однаковим.

Одним з критеріїв виключення в нашому дослідженні було порушення оваріо-менструального циклу, тому тривалість менструального циклу та менструації були в межах норми та практично не відрізнялися серед жінок основної та контрольної групи.

Тривалість менструального циклу у жінок основної групи склала $27,85 \pm 1,51$ днів (по підгрупам: жінки ≤ 25 років – $28,67 \pm 1,16$ днів; 25-35 років – $27,89 \pm 1,64$ днів; > 35 років – $27,2 \pm 1,09$ днів) ($p > 0,05$). (рис. 4.11) Середня тривалість менструального циклу серед жінок контрольної групи дорівнювала $27,4 \pm 1,38$ днів, в тому числі $27,58 \pm 1,31$ днів – у жінок віком ≤ 25 років; $27,22 \pm 1,56$ днів – у жінок віком 25-35 років; та $27,25 \pm 1,5$ днів серед жінок старше 35 років ($p > 0,05$).

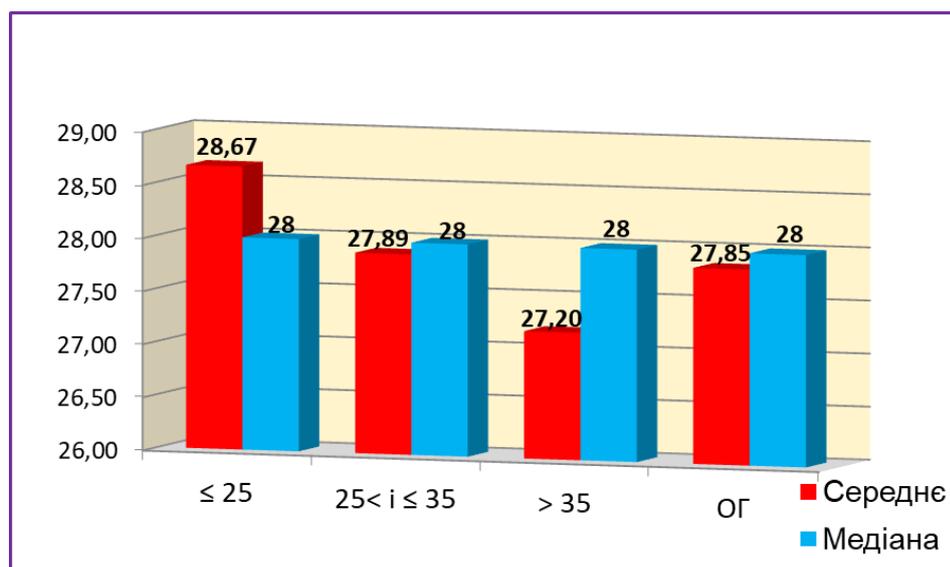


Рисунок 4.11 - Тривалість менструального циклу у жінок основної групи (середнє значення та медіана).

Тривалість менструації серед жінок основної групи дорівнювала $4,19 \pm 0,8$ дні: $4,67 \pm 0,58$ дні серед жінок молодше 25 років; $4,06 \pm 0,87$ дні серед жінок віком 25-35 років, та $4,4 \pm 0,55$ дні серед жінок старше 35 років ($p > 0,05$) (рис. 4.12). Середнє значення тривалості менструації серед жінок контрольної групи становить $4,12 \pm 0,73$ дні (по підгрупах: жінки ≤ 25 років – $4,0 \pm 0,74$ дні; жінки 25-35 років – $4,33 \pm 0,5$ дні; жінки > 35 років – $4,0 \pm 1,16$ дні) ($p > 0,05$).

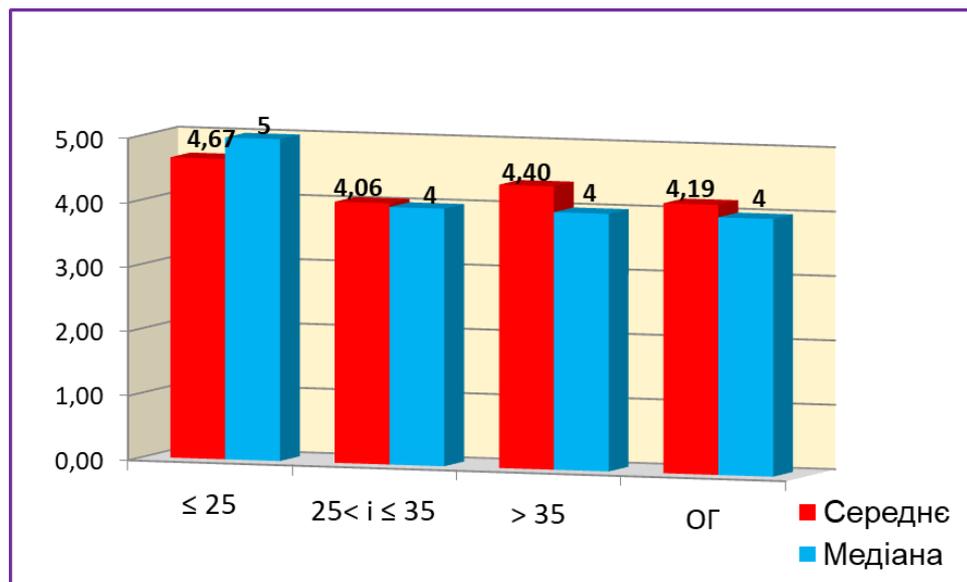


Рисунок 4.12 - Тривалість менструації у жінок основної групи (середнє значення та медіана).

Характер менструації у жінок основної та контрольної груп практично не відрізнявся. У 82 жінок основної групи (93,2%) менструації були помірними, у 3 жінок (3,4%) – незначними, та у 3 пацієнток (3,4%) – об’ємними. У переважної більшості жінок контрольної групи (42 жінки – 84%) менструації були помірними, у 2 жінок (4%) – незначними, та у 6 жінок (12%) – значними ($p > 0,05$).

Після аналізу отриманих даних було виявлено, що початок статевого життя у жінок основної та контрольної груп суттєво не відрізнявся. Так, серед жінок основної групи середній вік початку статевого життя складав $17,27 \pm 1,22$ роки, а саме серед жінок віком ≤ 25 років середній вік початку статевого життя

становив $17,67 \pm 0,58$ роки, серед жінок віком 25-35 років – $17,0 \pm 1,28$ роки, а серед жінок віком старше 35 років – $18,0 \pm 1,00$ років. По 27 жінок (по 30,7%) основної групи почали статеве життя у віці 16 та 17 років, відповідно. 24 жінки (27,3%) почали статеве життя у віці 18 років, 7 жінок (8%) – в 19 років, та 3 жінки (3,3%) – в 21 рік. Середній вік початку статевого життя серед жінок контрольної групи дорівнював $17,6 \pm 1,12$ роки: $17,5 \pm 1,24$ роки – в підгрупі жінок ≤ 25 років; $17,89 \pm 1,05$ роки – в підгрупі жінок віком 25-35 років; та $17,25 \pm 0,96$ роки – в підгрупі жінок старше 35 років ($p > 0,05$). (рис. 4.13)

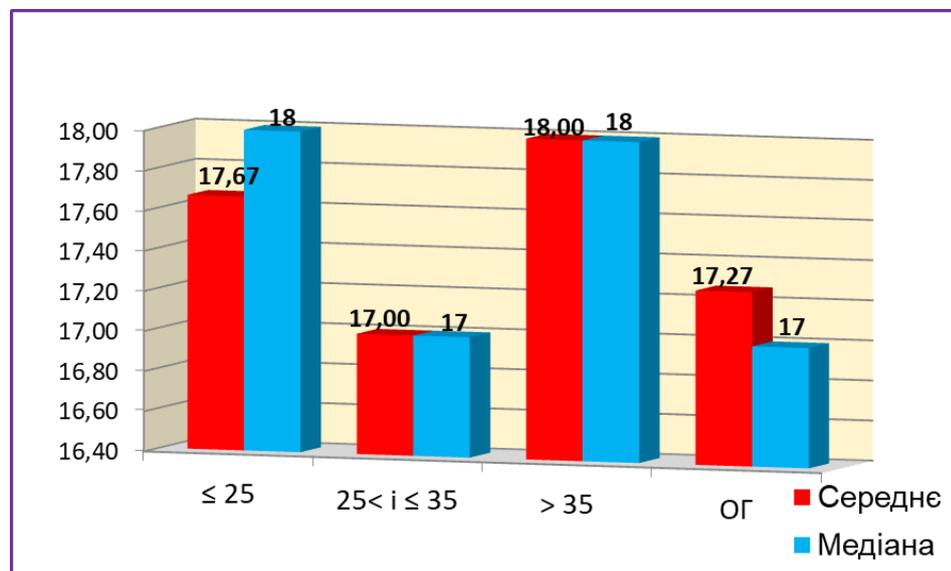


Рисунок 4.13 - Вік початку статевого життя серед жінок основної групи (середнє значення та медіана).

Серед жінок контрольної групи 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 ($p > 0,05$). (рис. 4.13)

Після проведення аналізу репродуктивної функції було отримано наступні дані.

У 61 жінки основної групи (69,3%) в анамнезі було по 2 вагітності, у 24 жінок (27,3%) – 3 вагітності, та у 3 пацієнок (3,4%) – 4 вагітності. При цьому серед жінок контрольної групи у 28 пацієнок (56%) в анамнезі була 1 вагітність, а у 22 жінок (44%) – по 2 вагітності ($p > 0,05$).

Серед жінок основної групи по 27 пацієток (30,7%) мали в анамнезі по 1 та 2 завмерлі вагітності (по підгрупам: в підгрупі жінок віком ≤ 25 років у 3 жінок (3,4%) – по 1 завмерлій вагітності, а у 7 жінок (8%) – по 2 завмерлі вагітності, в підгрупі жінок 25-35 років – по 17 жінок (19,3%) мали в анамнезі по 1 та 2 завмерлі вагітності, в підгрупі >35 років – у 7 жінок (8%) було по 1 завмерлій вагітності в анамнезі, а у 3 жінок (3,4%) – по 2 завмерлі вагітності). Лише у 34 жінок основної групи дослідження (38,6%) в анамнезі не було завмерлих вагітностей ($p > 0,05$) (рис. 4.14).

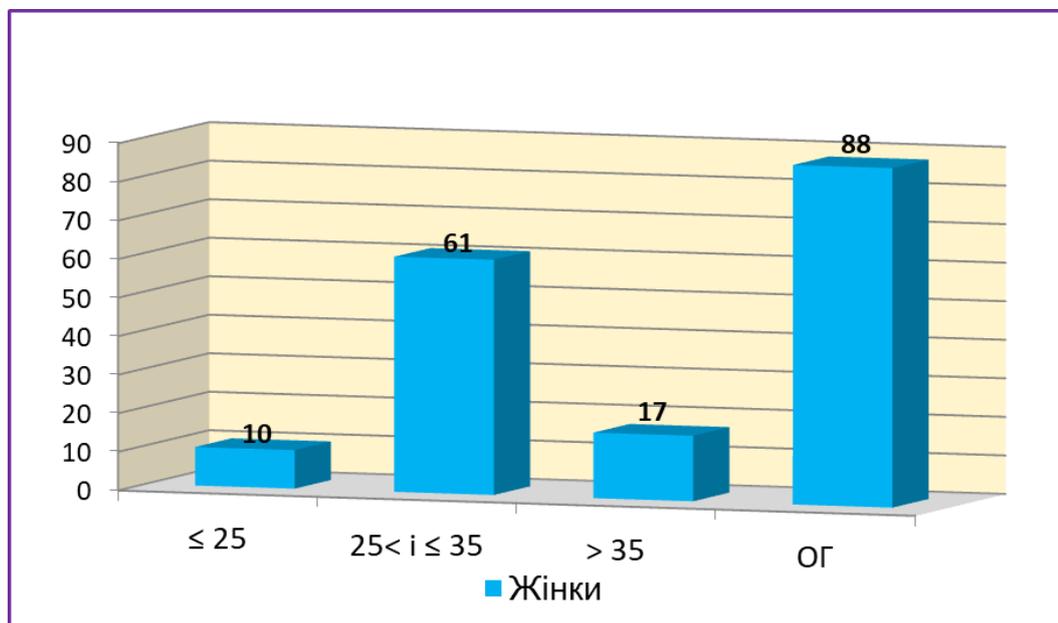


Рисунок 4.14 - Кількість жінок, що мали в анамнезі завмерлу вагітність.

При цьому 14 жінок (25,9%), які в анамнезі мали завмерлу вагітність, проживали в сільській місцевості, а 40 жінок (74,1%) – в місті. Серед жінок, що проживають в сільській місцевості, 3 жінки (21,4%) були домогосподарками, 4 жінки (28,6%) займались фізичною працею, а 7 жінок (50%) мали інтелектуальний характер роботи. Серед жінок, що проживають в місті, 10 жінок (25%) були домогосподарками, 3 жінки (7,5%) займались фізичною працею, а 27 жінок (67,5%) мали інтелектуальний характер роботи.

Провівши аналіз жінок основної групи було виявлено, що у 27 жінок (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 анамнезі не було переривання вагітності по типу самовільного викидня (по підгрупах: в підгрупі жінок віком ≤ 25 років у 3 жінок (3,4%) – по 1 самовільному викидню; в підгрупі жінок 25-35 років – у 17 жінок (19,3%) було в анамнезі по 1 самовільному викидню, а у 27 жінок (30,7%) – по 2 самовільних викидня; в підгрупі >35 років по 7 жінок (8%) мали в анамнезі по 1 та 2 самовільних викидня, відповідно) (рис. 4.15).

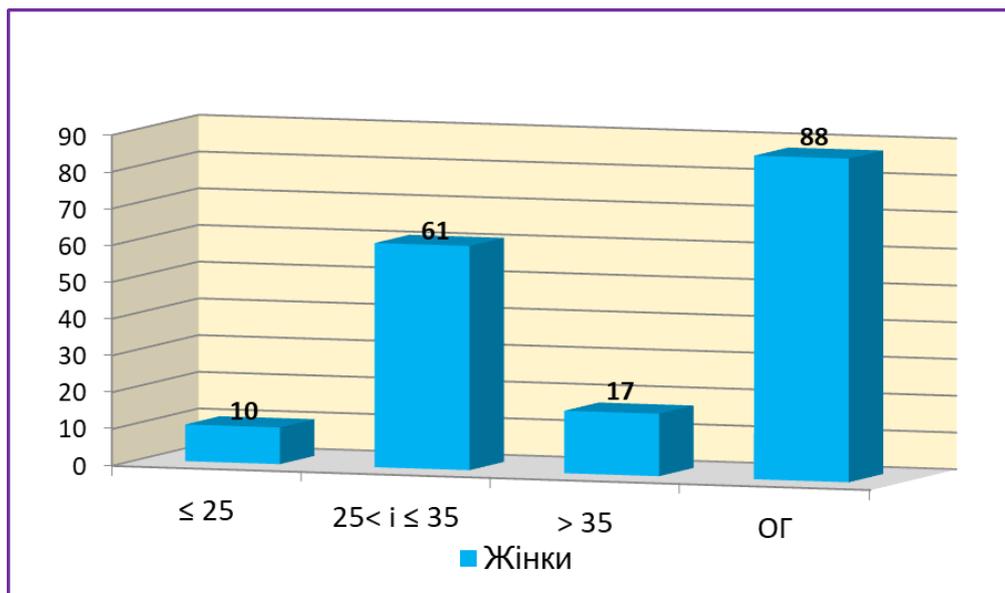


Рисунок 4.15 - Кількість жінок основної групи, що в анамнезі мали самовільний викидень.

При цьому 20 жінок (32,8%), що в анамнезі мали самовільний викидень, проживали в сільській місцевості, а 41 жінка (67,2%) – в місті. Серед жінок, що проживають в сільській місцевості, 3 жінки (15%) були домогосподарками, 13 жінок (65%) займались фізичною працею, а 4 жінки (20%) мали інтелектуальний характер роботи. Серед жінок, що проживають в місті, 14 жінок (34,1%) були домогосподарками, 7 жінок (17,1%) займались фізичною працею, а 20 жінок (48,8%) мали інтелектуальний характер роботи.

У 10 жінок основної групи дослідження (11,4%) в анамнезі було по 1 штучному перериванню вагітності (7 жінок (8,1%) в підгрупі жінок віком 25-

35 років; та 3 жінки (3,4%) в підгрупі жінок старше 35 років). 78 жінок (88,6%) не робили штучного переривання вагітності в минулому.

У 6 жінок (6,8%) основної групи дослідження в анамнезі було по 1 позаматковій вагітності (всі пацієнтки з позаматковою вагітністю в анамнезі входили в підгрупу жінок віком 25-35 років). У 82 жінок (93,2%) не було в минулому позаматкових вагітностей (рис. 4.16).

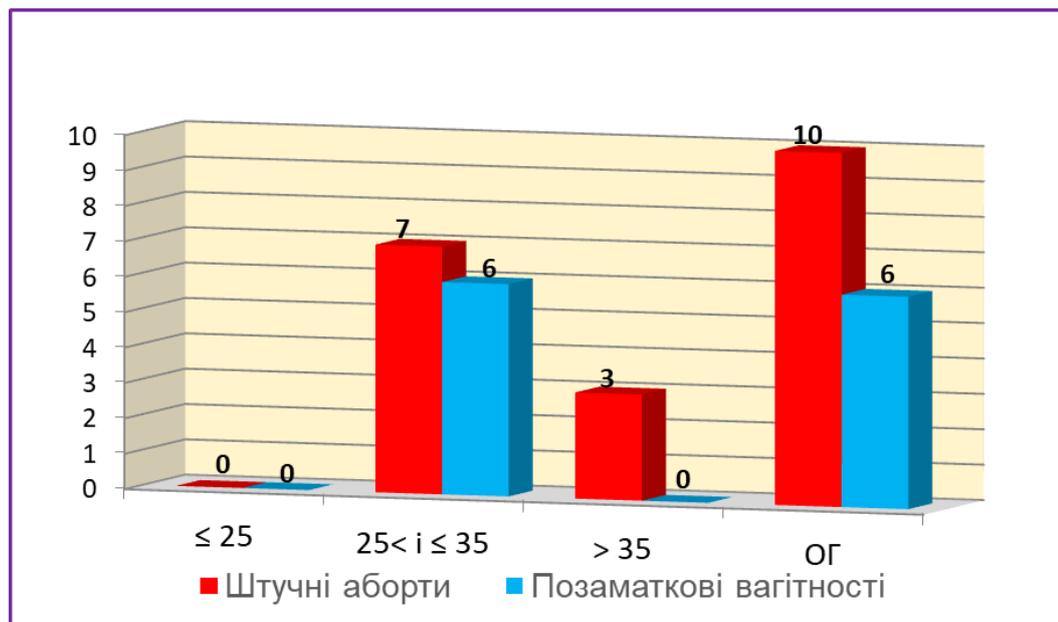


Рисунок 4.16 - Кількість штучних абортів та позаматкових вагітностей.

До контрольної групи були включені практично здорові жінки, тому у них в анамнезі не було випадків ранніх репродуктивних втрат (завмерлі вагітності, самовільні викидні), штучного переривання вагітності та позаматкових вагітностей.

Ретельно вивчивши анамнез досліджуваних жінок ми виявили наступне:

- ні одна з пацієнток не застосовувала будь-які методи контрацепції;
- у 17 жінок (19,3%) в анамнезі були захворювання жіночих статевих органів (аднексит, ерозія шийки матки);
- 13 жінок (15%) мали шкідливі звички (паління), яких позбулись після виявлення вагітності;

- у однієї жінки було виявлено аутоімунний тиреоїдит (регулярно спостерігається у лікаря-ендокринолога).

Особливу увагу ми звертали на особливості перебігу вагітності у жінок із ЗНВ 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'янисті 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 (рис. 4.17).

Згідно з результатами нашого дослідження більшість вагітностей у жінок основної групи закінчились перериванням 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 пологами.

Враховуючи дані опитування та результати вагітностей ми можемо зробити висновок, що дані прояви є можливими симптомами переривання вагітності (самовільного викидня, завмерлої вагітності). При їх своєчасному виявленні та корекції можна запобігти розвитку подальших патологічних змін, що призведуть до втрати вагітності.

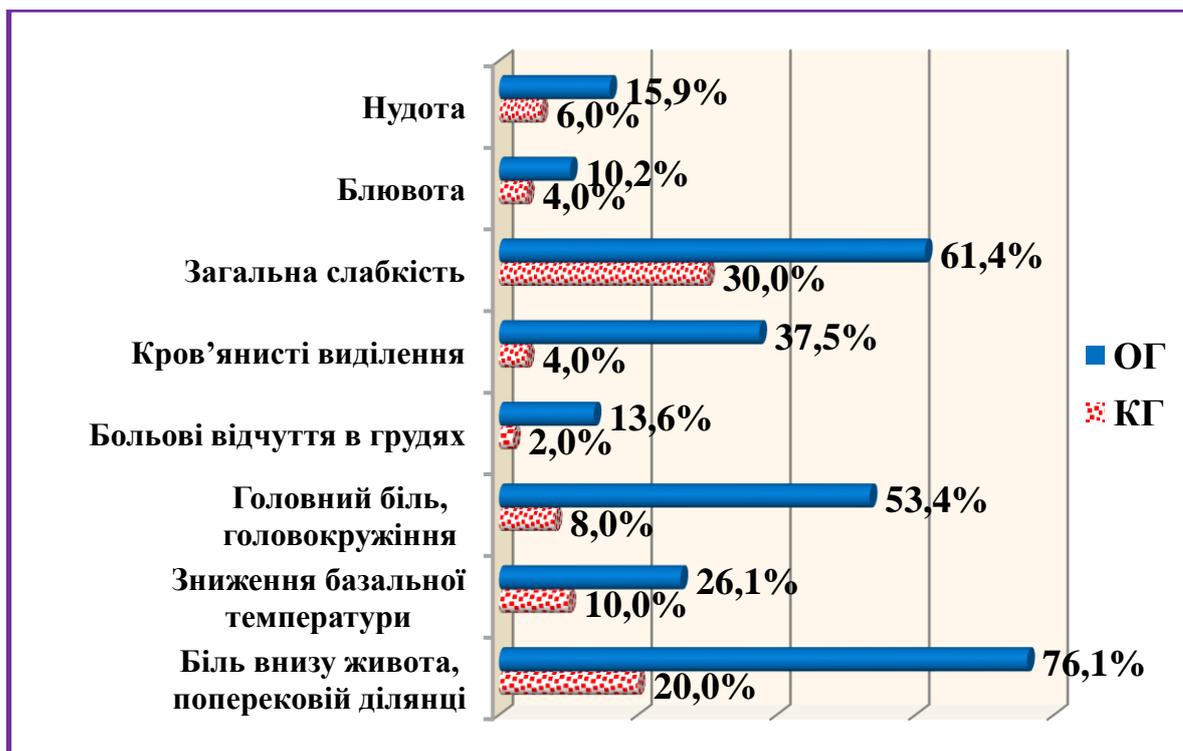


Рисунок 4.17 - Особливості перебігу вагітності у жінок із ЗН вагітності в анамнезі.

Результати досліджень, які представлені в даному розділі дисертації, відображені у 3 наукових статтях:

[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), volume 1, p. 50-54];

[Bulavenko O.V., Muntian O.A. Peculiarities of the diagnostics of miscarriage in early terms in women with reccurent miscarriage. Galician medical journal, 2018, vol. 25, issue 1] (журнал рекомендований ДАК МОН України);

[Булавенко О.В., Мунтян О.А. Клінічні особливості перебігу вагітності при звичному невиношуванні вагітності. Науковий журнал «Медичний форум». 2017, №12 (12), с.48-50].

РОЗДІЛ 5

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЖІНОК ІЗ ЗВИЧНИМ НЕВИНОШУВАННЯМ ВАГІТНОСТІ

В структурі причин ранніх репродуктивних втрат виділяють генетичні, анатомічні, ендокринні, інфекційні та імунологічні фактори. Проте, навіть після всебічного обстеження причину звичного невиношування вагітності можна встановити менше, ніж у половини таких жінок. Ідіопатичне звичне невиношування вагітності пов'язано із значними неблагоприємними клінічними та психологічними наслідками як для жінки, так і для її родини.

На сьогоднішній день існує багато даних, що підтверджують роль поліморфізму генів в розвитку гестаційних ускладнень, в тому числі і звичного невиношування вагітності. 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 [66, 96].

Оскільки важливе місце серед інших факторів ризику формування звичного невиношування вагітності займає генетична схильність, носійство тих чи інших алелей певних генів може видозмінювати перебіг біохімічних процесів в організмі матері та сприяти формуванню звичного невиношування вагітності [15, 79]. При цьому велика увага приділяється вивченню поліморфізму генів, що беруть участь в процесах імплантації та плацентації, до яких відносяться гени білків системи гемостазу (фактори II, V, VII, БХШ, БВО, PA1-1); тромбоцитарних рецепторів; білків, що задіяні в патогенезі ендотеліальної дисфункції; білків, що беруть участь в регуляції артеріального тиску (АТД, АСЕ, АСТ) та ростових факторів [92, 102].

Особливу роль 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 [112, 139, 156].

Прогестерон, «гормон вагітності», відіграє надважливу роль у процесі досягнення та підтримки нормальної вагітності. Значення прогестерону було продемонстровано в дослідженнях з абляцією, коли лютеоектомія або оофоректомія до 42-го дня гестації призводили до критичного зниження рівня прогестерону та естрадіолу з послідуочим перериванням вагітності. Екзогенне введення прогестерону попереджало розвиток викидня. Але вже з 7-го тижня гестації плацента поступово забирає на себе функцію жовтого тіла, та продовжує продукувати гормони і підтримувати нормальний розвиток плода та перебіг вагітності. Прогестерон забезпечує секреторну активність ендометрія, забезпечуючи сприятливе середовище для розвитку ембріона і його імплантації. Секреторна трансформація ендометрія, викликана прогестероном, супроводжується каскадом експресії генів, які полегшують або, навпаки, обмежують імплантацію ембріона. Але гормон прогестерон може адекватно функціонувати лише за умови нормального функціонування рецепторів прогестерону. Адже навіть при нормальному рівні прогестерону, але патології його рецепторів, ефект буде відсутній.

Кількість естрогенових і прогестеронових рецепторів змінюється протягом менструального циклу. У ранній проліферативної фазі РЕ і РП відсутні в залозистому епітелії, але обидва види рецепторів експресуються в стромальних клітинах. Потім протягом регенерації та реконструкції ендометрія вони з'являються у всіх клітинах. Під час фолікулярної фази ядерна локалізація рецепторів відзначається в епітелії і стромі. Визначення гену

рецепторів прогестерону дасть нам можливість оцінити ймовірність нормальної дії самого «гормону вагітності».

Останнім часом домінуючою являється гіпотеза дефектів імплантації плідного яйця, неповноцінної інвазії трофобласта та плацентації, матково-плацентарної ішемії та генералізованої дисфункції ендотелія. Саме з процесом ангиогенезу пов'язаний нормальний розвиток судинної сітки плаценти, що передує та впливає на подальше формування матково-плацентарної циркуляції. В цьому процесі бере участь велика кількість клітин різних типів, основними з них є клітини трофобласта та натуральні кілери. Оскільки плацента – це орган, через який проходить транспорт поживних речовин, респіраторних газів та продуктів життєдіяльності між організмами матері та плода, адекватний плацентарний кровотік та васкуляризація є основними компонентами нормальної плацентарної функції та ключовими факторами росту і розвитку плода.

Ендотеліальний фактор росту судин, VEGF, є одним з ключових факторів розвитку ендотеліальної дисфункції при звичному невиношуванні вагітності. Це – гетеродимерний глікопротеїновий ростовий фактор, що виробляється різними типами клітин. Він має сильний вплив на проникність судин, бере участь в процесах неоваскуляризації при виникненні патологічних ситуацій. Також відомо, що інгібування функції васкулоендотеліального фактора росту може призвести до блокування функції жовтого тіла, що в свою чергу стане причиною ранніх репродуктивних втрат та безпліддя. Інактивація одиночного алеля VEGF призводить до загибелі ембріонів в результаті аномалій розвитку кровоносних судин приблизно на 9-й день вагітності.

Відомо, що в процесі гестації формується унікальна, комплексно функціонуюча система трьох ендотеліальних поверхонь – фетоплацентарного ендотелія, ендотелія судин матки та ендотелія трофобласта, що вистилає міжворсинчатий простір. В той же час відомо, що ендотеліопатії будь-якого генезу супроводжуються «переключенням» фізіологічної антитромбінової функції ендотелія на протромбінові. Тому ендотеліопатії та порушення

функціонування природніх антикоагулянтних шляхів можуть відігравати важливу роль в патогенезі гестозів та ранніх репродуктивних втрат.

Враховуючи всі дані літератури, проведення молекулярно-генетичного дослідження дасть нам ще одну можливість діагностики та прогнозування переривання вагітності на ранніх термінах. В даному дослідженні ми визначали поліморфізм генів рецепторів прогестерону та васкулоендотеліального фактора росту судин у жінок із звичним не виношуванням вагітності.

При проведенні молекулярно-генетичного дослідження ми отримали наступні результати.

Наявність 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 завмерлої 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%) (рис. 5.1).

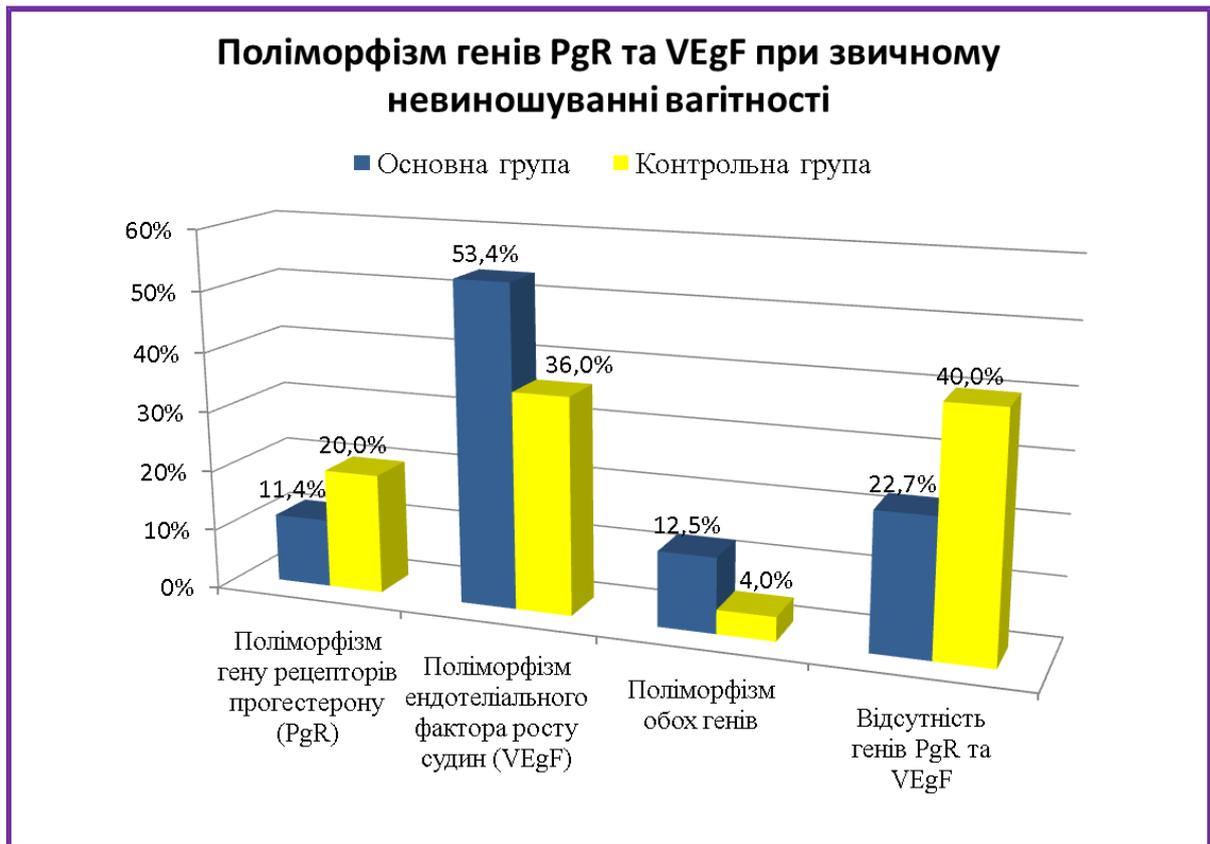


Рисунок 5.1 - Наявність поліморфізму PgR та VEgF серед жінок досліджуваних груп.

Розподіл по віковим підгрупам:

- підгрупа «Вік ≤ 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 (рис. 5.2).

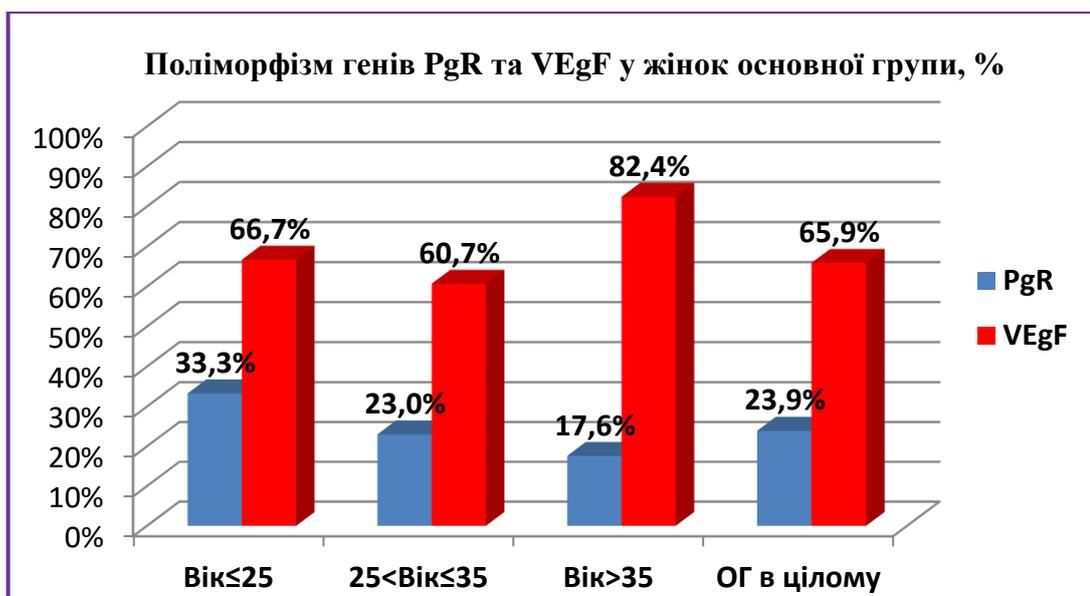


Рисунок 5.2. Віковий розподіл наявності поліморфізму PgR та VEgF серед жінок основної групи.

У вікових підгрупах розподіл жінок з наявністю VEgF наступний:

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

Наявність обох генів (PgR та VEgF) діагностовано у 11-ти (12,5%) жінок: у 7-ми (11,5%) жінок вікової підгрупи « $25 < \text{Вік} \leq 35$ » (з них 4 (57,1%) проживають у місті та займаються домогосподарством і 3 (42,5%) проживають у селі та займаються фізичною діяльністю) та у 4-х (23,5%) жінок вікової підгрупи « $\text{Вік} > 35$ » (всі проживають у місті та займаються інтелектуальною діяльністю).

Наявність PgR зафіксовано (діагностовано) у 21 (23,9%) жінок, з них 14 (66,7%) жінок проживають у місті (з них 10 (71,4%) жінок займаються домогосподарством та 4 (28,6%) займаються інтелектуальною діяльністю) і 7 (33,3%) жінок проживають у селі (з них 3 (42,90%) жінки займаються домогосподарством та 4 (57,1%) жінки займаються фізичною діяльністю).

Наявність VEgF зафіксовано (діагностовано) у 58 (65,9%) жінок, з них 37 (63,8%) проживають у місті (з них 7 (18,9%) жінок займаються домогосподарством, 3 (8,1%) жінки займаються фізичною діяльністю та 27 (73,0%) жінок займаються інтелектуальною діяльністю) і 21 (36,2%) жінка проживає у селі (з них 3 (14,3%) жінки займаються домогосподарством, 14 (66,7%) жінок займаються фізичною діяльністю та 4 (19,0%) жінки займаються інтелектуальною діяльністю) (рис. 5.3).

Проаналізувавши отримані результати нами було виявлено що 58 (66,7%) жінок, у кого було виявлено поліморфізм PgR, були домогосподарками; 14 жінок (16,7%) займались фізичною працею, і 14 жінок (16,7%) мали інтелектуальний характер роботи.

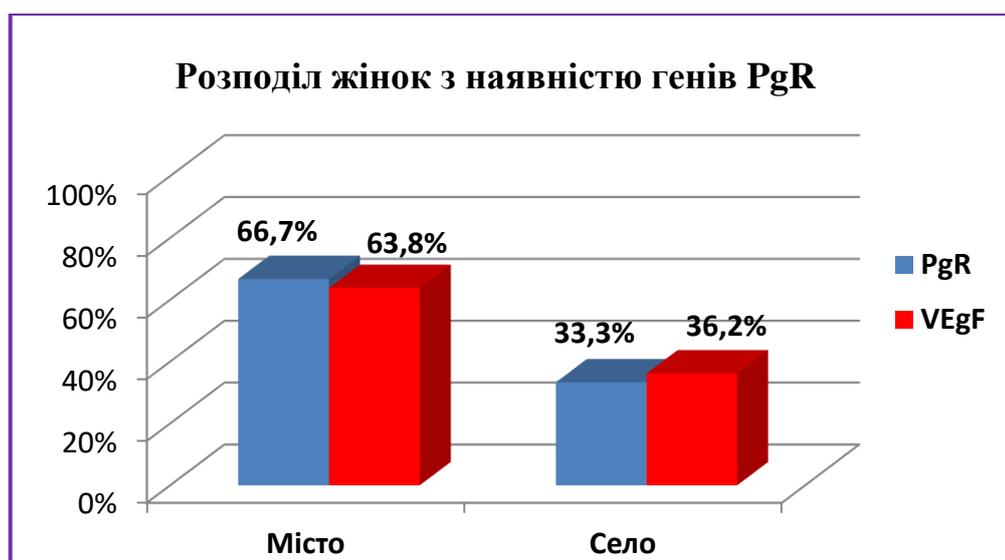


Рисунок 5.3 - Розподіл жінок основної групи з наявністю поліморфізму PgR та VEGF в залежності від місця проживання.

Серед жінок, у кого було виявлено поліморфізм VEGF 15 (17,6%) жінок були домогосподарками, 20 (29,4%) жінок займались фізичною працею, а 46 (53%) жінок мали роботу інтелектуального характеру (рис. 5.4).



Рисунок 5.4 - Розподіл жінок основної групи з наявністю поліморфізму PgR та VEGF в залежності від виду діяльності.

На нижче наведеній діаграмі представлено розподіл жінок з діагностованим поліморфізмом PgR та VEgF по віку та характеру роботи (рис. 5.5).

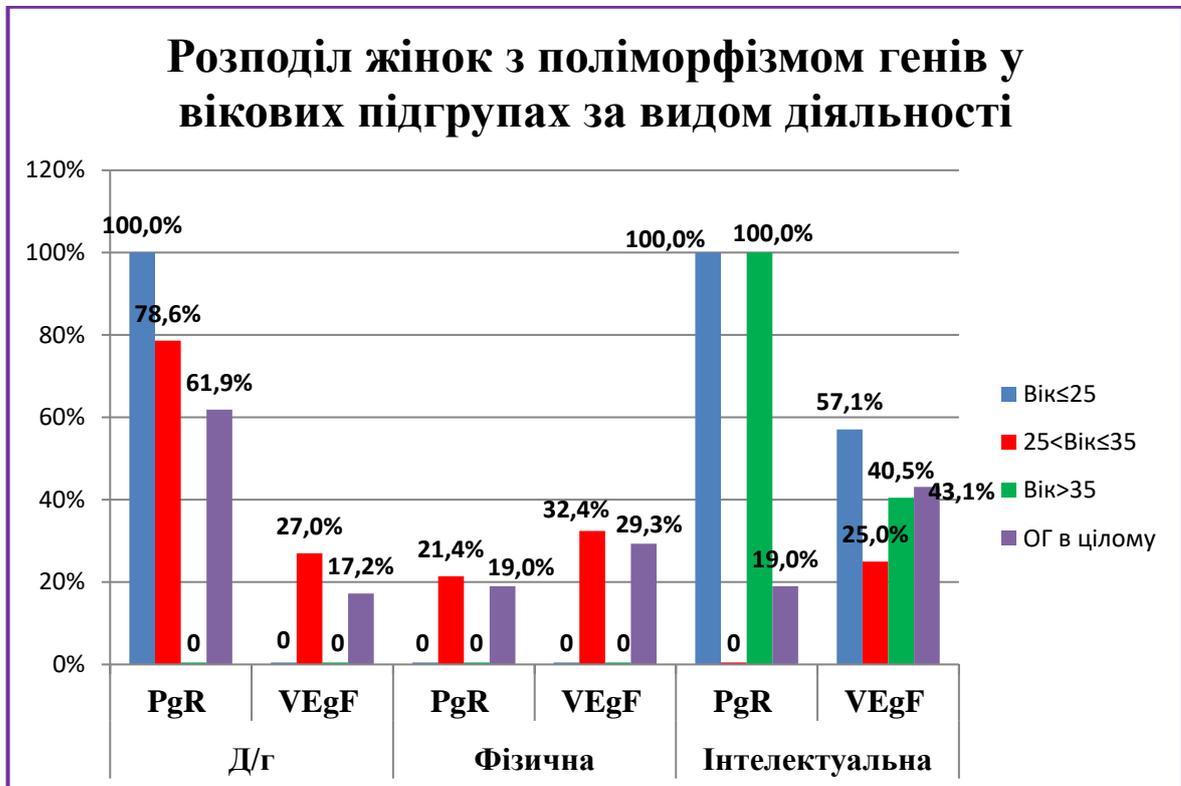


Рисунок 5.5 - Розподіл жінок основної групи з наявністю поліморфізму PgR та VEgF по віку та в залежності від виду діяльності.

Висновки:

1. Відсутність PgR та VEgF біло виявлено у 20-ти (22,7%) жінок, натомість наявність PgR або VEgF зафіксовано у 68-ми (77,3%) жінок: в 11 (16,2%) жінок було виявлено поліморфізм обох генів, у 10 (14,7%) жінок - поліморфізм тільки PgR, а у 47 (69,1%) жінок – тільки VEgF.
2. Переважна кількість жінок з поліморфізмом PgR та VEgF проживають у місті – 14 з 21 (66,7%) та 37 з 58 (63,8%) відповідно.
3. Переважна кількість жінок з PgR займаються домогосподарством (66,7%), а переважна кількість жінок з VEgF займаються інтелектуальною діяльністю (53,0%).

4. У вікових підгрупах переважна кількість жінок мають VEGF:
- підгрупа «Вік \leq 25»: 7 з 10 (66,7%);
 - підгрупа «25<Вік \leq 35»: 37 з 61 (60,7%);
 - підгрупа «Вік>35»: 14 з 17 (82,4%)

Отже, у більшості жінок із звичним невиношуванням в анамнезі було виявлено поліморфізм васкуло-ендотеліального фактора росту. Ймовірно, що саме проживання у великому місті та інтелектуальний характер роботи, а отже хронічний стрес (прихований чи ні) має великий вплив на активацію порушень, що в свою чергу призводять до ранніх репродуктивних втрат.

Результати досліджень, які представлені в даному розділі дисертації, відображені у 2 наукових статтях:

[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] (журнал рекомендований ДАК МОН України);

[Булавенко О.В., Мунтян О.А. Прогнозування ризику переривання вагітності у жінок із звичним невиношуванням в анамнезі. Biomedical and biosocial anthropology. 2017, #28, p. 147-149] (журнал рекомендований ДАК МОН України), та тезах науково-практичної конференції:

[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].

РОЗДІЛ 6

УЛЬТРАЗВУКОВА ХАРАКТЕРИСТИКА СТАНУ КРОВОПОСТАЧАННЯ МАТКИ В І ТРИМЕСТРІ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК ІЗ ЗВИЧНИМ НЕВИНОШУВАННЯМ В АНАМНЕЗІ

Найбільш значущим для ембріогенезу та формування плаценти є перший триместр вагітності, який часто ускладнюється гемодинамічними порушеннями [27]. Можливість нормальної імплантації заплідненої яйцеклітини та розвиток вагітності значною мірою зумовлені функціональним станом ендометрію та станом кровообігу у маткових артеріях. Саме адекватний артеріальний та венозний кровообіг є провідним моментом, необхідним для забезпечення синтезу стероїдних гормонів, вибору домінуючого фолікулу, овуляції та формування жовтого тіла, а також для забезпечення функціональної готовності матки, а зокрема ендометрію до імплантації [110]. Порушення кровотоку в маткових та спіральних артеріях стає первинною та універсальною ланкою при розвитку патології, незалежно від етіологічних факторів [27, 141]. Важливість оцінки кровообігу в артеріях матки та спіральних артеріях для прогнозування ризику ранніх репродуктивних втрат зумовило включення нами до програми дослідження проведення ультразвукового дослідження на ранніх термінах вагітності у жінок із звичним невиношуванням в анамнезі.

Ультразвукове дослідження являється найбільш доступним, неінвазивним, недорого вартісним та інформативним методом оцінки прогресування вагітності. Саме доплерографія дозволяє реєструвати кровотік в різних відділах судинного русла та проводити кількісну оцінку його параметрів [38, 55, 130].

Наступним етапом нашого дослідження стало ультразвукове дослідження, яке проводилось 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 ми розраховували систоло-діастолічне співвідношення кровотоку в правій матковій артерії, лівій матковій артерії та спіральних артеріях. Аналіз отриманих даних проводили по трьом віковим групам пацієнток та порівнювали із показниками, отриманими у пацієнток групи контролю (пацієнтки також були розподілені на три аналогічні групи по віку).

Спочатку було проведено перевірку відповідності розподілу значень закону нормального розподілу, вважаючи, що розподіл значень в генеральній сукупності визначається за вибіркою.

Ця перевірка проводилась з використанням критеріїв узгодженості Колмогорова-Смірнова з поправкою Лілліфорса (Lilliefors), Шапіро-Вілкі (Shapiro-Wilk's), Андерсона-Дарлінга (Anderson–Darling) та Д'Агостіно (D'Agostino). Критерій узгодженості Колмогорова-Смірнова не застосовувався, оскільки вимагає, щоб середнє значення (Mean) та середнє квадратичне відхилення (СКВ, Standard Deviation – SD) значень ознаки були відомі апіорі, а не обчислювались за вибіркою.

За допомогою критеріїв узгодженості перевірялась нульова гіпотеза H_0 : розподіл значень ознаки відповідає закону нормального розподілу. Альтернативною гіпотезою H_1 є наступна: розподіл значень ознаки не відповідає закону нормального розподілу.

Якщо отримане за допомогою критерію узгодженості значення p виявлялося більшим критичного рівня статистичної значущості (значимості) 0,05, то приймалася нульова гіпотеза з ризиком помилки $\leq 5\%$. В протилежному випадку нульова гіпотеза відхилялась і приймалась альтернативна гіпотеза.

Результати перевірки значень основної та контрольної груп наведені в Додатку Б.

«Ненормальність» розподілу свідчить також про значний вплив на ознаку багатьох факторів.

Розподіли більшості результатів УЗД відповідають закону нормального розподілу, крім:

- В основній групі – розподілів значень ознак «СДС ліва маткова артерія» (вікова група $25 < i \leq 35$), «СДС спіральна артерія» (вікова група ≤ 25 та група в цілому);
- В контрольній групі – розподілу значень ознаки «Права маткова артерія ПІ» (вікова група $25 < i \leq 35$).

Результати аналізу показників, отриманих під час проведення ультразвукового дослідження у жінок основної та контрольної груп на ранніх термінах гестації, представлені в Додатках.

При аналізі результатів ультразвукового дослідження середнє значення ПІ в правій матковій артерії серед жінок основної групи складає $2,08 \pm 0,20$ (при цьому в підгрупі жінок віком ≤ 25 років даний показник склав $2,17 \pm 0,09$, в підгрупі жінок віком 25-35 років - $2,07 \pm 0,05$, а в підгрупі жінок віком > 35 років - $2,05 \pm 0,09$). При цьому середнє значення ПІ в правій матковій артерії серед жінок контрольної групи склав $2,47 \pm 0,28$ ($p < 0,05$) (в підгрупі жінок віком ≤ 25 років даний показник склав $2,48 \pm 0,08$, в підгрупі жінок віком 25-35 років - $2,50 \pm 0,06$, а в підгрупі жінок віком > 35 років - $2,35 \pm 0,22$) (див. рис. 6.1).

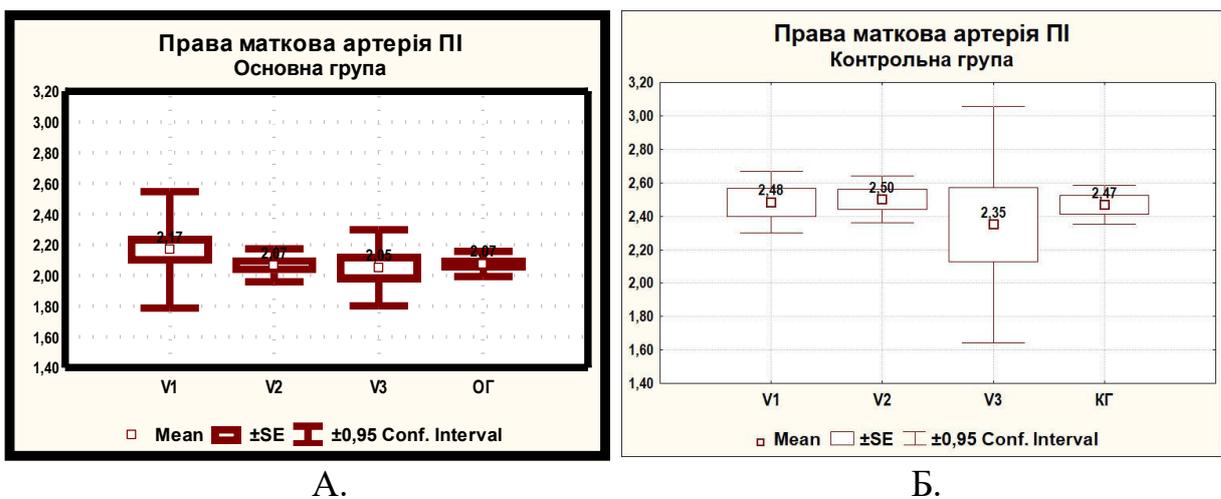


Рисунок 6.1 - Середнє значення ПІ в правій матковій артерії: А. Жінки основної групи; Б. Жінки контрольної групи.

Середнє значення ПІ в лівій матковій артерії серед жінок основної групи склав $2,01 \pm 0,18$ (по підгрупах: жінки віком ≤ 25 років - $2,20 \pm 0,12$, в підгрупі жінок віком 25-35 років - $2,01 \pm 0,04$, а в підгрупі жінок віком >35 років - $1,92 \pm 0,07$) проти $2,18 \pm 0,19$ у жінок контрольної групи ($p=0,0031$) (по підгрупах: жінки віком ≤ 25 років - $2,21 \pm 0,06$, в підгрупі жінок віком 25-35 років - $2,10 \pm 0,06$, а в підгрупі жінок віком >35 років - $2,25 \pm 0,10$) (див. рис. 6.2).

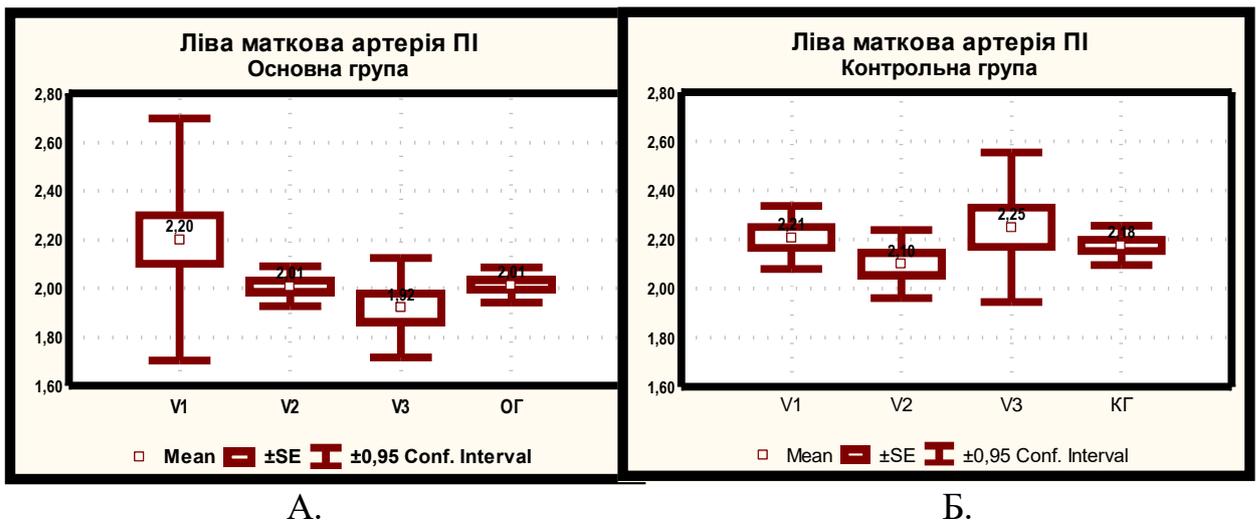
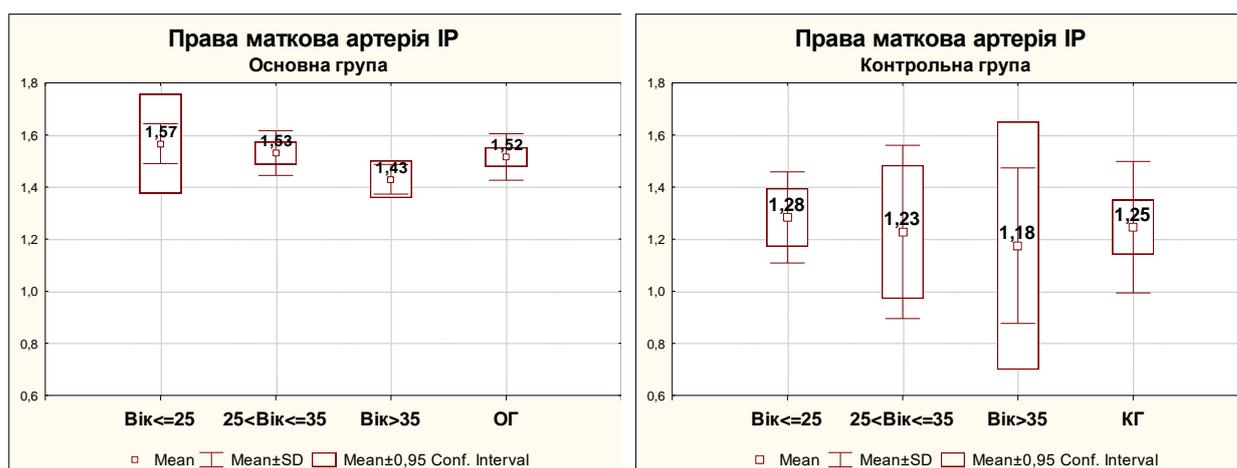


Рисунок 6.2 - Середнє значення ПІ в лівій матковій артерії: А. Жінки основної групи; Б. Жінки контрольної групи.

При визначенні ІР в маткових артеріях було отримано наступні дані:

- Середнє значення ІР в правій матковій артерії серед жінок основної групи було $1,52 \pm 0,09$ (при цьому в підгрупі жінок віком ≤ 25 років даний показник склав $1,57 \pm 0,04$, в підгрупі жінок віком 25-35 років - $1,53 \pm 0,02$, а в підгрупі жінок віком >35 років - $1,43 \pm 0,03$) проти $1,25 \pm 0,25$ серед жінок контрольної групи ($p=0,0000$) (при цьому в підгрупі жінок віком ≤ 25 років даний показник склав $1,28 \pm 0,05$, в підгрупі жінок віком 25-35 років - $1,23 \pm 0,11$, а в підгрупі жінок віком >35 років - $1,18 \pm 0,15$). (див. рис. 6.3)

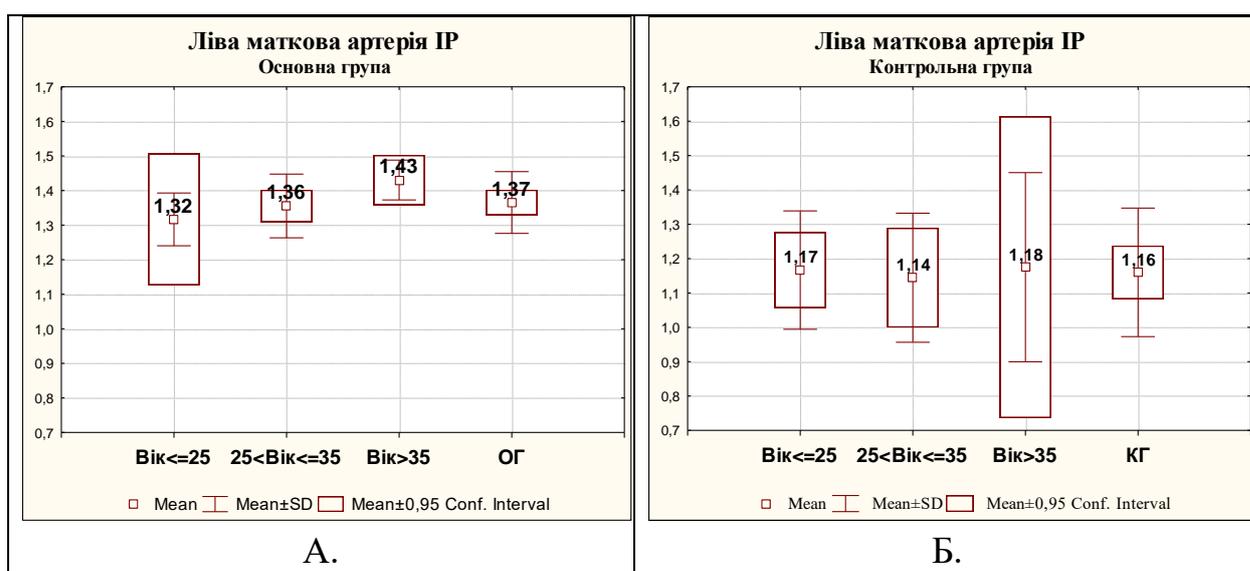


А.

Б.

Рисунок 6.3 - Середнє значення ІР в правій матковій артерії: А. Жінки основної групи; Б. Жінки контрольної групи.

Середнє значення ІР в лівій матковій артерії серед жінок основної групи було $1,37 \pm 0,09$ (при цьому в підгрупі жінок віком ≤ 25 років даний показник склав $1,32 \pm 0,04$, в підгрупі жінок віком 25-35 років – $1,36 \pm 0,02$, а в підгрупі жінок віком > 35 років - $1,43 \pm 0,03$) проти $1,16 \pm 0,19$ серед жінок контрольної групи ($p=0,0000$) $1,16 \pm 0,04$ (при цьому в підгрупі жінок віком ≤ 25 років даний показник склав $1,17 \pm 0,05$, в підгрупі жінок віком 25-35 років – $1,14 \pm 0,06$, а в підгрупі жінок віком > 35 років – $1,18 \pm 0,14$) (див. рис. 6.4).



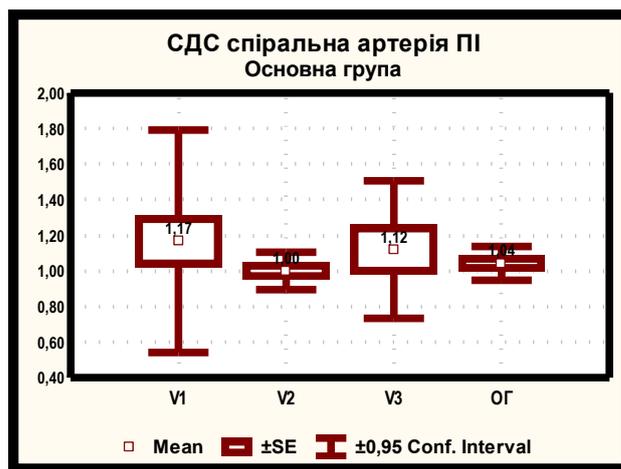
А.

Б.

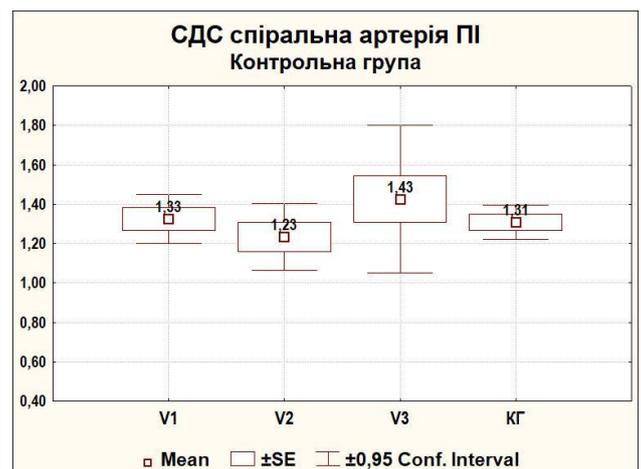
Рисунок 6.4 - Середнє значення ІР в лівій матковій артерії: А. Жінки основної групи; Б. Жінки контрольної групи.

Також було проведено аналіз кровотоку в спіральних артеріях, які відкриваються в міжворсинчатий простір. Спіральні артерії мають специфічну будову, їх стінки не мають м'язового шару, а гирла не можуть скорочуватись та розширяться. Спіральні артерії характеризуються низьким судинним опором току крові. На відміну від маткових артерій, в яких виражене зниження судинного опору спостерігається з 12-13 тижнів вагітності, в спіральних артеріях це явище спостерігається вже з 6 тижнів вагітності. Найбільш виражене зниження судинного опору в спіральних артеріях спостерігається в 13-14 тижнів вагітності, що морфологічно відображає завершення процесу інвазії ворсин трофобласта в децидуальну оболонку.

Середнє значення ПІ в спіральних артеріях серед жінок основної групи склав $1,04 \pm 0,24$ (Mean \pm SD) (по підгрупах: жінки віком ≤ 25 років - $1,17 \pm 0,15$, в підгрупі жінок віком 25-35 років - $1,00 \pm 0,05$, а в підгрупі жінок віком >35 років - $1,12 \pm 0,14$). А середнє значення пульсаційного індексу в спіральних артеріях серед жінок контрольної групи склало $1,31 \pm 0,21$ (Mean \pm SD) (по підгрупах: жінки віком ≤ 25 років - $1,33 \pm 0,06$, в підгрупі жінок віком 25-35 років - $1,23 \pm 0,07$, а в підгрупі жінок віком >35 років - $1,43 \pm 0,12$) ($p=0,0001$) (див. рис. 6.5).



А.



Б.

Рисунок 6.5. Середнє значення ПІ в спіральних артеріях: А. Жінки основної групи; Б. Жінки контрольної групи.

Середнє значення ПІ в спіральних артеріях серед жінок основної групи

було $1,35 \pm 0,15$ (Mean \pm SD) (при цьому в підгрупі жінок віком ≤ 25 років даний показник склав $1,43 \pm 0,04$, в підгрупі жінок віком 25-35 років – $1,32 \pm 0,04$, а в підгрупі жінок віком >35 років – $1,40 \pm 0,04$). Середнє значення ІР в спіральних артеріях серед жінок контрольної групи склав $1,00 \pm 0,21$ (Mean \pm SD) (при цьому в підгрупі жінок віком ≤ 25 років даний показник склав $1,01 \pm 0,05$, в підгрупі жінок віком 25-35 років – $1,04 \pm 0,09$, а в підгрупі жінок віком >35 років – $0,88 \pm 0,09$) ($p=0,0000$) (див. рис. 6.6).

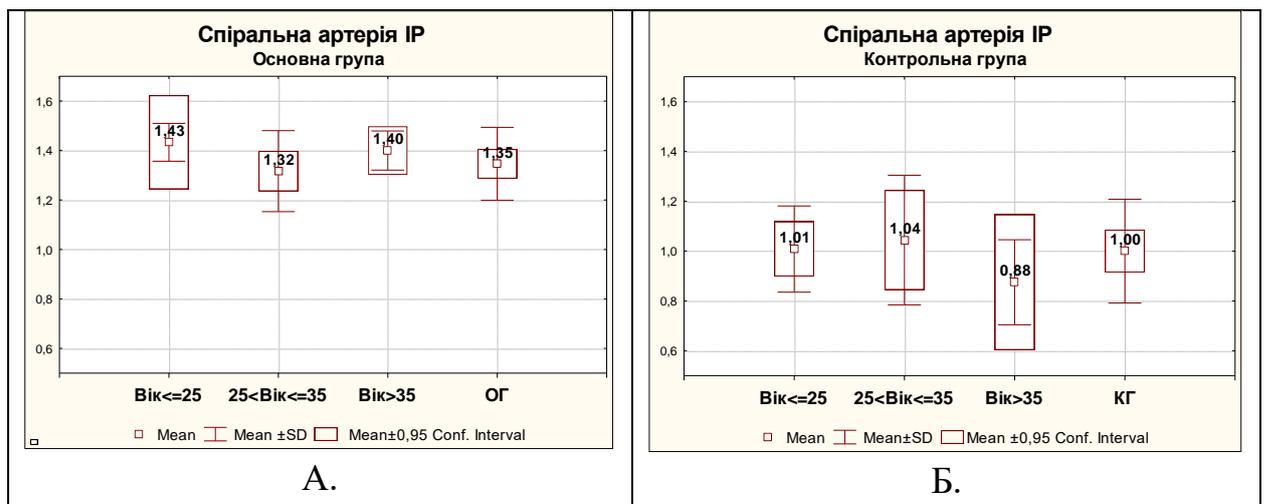
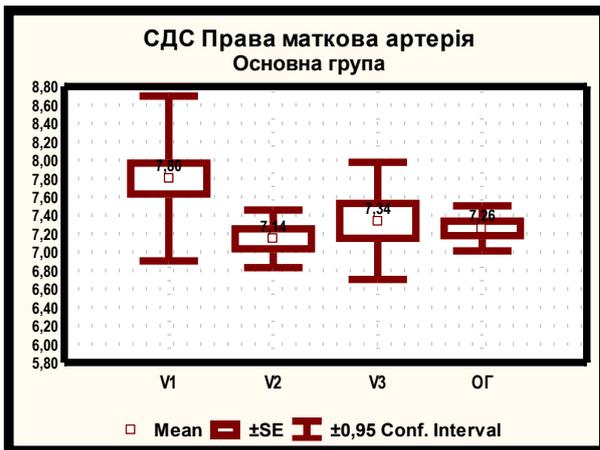


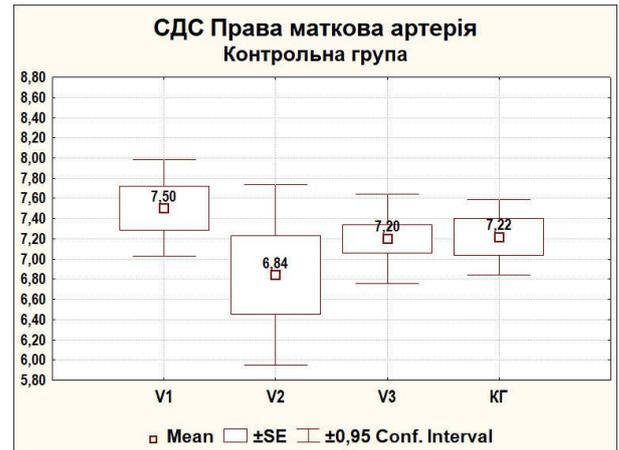
Рисунок 6.6 - Середнє значення ІР в спіральних артеріях: А. Жінки основної групи; Б. Жінки контрольної групи.

Також для оцінки стану кровотоку ми аналізували систоло-діастолічне співвідношення (СДС) в маткових артеріях та в спіральних артеріях. Систоло-діастолічне співвідношення – це відношення максимальної систолічної до кінцевої діастолічної швидкості кровотоку.

Середнє значення СДС в правій матковій артерії серед жінок основної групи було $7,26 \pm 0,61$ (Mean \pm SD) (при цьому в підгрупі жінок віком ≤ 25 років даний показник склав $7,80 \pm 0,36$, в підгрупі жінок віком 25-35 років – $7,14 \pm 0,63$, а в підгрупі жінок віком >35 років – $7,34 \pm 0,51$). Середнє значення СДС в правій матковій артерії серед жінок контрольної групи склав $7,34 \pm 0,61$ (Mean \pm SD) (при цьому в підгрупі жінок віком ≤ 25 років даний показник склав $7,50 \pm 0,75$, в підгрупі жінок віком 25-35 років – $7,17 \pm 0,48$, а в підгрупі жінок віком >35 років – $7,20 \pm 0,28$) ($p > 0,05$) (див. Рис. 6.7).



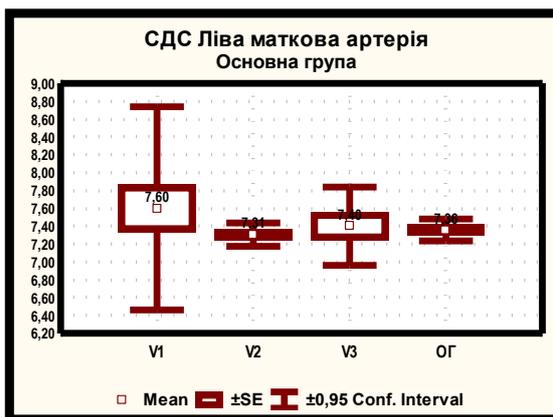
А.



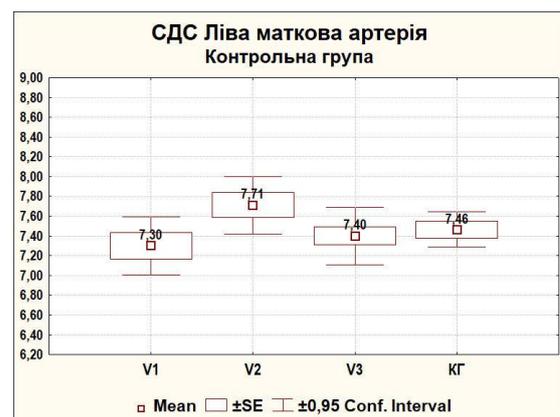
Б.

Рисунок 6.7. Середнє значення СДС в правій матковій артерії: А. Жінки основної групи; Б. Жінки контрольної групи.

Середнє значення СДС в лівій матковій артерії серед жінок основної групи було $7,31 \pm 0,26$ (при цьому в підгрупі жінок віком ≤ 25 років даний показник склав $7,60 \pm 0,46$, в підгрупі жінок віком 25-35 років – $7,31 \pm 0,26$, а в підгрупі жінок віком >35 років – $7,40 \pm 0,35$) проти $7,71 \pm 0,38$ (Mean \pm SD) серед жінок контрольної групи (при цьому в підгрупі жінок віком ≤ 25 років даний показник склав $7,30 \pm 0,47$, в підгрупі жінок віком 25-35 років – $7,71 \pm 0,38$, а в підгрупі жінок віком >35 років – $7,40 \pm 0,18$) ($p=0,0081$) (див. рис. 6.8).



А.



Б.

Рисунок 6.8. Середнє значення СДС в лівій матковій артерії: А. Жінки основної групи; Б. Жінки контрольної групи.

Середнє значення СДС в спіральних артеріях серед жінок основної

групи було $2,17 \pm 0,23$ (Mean \pm SD) (при цьому в підгрупі жінок віком ≤ 25 років даний показник склав $2,20 \pm 0,35$, в підгрупі жінок віком 25-35 років – $2,17 \pm 0,21$, а в підгрупі жінок віком >35 років – $2,14 \pm 0,29$). Середнє значення СДС в спіральних артеріях серед жінок контрольної групи склав $3,86 \pm 0,39$ (Mean \pm SD) (при цьому в підгрупі жінок віком ≤ 25 років даний показник склав $3,88 \pm 0,28$, в підгрупі жінок віком 25-35 років – $3,79 \pm 0,43$, а в підгрупі жінок віком >35 років – $4,00 \pm 0,62$) ($p=0,0000$). (див. Рис. 6.9)

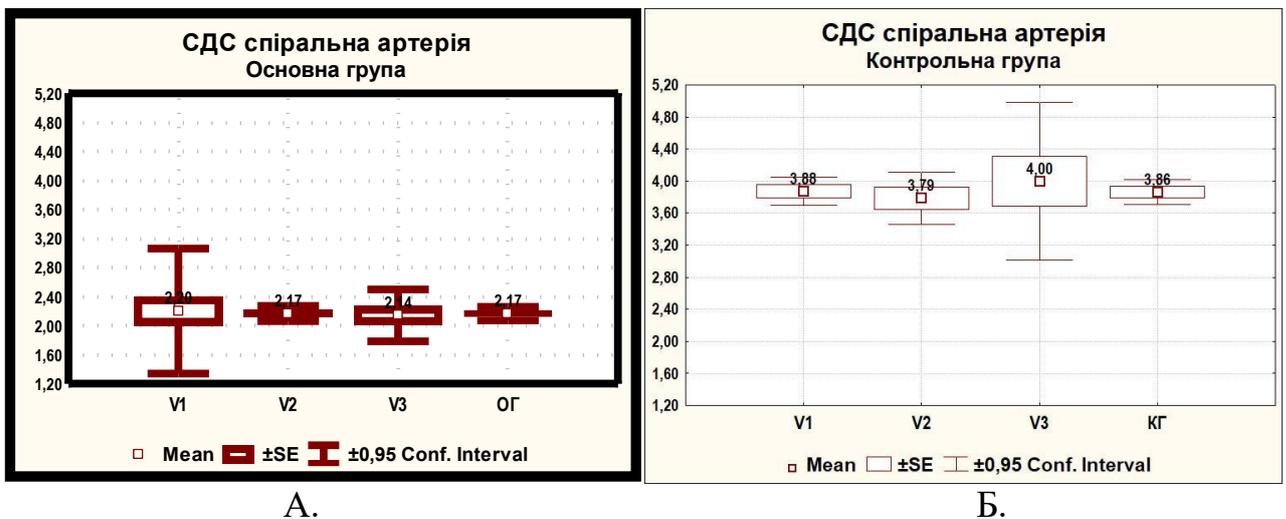


Рисунок 6.9. Середнє значення СДС в спіральній артерії: А. Жінки основної групи; Б. Жінки контрольної групи.

Отже, при вивченні показників кровотоку в маткових та спіральних артеріях було встановлено: у пацієток основної групи спостерігалось зниження пульсаційного індексу та індексу резистентності, різниця показників була статистично вірогідна. Також мало місце суттєве зниження СДС в спіральних артеріях у жінок основної групи в порівнянні з пацієтками контрольної групи.

Отже, виявлені зміни можуть свідчити про гемодинамічні зміни, що в свою чергу впливають на створення адекватних умов для імплантації заплідненої яйцеклітини та подальшого формування системи мати-плацента-плід. Результати останніх досліджень показали, що формування

внутрішньоутробного страждання закладається в ранні строки гестації, коли патологічні стан жінки, патологічний стан ендометрія та міометрія зумовлюють неповноцінне формування ембріону, плода та позазародкових утворень: пуповини, плаценти, плацентарного ложа та навколоплідного середовища. А використання ультразвукового дослідження наряду з доплерометрією з паралельним обчисленням показників об'ємного кровотоку в маткових та спіральних артеріях демонструє закономірності формування судинного компонента хоріона і може слугувати критерієм відбору пацієток в групу високого ризику щодо патологічного перебігу вагітності вже в I триместрі гестації.

Саме тому неінвазивна оцінка кровотоку в маткових артеріях в період імплантації бластоцисти є дуже важливим елементом прогнозування ймовірного переривання вагітності, особливо у жінок з невиношуванням вагітності в анамнезі. Адже, саме адекватний артеріальний та венозний кровообіг є провідним моментом, необхідним для забезпечення синтезу стероїдних гормонів, вибору домінуючого фолікулу, овуляції та формування жовтого тіла, а також для забезпечення функціональної готовності матки, а зокрема ендометрію до імплантації.

Результати досліджень, які представлені в даному розділі дисертації, відображені у 2 наукових статтях:

[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] (журнал рекомендований ДАК МОН України);

[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] (журнал

рекомендований ДАК МОН України), та тезах науково-практичної конференції:

[Булашенко 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, стр. 4-5].

РОЗДІЛ 7

ПАТОЛОГІСТОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВМІСТУ ПОРОЖНИНИ МАТКИ У ЖІНОК ІЗ РАННІМИ РЕПРОДУКТИВНИМИ ВТРАТАМИ

Патоморфологічне (гістологічне) дослідження — це метод виявлення патологічного процесу на тканинному рівні. Даний метод діагностики має велике значення для визначення стадії захворювання, проведення диференціальної діагностики, визначення тактики ведення пацієнта. Суть цього дослідження полягає в мікроскопії різних тканин організму людини. Матеріал для гістологічного аналізу отримують за допомогою біопсії при візуальному контролі або під час проведення оперативного втручання.

Ми проводили аналіз результатів гістологічного дослідження з метою визначення можливої патології імплантації плідного яйця та патології формування плаценти.

В нашому дослідженні переривання вагітності у обстежених жінок спостерігалось в різні терміни вагітності. При цьому ще на етапі включення жінок у дослідження вони пред'являли різні скарги:

- біль внизу живота та в поперековій ділянці;
- загальну слабкість;
- головний біль та головокружіння;
- нудоту та блювоту;
- больові відчуття у грудях;
- кров'яністі виділення зі статевих шляхів різної інтенсивності;
- зниження базальної температури.

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 пологами.

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.

Після переривання вагітності на ранніх термінах (завмерла вагітність, самовільний викидень) жінкам в асептичних умовах під внутрішньовенним знеболенням після розширення церві кального каналу розширювачами Гегара проводили МВА або вишкрібання стінок порожнини матки, а отриманий матеріал з порожнини матки відправляли на патологістологічне дослідження (Направлення на патологістологічне дослідження, форма № 014/о). Після отримання заключень (макро- і мікроскопічного описів, а також патологістологічного висновку) було проведено аналіз 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 8 (9,09%) – частини плідного яйця з дистрофічними змінами, у 10 (8,8%) – децидуальна тканина з вогнищами запалення, та у 14 (15,9%) – ворсини хоріона з дистрофічними змінами. Інші зміни (незрілі безсудинні ворсини хоріона, плацентарна тканина з вогнищами запалення, частково некротизована плацентарна тканина тощо) зустрічались значно рідше. (див. Таблиця 7.1 та рис. 7.1)

Таблиця 7.1 - Результати патологістологічного дослідження

Патологія	К-сть	%
Лімфогістіоцитарна інфільтрація	62	70,45
Плідне яйце з вогнищами некрозу	23	26,13
Плідне яйце з дистрофічними змінами	8	9,09
Децидуальна тканина з вогнищами запалення	10	8,8
Ворсини хоріона з дистрофічними змінами	14	15,9
Інше	5	5,68



Рисунок 7.1 - Результати патологістологічного дослідження.

Отримані дані свідчать про порушення процесів імплантації плідного яйця та процесів формування плаценти, які відіграють основну роль в першому триместрі вагітності.

До основних змін ендометрію в цей період відносять процеси ангіогенезу, згортання крові та фібринолізу, та ремоделювання екстрацелюлярного матриксу. Порушення однієї чи кількох цих ланок в кінці кінців призводить до порушення формування фето-плацентарного комплексу, 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.

Деякі автори називають перший триместр вагітності періодом втрачених можливостей, так як своєчасна діагностика та корекція будь-яких патологічних відхилень на ранніх термінах вагітності, є особливо важливими для подальшого нормального розвитку та перебігу вагітності. Особливо, це стосується жінок із звичним невиношуванням вагітності неясної етіології, стан яких необхідно моніторити ще на етапі планування наступної вагітності.

Отже, проведення патологістологічного дослідження дасть ще одну можливість визначити етіологічний фактор невиношування вагітності,

особливо у жінок із діагнозом «Звичне невиношування вагітності неясної етіології», і таким чином прогнозувати та профілакувати виникнення таких патологій при наступних вагітностях.

Результати досліджень, які представлені в даному розділі дисертації, відображені у 1 науковій статті:

[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] та тезах науково-практичної конференції:

[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), volume 1, p. 50-54] (журнал рекомендований ДАК МОН України);

[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, стр. 4-5].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Невиношування вагітності є однією з провідних проблем акушерства, гінекології та репродуктології в зв'язку із прямим зв'язком з перинатальною захворюваністю і смертністю та потребує детального вивчення з метою профілактики самовільних викиднів, передчасних пологів і народження маловагових дітей. Недоношені діти вносять основний "вклад" у показники перинатальної захворюваності і смертності, на їх долю припадає біля 60-75% даної патології. Дана проблема також обумовлена критичною демографічною ситуацією в Україні.

Під невиношуванням вагітності необхідно розуміти самовільне переривання вагітності в різні терміни, від моменту запліднення до 37 тижнів вагітності, рахуючи з першого дня останньої менструації. Термін НВ включає в себе мимовільні викидні та передчасні пологи. Переривання вагітності 2 рази поспіль і більше називається звичним невиношуванням. В залежності від терміну гестації, коли відбулося переривання вагітності, розрізняють: ранні викидні (до 12 тижнів вагітності), пізні викидні (від 13 до 22 тижнів вагітності) та передчасні пологи (від 22 до 37 тижнів вагітності).

Більша частина переривання вагітності спостерігається у першому триместрі вагітності, причому майже половина з них – в перші 7-8 тижнів. Потім по мірі збільшення терміну вагітності число самовільного переривання вагітності зменшується. У ранні терміни (до 12 тижнів вагітності) самовільне переривання вагітності у 80% випадків обумовлене генетичними факторами, а в більш пізні терміни – в значній мірі пов'язане з порушенням здоров'я матері.

На сьогоднішній день є багато даних, що підтверджують роль поліморфізму генів гестаційних ускладнень, в тому числі і звичного невиношування вагітності [17]. 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.

Метою нашого дослідження було зниження частоти ранніх репродуктивних втрат шляхом розробки алгоритму прегравідарної діагностики та прогнозування ризику розвитку невиношування вагітності на основі дослідження соціальних особливостей та способу життя жінки, соматичного та гінекологічного анамнезу, молекулярно-генетичного дослідження, оцінки стану кровообігу в артеріях матки та спіральних артеріях, результатів патологістологічного дослідження.

Для вирішення поставленої мети та завдань на першому етапі нашого дослідження нами було проведено ретроспективний аналіз 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 за період 2009-2016 роки. Ретроспективний аналіз ми проводили на базі Вінницького міського клінічного пологового будинку №2.

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

Критеріями включення жінок 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, мимовільні викидні). В дослідження ми не включали жінок віком <18 та >45 років, зі штучним перериванням вагітності в анамнезі, з порушеннями оваріо-менструального циклу, з пухлинами матки та яєчників, з аномаліями розвитку статевих органів та патологічними станами ендометрію, із будь-якими запальними процесами статевих органів, з

нейроендокринними синдромами, захворюваннями щитоподібної залози та іншими системними захворюваннями.

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

Під час ультразвукового дослідження визначали індекс резистентності та пульсаційний індекс 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 у визначенні поліморфізму генів рецепторів прогестерону та васкуло-ендотеліального фактору росту (PgR та VEgF).

Патологогістологічне дослідження полягало у дослідженні матеріалу, отриманого з порожнини матки після переривання вагітності на ранніх термінах гестації (МВА чи вишкрібання).

Отже, під час першого етапу нашого дослідження ми отримали наступні дані: у 2009 році було зареєстровано 66 випадків самовільного переривання вагітності та 114 випадків завмерлої вагітності; у 2010 році – 45 та 126, відповідно; у 2011 році – 48 та 169, відповідно; у 2012 році – 44 та 146, відповідно; у 2013 році – 27 та 148, відповідно; у 2014 році – 24 та 156 відповідно; у 2015 році – 136 випадків спонтанного переривання вагітності та 145 випадків завмерлої вагітності; у 2016 році – 143 та 126 випадків, відповідно.

Ми також визначили питому вагу жінок із звичним невиношуванням вагітності будь-якого генезу серед усіх жінок, у кого були зареєстровані випадки ранніх репродуктивних втрат. Ми отримали наступні дані:

- 2009 рік – 30 жінок (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%).

Отже, після аналізу отриманих даних ми можемо зробити висновок, що за період дослідження не виявлено тенденції до зменшення кількості жінок із перериванням вагітності на ранніх термінах (самовільні викидні, завмерлі вагітності). При чому, так як «Звичне не виношування» - це переривання вагітності двічі або більше разів поспіль, то даний діагноз можна виставити значній кількості жінок. На жаль, цього не спостерігається, тому і уваги таким жінкам приділяється менше, ніж хотілося б. Натомість, вони потребують підвищеної уваги зі сторони лікарів ще на етапі планування та підготовки до наступної вагітності, щоб можна було прогнозувати ризик розвитку патологій імплантації та плацентації, вчасно їх корегувати, а також попередити та профілакувати різні ускладнення.

На першому етапі нашого дослідження жінки і основної, і контрольної групи були розподілені на три підгрупи за віком. Розподіл жінок основної групи був наступним: 10 (11,4%) жінок віком ≤ 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 ≤ 25 років, 18 (36%) жінок віком $25 < i \leq 35$ років, та 8 (16%) жінок віком > 35 років.

Середній вік жінок із звичним невиношуванням вагітності склав $31,08 \pm 5,17$ (підгрупа ≤ 25 років - $24,33 \pm 1,15$ роки, підгрупі 25-35 років – $29,83 \pm 2,75$, підгрупа > 35 років – $39,6 \pm 1,67$). Середній вік жінок контрольної групи дорівнював $26,6 \pm 5,63$ років (підгрупа жінок ≤ 25 років - $22,33 \pm 1,72$ роки, підгрупа жінок віком 25-35 років – $27,44 \pm 1,42$, а в підгрупі жінок > 35 років – $37,5 \pm 1,91$ років) ($p < 0,05$).

Підтвердженням цього положення є дані нашого дослідження щодо місця проживання жінок із звичним не виношуванням в анамнезі та практично

здорових жінок. 27 жінок (30,7%) основної групи проживали в сільській місцевості (по підгрупах: в підгрупі віком ≤ 25 років – 7 жінок (8,0%), в підгрупі 25-35 років – 20 жінок (22,7%), ні одна жінка з підгрупи >35 не проживала в сільській місцевості). З 88 жінок основної групи дослідження 61 жінка (69,3%) проживала у місті (по підгрупах: в підгрупі віком ≤ 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 ≤ 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, а саме паління [72, 73, 87, 121, 122]. 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.

Під час вивчення соціального стану було визначено, що серед жінок основної групи домогосподарками були 23 жінки (26,1%) (3 жінки (3,4%) в підгрупі віком ≤ 25 років та 20 жінок (22,7%) в підгрупі 25-35 років, в підгрупі жінок >35 років домогосподарок не було). Інтелектуальний характер роботи мали 45 пацієток (51,2%) основної групи (в підгрупі віком ≤ 25 років – 3 жінки (3,4%), в підгрупі 25-35 років – 27 жінок (30,7%), в підгрупі >35 років – 14 жінок (15,9%)). Фізичний характер праці мали 20 пацієток (22,7%) (в

підгрупі віком ≤ 25 років – 4 жінки (4,5%), в підгрупі 25-35 років – 14 жінок (15,9%), в підгрупі >35 років – 3 жінки (3,4%). При обстеженні жінок контрольної групи було виявлено, що 10 пацієток (20%) були домогосподарками, а інтелектуальною та фізичною працею займались по 20 жінок (40%).

Отже, ми можемо зробити висновок, що більшість жінок із звичним невиношуванням вагітності мали інтелектуальний характер роботи, що свідчить про більше психо-емоційне навантаження і як наслідок розвиток стрес-індукованого непліддя [114, 119, 135]. 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 хазяйства займались 8% та 7%, відповідно.

Ми також проводили визначення ІМТ у жінок основної та контрольної груп. У переважної більшості жінок і основної, і контрольної групи ІМТ знаходився в межах норми. Середнє значення індексу маси тіла у жінок основної групи склав $23,75 \pm 2,99$ кг/м², а у жінок контрольної групи склав $22,22 \pm 1,86$ кг/м² ($p > 0,05$).

Наступним кроком нашого дослідження було проаналізувати менструальну та статеву функцію жінок із звичним невиношуванням та практично здорових жінок.

Отже, 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 $12,69 \pm 0,84$ років, а у жінок контрольної групи – $12,72 \pm 0,79$ років ($p > 0,05$). 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 ≤ 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). 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 ≤ 25 років; $27,22 \pm 1,56$ днів – у жінок віком 25-35 років; та $27,25 \pm 1,5$ днів серед жінок, що увішли в підгрупу жінок віком старше 35 років ($p > 0,05$).

Серед жінок основної групи менструація в середньому тривала $4,19 \pm 0,8$ дні: в підгрупі жінок ≤ 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 ≤ 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) ($p > 0,05$).

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 переважної більшості пацієнток (42 жінки – 84%) менструації були помірними, у 2 жінок (4%) – незначними, та у 6 жінок (12%) – об'ємними.

Отже, ми можемо зробити висновок, що 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 ≤ 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. Серед практично здорових жінок (контрольна група) середній вік початку статевого життя дорівнював $17,6 \pm 1,12$ роки: в підгрупі жінок ≤ 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. Серед усіх жінок основної групи (із звичним невиношуванням 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. На основі отриманих результаті можна заключити, що початок статевого життя у жінок основної та контрольної груп суттєво не відрізнявся.

На основі отриманих даних ми можемо виключити нейроендокринні синдроми як можливу причину невиношування вагітності у обстежених жінок. Так як одними з критеріїв виключення в нашому дослідженні були порушення оваріо-менструального циклу; наявність пухлин матки та яєчників; патологічні стани ендометрію та аномалії розвитку матки; нейроендокринні синдроми, а при загальному (в тому числі і гінекологічному) обстеженні отримані результати були в межах норми, необхідні додаткові методи обстеження.

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.

Особливу увагу ми приділяли репродуктивним втратам (самовільні викидні, завмерлі вагітності), що були в минулому, та аналізі їх можливих

причин (якщо є будь-яка інформація, наприклад, анембріонія, вади розвитку тощо згідно заключення УЗД).

Серед жінок основної групи по 1 та 2 завмерлі вагітності мали в анамнезі по 27 пацієнток (30,7%) (в підгрупі жінок віком ≤ 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). Лише у 34 жінок основної групи дослідження, що склало 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 ≤ 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).

Ми також проводили аналіз кількості репродуктивних втрат на ранніх термінах гестації в залежності від місця проживання та характеру праці.

Отже, 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 фізичкою працею, 3 жінки (21,4%) вели домашнє господарство, а 7 жінок (50%) мали інтелектуальний характер роботи. Серед жінок із звичним не виношуванням 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 фізичкою працею.

Серед жінок основної групи, у кого в минулому було переривання вагітності по типу самовільного викидні, 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%) 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.

Репродуктивна система жінки є дуже чутливою до дії стресових факторів [1, 169.], в результаті чого розвивається субфертильність та різні репродуктивні розлади (зниження частоти запліднення, зниження якості яйцеклітин, розвиток патології імплантації та плацентації при успішному заплідненні), що в кінці кінців призводить до переривання вагітності [10, 12]. В разі значного постійного психоемоційного навантаження репродуктивна система жінки тимчасово знижує чи призупиняє свою функцію, при цьому забезпечуючи достатнім кровотоком і енергією життєво важливі органи і системи. Цей механізм сформувався протягом еволюції, його суть полягає в тому, що «не до розмноження, коли немає чого їсти і самого скоро з'їдять» [32]. Тобто під час голоду, війни, соціальних чи психологічних потрясінь

репродуктивна система жінки попереджує розвиток вагітності, а у разі успішного зачаття розвивається викидень або вагітність завмирає [45, 47]. При цьому в організмі жінки акумулюється енергія та йде підготовка до настання кращого періоду репродукції.

Ми також аналізували кількість переривань вагітності в минулому за бажанням жінки. Так, 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 завмерлої вагітності, самовільних викиднів, позаматкових вагітностей та штучного переривання вагітності.

Під час опитування та загального огляду жінок основної групи, ми виявили, що лише 13 жінок (15%) мали в минулому шкідливі звички, а саме паління (після настання вагітності позбулись); у 17 пацієнток (19,3%) в минулому були запальні захворювання статевих органів (ерозія шийки матки, аднексит тощо). Одна жінка спостерігається у лікаря-ендокринолога з приводу аутоімунного тиреоїдиту.

Загалом ці дані не мали суттєвого впливу на результати нашого дослідження (незначна кількість жінок з відхиленнями), тому при проведенні загального аналізу результатів дослідження їх можна було не враховувати.

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'янисті виділення зі статевих шляхів (OR=14,4, 95% ДІ [3,28 – 63,19], $p < 0,05$), а також біль в животі 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.

Після аналізу отриманих скарг ми можемо зробити висновок, що дані прояви є можливими симптомами переривання вагітності (самовільного викидня, завмерлої вагітності). При їх своєчасному виявленні та корекції ми можемо запобігти розвитку подальших патологічних змін, що призведуть до втрати вагітності.

Розвиток вагітності на ранніх етапах (імплантація та плацентажія) відбувається шляхом тісного взаємозв'язку бластоцисти, а з часом і хорального мішка, з децидуалізованим ендометрієм (коли стромальні ворсини вже перебудувались в децидуальні) [5, 52]. Децидуальні клітини беруть активну участь в забезпеченні росту ембріона, попередженні його імунологічного відторгнення, продукції гормонів та забезпечення місцевого гомеостазу. Проте, роль децидуальних клітин в процесах цитотрофобластичної інвазії залишається досі не вивченою [Глуховец Б.И. Патогенетические основы гормональной атрофии эндометрия при ранних самопроизвольных выкидышах / Б.И. Глуховец, Н.Г. Глуховец, В.Н. Тарасов // Архив патологии. – 2002. – Т. 64, № 5. – С. 28–31; Flood P.F. Ovarian and placental production of progesterone and oestradiol during pregnancy in reindeer / P.F. Flood, N.J. Tyler, E.K. Read [et al.] // Anim. Reprod. Scien. – 2005. – Vol. 85,

№ 1–2. – Р. 147–162; Стрижаков А.Н. Потеря беременности / А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко. – М.: МИА, 2007. – 224 с.]. Результати кількох досліджень свідчать про те, що кількість функціонально повноцінних рецепторів тканини ендометрія до відповідних їм стероїдних гормонів відіграє вирішальну роль в процесі імплантації. Наявність стероїдних рецепторів в клітинах ендометрія є провідним фактором, що забезпечує необхідні прегравідарні структурні зміни для подальшого успішного розвитку вагітності [Carranza=Lira S. Endometrial progesterone and estradiol receptors in patients with recurrent early pregnancy loss of unknown etiology preliminary report / S. CarranzaLira, J. Blanquet, K. Tserotas [et al.] // Med. Scien. Monit. – 2000. – Vol. 6. – P. 759–762. Гістологічними особливостями замерлої вагітності є прогресуюче порушення ембріонально-хоріального кровообігу, інволюційні зміни ворсин хоріона на тлі ознак, характерних для інфекційного ураження та ендокринних порушень.

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.

Отримані нами результати можна співставити з результатами інших

досліджень, в яких у більшості випадків у зскрібках домінували ознаки запалення, в третині випадків відзначались ознаки ендокринних порушень, і в незначній кількості досліджуваного матеріалу відзначались непрямі ознаки генетичних порушень [59, 91].

На основі отриманих результатів патологоанатомічного дослідження ми можемо припустити, що в більшості випадків у жінок основної групи наявний який-небудь запальний процес (ймовірно хронічний ендометрит), що могло бути причиною переривання вагітності на ранніх термінах [44]. Це викликає необхідність подальшого більш детального обстеження жінок із ЗН (гістероскопія, імуногістохімічний аналіз тощо), що дасть можливість визначити необхідну тактику обстеження, лікування та проведення реабілітаційних заходів з метою попередження репродуктивних втрат при наступних вагітностях.

Останнім часом при вивченні генезу більшості акушерських ускладнень вчені особливу увагу приділяють ураженню периферичних судин. Внаслідок вазоконстрикції, гіповолемії, порушення реологічних властивостей крові та гіперкоагуляції виникає гіпоперфузія тканин з послідуочим розвитком ДВЗ-синдрому. Ці зміни завжди призводять до ішемічного ураження різних тканин та органів. Ведуче місце в цьому каскаді реакцій належить функціональному стану ендотелію судин, що являється одним з головних факторів регуляції тонуусу судин, імунних реакцій організму, стану мікроциркуляції та всіх її складових [9]. Відомо, що ендотелій судин володіє унікальною здатністю реагувати на різноманітні гуморальні зміни оточуючого середовища, і при цьому виробляє судино звужуючі та судинорозширюючі фактори, співвідношення яких є дуже важливим для регуляції тонуусу судин та артеріального тиску [Гомазков О.А. Уровень ендотеліязависимойвазодилатации и активность ангиотензинпревращающего фермента как критерии терапии больных с мягкой и умеренной артериальной гипертонией// Кардиология, 2005.-N 2.-С.15-19]. Загально визнаними маркерами ендотеліальної дисфункції являються оксид азоту (NO) та

ангіотензинперетворюючий фермент. Окрім того, протягом останніх років багато досліджень присвячено вивченню ендотелінів, які можуть як прямо, так і опосередковано впливати на тонус судин (через продукцію оксиду азоту та ангіотензину II) [Бова А.А., Трисветова Е. Л. и др. Диагностика и клиническое значение аневризм синусов Вальсавы // Медицинская панорама : научно-практический журнал для врачей и деловых кругов медицины. 2005. - N 7. - С. 12-15].

Останнім часом домінуючою причиною ранніх репродуктивних втрат являється гіпотеза дефектів імплантації плідного яйця, неповноцінної інвазії трофобласта та плацентації, матково-плацентарної ішемії та генералізованої дисфункції ендотелія. Саме з процесом ангіогенезу пов'язаний нормальний розвиток судинної сітки плаценти, що передує та впливає на подальше формування матково-плацентарної циркуляції.

В нашому дослідженні ми вирішили особливу увагу приділити генетичній стороні ендотеліальної дисфункції, а саме визначенню поліморфізму ендотеліального фактору росту. Важливе значення в формуванні схильності до ЗН 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. 2008].

В нашому дослідженні ми визначали поліморфізм генів рецепторів прогестерону та васкулоендотеліального фактора росту судин у жінок із ЗН вагітності. Для цього дослідження у жінки проводили забір букального епітелію зранку натще. При проведенні молекулярно-генетичного дослідження ми отримали наступні результати.

Наявність 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 завмерлої 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 ≤ 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.

У вікових підгрупах розподіл жінок з наявністю VEgF наступний:

- підгрупа «Вік ≤ 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 < 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.

На основі отриманих результатів ми можемо припустити, що патологія росту та формування судин відіграє більшу роль у розвитку невиношування вагітності, ніж недостатнє сприйняття прогестерону рецепторами. Саме з процесом ангиогенезу пов'язаний нормальний розвиток судинної сітки плаценти, що передує та впливає на подальше формування матково-плацентарної циркуляції. Також ми можемо припустити, що саме хронічний ендометрит в комбінації з поліморфізмом васкулоендотеліального фактору росту судин може бути причиною ранніх репродуктивних втрат. Особливо це стосується жінок, у яких навіть після багаточисленних обстежень так і не вдалось встановити причину переривання вагітності на ранніх термінах гестації.

Стан кровообігу в маткових артеріях та функціональний стан ендометрію відіграють значну роль в процесі нормальної імплантації заплідненої яйцеклітини [88, 140, 165]. Так як за результатами патологогістологічного дослідження та молекулярно-генетичного

дослідження ми припустили можливість того, що саме хронічний ендометрит може бути причиною невиношування вагітності [74], то під час ультразвукового обстеження особливу увагу ми звертали саме на стан кровотоку в спіральних (які повинні перебудуватись) та маткових артеріях. При цьому ми визначали ІР, ПІ та СДС в маткових та спіральних артеріях.

Під час доплерометричного дослідження середнє значення ПІ в правій матковій артерії серед жінок основної групи було $2,08 \pm 0,20$ (в підгрупі жінок ≤ 25 років – $2,17 \pm 0,09$, в підгрупі жінок віком 25-35 років - $2,07 \pm 0,05$, а в підгрупі жінок віком >35 років - $2,05 \pm 0,09$). А серед жінок контрольної групи цей показник був $2,47 \pm 0,28$ (Mean \pm SD) ($p < 0,05$) (в підгрупі жінок віком ≤ 25 років - $2,48 \pm 0,08$, в підгрупі жінок віком 25-35 років - $2,50 \pm 0,06$, а в підгрупі жінок віком >35 років - $2,35 \pm 0,22$). 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 серед жінок основної групи було $2,01 \pm 0,18$ (підгрупа жінок віком ≤ 25 років - $2,20 \pm 0,12$, в підгрупі жінок віком 25-35 років - $2,01 \pm 0,04$, і в підгрупі жінок віком >35 років – $1,92 \pm 0,16$). Середнє значення ПІ в лівій матковій артерії в контрольній групі склало $2,18 \pm 0,19$ (по підгрупам: жінки ≤ 25 років - $2,21 \pm 0,06$, жінки віком 25-35 років - $2,10 \pm 0,06$, а в підгрупі жінок віком >35 років - $2,25 \pm 0,19$) (Mean \pm SD) ($p=0,0031$). При цьому в підгрупі жінок віком старше 35 років різниця цих показників була статистично значущою: $1,92 \pm 0,16$ 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 підгрупі жінок віком ≤ 25 років даний показник склав $1,57 \pm 0,04$, в підгрупі жінок віком 25-35 років – $1,53 \pm 0,02$, а в підгрупі жінок віком >35 років - $1,43 \pm 0,03$). Середнє значення ІР в правій матковій артерії серед жінок контрольної групи склав $1,25 \pm 0,25$ (при цьому в підгрупі жінок віком ≤ 25 років даний показник склав $1,28 \pm 0,05$, в підгрупі жінок віком 25-35 років – $1,23 \pm 0,11$, а в підгрупі жінок віком >35 років –

1,18±0,15) (Mean±SD) (p=0,0000). В підгрупах жінок віком ≤25 років та 25-35 років ці відмінності були статистично значущими: 1,57±0,08 проти 1,28±0,17 в контрольній групі (p=0,0188) та 1,53±0,09 проти 1,23±0,33 в контрольній групі (p=0,0011), відповідно.

Середнє значення ІР в лівій матковій артерії серед жінок основної групи було 1,37±0,09 (при цьому в підгрупі жінок віком ≤ 25 років даний показник склав 1,32±0,04, в підгрупі жінок віком 25-35 років – 1,36±0,02, а в підгрупі жінок віком >35 років - 1,43±0,03). Середнє значення ІР в лівій матковій артерії серед жінок контрольної групи склав 1,16±0,19 (при цьому в підгрупі жінок віком ≤ 25 років даний показник склав 1,17±0,05, в підгрупі жінок віком 25-35 років – 1,14±0,06, а в підгрупі жінок віком >35 років – 1,18±0,14) (Mean±SD) (p=0,0000).

Серед жінок основної групи середнє значення ПІ в спіральних артеріях було 1,04±0,24 (у жінок віком ≤ 25 років – 1,17±0,15, у жінок 25-35 років - 1,00±0,05, а серед жінок віком >35 років – 1,12±0,14). А в контрольній групі середнє значення пульсаційного індексу в спіральних артеріях було 1,31±0,21 (в підгрупі жінок віком ≤ 25 років – 1,33±0,06, в підгрупі жінок віком 25-35 років - 1,23±0,07, а серед жінок віком >35 років - 1,43±0,12) (Mean±SD) (p=0,0001). При цьому більша відмінність спостерігалась серед жінок вікової підгрупи 25-35 років: 1,00±0,21 в основній групі проти 1,23±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±0,15 проти 1,00±0,21 (Mean±SD) (p=0,0000). По віковим підгрупам було отримано наступні показники:

- вік ≤ 25: 1,43±0,08 в основній групі проти 1,01±0,17 в контрольній групі (p=0,0013);
- 25 < вік ≤ 35: 1,32±0,16 в основній групі проти 1,04±0,26 в контрольній групі (p=0,0026);
- вік > 35: 1,40±0,08 в основній групі проти 0,88±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 ≤ 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 – $7,34\pm 0,51$). Серед жінок контрольної групи середнє СДС в правій матковій артерії склало $7,34\pm 0,61$ (при цьому у жінок віком ≤ 25 років – $7,50\pm 0,75$, в підгрупі жінок віком 25-35 років – $7,17\pm 0,48$, а серед жінок віком >35 років – $7,20\pm 0,28$).

В лівій матковій артерії середнє значення СДС у жінок основної групи склало $7,31\pm 0,26$ (у жінок віком ≤ 25 років – $7,60\pm 0,46$, у жінок віком 25-35 років – $7,31\pm 0,26$, а серед жінок віком >35 років – $7,40\pm 0,35$). При цьому даний показник серед жінок контрольної групи був $7,71\pm 0,38$ (в підгрупі жінок віком ≤ 25 років – $7,30\pm 0,47$, в підгрупі жінок віком 25-35 років – $7,71\pm 0,38$, а в підгрупі жінок віком >35 років – $7,40\pm 0,18$) (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 ≤ 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 зниження ПІ та 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).

Підсумовуючи результати роботи, необхідно зазначити, що подальше удосконалення 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'янисті 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 $2,47 \pm 0,28$ ($p < 0,05$); пульсаційний індекс в лівій матковій артерії: $2,01 \pm 0,18$ проти $2,18 \pm 0,19$ ($p = 0,0031$); індекс резистентності в правій матковій артерії: $1,52 \pm 0,09$ проти $1,25 \pm 0,25$ ($p = 0,0000$); індекс резистентності в лівій матковій артерії: $1,37 \pm 0,09$ проти $1,16 \pm 0,19$ ($p = 0,0000$); пульсаційний індекс в спіральних артеріях: $1,04 \pm 0,24$ проти $1,31 \pm 0,21$ (Mean \pm SD) ($p = 0,0001$); індекс резистентності в спіральних артеріях: $1,35 \pm 0,15$ проти $1,00 \pm 0,21$ (Mean \pm 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 $2,17 \pm 0,23$ проти $3,86 \pm 0,39$ ($p = 0,0000$).

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).

5. 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ

1. Абузайд С. Современные аспекты терапии эндокринного бесплодия при гиперпролактинемии / С. Абузайд, И.Ю. Кузьмина // Международный медицинский журнал. – 2010. – № 2. – С. 38-40.
2. Агаджанова А.А. Современные методы терапии больных с привычным невынашиванием беременности // Рус. мед. журн. – 2003. – Т. 11. – № 1. – С. 3–6.
3. Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и репродуктологии / под ред. Е. В. Коханевич. – М.: Триада-Х, 2006. – 480 с.
4. Андропова Н. В. Роль предимплантационной генетической диагностики в снижении риска репродуктивных потерь у носителей сбалансированных хромосомных перестроек / Н.В. Андропова и др. // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 1. – С. 52-56.
5. Аничков Н.М. Патоморфология эндометрия при гормональных воздействиях // Архив патологии. – 2001. – № 6.– С. 3–8.
6. Бакотина И.В. Клинико-морфологические особенности формирования хориона у пациенток с неразвивающейся беременностью: Дис. ...канд. мед. наук. – М., 2005.
7. Бакотина И.В. Особенности цитотрофобластической инвазии при неразвивающейся беременности / И.В. Бакотина, А.П. Милованов, О.Ф. Серова и др. // Вопр. гин., акуш. перинат. – 2005. – № 3. – С. 69-73.
8. Бахарева И. В. Прогностическое значение экспрессии генов молекул врожденного иммунитета (TLR2, TLR4 и NBD1) при невынашивании беременности / И.В. Бахарева и др. // Лечащий врач. – 2012. – № 9. - С. 84-89.
9. Бескоровайная Т.С. Роль антигенов II класса главного комплекса гистосовместимости в привычном невынашивании беременности / Т.С. Бескоровайная, Н.В. Полтавец, Е.А. Близнец и др. // Пробл. репрод. – 2006. – № 2. – С. 46–54.

10. Булавенко О. В. Недостаточность лютеиновой фазы и репродуктивные нарушения у женщин / О.В. Булавенко, Т. Ф. Татарчук // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. – 2004. – № 3. – С. 14-17.
11. Булавенко О.В. Недостатність лютеїнової фази: клініка, діагностика. Лікування: Дис. ...д. мед. наук. – К., 2008.
12. Вдовиченко Ю. П. Патология эндометрия как причина женского бесплодия / Ю.П. Вдовиченко, А.В. Колесник // *Здоровье женщины*. – 2011. – № 7. – С. 206-207.
13. Вовк І. Б. Ранні репродуктивні втрати: етіологія, патогенетичні аспекти, діагностичні та лікувальні заходи. / І.Б. Вовк, Н.Г. Горовенко, О.В. Трохимович, З.І. Россоха // Тематичний номер Гінекологія, акушерство, репродуктологія. Здоров'я України. – 2016. – №1 (21) березень. – С. 37-40.
14. Вовк І.Б. Загроза переривання вагітності в ранні терміни: сучасні погляди на етіологію, патогенез, діагностику та лікування (огляд літератури) / І.Б. Вовк, В.К. Кондратюк, О.В. Трохимович, А.І. Коваленко // *Здоровье женщины*. – 2012. - №5 (71). – С. 50-56.
15. Ворсанова С.Г. Цитогенетические особенности хориона при неразвивающейся беременности / С.Г. Ворсанова, Н.М. Дышева, О.К. Никифорова, Н.В. Зарецкая, А.Д. Колотий, Е.В. Несяева, В.В. Монахов // *Акуш. и гинек.* – 2006. – № 2. – С. 22-24.
16. Глухова Т.Н. Особенности нарушения коагуляционно-тромбоцитарного звена системы гемостаза и процессов липопероксидации при гестозе / Т.Н. Глухова, И.А. Салов, Н.П. Чеснокова, И.Е. Рогожина // *Тромбоз, гемостаз, реология*. – 2002. – №3. – С. 35-38.
17. Доброхотова Ю.Э. Микронизированный прогестерон в терапии угроз преждевременных родов: систематический обзор и мета-анализ рандомизированных и контролируемых исследований / Ю.Э. Доброхотова, Э.М. Джобава, А.В. Степанян, Г.Ю. Судакова // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2010. – том. 9 – №4. – С. 58-63.

18. Долгушина Н.В. Эндотелиальные поражения в патогенезе синдрома потери плода у беременных с вирусными инфекциями / Н.В. Долгушина, А.Д. Макацария // Материалы V Российского форума «Мать и дитя». – М., - 2003. – С. 58.
19. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология: Учебное пособие. — Одесса: Астропринт, 1999. — 604 с.
20. Зайнулина М.С. Эндотелиальная дисфункция и ее маркеры при гестозе / М.С. Зайнулина, Н.Н. Петрищев // Журнал акушерства и женских болезней. – 1997. – № 3. – С. 18-22.
21. Клиническая патофизиология / Алмазов В.А., Петрищев Н.Н., Шляхто Е.В., Леонтьева Н.В. – М.: ВУМНЦ, 1999. – 464 с.
22. Клінічний протокол з акушерської допомоги «Невиношування вагітності», наказ МОЗ України № 624 від 03.11.2008 р.
23. Клінічний протокол з акушерської та гінекологічної допомоги «Планування сім'ї», наказ МОЗ України № 905 від 27.12.2006 р.
24. Коньков Д.Г. Особенности доплерометричного дослідження матково-плацентарного кровоплину при гестаційній ендотеліопатії. / Д.Г. Коньков, С.Р. Галич, Г.С. Белканиа // З турботою про жінку. – 2013. - №2. – С. 64-67.
25. Коньков Д.Г. Эндотелиальная дисфункция в генезе невынашивания беременности / Д.Г. Коньков, О.О. Процепко // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. — Симферополь. – 2009. – Т. 145. – С. 157-160.
26. Кравченко О.В. Особливості формування судинного компонента хоріона. // Буковинський медичний вісник. – 2015. – Т.19, №3 (75). – С. 78-81.
27. Кравченко О.В. Оцінка кровотоку в судинах матки та екстра ембріональних структур у ранні терміни гестації. / О.В. Кравченко, В.А. Варвус // Буковинський медичний вісник. – 2015. – Том 19, №2 (74). – С. 121-124.

28. Краснопольский В.И. Влияние инфекций на репродуктивную систему женщин / В.И. Краснопольский, О.Ф. Серова // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2004. – № 5. – С. 11-16.
29. Крюкова Н.И. Особенности формирования фетоплацентарного комплекса у беременных позднего репродуктивного возраста. / Н.И. Крюкова, В.А. Кулавский, А.А. Крюков // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 7 (часть 2) – С. 359-361.
30. Левкович М.А. Анализ секреции цитокинов при угрозе прерывания беременности различного генеза. / М.А. Левкович, В.И. Орлов, М.В. Дударева // Рос. аллергол. журн. – 2008. – № 1, прил. 1. – С. 153–154.
31. Левкович М.А. Иммунологические механизмы угрозы прерывания беременности // Аллергол. и иммунол. – 2009. – Т. 10, № 2. – С. 247.
32. Лечение недостаточности лютеиновой фазы у женщин с невынашиванием беременности: пособие для врачей / В. И. Краснопольский, Л. С. Логутова, О. Ф. Серова и др. – М., 2005. – 23 с.
33. Lupinская З.А. Эндотелий сосудов – основной регулятор местного кровотока. // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета – 2003. – №7.
34. Львова А.Г. Прогнозирование течения беременности при синдроме потери плода на основании эхографической оценки плодного яйца и фето-плацентарной гемодинамики. Автореф. Дисс. к.мед.н. М., 2003.
35. Макацария А.Д. Герпетическая инфекция. Антифосфолипидный синдром и синдром потери плода / А.Д. Макацария, Н.В. Долгушина / - М.: Триада-Х. – 2004. – 80 с.
36. Макацария А.Д. Эндотелиопатии в генезе синдрома потери плода у беременных с хронической вирусной инфекцией. / А.Д. Макацария, Н.В. Долгушина // Вестник Российской Академии медицинских наук – 2004. – № 6. – С.18-21.

37. Меньшенина, Т. А. Патогенетические аспекты и причины неразвивающейся беременности (обзор литературы) / Т. А. Меньшенина // Уральский медицинский журнал. – 2012. – № 6. – С. 15-20.
38. Можейко Л.Ф. Новые возможности ультразвуковой диагностики угрозы невынашивания беременности и плацентарной недостаточности. / Л.Ф. Можейко, И.В. Тихоненко // Репродуктивное здоровье в Беларуси. – 2009. – №2 (02). – С. 43-55.
39. Неразвивающаяся беременность // Молодежный научный форум: Естественные и медицинские науки: электр. сб. ст. по материалам XXI студ. междунар. заочной науч.-практ. Конф. – М.: «МЦНО». – 2015 – №2 (20).
40. Никитина Н.А. Молекулярные основы регуляции имплантации и плацентации. / Н.А. Никитина, Е.М. Демидова, В.Е. Радзинский, Б.С. Демидов, Л.М. Самоходская // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – №6 (3). – С. 43-48.
41. Побединский Н.М. Стероидные рецепторы нормального эндометрия / Н.М. Побединский, О.П. Балтуцкая, А.И. Омеляненко // Акушерство и гинекология. – 2000. – № 3.– С. 5–7.
42. Подзолкова Н.М. Комплексное морфологическое изучение роли инфекционных процессов в этиологии неразвивающейся беременности / Н.М. Подзолкова и др. // Мать и дитя: материалы VI Рос. форума. — М. – 2003. – С. 171
43. Радзинский В.Е. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности. / В.Е. Радзинский, А.П. Милованов // Медицинское информационное агентство. – 2004. – 393 с.
44. Рудакова Е.Б. Патология гемостаза и хронический эндометрит как причины неудач и эмбрионических потерь при ЭКО / Е.Б. Рудакова, О.А. Лобода, Е.В. Полторака // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2008. – № 2. – С. 59-60.

45. Руководство по эндокринной гинекологии. / под ред. Е. М. Вихляевой. – [3-е изд.]. – М.: ООО “Медицинское информационное агентство”, 2006. – 784 с.
46. Савельева Г.М. Интранатальная охрана здоровья плода. Дискуссионные и нерешенные вопросы. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – №3 (4) – С. 7-12.
47. Саидова Р. А. Гормональная коррекция нарушений менструальной функции / Р. А. Саидова // Русский медицинский журнал. – 2002. – № 7. – С. 1-13.
48. Салахеева Г.С. Эндотелиальная дисфункция – один из ведущих патогенетических факторов развития гестоза. / Г.С. Салахеева, Е.В. Понукалина, Т.Н. Глухова, Н.П. Чеснокова // Современные проблемы науки и образования. – 2006. – № 5 – С. 12-14.
49. Сидельникова В.М. Гормональные аспекты невынашивания беременности. // Медицинские аспекты здоров’я женщины. – 2007. – № 4 (7) – С. 19-22.
50. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему. // Акушерство и гинекология. – 2007. – №5 – С. 24-27.
51. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. // М.: Триада-Х, 2002. – 304 с.
52. Сидельникова В.М. Эндокринология беременности в норме и при патологии / В.М. Сидельникова // М.: Медпрессинформ, 2007. – 352 с.
53. Сичинава Л.Г. Ультразвуковое исследование в первом триместре беременности: современное состояние вопроса. / Л.Г. Сичинава, О.Б. Панина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – № 3 (5) – С. 89-93.
54. Стрижаков А.Н. Потеря беременности / А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко // – М.: МИА, 2007. – 224 с.

55. Стрижаков А.Н. Фетоплацентарная недостаточность: патогенез, диагностика, лечение. / А.Н. Стрижаков, Т.Ф. Тимохина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2003. – Т. 2, №2. – С. 2-11.
56. Стрижаков А.Н. Физиология и патология плода. / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, Л.Д. Белоцерковцева, И.В. Игнатко // М.: Медицина, 2004. – 357 с.
57. Талалаев В.Ю. Действие клеток цитотрофобласта на созревание и функцию Т-лимфоцитов, продуцирующих цитокины / В.Ю. Талалаев, М.А. Ломунова, И.Е. Заиченко // Иммунология. – 2006. – Т. 27, № 2. – С. 68-73.
58. Тихомиров А.Л. Привычное невынашивание беременности: причины, диагностика и современные подходы к терапии. / А.Л. Тихомиров, Д.М. Лубнин // Фармаптека. – 2004. – №1 (80) – С. 5.
59. Трохимович О.В. Морфологічні особливості та стан рецепторного апарату ендометрія у жінок із завмерлою вагітністю. / О.В. Трохимович, Т.Д. Задорожна, І.Б. Вовк, А.Г. Корнацька, Т.М. Арчакова // Здоровье женщины. – 2014. – №10 (96) – С. 114-117.
60. Хаитов Р.М. Иммунология: Учебник / Р.М. Хаитов, Г.А. Игнатьева, И.Г. Сидорович. – 2000. – М.: Медицина. – 432 с.
61. Чечуга С.Б. Прогнозування та профілактика невиношування вагітності у жінок з гіпергомоцистеїнемією. Дис. ...д. мед. наук. – В., 2009.
62. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности: коллект. монография / под ред. В.Е.Радзинского и А.П.Милованова. – 2004. – М.: МИА. – 393 с.
63. Acien P. Reproductive performance of women with uterine malformations. // Hum Reprod. – 1993. – № 8. – p. 122–126.
64. Acosta A.A. Endometrial dating and determination of the window of implantation in healthy fertile women. / Acosta AA, Elberger L, Borghi M et al. // Fertil Steril. – 2000. – Apr; 73(4) – p. 788-98.

65. American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care Physicians ACOG Practice Bulletin No. 138: inherited thrombophilias in pregnancy. // *Obstet Gynecol.* – 2013. – 122(3). – p.706–717.
66. Angiolucci M. Association between different morphological types and abnormal karyotypes in early pregnancy loss. / Angiolucci M, Murru R, Melis G, Carcassi C, Mais V. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2011 – №37 – p. 219–225.
67. Aplin J.D. Growth factor-extracellular matrix synergy in the control of trophoblast invasion. / Aplin JD, Lacey H, Haigh T, Jones CJ, Chen CP, Westwood M. // *Biochem Soc Trans.* – 2000. – Feb; 28(2) – p.199-202.
68. ASRM, Seattle, 2002
69. Aydin S. Plasma malondialdehyde, superoxide dismutase, sE-selectin, fibronectin, endothelin-1 and nitric oxide levels in women with preeclampsia. / Aydin S., Benian A., Madazli R., Uludag S., Uzun H., Kaya S. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2004. – Mar 15; 113(1). – p. 21-25.
70. Ball E. Late sporadic miscarriage is associated with abnormalities in spiral artery transformation and trophoblast invasion. / Ball E., Bulmer J.N., Ayis S. // *J Pathol.* – 2006. – Mar; 208(4) – p. 535-42.
71. Banerjee P. Proinflammatory cytokines induced altered expression of cyclooxygenase-2 gene results in unreceptive endometrium in women with idiopathic recurrent spontaneous miscarriage. / Banerjee P, Jana SK, Pasricha P, Ghosh S, Chakravarty B, Chaudhury K. // *Fertil Steril.* – 2013. – №99 – p. 179–187.
72. Bethea C. L. Neurobiology of stress-induced reproductive dysfunction in female macaques / C. L. Bethea, M. L. Centeno, J. L. Cameron // *Molecular Neurobiology.* – 2008. – № 38. – p. 199-230.
73. Boivin J. Emotional distress in infertile women and failure of assisted reproductive technologies: meta-analysis of prospective psychosocial studies / J. Boivin, E. Griffiths, C. A. Venetis // *British medical journal.* – 2011. – № 10. – p. 342-351.
74. Bouet PE. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy

and immunohistochemistry in diagnosis. / Bouet PE, El Hachem H, Monceau E, Gariépy G, Kadoch IJ, Sylvestre C. // *Fertil Steril*. – 2016. – № 105(1) – p.106–110.

75. Bouvier S. Comparative incidence of pregnancy outcomes in treated obstetric antiphospholipid syndrome: the NOH-APS observational study. / Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, Lavigne-Lissalde G, Mercier E, Marchetti T, Balducchi JP, Mares P, Gris JC. // *Blood*. – 2014. – №123 – p. 404–413.

76. Brezina PR. Classic and cutting-edge strategies for the management of early pregnancy loss. / Brezina PR, Kutteh WH. // *Obstet Gynecol Clin North Am*. – 2014. – №41 (1) – p.1–18.

77. Canki N. Morphological characteristics of monosomy X in spontaneous abortions. / Canki N, Warburton D, Byrne J. // *Ann Genet*. – 1988. – №31 – p.4-13.

78. Carrington B. Recurrent miscarriage: pathophysiology and outcome. / Carrington B, Sacks G, Regan L. // *Curr Opin Obstet Gynecol*. – 2005. – Dec;17(6) – p.591-7.

79. Cauchi MN. Predictors of pregnancy success in repeated miscarriage. / Cauchi MN, Pepperell R, Kloss M, Lim D. // *J Reprod Immunol*. – 1991. – №26 – p.72–75.

80. Chaouat G. New insights into maternal-fetal interactions at implantation. / Gérard Chaouat, Sandrine Zourbas, Sasa Ostojic et al. // *Reproductive BioMedicine Online* webpaper. – 2001 – Volume 2 No 3 May/June.

81. Chaouat G. Immuno-endometrial interaction in early pregnancy. / Chaouat G, Menu E, Delage G, Moreau FJ, Khrishnan L, et al. // *Hum Reprod*. – 1995. – № 10 (suppl 2). – P. 55–59.

82. Christiansen O.B. Inflammation and miscarriage. / Christiansen O.B., Nielsen H.S., Kolte A.M. // *Semin. Fetal Neonatal Med*. – 2006. – Vol. 11, № 5. – p. 302–308.

83. Clark D.A. Loss of surface CD200 on stored allogeneic leukocytes may impair anti-abortion effect in vivo. / Clark D.A., Chaouat G. // *Am. J. Reprod. Immunol*. – 2005. – Vol. 53. – P. 13–20.

84. Clifford K. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. / Clifford K, Rai R, Regan L. // *Hum Reprod.* – 1997. – №12 – P. 387–389.
85. Committee on Practice Bulletins – Gynecology The American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin no. 150. Early pregnancy loss. *Obstet Gynecol.* – 2015. – №125(5) – P.1258–1267.
86. Coomarasamy A. A randomized trial of progesterone in women with recurrent miscarriages. / Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E, et al. // *N Engl J Med.* – 2015. – № 373(22) – P. 2141–2148.
87. Cousineau T. M. Psychological impact of infertility / T. M. Cousineau, A. D. Domar // *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology.* – 2007. – № 2. – P. 293-308.
88. Cunningham DS. Ultrasonographic characteristics of first-trimester gestations in recurrent spontaneous aborters. / Cunningham DS, Bledsoe LD, Tichenor JR, Opsahl MS. // *J Reprod Med.* – 1995. – № 40 – P. 565–570.
89. Czarny P. The interplay between inflammation, oxidative stress, DNA damage, DNA repair and mitochondrial dysfunction in depression. / Czarny P, Wigner P, Galecki P, Sliwinski T. // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2018. – № 80 – P. 309–321.
90. D’Ippolito S. Human leukocyte antigen (HLA) DQ2/DQ8 prevalence in recurrent pregnancy loss women. / D’Ippolito S, Gasbarrini A, Castellani R, Rocchetti S, Sisti LG, Scambia G, et al. // *Autoimmun Rev.* – 2016. – №15 – P. 638–643.
91. D’Ippolito S. Inflammosome in the human endometrium: further step in the evaluation of the “maternal side”. / D’Ippolito S, Tersigni C, Marana R, Di Nicuolo F, Gaglione R, Rossi ED, et al. // *Fertil Steril.* – 2016. – № 105 – P. 111–118.
92. Dahdouh EM. Comprehensive chromosome screening improves embryo selection: a meta-analysis. / Dahdouh EM, Balayla J, García-Velasco JA. // *Fertil Steril.* – 2015. – № 104(6) – P. 1503–1512.

93. Dar P. First-trimester 3-dimensional power Doppler of the uteroplacental circulation space: a potential screening method for preeclampsia. / Dar P, Gebb J, Reimers L, Bernstein PS, Chazotte C, Merkatz IR. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2010. – Sep; 203(3) – P. 238.e1–238.e7.
94. David G. Gardner, Dolores Shoback. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. Eight edition. M. 2013. p. 695.
95. Dizon-Townson D. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. / Dizon-Townson D, Miller C, Sibai B, et al. // *Obstet Gynecol.* – 2005. –106(3) – P. 517–524.
96. Eiben B. Cytogenetic analysis of 750 spontaneous abortions with the direct-preparation method of chorionic villi and its implications for studying genetic causes of pregnancy wastage. / Eiben B, Bartels I, Bahr-Porsch S, Borgmann S, Gatz G, Gellert G, Goebel R, Hammans W, Hentemann M, Osmers R. // *Am J Hum Genet.* – 1990. – № 47 – P. 656–663.
97. El Behery MM. Reproductive performance in the next pregnancy for nulliparous women with history of first trimester spontaneous abortion. / El Behery MM, Siam S, Seksaka MA, Ibrahim ZM. // *Arch Gynecol Obstet.* – 2013. – №288 – P. 939–944.
98. Evain-Brion D. Maternal endocrine adaptations to placental hormones in humans. // *Acta Pzdiatr.* – 1999. – Suppl 428 – P. 12-16.
99. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. // *Fertil Steril.* – 2012. – № 98 – P. 1103–1111.
100. Field K. Perinatal outcomes in a subsequent pregnancy among women who have experienced recurrent miscarriage: a retrospective cohort study. / Field K, Murphy DJ. // *Hum Reprod.* – 2015. – №30 – P. 1239–1245.
101. Giakoumelou S. The role of infection in miscarriage. / Giakoumelou S, Wheelhouse N, Cuschieri K, Entrican G, Howie SE, Horne AW. // *Hum Reprod Update.* – 2016. – № 22(1) – P. 116–133.

102. Gleicher N. Preimplantation genetic screening (PGS) still in search of a clinical application: a systematic review. / Gleicher N, Kushnir VA, Barad DH. // *Reprod Biol Endocrinol.* – 2014. – № 12 – P. 22.

103. Gomez O. Uterine artery Doppler at 11-14 weeks of pregnancy to detect hypertensive disorders and related complications in unselected populations. / Gomez O., Martinez J.M., Figueras F. et. al. // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* – 2005. – № 26 (5). – P. 490-494.

104. Gonzalez R.R. Leptin and leptin receptor are expressed in the human endometrium and endometrial leptin secretion is regulated by the human blastocyst. / González RR, Caballero-Campo P, Jasper M, Mercader A, Devoto L, Pellicer A, Simon C. // *J Clin Endocrinol Metab.* –2000. – Dec; 85(12) – P. 4883-8.

105. Gorczynski R.M.. Structural and functional heterogeneity in the CD200R family of immunoregulatory molecules at the feto–maternal interface. / Gorczynski R.M., Chen Z., Clark D.A. et al. // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2004. – Vol. 52. – P. 147–163.

106. Grandolfi F. Functions of proteins secreted by oviduct epithelial cells. // *Microsc Res Tech.* – 1995. – Sep 1; 32(1). – P. 1-12.

107. Greer IA. Thrombophilia: implications for pregnancy outcome. // *Thromb Res.* – 2003. – №109 – P. 73–81.

108. Griesinger G. GnRH antagonists in ovarian stimulation: a treatment regimen of clinicians' second choice? Data from the German national IVF registry. / Griesinger G, Felberbaum R, Diedrich K. // *Hum Reprod.* – 2005. – Sep; 20(9) – P. 2373-5.

109. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry Number 015/050). *Geburtsh Frauenheilk.* – 2018. – 78. – P. 364–381.

110. Guiot C. This three-dimensional power Doppler ultrasound useful in the evaluation of placental perfusion in normal and growth restricted pregnancy. / Guiot C., Gaglioti P., Oberto M. et. al. // *Ultrasound in Obstet. and Gynecol.* – 2009. – № 31 (2). – P. 171.

111. Gutierrez G. Asymmetric antibodies: a protective arm in pregnancy. / Gutierrez G., Gentile T., Miranda S., Margni R.A. // *Chem. Immunol. Allergy.* – 2005. – Vol. 89. – P. 158–168.
112. Haas DM. Progestogen for preventing miscarriage. / Haas DM, Ramsey PS. // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2013. – Oct 31; (10) – CD003511.
113. Hafner E. Measurement of placental bed vascularization in the first trimester, using 3D power Doppler, for the detection of pregnancies at risk for fetal and maternal complications. / Hafner E, Metzenbauer M, Stumpflen I, Waldhor T. // *Placenta.* – 2013. – Vol. 34 (10) – P. 892-898.
114. Herod S. M. Sensitivity to stress-induced reproductive dysfunction is associated with a selective but not a generalized increase in activity of the adrenal axis / S. M. Herod, A. M. Dettmer, M. A. Novak [et al.] // *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism.* – 2011. – № 1. – P. 28-36.
115. Hilton D.J. Leukemia inhibitory factor: a biological perspective. / Hilton D.J., Gough NM. // *J Cell Biochem.* – 1991. – Vol. 46 – P. 21-26.
116. Huster KM. Reproducibility of placental volume and vasculature indices obtained by 3-dimensional power Doppler sonography. / Huster KM, Haas K, Schoenborn J, McVean D, Odibo AO. // *J Ultrasound Med.* – 2010. – Jun;29(6) – P. 911–916.
117. Jauniaux E. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. / Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, Exalto N. // *Hum Reprod.* – 2006. – Vol. 21 – P. 2216–2222.
118. Kaandorp SP. Time to conception and time to live birth in women with unexplained recurrent miscarriage. / Kaandorp SP, van Mens TE, Middeldorp S, Hutten BA, Hof MH, van der Post JA, van der Veen, Goddijn M. // *Hum Reprod.* – 2014. – Vol. 29 – P. 1146–1152.
119. Khetarpal A. Infertility : why can't we classify this inability as disability? / A. Khetarpal, S. Singh // *The Australasian medical journal.* – 2012. – № 5. – P. 334-339.

120. Kitaya K. Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages. *Fertil Steril.* – 2011. – №95(3) – P. 1156–1158.

121. Kocełak P. Psychological Disturbances and Quality of Life in Obese and Infertile Women and Men / P. Kocełak, J. Chudek, B. Naworska [et al.] // *International Journal of Endocrinology.* – 2012. – № 2. – P. 1-14.

122. Kolte AM. Depression and emotional stress is highly prevalent among women with recurrent pregnancy loss. / Kolte AM, Olsen LR, Mikkelsen EM, Christiansen OB, Nielsen HS. // *Hum Reprod.* – 2015. – № 30. – P. 777–782.

123. Kolte AM. Non-visualized pregnancy losses are prognostically important for unexplained recurrent miscarriage. / Kolte AM, van Oppenraaij RH, Quenby S, Farquharson RG, Stephenson M, Goddijn M, Christiansen OB; ESHRE Special Interest Group Early Pregnancy. // *Hum Reprod.* – 2014. – May; № 29(5) – P. 931-7.

124. Kovalevsky G. Evaluation of the association between hereditary thrombophilias and recurrent pregnancy loss. / Kovalevsky G, Gracia CR, Berlin JA, et al. // *Arch Intern Med.* – 2004. – № 164. – P. 558–563.

125. Kurjak A. Three-dimensional and power Doppler in the study of angiogenesis / A. Kurjak, S. Kupesic, T. Zoclan // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. №18 (4).

126. Lane DA. Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease. / Lane DA, Grant PJ. // *Blood.* – 2000. – № 95 – P. 1517–1532.

127. Lessey BA. Aberrant integrin expression in the endometrium of women with endometriosis. / Lessey BA, Castelbaum AJ, Sawin SW, Buck CA, Schinnar R, Bilker W, Strom BL. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1994. – Aug; 79(2) – p. 643-9.

128. Lissalde-Lavigne G. Factor V Leiden and prothrombin G20210A polymorphisms as risk factors for miscarriage during a first intended pregnancy: the matched case-control “NOHA first” study. / Lissalde-Lavigne G, Fabbro-Peray P,

Cochery-Nouvellon E, et al. // *J Thromb Haemost.* – 2005. – № 3(10). – P. 2178–2184.

129. Macklon NS. Conception to ongoing pregnancy: the “black box” of early pregnancy loss. / Macklon NS, Geraedts JPM, Fauser BCJM. // *Hum Reprod Update.* – 2002. – № 8. – P. 333–343.

130. Martin A.M. Doppier at 11-14 weeks diagnosis in obstetrics and gynecology. / Martin A.M., Bindra R., Nicolaides K. Et al. // *Am. J. of Obstetrics and Gynecology.* – 2008. – Feb., №31 (2). – P. 171-176.

131. McQueen DB. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss. / McQueen DB, Perfetto CO, Hazard FK, Lathi RB. // *Fertil Steril.* – 2015. – № 104(4). – P. 927–931.

132. Medicine TPCO. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. // *Fertil Steril.* – 2015. – № 103. – P. e27–e32.

133. Merviel P. Lone hyperuricemia during pregnancy: maternal and fetal outcomes. / Merviel P, Ba R, Beaufils M, Breart G, Salat-Baroux J, Uzan S. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 1998. – Apr; №77 (2). – P. 145-50.

134. Mesen TB. Progesterone and the luteal phase: a requisite to reproduction. / Mesen TB, Young SL. // *Obstet Gynecol Clin North Am.* – 2015. – № 42. – P. 135–15.

135. Moura-Ramos M. Assessing infertility stress : re-examining the factor structure of the Fertility Problem Inventory / M. Moura-Ramos, S. Gameiro, M. C. Canavarro [et al.] // *Human reproduction.* – 2012. – № 2. – P. 496-505.

136. Noble LS. Antiphospholipid antibodies associated with recurrent pregnancy loss: prospective, multicenter, controlled pilot study comparing treatment with low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin. / Noble LS, Kutteh WH, Lashey N, Franklin RD, Herrada J. // *Fertil Steril.* – 2005. – № 83(3) – P.684–690.

137. Oates-Whitehead RM. Progestogen for preventing miscarriage. / Oates-Whitehead RM, Haas DM, Carrier JA. // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2003;(4):CD003511

138. Okun N. Pregnancy outcomes after assisted human reproduction. / Okun N, Sierra S. // *J Obstet Gynaecol Can.* – 2014. – Jan; №36 (1) – P. 64-83.
139. Pereza N. Systematic review and meta-analysis of genetic association studies in idiopathic recurrent spontaneous abortion. / Pereza N, Ostojić S, Kapović M, Peterlin B. // *Fertil Steril.* – 2017. – № 107(1). – P. 150–159.e2.
140. Philipp T. Embryoscopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions: factors involved in the pathogenesis of developmental defects of early failed pregnancies. / Philipp T, Philipp K, Reiner A, Beer F, Kalousek DK. // *Hum Reprod.* – 2003. – № 18. – P. 1724–1732.
141. Poon L. First trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. / Poon L., Kametas N., Maiz N. et al. // *Hypertension.* – 2009. – Vol. 53. – P. 812-819.
142. Porter T.F. Evidence-based care of recurrent miscarriage. / Porter TF, Scott JR. // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2005. – Feb; 19(1) – P. 85-101.
143. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. // *Fertil Steril.* – 2012. – № 98(5). – P. 1103–1111.
144. Prochazkova J. The role of tissue factor in normal pregnancy and in the development of preeclampsia. A review. / Prochazkova J., Slavik L., Ulehlova J., Prochazka M. // *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomous Czech Repub.* – 2014. – №158:XX.
145. Puscheck E.E. The impact of male factor on recurrent pregnancy loss. / Puscheck EE, Jeyendran RS. // *Curr Opin Obstet Gynecol.* – 2007. – Jun; 19(3) – P. 222-8.
146. Rai R. Recurrent miscarriage. / Rai R, Regan L. // *Lancet.* – 2006. – № 368. – P. 601–611.
147. Regan L. Recurrent miscarriage. // *BMJ.* – 1991. – № 302. – P. 543–4.
148. Rey E. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. / Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. // *Lancet.* – 2003. – № 361(9361). – P. 901–908.

149. Rizzo G. First-trimester placentel volume and vascularization measured by 3-dimensional power Doppler sonography in pregnancies with low serum pregnancy-associated plasma protein a levels. / Rizzo G., Capponi A., Pietrolucci M.E. et. al. // *J. Ultrasound Med.* – 2009. – Dec. - №28 (12). – P. 1615-1622.

150. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) (2011) The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage. Green-top Guideline No.17.

151. Saccone G. Supplementation with progestogens in the first trimester of pregnancy to prevent miscarriage in women with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. / Saccone G, Schoen C, Franasiak JM, Scott RT Jr, Berghella V. // *Fertil Steril.* – 2017. – Feb;107(2). – P. 430-438.

152. Saygili-Yilmaz E. Reproductive outcome of septate uterus after hysteroscopic metroplasty. / Saygili-Yilmaz E., Yildiz S., Erman-Akar M. et al. // *Gynecol. Obstet.* – 2003. – Vol. 268, 4. – P. 289–292.

153. Schild RL. Endometrial receptivity in an in vitro fertilization program as assessed by spiral artery blood flow, endometrial thickness, endometrial volume, and uterine artery blood flow. / Schild RL, Knobloch C, Dorn C, Fimmers R, van der Ven H, Hansmann M. // *Fertil Steril.* – 2001. – № 75. – P. 361-366.

154. Schmidt-Sarosi C. Chromosomal analysis of early fetal losses in relation to transvaginal ultrasonographic detection of fetal heart motion after infertility. / Schmidt-Sarosi C, Schwartz LB, Lublin J, Kaplan-Grazi D, Sarosi P, Perle MA. // *Fertil Steril.* – 1998. – № 69. – P. 274–277.

155. Sermon K. The why, the how and the when of PGS 2.0: current practices and expert opinions of fertility specialists, molecular biologists, and embryologists. / Sermon K, Capalbo A, Cohen J, et al. // *Mol Hum Reprod.* – 2016. – № 22(8). – P. 845–857.

156. Shi X. Maternal genetic polymorphisms and unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. / Shi X, Xie X, Jia Y, Li S. // *Clin Genet.* – 2017. – № 91(2). – P. 265–284.

157. Silver RM. Nomenclature for pregnancy outcomes: time for a change. / Silver RM, Branch DW, Goldenberg R, Iams JD, Klebanoff MA. // *Obstet Gynecol.* – 2011. – № 118(6). – P. 1402–1408.
158. Stephenson MD. Luteal start vaginal micronized progesterone improves pregnancy success in women with recurrent pregnancy loss. / Stephenson MD, McQueen D, Winter M, Kliman HJ. // *Fertil Steril.* – 2017. – № 107(3). – P. 684–690.
159. Stirrat GM. Recurrent miscarriage: definition and epidemiology. // *Lancet.* – 1990. – № 336. – P. 673–675.
160. Sugiura-Ogasawara M. Management of recurrent miscarriage. / Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Suzumori N. // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2014. – May; № 40(5) – P. 1174-9.
161. Szekeres-Bartho J. Progesterone as an immunomodulatory molecule / Szekeres-Bartho J., Barakonyi A., Par G. et al. // *International immunopharmacology.* — 2001. — Vol. 6, № 1. — P. 1037-1048.
162. Szekeres-Bartho J. Progesterone receptor-mediated immunomodulation and anti-abortive effects: The role of PIBF / J. Szekeres-Bartho // *Gynecological Endocrinology.* — 2001. — Vol. 15, № 5. — P. 43-47.
163. Tanaka H. Three-dimensional Power Doppler Ultrasound Study of the placenta. / Tanaka H, Cajusay-Velasco S, Noguchi J, Hata T. // *Donald school journal of ultrasound in obstetrics and gynecology.* – October-December 2014. – № 8 (4). – P. 400-409.
164. Tang AW. A feasibility trial of screening women with idiopathic recurrent miscarriage for high uterine natural killer cell density and randomizing to prednisolone or placebo when pregnant. / Tang AW, Alfirevic Z, Turner MA, Drury JA, Small R, Quenby S. // *Hum Reprod.* – 2013. – Jul; № 28(7) – P.1743-52.
165. Toth B, Würfel W, Bohlmann MK, Gillessen-Kaesbach G, Nawroth F, Rogenhofer N, Tempfer C, Wischmann T, von Wolff M (2014) Diagnosis and treatment after recurrent spontaneous miscarriages (S1 guideline), AWMF guidelines, Registry No.015/050.

166. Tuuli MG. Validation of placental vascular sonobiopsy for obtaining representative placental vascular indices by three-dimensional power Doppler ultrasonography. / Tuuli MG, Houser M, Odibo L, Huster K, Macones GA, Odibo AO. // *Placenta*. – 2010. – Mar; № 31(3) – P. 192–196.

167. Vigano P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. / Viganò P, Parazzini F, Somigliana E, Vercellini P. // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. – 2004. – Apr; № 18(2). – P. 177-200.

168. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. // *Acta Obstet Gynecol Scand*. – 1977. – № 56. – P. 247–253.

169. Wright J. W. Induction of proliferation in the primate ovarian surface epithelium in vivo / J. W. Wright, T. Pejovic, J. Fanton [et al.] // *Human reproduction*. – 2008. – № 1. – P. 129-138.

ДОДАТКИ

Додаток А

Реєстраційна карта № _____

1. Прізвище, ім'я, по-батькові _____
2. Вік _____;
3. Місце роботи, професія _____
4. Професійні шкідливості – ні/так (якщо так, то уточніть які _____)
5. Домашня адреса, телефон _____
6. Освіта: початкова, середня, вища _____
7. Сімейний стан (заміжня, незаміжня, розлучена) _____
8. Дата первинного огляду _____
9. Скарги: _____

10. Гінекологічний анамнез:

Вік менархе: менструації з _____ років, по _____ днів, через _____ днів;

встановились – відразу, через _____;

Кровотрата: незначна, помірна, значна _____

Дата останньої менструації _____

11. Статева функція:

Регулярність статевого життя: так, ні _____

Біль при статевому акті: так, ні _____

12. Гінекологічні захворювання

Перенесені запальні гінекологічні захворювання:

- гострий або хронічний аднексит (ні, так, в якому віці _____, амбулаторне чи стаціонарне лікування, підвищення температури _____, частота загострень, не було).

Оперативні втручання _____

Ерозія шийки матки: ні, так, методи лікування _____

СПКЯ, в якому році, клінічні прояви: так, ні, проводилось лікування: ні, так _____

Ендометріоз: так, ні _____

Прийом контрацептивів: ні, так, яких _____

Безпліддя в шлюбі: ні, так, скільки років _____

13. Репродуктивна функція:

- Заміжня: так, ні;

- Шлюб перший _____ років, другий _____ років.

- Вагітності при першому шлюбі _____, при другому _____

- З них пологів _____. Ускладнення в пологах _____

- Кількість самовільних викиднів: в ранніх термінах _____, в пізніх _____

- Кількість штучних абортів _____, в якому терміні _____

- ускладнення: ні, так, які _____

- Кількість завмерлих вагітностей _____

14. Анамнез життя:

Умови проживання – задовільні: так, ні _____

Хронічні захворювання: _____

Перенесені захворювання, операції: _____

Спадковість обтяжена: ні/так _____

Алергічні реакції: ні/так _____

Шкідливі звички:

- Паління: так, ні, кількість цигарок в день _____
- Зловживання алкоголем: так, ні _____
- Зловживання лікарськими засобами: так, ні _____

Фізичний стрес: добова робота, часті відрядження _____

Емоційний стрес: так, ні _____

15. Дані загального огляду:

вага _____, зріст _____, ІМТ _____.

Фенотип: чоловічий, жіночий

- Шкіра та видимі слизові оболонки: тілесного, блідо-рожевого кольору, бліді, субіктеричні.
- Молочні залози м'які, безболісні: так / ні _____
- Підшкірно-жирова клітковина розвинута: добре, надмірно, кахексія.
- Кістково-м'язова система _____
- Органи дихання _____
- Органи кровообігу: пульс _____ уд, за хв. Задовільних властивостей так / ні _____
- Артеріальний тиск: нормотонія, гіпертонія, гіпотонія _____
- Серце: тони ритмічні так / ні _____
- Язик: вологий, сухий, чистий, обкладений _____
- Живіт при пальпації: м'який, безболісний, приймає участь в акті дихання, симптоми подразнення очеревини позитивні ні / так _____
- Симптом Пастернацького негативний з обох сторін так / ні _____

16. Гінекологічне обстеження: зовнішні статеві органи розвинуті правильно так / ні

- Оволосіння по жіночому/чоловічому типу (потрібне підкреслити)
- Дзеркальний огляд: шийка матки без видимих патологічних змін так / ні _____
- Виділення слизові, помірні так / ні _____
- Вагінальний огляд: тіло матки в положенні anteflexio, anteversio, retroflexio, retroversio, retrodeviaciі, нормальних розмірів, збільшено до _____ тижнів вагітності, щільне, м'яке, рухоме, обмежено рухоме, безболісне при пальпації, болюче при пальпації.
- Склепіння, параметрії вільні _____
- Додатки справа: пальпуються збільшені, тяжисті, болісні, безболісні, не пальпуються.
- Додатки зліва: пальпуються збільшені, тяжисті, болісні, безболісні, не пальпуються

17. Заключення патологогістологічного дослідження:

18. Результати ультразвукового дослідження:

Показники	Значення
Права маткова артерія:	
ІР	
ПІ	
Ліва маткова артерія:	
ІР	
ПІ	
СДС	
Спіральні артерії:	
ІР	
ПІ	
СДС	

19. Визначення поліморфізму генів рецепторів прогестерону та ендотеліального фактору росту:

PgR	
VEgF	

**Перевірка відповідності розподілів значень кількісних ознак основної групи
закону нормального розподілу**

№ з/п	Ознака	Вікова група	Колмогорова-Смірнова		Лілліфорса	Шапиро-Вілка		Нульова гіпотеза H_0
			max D	p	p	W	p	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Вік	≤ 25	0,422	<0,05	<0,01	0,628	0,0000	відхилена
		$25 < i \leq 35$	0,179	<0,05	<0,01	0,929	0,0016	відхилена
		> 35	0,237	>0,20	<0,05	0,835	0,0064	відхилена
		ОГ	0,150	<0,05	<0,01	0,929	0,0001	відхилена
2	ІМТ Індекс маси тіла	≤ 25	0,200	>0,20	>0,20	0,995	0,8611	прийнята
		$25 < i \leq 35$	0,120	>0,20	>0,20	0,938	0,2663	прийнята
		> 35	0,315	>0,200	<0,01	0,892	0,3661	прийнята
		ОГ	0,114	>0,20	>0,20	0,947	0,2280	прийнята
3	Menarhe	≤ 25	0,175	>0,20	>0,20	1,000	1,0000	прийнята
		$25 < i \leq 35$	0,286	<0,10	<0,01	0,752	0,0003	відхилена
		> 35	0,349	>0,20	<0,05	0,771	0,0460	відхилена
		ОГ	0,296	<0,01	<0,01	0,776	0,0001	відхилена
4	МЦ	≤ 25	0,385	>0,20	<0,05	0,750	0,0000	відхилена
		$25 < i \leq 35$	0,251	<0,20	<0,01	0,889	0,0375	відхилена
		> 35	0,367	>0,20	<0,05	0,684	0,0065	відхилена
		ОГ	0,271	<0,05	<0,01	0,865	0,0028	відхилена

1	2	3	4	5	6	7	8	9
5	Тривалість менструації	≤ 25	0,385	$>0,20$	$<0,05$	0,750	0,0000	відхилена
		$25 < i \leq 35$	0,249	$<0,20$	$<0,01$	0,783	0,0009	відхилена
		> 35	0,367	$>0,20$	$<0,05$	0,684	0,0065	відхилена
		ОГ	0,266	$<0,05$	$<0,01$	0,788	0,0001	відхилена
6	Початок статевого життя	≤ 25	0,385	$>0,20$	$<0,05$	0,750	0,0000	відхилена
		$25 < i \leq 35$	0,227	$>0,20$	$<0,05$	0,749	0,0003	відхилена
		> 35	0,241	$>0,20$	$>0,20$	0,821	0,1185	прийнята
		ОГ	0,203	$<0,15$	$<0,01$	0,851	0,0015	відхилена
7	Вагітності	≤ 25	1,000	$<0,01$	$<0,01$			відхилена
		$25 < i \leq 35$	0,428	$<0,01$	$<0,01$	0,592	0,0000	відхилена
		> 35	0,359	$<0,05$	$<0,01$	0,715	0,0002	відхилена
		ОГ	0,428	$<0,01$	$<0,01$	0,623	0,0000	відхилена
8	Пологи (діти)	≤ 25						відхилена
		$25 < i \leq 35$	0,525	$<0,01$	$<0,01$	0,371	0,0000	відхилена
		> 35	0,380	$<0,05$	$<0,01$	0,632	0,0000	відхилена
		ОГ						відхилена
9	Завмерлі вагітності	≤ 25	0,433	$<0,05$	$<0,01$	0,594	0,0000	відхилена
		$25 < i \leq 35$	0,338	$<0,01$	$<0,01$	0,638	0,0000	відхилена
		> 35	0,433	$<0,05$	$<0,01$	0,594	0,0001	відхилена
		ОГ	0,339	$<0,01$	$<0,01$	0,637	0,0000	відхилена

1	2	3	4	5	6	7	8	9
10	Самовільні викидні	≤ 25	0,433	<0,05	<0,01	0,594	0,0000	відхилена
		$25 < i \leq 35$	0,283	<0,01	<0,01	0,769	0,0000	відхилена
		> 35	0,257	<0,20	<0,01	0,799	0,0020	відхилена
		ОГ	0,252	<0,01	<0,01	0,784	0,0000	відхилена
11	Ранні репродуктивні втрати (загальна кількість)	≤ 25	1,000	<0,01	<0,01			відхилена
		$25 < i \leq 35$	0,476	<0,01	<0,01	0,520	0,0000	відхилена
		> 35	0,497	<0,01	<0,01	0,470	0,0000	відхилена
		ОГ	0,494	<0,01	<0,01	0,482	0,0000	відхилена

Перевірка відповідності розподілів значень кількісних ознак контрольної групи закону нормального розподілу

№ з/п	Ознака	Вікова група	Колмогорова-Смірнова		Лілліфорса	Шапиро-Вілка		Нульова гіпотеза Н0
			d	p	p	W	p	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Вік	≤ 25	0,385	>0,20	<0,15	0,913	0,041	відхилена
		$25 < i \leq 35$	0,164	>0,20	<0,10	0,872	0,019	відхилена
		> 35	0,201	>0,20	<0,05	0,782	0,018	відхилена
		КГ	0,160	<0,20	<0,01	0,875	0,000	відхилена
2	ІМТ Індекс маси тіла	≤ 25	0,267	>0,20	<0,05	0,833	0,022	відхилена
		$25 < i \leq 35$	0,158	>0,20	>0,20	0,921	0,400	прийнята
		> 35	0,359	>0,20	<0,10	0,811	0,124	прийнята
		КГ	0,156	>0,20	<0,15	0,931	0,092	прийнята

1	2	3	4	5	6	7	8	9
3	Menarhe	≤ 25	0,257	$>0,20$	$<0,05$	0,807	0,011	відхилена
		$25 < i \leq 35$	0,269	$>0,20$	$<0,10$	0,808	0,025	відхилена
		> 35	0,441	$>0,20$	$<0,10$	0,630	0,001	відхилена
		КГ	0,298	$<0,05$	$<0,10$	0,769	0,000	відхилена
4	МЦ	≤ 25	0,375	$<0,10$	$<0,01$	0,792	0,008	відхилена
		$25 < i \leq 35$	0,246	$>0,20$	$<0,15$	0,893	0,213	прийнята
		> 35	0,441	$>0,20$	$<0,01$	0,630	0,001	відхилена
		КГ	0,348	$<0,01$	$<0,01$	0,808	0,000	відхилена
5	Тривалість менструації	≤ 25	0,250	$>0,20$	$<0,05$	0,828	0,020	відхилена
		$25 < i \leq 35$	0,414	$<0,10$	$<0,01$	0,617	0,000	відхилена
		> 35	0,307	$>0,20$	$<0,20$	0,729	0,024	відхилена
		КГ	0,246	$<0,10$	$<0,01$	0,809	0,000	відхилена
6	Початок статевого життя	≤ 25	0,240	$>0,20$	$<0,10$	0,829	0,020	відхилена
		$25 < i \leq 35$	0,347	$<0,20$	$<0,01$	0,807	0,025	відхилена
		> 35	0,283	$>0,20$	$>0,20$	0,863	0,272	прийнята
		КГ	0,280	$<0,05$	$<0,01$	0,866	0,004	відхилена
7	Вагітності	≤ 25	0,499	$<0,01$	$<0,01$	0,465	0,000	відхилена
		$25 < i \leq 35$	0,414	$<0,10$	$<0,01$	0,617	0,000	відхилена
		> 35	0,441	$>0,20$	$<0,01$	0,630	0,001	відхилена
		КГ	0,367	$<0,01$	$<0,01$	0,634	0,000	відхилена

1	2	3	4	5	6	7	8	9
8	Пологи (діти)	≤ 25	0,499	<0,01	<0,01	0,465	0,000	відхилена
		$25 < i \leq 35$	0,414	<0,10	<0,01	0,617	0,000	відхилена
		> 35	0,441	>0,20	<0,01	0,630	0,001	відхилена
		КГ	0,367	<0,01	<0,01	0,634	0,000	відхилена

Якісні характеристики жінок основної групи

№ з/п	Ознака	Варіації ознаки (категорії)	Основна група													
			Вікові групи												Всього	
			Вік ≤ 25				25 < Вік ≤ 35				Вік > 35				абс.	%
			абс.	% в групі	% в категорії	% в ОГ	абс.	% в групі	% в категорії	% в ОГ	абс.	% в групі	% в категорії	% в ОГ		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
1	Місце проживання	Село	7	67,0	25,9	8,0	20	32,8	74,1	22,7	0	0,0	0,0	0,0	27	30,7
		Місто	3	33,0	4,9	3,4	41	67,2	67,2	46,6	17	100,0	27,9	19,3	61	69,3
		Всього	10	100,0		11,4	61	100,0		69,3	17	100,0		19,3	88	100,0
2	Місце проживання - село	Д/г	3	42,9	50,0	11,1	3	15,0	50,0	11,1	0	0,0	0,0	0,0	6	22,2
		Фізична	4	57,1	28,6	14,8	10	50,0	71,4	37,0	0	0,0	0,0	0,0	14	51,9
		Інтелектуальна	0	0,0	0,0	0,0	7	35,0	100,0	25,9	0	0,0	0,0	0,0	7	25,9
		Всього	7	100,0		25,9	20	100,0		74,1	0	0,0		0,0	27	100,0
3	Місце проживання - місто	Д/г	0	0,0	0,0	0,0	17	41,5	100,0	27,9	0	0,0	0,0	0,0	17	27,9
		Фізична	0	0,0	0,0	0,0	4	9,8	57,1	6,6	3	17,6	42,9	4,9	7	11,5
		Інтелектуальна	3	100,0	8,1	4,9	20	48,8	54,1	32,8	14	82,4	37,8	23,0	37	60,7
		Всього	3	100,0		4,9	41	100,0		67,2	17	100,0		27,9	61	100,0
4	Вид діяльності	Д/г	3	30,0	13,0	3,4	20	32,8	87,0	22,7	0	0,0	0,0	0,0	23	26,1
		Фізична	4	40,0	20,0	4,5	14	23,0	70,0	15,9	3	17,6	15,0	3,4	20	22,7
		Інтелектуальна	3	30,0	6,7	3,4	27	44,3	60,0	30,7	14	82,4	31,1	15,9	45	51,2
		Всього	10	100		11,4	61	100		69,3	17	100		19,3	88	100,0

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
5	Menarhe	12	3	30,0	6,8	3,4	31	50,8	70,5	35,2	10	58,8	22,7	11,4	44	50,0
		13	3	30,0	10,0	3,4	24	39,3	80,0	27,3	3	17,6	10,0	3,4	30	34,1
		14	4	40,0	36,4	4,6	3	4,9	27,3	3,4	4	23,5	36,4	4,5	11	12,5
		15	0	0,0	0,0	0,0	3	4,9	100,0	3,4	0	0,0	0,0	0,0	3	3,4
		Всього	10	100,0			11,4	61	100,0		69,3	17	100,0		19,3	88
6	МЦ	25	0	0,0	0,0	0,0	3	4,9	100,0	3,4	0	0,0	0,0	0,0	3	3,4
		26	0	0,0	0,0	0,0	14	23,0	66,7	15,9	7	41,2	33,3	8,0	21	23,9
		28	7	70,0	14,6	8,0	31	50,8	64,6	35,2	10	58,8	20,8	11,4	48	54,5
		30	3	30,0	23,1	3,4	10	16,4	76,9	11,4	0	0,0	0,0	0,0	13	14,8
		31	0	0,0	0,0	0,0	3	4,9	100,0	3,4	0	0,0	0,0	0,0	3	3,4
		Всього	10	100,0			11,4	61	100,0		69,3	17	100,0		19,3	88
7	Тривалість МЦ	3	0	0,0	0,0	0,0	20	32,8	100,0	22,7	0	0,0	0,0	0,0	20	22,7
		4	3	30,0	10,0	3,4	17	27,9	56,7	19,3	10	58,8	33,3	11,4	30	34,1
		5	7	70,0	18,4	8,0	24	39,3	63,2	27,3	7	41,2	18,4	8,0	38	43,2
		Всього	10	100			11,4	61	100		69,3	17	100,0		19,3	88
8	Характер menses	Незначні	0	0,0	0,0	0,0	3	4,9	100,0	3,4	0	0,0	0,0	0,0	3	3,4
		Помірні	10	100,0	12,2	11,4	58	95,1	70,7	65,9	14	82,4	17,1	15,9	82	93,2
		Значні	0	0,0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0,0	3	17,6	100,0	3,4	3	3,4
		Всього	10	100,0			11,4	61	100,0		69,3	17	100,0		19,3	88
9	Наявність ПМС	Так	3	30,0	6,8	3,4	31	50,8	70,5	35,2	10	58,8	22,7	11,4	44	50,0
		Ні	7	70,0	15,9	8,0	30	49,2	68,2	34,1	7	41,2	15,9	8,0	44	50,0
		Всього	10	100,0			11,4	61	100,0		69,3	17	100,0		19,3	88

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
10	Початок статевого життя	16	0	0,0	0,0	0,0	27	44,3	100,0	30,7	0	0,0	0,0	0,0	27	30,7
		17	3	30,0	11,1	3,4	17	27,9	63,0	19,3	7	41,2	25,9	8,0	27	30,7
		18	7	70,0	29,2	8,0	14	23,0	58,3	15,9	3	17,6	12,5	3,4	24	27,3
		19	0	0,0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0,0	7	41,2	100,0	8,0	7	8,0
		20	0	0,0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0,0	0	0,0
		21	0	0,0	0,0	0,0	3	4,9	100,0	3,4	0	0,0	0,0	0,0	3	3,3
		Всього	10	100,0		11,4	61	100,0		69,3	17	100,0		19,3	88	100,0
11	Вагітності (кількість)	1	0	0,0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0,0	0	0,0
		2	20	100,0	16,4	9,7	82	57,7	67,2	39,8	20	45,5	16,4	9,7	122	138,6
		3	0	0,0	0,0	0,0	60	42,3	83,3	29,1	12	27,3	16,7	5,8	72	81,8
		4	0	0,0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0,0	12	27,3	100,0	5,8	12	13,6
		Всього	20	100,0		9,7	142	100,0		68,9	44	100,0		21,4	206	234,1
12	Вагітності (жінки)	1	0	0,0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0,0	0	0,0
		2	10	100,0	16,4	11,4	41	67,2	67,2	46,6	10	58,8	16,4	11,4	61	69,3
		3	0	0,0	0,0	0,0	20	32,8	83,3	22,7	4	23,5	16,7	4,5	24	27,3
		4	0	0,0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0,0	3	17,6	100,0	3,4	3	3,4
		Всього	10	100,0		11,4	61	100,0		69,3	17	100,0		19,3	88	100,0
13	Пологи (діти)	0	20	100,0	10,4	9,7	135	95,1	70,3	65,5	37	84,1	19,3	18,0	192	93,2
		1	0	0,0	0,0	0,0	7	4,9	50,0	3,4	7	15,9	50,0	3,4	14	6,8
		2	0	0,0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0,0	0	0,0
		Всього	20	100,0		9,7	142	100,0		68,9	44	100,0		21,4	206	100,0

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
14	Пологи (жінки)	0	10	100,0	13,5	11,4	54	88,5	73,0	61,4	10	58,8	13,5	11,4	74	84,1
		1	0	0,0	0,0	0,0	7	11,5	50,0	8,0	7	41,2	50,0	8,0	14	15,9
		Всього	10	100,0			11,4	61	100,0		69,3	17	100,0		19,3	88
15	Завмерлі вагітності	1	3	17,6	11,1	3,7	17	33,3	63,0	21,0	7	53,8	25,9	8,6	27	33,3
		2	14	82,4	25,9	17,3	34	66,7	63,0	42,0	6	46,2	11,1	7,4	54	66,7
		Всього	17	100,0			21,0	51	100,0		63,0	13	100,0		16,0	81
16	Завмерлі вагітності (жінки)	0	0	0,0	0,0	0,0	27	44,3	79,4	30,7	7	41,2	20,6	8,0	34	38,6
		1	3	30,0	11,1	3,4	17	27,9	63,0	19,3	7	41,2	25,9	8,0	27	30,7
		2	7	70,0	25,9	8,0	17	27,9	63,0	19,3	3	17,6	11,1	3,4	27	30,7
		Всього	10	100,0			11,4	61	100,0		69,3	17	100,0		19,3	88
17	Викидні самовільні	1	3	100,0	11,1	3,2	17	23,9	63,0	17,9	7	33,3	25,9	7,4	27	28,4
		2	0	0,0	0,0	0,0	54	76,1	79,4	56,8	14	66,7	20,6	14,7	68	71,6
		Всього	3	100,0			3,2	71	100,0		74,7	21	100,0		22,1	95
18	Викидні самовільні (жінки)	0	7	70,0	25,9	8,0	17	27,9	63,0	19,3	3	17,6	11,1	3,4	27	30,7
		1	3	30,0	11,1	3,4	17	27,9	63,0	19,3	7	41,2	25,9	8,0	27	30,7
		2	0	0,0	0,0	0,0	27	44,3	79,4	30,7	7	41,2	20,6	8,0	34	38,6
		Всього	10	100,0			11,4	61	100,0		69,3	17	100,0		19,3	88
19	Штучні аборти (жінки)	0	10	100,0	12,8	11,4	54	88,5	69,2	61,4	14	82,4	17,9	15,9	78,0	88,6
		1	0	0,0	0,0	0,0	7	11,5	70,0	8,0	3	17,6	30,0	3,4	10,0	11,4
		Всього	10	100,0			11,4	61	100,0		69,3	17	100,0		19,3	88

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
20	Позаматкові вагітності (жінки)	0	10	100,0	12,2	11,4	55	90,2	67,1	62,5	17	100,0	20,7	19,3	82	93,2
		1	0	0,0	0,0	0,0	6	9,8	100,0	6,8	0	0,0	0,0	0,0	6	6,8
		Всього	10	100,0		11,4	61	100,0		69,3	17	100,0		19,3	88	100,0
21	Репродуктивні втрати	1	6	30,0	8,6	3,1	47	34,8	67,1	24,5	17	45,9	24,3	8,9	70	36,5
		2	14	70,0	11,5	7,3	88	65,2	72,1	45,8	20	54,1	16,4	10,4	122	63,5
		Всього	20	100,0		10,4	135	100,0		70,3	37	100,0		19,3	192	100,0

Якісні характеристики жінок контрольної групи

№ з/п	Ознака	Варіації ознаки (категорії)	Основна група													
			Вікові групи												Всього	
			Вік ≤ 25				25 < Вік ≤ 35				Вік > 35				абс.	%
			абс.	% в групі	% в категорії	% в ОГ	абс.	% в групі	% в категорії	% в ОГ	абс.	% в групі	% в категорії	% в ОГ		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
2	Місце проживання	Село	10	67,0	41,7	20,0	8	44,4	33,3	16,0	6	75,0	25,0	12,0	24	48,0
		Місто	14	33,0	53,8	28,0	10	55,6	38,5	20,0	2	25,0	7,7	4,0	26	52,0
		Всього	24	100,0		48,0	18	100,0		36,0	8	100,0		16,0	50	100,0
3	Місце проживання - село	Д/г	2	20,0	100,0	8,3	0	0,0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0,0	2	8,3
		Фізична	4	40,0	28,6	16,7	4	50,0	28,6	16,7	6	100,0	42,9	25,0	14	58,3
		Інтелектуальна	4	40,0	50,0	16,7	4	50,0	50,0	16,7	0	0,0	0,0	0,0	8	33,3
		Всього	10	100,0		41,7	8	100,0		33,3	6	100,0		25,0	24	100,0
4	Місце проживання - місто	Д/г	2	14,3	25,0	7,7	4	40,0	50,0	15,4	2	100,0	25,0	7,7	8	30,8
		Фізична	4	28,6	66,7	15,4	2	20,0	33,3	7,7	0	0,0	0,0	0,0	6	23,1
		Інтелектуальна	8	57,1	66,7	30,8	4	40,0	33,3	15,4	0	0,0	0,0	0,0	12	46,2
		Всього	14	100,0		53,8	10	100,0		38,5	2	100,0		7,7	26	100,0

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
3	Вид діяльності	Д/г	4	16,7	40,0	8,0	4	22,2	40,0	8,0	2	25,0	20,0	4,0	10	20,0
		Фізична	8	33,3	40,0	16,0	6	33,3	30,0	12,0	6	75,0	30,0	12,0	20	40,0
		Інтелектуальна	12	50,0	60,0	24,0	8	44,4	40,0	16,0	0	0,0	0,0	0,0	20	40,0
		Всього	24	100		48	18	100		36	8	100		16	50	100
4	Менархе	12	10	41,7	41,7	20,0	8	44,4	33,3	16,0	6	75,0	25,0	12,0	24	48,0
		13	10	41,7	62,5	20,0	6	33,3	37,5	12,0	0	0,0	0,0	0,0	16	32,0
		14	4	16,7	40,0	8,0	4	22,2	40,0	8,0	2	25,0	20,0	4,0	10	20,0
		Всього	24	100,0		48,0	18	100,0		36,0	8	100,0		16,0	50	100,0
5	МЦ	25	2	8,3	33,3	4,0	2	11,1	33,3	4,0	2	25,0	33,3	4,0	6	12,0
		26	4	16,7	40,0	8,0	6	33,3	60,0	12,0	0	0,0	0,0	0,0	10	20,0
		28	16	66,7	53,3	32,0	8	44,4	26,7	16,0	6	75,0	20,0	12,0	30	60,0
		30	2	8,3	50,0	4,0	2	11,1	50,0	4,0	0	0,0	0,0	0,0	4	8,0
		Всього	24	100,0		48,0	18	100,0		36,0	8	100,0		16,0	50	100,0
6	Тривалість МЦ	3	6	25,0	60,0	12,0	0	0,0	0,0	0,0	4	50,0	40,0	8,0	10	20,0
		4	12	50,0	50,0	24,0	12	66,7	50,0	24,0	0	0,0	0,0	0,0	24	48,0
		5	6	25,0	37,5	12,0	6	33,3	37,5	12,0	4	50,0	25,0	8,0	16	32,0
		Всього	24	100,0		48,0	18,0	100,0		36,0	8,0	100,0		16,0	50,0	100,0

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
7	Характер мensis	Незначні	2	8,3	100,0	4,0	0	0,0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0,0	2	4,0
		Помірні	18	75,0	42,9	36,0	18	100,0	42,9	36,0	6	75,0	14,3	12,0	42	84,0
		Значні	4	16,7	66,7	8,0	0	0,0	0,0	0,0	2	25,0	33,3	4,0	6	12,0
		Всього	24	100,0		48,0	18	100,0		36,0	8	100,0		16,0	50	100,0
8	Наявність ПМС	Так	12	50,0	85,7	24,0	2	11,1	14,3	4,0	0	0,0	0,0	0,0	14	28,0
		Ні	12	50,0	33,3	24,0	16	88,9	44,4	32,0	8	100,0	22,2	16,0	36	72,0
		Всього	24	100,0		48,0	18	100,0		36,0	8	100,0		16,0	50	100,0
9	Початок статевого життя	16	8	33,3	66,7	16,0	2	11,1	16,7	4,0	2	25,0	16,7	4,0	12	24,0
		17	2	8,3	33,3	4,0	2	11,1	33,3	4,0	2	25,0	33,3	4,0	6	12,0
		18	8	33,3	33,3	16,0	12	66,7	50,0	24,0	4	50,0	16,7	8,0	24	48,0
		19	6	25,0	100,0	12,0	0	0,0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0,0	6	12,0
		20	0	0,0	0,0	0,0	2	11,1	0,0	4,0	0	0,0	0,0	0,0	2	4,0
		Всього	24	100,0		48,0	18	100,0		36,0	8	100,0		16,0	50	100,0
10	Вагітності	1	20	71,4	71,4	27,8	6	20,0	21,4	8,3	2	14,3	7,1	2,8	28	38,9
		2	8	28,6	18,2	11,1	24	80,0	54,5	33,3	12	85,7	27,3	16,7	44	61,1
		Всього	28	100,0		38,9	30	100,0		41,7	14	100,0		19,4	72	100,0
11	Вагітності (жінки)	1	20	83,3	71,4	40,0	6	33,3	21,4	12,0	2	25,0	7,1	4,0	28	56,0
		2	4	16,7	18,2	8,0	12	66,7	54,5	24,0	6	75,0	27,3	12,0	22	44,0
		Всього	24	100,0		48,0	18	100,0		36,0	8	100,0		16,0	50	100,0

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
	Пологи (діти)	1	20	71,4	71,4	27,8	6	20,0	21,4	8,3	2	14,3	7,1	2,8	28	38,9
		2	8	28,6	18,2	11,1	24	80,0	54,5	33,3	12	85,7	27,3	16,7	44	61,1
		Всього	28	100,0		38,9	30	100,0		41,7	14	100,0		19,4	72	100,0
13	Пологи (жінки)	1	20	83,3	71,4	40,0	6	33,3	21,4	12,0	2	25,0	7,1	4,0	28	56,0
		2	4	16,7	18,2	8,0	12	66,7	54,5	24,0	6	75,0	27,3	12,0	22	44,0
		Всього	24	100,0		48,0	18	100,0		36,0	8	100,0		16,0	50	100,0

Антропометричні характеристики жінок основної групи

№ з/п	Ознака	Вікова група	Середнє значення, Mean	Медіана, Me	Мода, Mo	Min	Max	Стандартна похибка, SE	СКВ, SD	Дисперсія σ^2	Коефіцієнт варіації, %	Довірчий інтервал (95%)		Перцентилі	
												Нижня межа (Lower)	Верхня межа (Upper)	25%	75%
1	Вага, кг	≤ 25	65,33	65,00	Multiple	55,00	76,00	6,06	10,50	110,33	0,16	39,24	91,43	55,00	76,00
		25 < i ≤ 35	63,67	60,00	58,00	52,00	80,00	2,05	8,68	75,29	0,14	59,35	67,98	58,00	72,00
		> 35	68,80	68,00	Multiple	64,00	76,00	2,06	4,60	21,20	0,07	63,08	74,52	66,00	70,00
		ОГ	64,85	64,50	58,00	52,00	80,00	1,61	8,22	67,58	0,13	61,53	68,17	58,00	72,00
2	Зріст, м	≤ 25	1,63	1,64	1,64	1,62	1,64	0,01	0,01	0,00	0,00	1,60	1,66	1,62	1,64
		25 < i ≤ 35	1,65	1,64	1,64	1,55	1,75	0,01	0,05	0,00	0,03	1,63	1,68	1,62	1,68
		> 35	1,67	1,66	Multiple	1,60	1,76	0,03	0,06	0,00	0,03	1,60	1,74	1,65	1,68
		ОГ	1,65	1,64	1,64	1,55	1,76	0,01	0,05	0,00	0,03	1,63	1,67	1,62	1,68
3	ІМТ Індекс маси тіла	≤ 25	23,54	22,37	Multiple	20,45	28,96	2,00	4,00	16,03	0,17	17,17	29,91	20,51	26,56
		25 < i ≤ 35	23,36	22,70	21,56	19,10	28,34	0,72	3,05	9,31	0,13	21,84	24,88	21,26	25,28
		> 35	24,72	24,89	Multiple	21,31	27,58	1,00	2,23	4,99	0,09	21,94	27,49	24,80	25,00
		ОГ	23,75	24,15	Multiple	19,10	28,96	0,59	2,99	8,95	0,13	22,55	24,96	21,31	25,28

Антропометричні характеристики жінок контрольної групи

№ з/п	Ознака	Вікова група	Середнє значення, Mean	Медіана, Me	Мода, Mo	Min	Max	Стандартна похибка, SE	СКВ, SD	Дисперсія σ^2	Коефіцієнт варіації, %	Довірчий інтервал (95%)		Перцентилі	
												Нижня межа (Lower)	Верхня межа (Upper)	25%	75%
1	Вага, кг	≤ 25	62,83	60,00	60,00	53,00	76,00	2,09	7,25	52,52	0,12	58,23	67,44	57,00	69,00
		$25 < i \leq 35$	62,11	62,00	54,00	54,00	74,00	2,56	7,67	58,86	0,12	56,21	68,01	55,00	66,00
		> 35	61,50	62,00	62,00	58,00	64,00	1,26	2,52	6,33	0,04	57,50	65,50	60,00	63,00
		ОГ	62,36	62,00	Multiple	53,00	76,00	1,34	6,69	44,74	0,11	59,60	65,12	57,00	66,00
2	Зріст, м	≤ 25	1,69	1,68	1,68	1,62	1,78	0,01	0,04	0,00	0,03	1,66	1,71	1,67	1,71
		$25 < i \leq 35$	1,66	1,66	Multiple	1,58	1,72	0,01	0,04	0,00	0,03	1,63	1,70	1,65	1,70
		> 35	1,66	1,66	Multiple	1,60	1,70	0,02	0,04	0,00	0,03	1,58	1,73	1,62	1,69
		ОГ	1,67	1,68	1,68	1,58	1,78	0,01	0,04	0,00	0,03	1,66	1,69	1,65	1,70
3	ІМТ Індексу маси тіла	≤ 25	22,03	21,36	21,25	19,84	26,61	0,58	2,01	4,03	0,09	20,75	23,30	20,93	22,54
		$25 < i \leq 35$	22,37	22,49	Multiple	19,60	25,01	0,69	2,06	4,22	0,09	20,79	23,95	20,45	24,24
		> 35	22,47	22,06	Multiple	21,56	24,22	0,59	1,19	1,41	0,05	20,58	24,36	21,77	23,18
		ОГ	22,22	21,63	21,25	19,60	26,61	0,37	1,86	3,47	0,08	21,45	22,99	21,05	22,99

Описові статистики кількісних ознак основної групи

№ з/п	Ознака	Вікова група	Середнє значення, Mean	Стандартна похибка, SE	Min	Max	Довірчий інтервал (95%)		СКВ (SD), σ	Дисперсія, σ^2	Коефіцієнт варіації, %
							Нижня межа (Lower)	Верхня межа (Upper)			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	Вік	≤ 25	24,33	0,67	23,00	25,00	21,46	27,20	1,155	1,333	4,75
		25 < i ≤ 35	29,83	0,65	26,00	35,00	28,47	31,20	2,749	7,559	9,22
		> 35	39,60	0,75	37,00	41,00	37,52	41,68	1,673	2,800	4,23
		ОГ	31,08	1,02	23,00	41,00	28,99	33,17	5,176	26,794	16,66
2	Індекс маси тіла (ІМТ)	≤ 25	24,53	2,46	20,45	28,96	13,93	35,12	4,266	18,201	17,40
		25 < i ≤ 35	23,36	0,72	19,10	28,34	21,84	24,88	3,051	9,307	13,06
		> 35	24,23	1,09	21,31	27,58	21,20	27,26	2,440	5,955	10,07
		ОГ	23,66	0,59	19,10	28,96	22,45	24,87	2,993	8,958	12,65
3	Menarhe	≤ 25	13,00	0,58	12,00	14,00	10,52	15,48	1,000	1,000	7,69
		25 < i ≤ 35	12,67	0,20	12,00	15,00	12,25	13,08	0,840	0,706	6,63
		> 35	12,60	0,40	12,00	14,00	11,49	13,71	0,894	0,800	7,10
		ОГ	12,69	0,16	12,00	15,00	12,35	13,03	0,838	0,702	6,60
4	МЦ	≤ 25	28,67	0,67	28,00	30,00	25,80	31,54	1,155	1,333	4,03
		25 < i ≤ 35	27,89	0,39	25,00	31,00	27,07	28,70	1,641	2,693	5,88
		> 35	27,20	0,49	26,00	28,00	25,84	28,56	1,095	1,200	4,03
		ОГ	27,85	0,30	25,00	31,00	27,23	28,46	1,515	2,295	5,44

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
5	Тривалість МЦ	≤ 25	4,67	0,33	4,00	5,00	3,23	6,10	0,577	0,333	12,37
		25 < i ≤ 35	4,06	0,21	3,00	5,00	3,62	4,49	0,873	0,761	21,52
		> 35	4,40	0,24	4,00	5,00	3,72	5,08	0,548	0,300	12,45
		ОГ	4,19	0,16	3,00	5,00	3,87	4,52	0,801	0,642	19,11
6	Початок статевого життя	≤ 25	17,67	0,33	17,00	18,00	16,23	19,10	0,577	0,333	3,27
		25 < i ≤ 35	17,00	0,30	16,00	21,00	16,36	17,64	1,283	1,647	7,55
		> 35	18,00	0,45	17,00	19,00	16,76	19,24	1,000	1,000	5,56
		ОГ	17,27	0,24	16,00	21,00	16,78	17,76	1,218	1,485	7,06
7	Вагітності	≤ 25	2,00	0,00	2,00	2,00	2,00	2,00	0,000	0,000	0,00
		25 < i ≤ 35	2,33	0,11	2,00	3,00	2,09	2,57	0,485	0,235	20,79
		> 35	2,60	0,40	2,00	4,00	1,49	3,71	0,894	0,800	34,40
		ОГ	2,35	0,11	2,00	4,00	2,12	2,57	0,562	0,315	23,94
8	Пологи (діти)	≤ 25	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		25 < i ≤ 35	0,11	0,08	0,00	1,00	-0,05	0,27	0,323	0,105	291,04
		> 35	0,40	0,24	0,00	1,00	-0,28	1,08	0,548	0,300	136,93
		ОГ	0,15	0,07	0,00	1,00	0,01	0,30	0,368	0,135	239,17
9	Завмерлі вагітності	≤ 25	1,67	0,33	1,00	2,00	0,23	3,10	0,577	0,333	34,64
		25 < i ≤ 35	0,83	0,20	0,00	2,00	0,41	1,26	0,857	0,735	102,90
		> 35	0,80	0,37	0,00	2,00	-0,24	1,84	0,837	0,700	104,58
		ОГ	0,92	0,17	0,00	2,00	0,58	1,26	0,845	0,714	91,53

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
10	Викидні самовільні	≤ 25	0,33	0,33	0,00	1,00	-1,10	1,77	0,577	0,333	173,21
		25 < i ≤ 35	1,17	0,20	0,00	2,00	0,74	1,59	0,857	0,735	73,50
		> 35	1,20	0,37	0,00	2,00	0,16	2,24	0,837	0,700	69,72
		ОГ	1,08	0,17	0,00	2,00	0,74	1,42	0,845	0,714	78,45
11	Невдалі вагітності	≤ 25	2,00	0,00	2,00	2,00	2,00	2,00	0,000	0,000	0,00
		25 < i ≤ 35	2,22	0,10	2,00	3,00	2,01	2,43	0,428	0,183	19,25
		> 35	2,20	0,20	2,00	3,00	1,64	2,76	0,447	0,200	20,33
		ОГ	2,19	0,08	2,00	3,00	2,03	2,35	0,402	0,162	18,33

Описові статистики кількісних ознак контрольної групи

№ з/п	Ознака	Вікова група	Середнє значення, Mean	Стандартна похибка, SE	Min	Max	Довірчий інтервал (95%)		СКВ (SD), σ	Дисперсія, σ ²	Коефіцієнт варіації, %
							Нижня межа (Lower)	Верхня межа (Upper)			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	Вік	≤ 25	22,33	0,50	20,00	25,00	21,24	23,43	1,723	2,970	7,72
		25 < i ≤ 35	27,44	0,47	26,00	30,00	26,35	28,54	1,424	2,028	5,19
		> 35	37,50	0,96	36,00	40,00	34,45	40,55	1,915	3,667	5,11
		КГ	26,60	1,13	20,00	40,00	24,28	28,92	5,627	31,667	21,16
2	Індекс маси тіла (ІМТ)	≤ 25	22,03	0,58	19,84	26,61	20,75	23,30	2,008	4,032	9,12
		25 < i ≤ 35	22,37	0,69	19,60	25,01	20,79	23,95	2,055	4,225	9,19
		> 35	22,47	0,59	21,56	24,22	20,58	24,36	1,188	1,412	5,29
		КГ	22,22	0,37	19,60	26,61	21,45	22,99	1,863	3,471	8,38

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
3	Менархе	≤ 25	12,75	0,22	12,00	14,00	12,27	13,23	0,754	0,568	5,91
		$25 < i \leq 35$	12,78	0,28	12,00	14,00	12,14	13,42	0,833	0,694	6,52
		> 35	12,50	0,50	12,00	14,00	10,91	14,09	1,000	1,000	8,00
		КГ	12,72	0,16	12,00	14,00	12,39	13,05	0,792	0,627	6,22
4	МЦ	≤ 25	27,58	0,38	25,00	30,00	26,75	28,42	1,311	1,720	4,75
		$25 < i \leq 35$	27,22	0,52	25,00	30,00	26,02	28,42	1,563	2,444	5,74
		> 35	27,25	0,75	25,00	28,00	24,86	29,64	1,500	2,250	5,50
		КГ	27,40	0,28	25,00	30,00	26,83	27,97	1,384	1,917	5,05
5	Тривалість МЦ	≤ 25	4,00	0,21	3,00	5,00	3,53	4,47	0,739	0,545	18,46
		$25 < i \leq 35$	4,33	0,17	4,00	5,00	3,95	4,72	0,500	0,250	11,54
		> 35	4,00	0,58	3,00	5,00	2,16	5,84	1,155	1,333	28,87
		КГ	4,12	0,15	3,00	5,00	3,82	4,42	0,726	0,527	17,61
6	Початок статевого життя	≤ 25	17,50	0,36	16,00	19,00	16,71	18,29	1,243	1,545	7,10
		$25 < i \leq 35$	17,89	0,35	16,00	20,00	17,08	18,70	1,054	1,111	5,89
		> 35	17,25	0,48	16,00	18,00	15,73	18,77	0,957	0,917	5,55
		КГ	17,60	0,22	16,00	20,00	17,14	18,06	1,118	1,250	6,35
7	Вагітності	≤ 25	1,17	0,11	1,00	2,00	0,92	1,41	0,389	0,152	33,36
		$25 < i \leq 35$	1,67	0,17	1,00	2,00	1,28	2,05	0,500	0,250	30,00
		> 35	1,75	0,25	1,00	2,00	0,95	2,55	0,500	0,250	28,57
		КГ	1,44	0,10	1,00	2,00	1,23	1,65	0,507	0,257	35,18
8	Пологи (діти)	≤ 25	1,17	0,11	1,00	2,00	0,92	1,41	0,389	0,152	33,36
		$25 < i \leq 35$	1,56	0,18	1,00	2,00	1,15	1,96	0,527	0,278	33,88
		> 35	1,75	0,25	1,00	2,00	0,95	2,55	0,500	0,250	28,57
		КГ	1,40	0,10	1,00	2,00	1,19	1,61	0,500	0,250	35,71

Перевірка відповідності розподілів результатів УЗД основної групи закону нормального розподілу

№ з/п	Ознака	Вікова група	Колмогорова-Смірнова		Лілліфорса	Шапиро-Вілка		Нульова гіпотеза Н0
			d	p	p	W	p	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	СДС права маткова артерія	≤ 25	0,276	> 0,20	> 0,20	0,942	0,537	прийнята
		25 < i ≤ 35	0,187	> 0,20	< 0,10	0,939	0,282	прийнята
		> 35	0,205	> 0,20	> 0,20	0,933	0,616	прийнята
		ОГ УЗД	0,115	> 0,20	> 0,20	0,957	0,328	прийнята
2	СДС ліва маткова артерія	≤ 25	0,253	> 0,20	> 0,20	0,964	0,637	прийнята
		25 < i ≤ 35	0,172	> 0,20	< 0,20	0,886	0,033	відхилена
		> 35	0,211	> 0,20	> 0,20	0,965	0,844	прийнята
		ОГ	0,159	> 0,20	< 0,10	0,948	0,205	прийнята
3	СДС спіральна артерія	≤ 25	0,385	> 0,20	< 0,05	0,750	0,0000	відхилена
		25 < i ≤ 35	0,125	> 0,20	> 0,20	0,957	0,541	прийнята
		> 35	0,286	> 0,20	< 0,20	0,813	0,103	прийнята
		ОГ	0,152	> 0,20	< 0,10	0,918	0,041	відхилена
4	Спіральна артерія ІР	≤ 25	0,253	> 0,20	> 0,20	0,964	0,637	прийнята
		25 < i ≤ 35	0,136	> 0,20	> 0,20	0,946	0,362	прийнята
		> 35	0,136	> 0,20	> 0,20	0,987	0,967	прийнята
		ОГ	0,164	> 0,20	< 0,05	0,922	0,051	прийнята

1	2	3	4	5	6	7	8	9
5	Спіральна артерія ІІІ	≤ 25	0,219	$> 0,20$	$> 0,20$	0,987	0,780	прийнята
		$25 < i \leq 35$	0,126	$> 0,20$	$> 0,20$	0,921	0,134	прийнята
		> 35	0,250	$> 0,20$	$> 0,20$	0,885	0,332	прийнята
		ОГ	0,150	$> 0,20$	$< 0,10$	0,949	0,220	прийнята
6	Права маткова артерія ІР	≤ 25	0,253	$> 0,20$	$< 0,20$	0,964	0,637	прийнята
		$25 < i \leq 35$	0,145	$> 0,20$	$> 0,20$	0,920	0,130	прийнята
		> 35	0,237	$> 0,20$	$> 0,20$	0,961	0,814	прийнята
		ОГ	0,114	$> 0,20$	$< 0,20$	0,941	0,141	прийнята
7	Права маткова артерія ІІІ	≤ 25	0,253	$> 0,20$	$> 0,20$	0,964	0,637	прийнята
		$25 < i \leq 35$	0,168	$> 0,20$	$< 0,20$	0,940	0,289	прийнята
		> 35	0,199	$> 0,20$	$> 0,20$	0,964	0,833	прийнята
		ОГ	0,154	$> 0,20$	$< 0,10$	0,944	0,171	прийнята
8	Ліва маткова артерія ІР	≤ 25	0,253	$> 0,20$	$> 0,20$	0,964	0,637	прийнята
		$25 < i \leq 35$	0,148	$> 0,20$	$> 0,20$	0,960	0,610	прийнята
		> 35	0,233	$> 0,20$	$> 0,20$	0,963	0,828	прийнята
		ОГ	0,151	$> 0,20$	$> 0,10$	0,962	0,441	прийнята
9	Ліва маткова артерія ІІІ	≤ 25	0,175	$> 0,20$	$> 0,20$	1,000	1,000	прийнята
		$25 < i \leq 35$	0,211	$> 0,20$	$< 0,05$	0,947	0,382	прийнята
		> 35	0,287	$> 0,20$	$< 0,20$	0,914	0,490	прийнята
		ОГ	0,147	$> 0,20$	$< 0,10$	0,960	0,386	прийнята

Перевірка відповідності розподілів результатів УЗД контрольної групи закону нормального розподілу

№ з/п	Ознака	Вікова група	Колмогорова-Смірнова		Лілліфорса	Шапиро-Вілка		Висновок про нормальність
			d	p	p	W	p	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	СДС права маткова артерія	≤ 25	0,191	> 0,20	> 0,20	0,917	0,263	прийнята
		$25 < i \leq 35$	0,186	> 0,20	> 0,20	0,953	0,724	прийнята
		> 35	0,164	> 0,20	> 0,20	0,991	0,963	прийнята
		КГ	0,075	> 0,20	> 0,20	0,979	0,873	прийнята
2	СДС ліва маткова артерія	≤ 25	0,168	> 0,20	> 0,20	0,907	0,196	прийнята
		$25 < i \leq 35$	0,155	> 0,20	> 0,20	0,950	0,686	прийнята
		> 35	0,208	> 0,20	> 0,20	0,950	0,714	прийнята
		КГ	0,101	> 0,20	> 0,20	0,955	0,319	прийнята
3	СДС спіральна артерія	≤ 25	0,202	> 0,20	> 0,20	0,912	0,225	прийнята
		$25 < i \leq 35$	0,156	> 0,20	> 0,20	0,922	0,412	прийнята
		> 35	0,314	> 0,20	> 0,20	0,781	0,072	прийнята
		КГ	0,118	> 0,20	> 0,20	0,967	0,568	прийнята
4	Спіральна артерія ІР	≤ 25	0,186	> 0,20	> 0,20	0,965	0,853	прийнята
		$25 < i \leq 35$	0,251	> 0,20	< 0,10	0,936	0,539	прийнята
		> 35	0,192	> 0,20	> 0,20	0,971	0,850	прийнята
		КГ	0,125	> 0,20	> 0,20	0,972	0,706	прийнята

1	2	3	4	5	6	7	8	9
5	Спіральна артерія ІІІ	≤ 25	0,232	$> 0,20$	$< 0,10$	0,891	0,123	прийнята
		$25 < i \leq 35$	0,219	$> 0,20$	$> 0,20$	0,891	0,203	прийнята
		> 35	0,271	$> 0,20$	$> 0,20$	0,848	0,220	прийнята
		КГ	0,186	$> 0,20$	$< 0,05$	0,929	0,081	прийнята
6	Права маткова артерія ІР	≤ 25	0,205	$> 0,20$	$< 0,20$	0,903	0,174	прийнята
		$25 < i \leq 35$	0,200	$> 0,20$	$> 0,20$	0,884	0,173	прийнята
		> 35	0,349	$> 0,20$	$< 0,15$	0,865	0,279	прийнята
		КГ	0,118	$> 0,20$	$> 0,20$	0,951	0,259	прийнята
7	Права маткова артерія ІІІ	≤ 25	0,239	$> 0,20$	$< 0,10$	0,894	0,133	прийнята
		$25 < i \leq 35$	0,278	$> 0,20$	$< 0,05$	0,791	0,016	відхилена
		> 35	0,214	$> 0,20$	$> 0,20$	0,963	0,798	прийнята
		КГ	0,163	$> 0,20$	$< 0,15$	0,935	0,111	прийнята
8	Ліва маткова артерія ІР	≤ 25	0,173	$> 0,20$	$> 0,20$	0,960	0,785	прийнята
		$25 < i \leq 35$	0,172	$> 0,20$	$> 0,20$	0,906	0,288	прийнята
		> 35	0,237	$> 0,20$	$> 0,20$	0,939	0,650	прийнята
		КГ	0,135	$> 0,20$	$> 0,20$	0,934	0,105	прийнята
9	Ліва маткова артерія ІІІ	≤ 25	0,162	$> 0,20$	$> 0,20$	0,928	0,355	прийнята
		$25 < i \leq 35$	0,178	$> 0,20$	$> 0,20$	0,960	0,799	прийнята
		> 35	0,283	$> 0,20$	$> 0,20$	0,863	0,272	прийнята
		КГ	0,131	$> 0,20$	$> 0,20$	0,956	0,335	прийнята

Аналіз результатів УЗД у жінок основної групи

№ з/п	Ознака	Вікова група	Середнє значення, Mean	Стандартна похибка, SE	Min	Max	Довірчий інтервал (95%)		СКВ (SD), σ	Дисперсія, σ ²	Коефіцієнт варіації, %	Медіана, Me	Мода, Mo	Перцентилі		Перцентилі	
							Нижня межа (Lower)	Верхня межа (Upper)						25%	75%	5%	95%
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
1	СДС права маткова артерія	≤ 25	7,80	0,21	7,50	8,20	6,90	8,70	0,36	0,13	4,62	7,70	Multiple	7,50	8,20	7,50	8,20
		25 < i ≤ 35	7,14	0,15	6,00	8,20	6,83	7,46	0,63	0,40	8,82	7,10	7,10	6,60	7,80	6,00	8,20
		> 35	7,34	0,23	6,80	8,00	6,70	7,98	0,51	0,26	6,99	7,30	Multiple	6,90	7,70	6,80	8,00
		ОГ	7,26	0,12	6,00	8,20	7,01	7,50	0,61	0,37	8,36	7,15	Multiple	6,80	7,80	6,50	8,20
2	СДС ліва маткова артерія	≤ 25	7,60	0,26	7,20	8,10	6,46	8,74	0,46	0,21	6,03	7,50	Multiple	7,20	8,10	7,20	8,10
		25 < i ≤ 35	7,31	0,06	7,00	7,70	7,18	7,44	0,26	0,07	3,59	7,25	7,00	7,10	7,50	7,00	7,70
		> 35	7,40	0,16	6,90	7,80	6,96	7,84	0,35	0,13	4,78	7,50	Multiple	7,20	7,60	6,90	7,80
		ОГ	7,36	0,06	6,90	8,10	7,23	7,48	0,30	0,09	4,14	7,35	Multiple	7,10	7,60	7,00	7,80
3	СДС спіральна артерія	≤ 25	2,20	0,20	1,80	2,40	1,34	3,06	0,35	0,12	15,75	2,40	2,40	1,80	2,40	1,80	2,40
		25 < i ≤ 35	2,17	0,05	1,80	2,50	2,06	2,27	0,21	0,04	9,76	2,15	Multiple	2,00	2,30	1,80	2,50
		> 35	2,14	0,13	1,90	2,50	1,78	2,50	0,29	0,08	13,46	2,00	1,90	1,90	2,40	1,90	2,50
		ОГ	2,17	0,05	1,80	2,50	2,07	2,26	0,23	0,05	10,69	2,15	2,40	2,00	2,40	1,80	2,50
4	Спіральна артерія ІР	≤ 25	1,43	0,04	1,35	1,50	1,24	1,62	0,08	0,01	5,33	1,45	Multiple	1,35	1,50	1,35	1,50
		25 < i ≤ 35	1,32	0,04	0,90	1,55	1,24	1,40	0,16	0,03	12,43	1,35	Multiple	1,20	1,40	0,90	1,55
		> 35	1,40	0,04	1,30	1,50	1,30	1,50	0,08	0,01	5,65	1,40	Multiple	1,35	1,45	1,30	1,50
		ОГ	1,35	0,03	0,90	1,55	1,29	1,41	0,15	0,02	10,96	1,35	1,35	1,25	1,45	1,10	1,55

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
5	Спіральна артерія ІІІ	≤ 25	1,17	0,15	0,90	1,40	0,54	1,79	0,25	0,06	21,57	1,20	Multiple	0,90	1,40	0,90	1,40
		25 < i ≤ 35	1,00	0,05	0,70	1,30	0,89	1,11	0,21	0,04	21,14	1,00	Multiple	0,80	1,20	0,70	1,30
		>35	1,12	0,14	0,80	1,50	0,73	1,51	0,31	0,10	27,81	1,00	Multiple	0,90	1,40	0,80	1,50
		ОГ	1,04	0,05	0,70	1,50	0,95	1,14	0,24	0,06	22,57	1,00	0,90	0,90	1,20	0,70	1,40
6	Права маткова артерія ІР	≤ 25	1,57	0,04	1,50	1,65	1,38	1,76	0,08	0,01	4,88	1,55	Multiple	1,50	1,65	1,50	1,65
		25 < i ≤ 35	1,53	0,02	1,40	1,65	1,49	1,57	0,09	0,01	5,62	1,55	1,55	1,45	1,60	1,40	1,65
		>35	1,43	0,03	1,35	1,50	1,36	1,50	0,06	0,00	3,99	1,45	1,45	1,40	1,45	1,35	1,50
		ОГ	1,52	0,02	1,35	1,65	1,48	1,55	0,09	0,01	5,89	1,50	Multiple	1,45	1,60	1,40	1,65
7	Права маткова артерія ІІІ	≤ 25	2,17	0,09	2,00	2,30	1,79	2,55	0,15	0,02	7,05	2,20	Multiple	2,00	2,30	2,00	2,30
		25 < i ≤ 35	2,07	0,05	1,70	2,40	1,96	2,17	0,22	0,05	10,46	2,10	1,90	1,90	2,20	1,70	2,40
		>35	2,05	0,09	1,80	2,30	1,80	2,30	0,20	0,04	9,76	2,00	Multiple	1,95	2,20	1,80	2,30
		ОГ	2,08	0,04	1,70	2,40	1,99	2,16	0,20	0,04	9,79	2,10	2,20	1,90	2,20	1,80	2,40
8	Ліва маткова артерія ІР	≤ 25	1,32	0,04	1,25	1,40	1,13	1,51	0,08	0,01	5,80	1,30	Multiple	1,25	1,40	1,25	1,40
		25 < i ≤ 35	1,36	0,02	1,20	1,55	1,31	1,40	0,09	0,01	6,80	1,35	1,40	1,30	1,40	1,20	1,55
		>35	1,43	0,03	1,35	1,50	1,36	1,50	0,06	0,00	4,03	1,45	1,45	1,40	1,45	1,35	1,50
		ОГ	1,37	0,02	1,20	1,55	1,33	1,40	0,09	0,01	6,54	1,38	1,40	1,30	1,40	1,25	1,50
9	Ліва маткова артерія ІІІ	≤ 25	2,20	0,12	2,00	2,40	1,70	2,70	0,20	0,04	9,09	2,20	Multiple	2,00	2,40	2,00	2,40
		25 < i ≤ 35	2,01	0,04	1,70	2,30	1,93	2,09	0,16	0,03	8,20	2,05	2,10	1,90	2,10	1,70	2,30
		>35	1,92	0,07	1,70	2,10	1,72	2,12	0,16	0,03	8,56	2,00	2,00	1,80	2,00	1,70	2,10
		ОГ	2,01	0,04	1,70	2,40	1,94	2,09	0,18	0,03	8,87	2,00	2,10	1,90	2,10	1,70	2,30

Аналіз результатів УЗД у жінок контрольної групи

№ з/п	Ознака	Вікова група	Середнє значення, Mean	Стандартна похибка, SE	Min	Max	Довірчий інтервал (95%)		СКВ (SD), σ	Дисперсія, σ^2	Коефіцієнт варіації, %	Медіана, Me	Мода, Mo	Перцентилі		Перцентилі	
							Нижня межа (Lower)	Верхня межа (Upper)						25%	75%	5%	95%
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
1	СДС права маткова артерія	≤ 25	7,50	0,22	6,00	8,34	7,02	7,98	0,75	0,57	10,05	7,71	8,34	6,95	8,08	6,00	8,34
		25 < i ≤ 35	7,17	0,16	6,24	7,84	6,81	7,54	0,48	0,23	6,62	7,12	Multiple	6,98	7,44	6,24	7,84
		>35	7,20	0,14	6,86	7,51	6,76	7,65	0,28	0,08	3,86	7,22	Multiple	6,99	7,42	6,86	7,51
		КГ	7,34	0,12	6,00	8,34	7,08	7,59	0,61	0,37	8,32	7,34	8,34	6,98	7,84	6,24	8,34
2	СДС ліва маткова артерія	≤ 25	7,30	0,13	6,80	8,20	7,00	7,60	0,47	0,22	6,37	7,15	Multiple	6,90	7,65	6,80	8,20
		25 < i ≤ 35	7,71	0,13	7,10	8,20	7,42	8,00	0,38	0,14	4,87	7,80	7,80	7,40	8,00	7,10	8,20
		>35	7,40	0,09	7,20	7,60	7,11	7,69	0,18	0,03	2,47	7,40	Multiple	7,25	7,55	7,20	7,60
		КГ	7,46	0,09	6,80	8,20	7,29	7,64	0,43	0,19	5,80	7,40	Multiple	7,10	7,80	6,80	8,20
3	СДС спіральна артерія	≤ 25	3,88	0,08	3,30	4,20	3,70	4,05	0,28	0,08	7,23	3,95	4,00	3,70	4,05	3,30	4,20
		25 < i ≤ 35	3,79	0,14	3,30	4,50	3,46	4,12	0,43	0,18	11,23	3,70	3,40	3,40	4,10	3,30	4,50
		>35	4,00	0,31	3,10	4,40	3,02	4,98	0,62	0,38	15,41	4,25	4,40	3,60	4,40	3,10	4,40
		КГ	3,86	0,08	3,10	4,50	3,70	4,02	0,39	0,15	9,99	3,90	Multiple	3,60	4,10	3,30	4,40
4	Спіральна артерія ІР	≤ 25	1,01	0,05	0,70	1,30	0,90	1,12	0,17	0,03	17,16	1,00	1,00	0,90	1,15	0,70	1,30
		25 < i ≤ 35	1,04	0,09	0,60	1,40	0,84	1,24	0,26	0,07	24,93	1,10	1,10	0,80	1,20	0,60	1,40
		>35	0,88	0,09	0,70	1,10	0,60	1,15	0,17	0,03	19,52	0,85	Multiple	0,75	1,00	0,70	1,10
		КГ	1,00	0,04	0,60	1,40	0,91	1,09	0,21	0,04	20,82	1,00	1,10	0,80	1,10	0,70	1,30
5	Спіральна артерія ІІІ	≤ 25	1,33	0,06	1,00	1,60	1,20	1,45	0,20	0,04	14,79	1,40	1,40	1,20	1,45	1,00	1,60
		25 < i ≤ 35	1,23	0,07	0,90	1,50	1,06	1,41	0,22	0,05	18,13	1,20	1,20	1,20	1,40	0,90	1,50
		>35	1,43	0,12	1,10	1,60	1,05	1,80	0,24	0,06	16,58	1,50	1,60	1,25	1,60	1,10	1,60
		КГ	1,31	0,04	0,90	1,60	1,22	1,40	0,21	0,05	16,36	1,40	1,40	1,20	1,50	0,90	1,60
6	Права маткова артерія ІР	≤ 25	1,28	0,05	1,00	1,50	1,17	1,39	0,17	0,03	13,63	1,30	Multiple	1,15	1,40	1,00	1,50
		25 < i ≤ 35	1,23	0,11	0,90	1,80	0,97	1,48	0,33	0,11	27,10	1,20	Multiple	0,95	1,50	0,90	1,80
		>35	1,18	0,15	0,90	1,60	0,70	1,65	0,30	0,09	25,41	1,10	1,10	1,00	1,35	0,90	1,60
		КГ	1,25	0,05	0,90	1,80	1,14	1,35	0,25	0,06	20,26	1,20	Multiple	1,00	1,40	0,90	1,60

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
7	Права маткова артерія ПІ	≤ 25	2,48	0,08	1,90	2,90	2,30	2,67	0,29	0,09	11,75	2,60	2,60	2,35	2,65	1,90	2,90
		25 < i ≤ 35	2,50	0,06	2,30	2,80	2,36	2,64	0,18	0,03	7,21	2,40	2,40	2,40	2,50	2,30	2,80
		>35	2,35	0,22	1,80	2,80	1,64	3,06	0,44	0,20	18,87	2,40	Multiple	2,00	2,70	1,80	2,80
		КГ	2,47	0,06	1,80	2,90	2,35	2,58	0,28	0,08	11,26	2,50	Multiple	2,40	2,60	1,90	2,80
8	Ліва маткова артерія ІР	≤ 25	1,17	0,05	0,90	1,50	1,06	1,28	0,17	0,03	14,77	1,15	Multiple	1,05	1,25	0,90	1,50
		25 < i ≤ 35	1,14	0,06	0,90	1,40	1,00	1,29	0,19	0,04	16,41	1,20	1,20	1,00	1,20	0,90	1,40
		>35	1,18	0,14	0,90	1,50	0,74	1,61	0,28	0,08	23,44	1,15	Multiple	0,95	1,40	0,90	1,50
		КГ	1,16	0,04	0,90	1,50	1,08	1,24	0,19	0,04	16,13	1,20	1,20	1,00	1,30	0,90	1,50
9	Ліва маткова артерія ПІ	≤ 25	2,21	0,06	1,90	2,50	2,08	2,34	0,20	0,04	9,15	2,20	Multiple	2,05	2,40	1,90	2,50
		25 < i ≤ 35	2,10	0,06	1,80	2,40	1,96	2,24	0,18	0,03	8,58	2,10	2,20	2,00	2,20	1,80	2,40
		>35	2,25	0,10	2,10	2,50	1,95	2,55	0,19	0,04	8,51	2,20	2,10	2,10	2,40	2,10	2,50
		КГ	2,18	0,04	1,80	2,50	2,10	2,26	0,19	0,04	8,93	2,20	2,20	2,10	2,30	1,90	2,50

Результати кореляційного аналізу кількісних ознак УЗД

Контрольна група

Вік \leq 25	СДС права матк. арт.	СДС ліва матк. арт.	СДС спір. арт.	Спір. арт. ІР	Спір. арт. ІІІ	Права матк. арт. ІР	Права матк. арт. ІІІ	Ліва матк. арт. ІР	Ліва матк. арт. ІІІ
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
СДС права матк. арт.	1,00	0,02	0,25	-0,39	-0,13	-0,03	0,05	0,10	0,44
	p= ---	p=,939	p=,441	p=,206	p=,678	p=,937	p=,868	p=,764	p=,153
СДС ліва матк. арт.	0,02	1,00	0,24	0,26	-0,16	-0,26	-0,05	-0,33	-0,12
	p=,939	p= ---	p=,444	p=,415	p=,620	p=,420	p=,885	p=,297	p=,719
СДС спір. арт.	0,25	0,24	1,00	0,46	-0,14	0,38	0,11	0,06	-0,12
	p=,441	p=,444	p= ---	p=,137	p=,672	p=,222	p=,744	p=,862	p=,700
Спір. арт. ІР	-0,39	0,26	0,46	1,00	0,21	0,22	0,26	-0,14	-0,3142
	p=,206	p=,415	p=,137	p= ---	p=,517	p=,502	p=,424	p=,659	p=,320
Спір. арт. ІІІ	-0,13	-0,16	-0,14	0,21	1,00	-0,28	-0,07	-0,43	-0,17
	p=,678	p=,620	p=,672	p=,517	p= ---	p=,381	p=,825	p=,162	p=,605
Права матк. арт. ІР	-0,03	-0,26	0,38	0,22	-0,28	1,00	0,76	0,13	-0,15
	p=,937	p=,420	p=,222	p=,502	p=,381	p= ---	p=0,004	p=,686	p=,642
Права матк. арт. ІІІ	0,05	-0,05	0,11	0,26	-0,07	0,76	1,00	-0,23	-0,31
	p=,868	p=,885	p=,744	p=,424	p=,825	p=0,004	p= ---	p=,474	p=,334
Ліва матк. арт. ІР	0,10	-0,33	0,06	-0,14	-0,43	0,13	-0,23	1,00	0,11
	p=,764	p=,297	p=,862	p=,659	p=,162	p=,686	p=,474	p= ---	p=,726
Ліва матк. арт. ІІІ	0,44	-0,12	-0,12	-0,31	-0,17	-0,15	-0,31	0,11	1,00
	p=,153	p=,719	p=,700	p=,320	p=,605	p=,642	p=,334	p=,726	p= ---

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
25<Вік≤35	СДС права матк. арт.	СДС ліва матк. арт.	СДС спір. арт.	Спір. арт. ІР	Спір. арт. ІІІ	Права матк. арт. ІР	Права матк. арт. ІІІ	Ліва матк. арт. ІР	Ліва матк. арт. ІІІ
СДС права матк. арт.	1,00	0,29	-0,05	0,51	0,48	-0,01	0,07	-0,37	0,03
	p= ---	p=,453	p=,901	p=,165	p=,191	p=,982	p=0,86	p=,329	p=,935
СДС ліва матк. арт.	0,29	1,00	0,20	0,49	-0,24	0,43	-0,12	0,33	-0,46
	p=,453	p= ---	p=,613	p=,178	p=,529	p=,251	p=0,76	p=,388	p=,211
СДС спір. арт.	-0,05	0,20	1,00	0,15	0,00	0,41	-0,24	0,57	-0,26
	p=,901	p=,613	p= ---	p=,697	p=,991	p=,275	p=0,54	p=,109	p=,498
Спір. арт. ІР	0,51	0,49	0,15	1,00	-0,03	0,34	-0,44	0,29	-0,67
	p=,165	p=,178	p=,697	p= ---	p=,942	p=,364	p=0,24	p=,454	p=0,050
Спір. арт. ІІІ	0,48	-0,24	0,00	-0,03	1,00	-0,50	0,32	-0,07	0,59
	p=,191	p=,529	p=,991	p=,942	p= ---	p=,169	p=0,41	p=,859	p=,095
Права матк. арт. ІР	-0,01	0,43	0,41	0,34	-0,50	1,00	-0,68	0,21	-0,43
	p=,982	p=,251	p=,275	p=,364	p=,169	p= ---	p=0,040	p=,592	p=,251
Права матк. арт. ІІІ	0,07	-0,12	-0,24	-0,44	0,32	-0,68	1,00	-0,29	0,37
	p=0,86	p=0,76	p=0,54	p=0,24	p=0,41	p=0,040	p=---	p=0,44	p=0,32
Ліва матк. арт. ІР	-0,37	0,33	0,57	0,29	-0,07	0,21	-0,29	1,00	-0,37
	p=,329	p=,388	p=,109	p=,454	p=,859	p=,592	p=0,44	p= ---	p=,328
Ліва матк. арт. ІІІ	0,03	-0,46	-0,26	-0,67	0,59	-0,43	0,37	-0,37	1,00
	p=,935	p=,211	p=,498	p=0,050	p=,095	p=,251	p=0,32	p=,328	p= ---

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Вік>35	СДС права матк. арт.	СДС ліва матк. арт.	СДС спір. арт.	Спір. арт. ІР	Спір. арт. ІІІ	Права матк. арт. ІР	Права матк. арт. ІІІ	Ліва матк. арт. ІР	Ліва матк. арт. ІІІ
СДС права матк. арт.	1,00	-0,16	-0,73	0,79	-0,90	0,11	-0,63	0,37	-0,13
	p= ---	p=,836	p=,272	p=,213	p=,102	p=,891	p=,370	p=,629	p=,866
СДС ліва матк. арт.	-0,16	1,00	0,56	0,11	0,08	-0,73	-0,66	-0,93	0,95
	p=,836	p= ---	p=,437	p=,893	p=,923	p=,266	p=,341	p=,072	p=0,047
СДС спір. арт.	-0,73	0,56	1,00	-0,76	0,85	-0,05	0,07	-0,51	0,68
	p=,272	p=,437	p= ---	p=,240	p=,153	p=,946	p=,927	p=,489	p=,322
Спір. арт. ІР	0,79	0,11	-0,76	1,00	-0,97	-0,47	-0,64	-0,09	-0,05
	p=,213	p=,893	p=,240	p= ---	p=0,029	p=,526	p=,362	p=,911	p=,949
Спір. арт. ІІІ	-0,90	0,08	0,85	-0,97	1,00	0,25	0,59	-0,14	0,18
	p=,102	p=,923	p=,153	p=0,029	p= ---	p=,752	p=,412	p=,859	p=,816
Права матк. арт. ІР	0,11	-0,73	-0,05	-0,47	0,25	1,00	0,44	0,88	-0,50
	p=,891	p=,266	p=,946	p=,526	p=,752	p= ---	p=,559	p=,118	p=,504
Права матк. арт. ІІІ	-0,63	-0,66	0,07	-0,64	0,59	0,44	1,00	0,42	-0,67
	p=,370	p=,341	p=,927	p=,362	p=,412	p=,559	p= ---	p=,577	p=,333
Ліва матк. арт. ІР	0,37	-0,93	-0,51	-0,09	-0,14	0,88	0,42	1,00	-0,79
	p=,629	p=,072	p=,489	p=,911	p=,859	p=,118	p=,577	p= ---	p=,210
Ліва матк. арт. ІІІ	-0,13	0,95	0,68	-0,05	0,18	-0,50	-0,67	-0,79	1,00
	p=,866	p=0,047	p=,322	p=,949	p=,816	p=,504	p=,333	p=,210	p= ---

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
КГ в цілому	СДС права матк. арт.	СДС ліва матк. арт.	СДС спір. арт.	Спір. арт. ІР	Спір. арт. ІІІ	Права матк. арт. ІР	Права матк. арт. ІІІ	Ліва матк. арт. ІР	Ліва матк. арт. ІІІ
СДС права матк. арт.	1,00	-0,03	0,03	0,02	0,03	0,03	-0,04	0,00	0,31
	p= ---	p=,894	p=,882	p=,917	p=,887	p=,879	p=,842	p=,985	p=,135
СДС ліва матк. арт.	-0,03	1,00	0,14	0,34	-0,24	-0,01	-0,06	-0,15	-0,26
	p=,894	p= ---	p=,500	p=,094	p=,239	p=,973	p=,794	p=,467	p=,212
СДС спір. арт.	0,03	0,14	1,00	0,02	0,21	0,26	-0,06	0,09	0,05
	p=,882	p=,500	p= ---	p=,922	p=,325	p=,203	p=,770	p=,673	p=,795
Спір. арт. ІР	0,02	0,34	0,02	1,00	-0,13	0,21	-0,04	0,04	-0,45
	p=,917	p=,094	p=,922	p= ---	p=,533	p=,304	p=,864	p=,839	p=0,023
Спір. арт. ІІІ	0,03	-0,24	0,21	-0,13	1,00	-0,28	0,12	-0,20	0,24
	p=,887	p=,239	p=,325	p=,533	p= ---	p=,174	p=,556	p=,338	p=,257
Права матк. арт. ІР	0,03	-0,01	0,26	0,21	-0,28	1,00	0,23	0,32	-0,29
	p=,879	p=,973	p=,203	p=,304	p=,174	p= ---	p=,276	p=,115	p=,158
Права матк. арт. ІІІ	-0,04	-0,06	-0,06	-0,04	0,12	0,23	1,00	-0,02	-0,28
	p=,842	p=,794	p=,770	p=,864	p=,556	p=,276	p= ---	p=,933	p=,180
Ліва матк. арт. ІР	0,00	-0,15	0,09	0,04	-0,20	0,32	-0,02	1,00	-0,19
	p=,985	p=,467	p=,673	p=,839	p=,338	p=,115	p=,933	p= ---	p=,368
Ліва матк. арт. ІІІ	0,31	-0,26	0,05	-0,45	0,24	-0,29	-0,28	-0,19	1,00
	p=,135	p=,212	p=,795	p=0,023	p=,257	p=,158	p=,180	p=,368	p= ---

Основна група

Вік≤25	СДС права матк. арт.	СДС ліва матк. арт.	СДС спір. арт.	Спір. арт. ІР	Спір. арт. ІІІ	Права матк. арт. ІР	Права матк. арт. ІІІ	Ліва матк. арт. ІР	Ліва матк. арт. ІІІ
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
СДС права матк. арт.	1,00	0,82	-0,87	-0,37	-0,99	0,44	-0,82	1,00	-0,28
	p= ---	p=,391	p=,333	p=,761	p=,081	p=,710	p=,391	p=,033	p=,821
СДС ліва матк. арт.	0,82	1,00	-0,87	-0,84	-0,74	0,88	-1,00	0,79	0,33
	p=,391	p= ---	p=,333	p=,370	p=,472	p=,319	p= ---	p=,425	p=,788
СДС спір. арт.	-0,87	-0,87	1,00	0,87	0,87	-0,87	0,87	-0,87	0,00
	p=,333	p=,333	p= ---	p=,333	p=,333	p=,333	p=,333	p=,333	p=1,000
Спір. арт. ІР	-0,37	-0,84	0,87	1,00	0,24	-1,00	0,84	-0,32	-0,79
	p=,761	p=,370	p=,333	p= ---	p=,842	p=,051	p=,370	p=,795	p=,418
Спір. арт. ІІІ	-0,99	-0,74	0,87	0,24	1,00	-0,32	0,74	-1,00	0,40
	p=,081	p=,472	p=,333	p=,842	p= ---	p=,791	p=,472	p=,048	p=,740
Права матк. арт. ІР	0,44	0,88	-0,87	-1,00	-0,32	1,00	-0,88	0,39	0,74
	p=,710	p=,319	p=,333	p=,051	p=,791	p= ---	p=,319	p=,743	p=,469
Права матк. арт. ІІІ	-0,82	-1,00	0,87	0,84	0,74	-0,88	1,00	-0,79	-0,33
	p=,391	p= ---	p=,333	p=,370	p=,472	p=,319	p= ---	p=,425	p=,788
Ліва матк. арт. ІР	1,00	0,79	-0,87	-0,32	-1,00	0,39	-0,79	1,00	-0,33
	p=,033	p=,425	p=,333	p=,795	p=,048	p=,743	p=,425	p= ---	p=,788
Ліва матк. арт. ІІІ	-0,28	0,33	0,00	-0,79	0,40	0,74	-0,33	-0,33	1,00
	p=,821	p=,788	p=1,000	p=,418	p=,740	p=,469	p=,788	p=,788	p= ---

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
25<Bik≤35	СДС права матк. арт.	СДС ліва матк. арт.	СДС спір. арт.	Спір. арт. ІР	Спір. арт. ІІІ	Права матк. арт. ІР	Права матк. арт. ІІІ	Ліва матк. арт. ІР	Ліва матк. арт. ІІІ
СДС права матк. арт.	1,00	0,25	-0,60	-0,28	0,02	0,04	-0,18	0,51	-0,03
	p= ---	p=,318	p=,009	p=,269	p=,931	p=,861	p=,473	p=,031	p=,899
СДС ліва матк. арт.	0,25	1,00	-0,10	0,13	0,07	-0,10	-0,31	-0,18	0,21
	p=,318	p= ---	p=,687	p=,621	p=,771	p=,691	p=,206	p=,480	p=,400
СДС спір. арт.	-0,60	-0,10	1,00	0,15	0,33	0,10	0,19	-0,62	0,17
	p=,009	p=,687	p= ---	p=,543	p=,183	p=,707	p=,443	p=,006	p=,503
Спір. арт. ІР	-0,28	0,13	0,15	1,00	0,20	0,01	0,76	-0,55	0,12
	p=,269	p=,621	p=,543	p= ---	p=,415	p=,953	p=,000	p=,019	p=,642
Спір. арт. ІІІ	0,02	0,07	0,33	0,20	1,00	-0,32	0,27	-0,01	-0,03
	p=,931	p=,771	p=,183	p=,415	p= ---	p=,195	p=,278	p=,965	p=,921
Права матк. арт. ІР	0,04	-0,10	0,10	0,01	-0,32	1,00	0,17	-0,11	0,30
	p=,861	p=,691	p=,707	p=,953	p=,195	p= ---	p=,510	p=,651	p=,221
Права матк. арт. ІІІ	-0,18	-0,31	0,19	0,76	0,27	0,17	1,00	-0,28	-0,13
	p=,473	p=,206	p=,443	p=,000	p=,278	p=,510	p= ---	p=,257	p=,601
Ліва матк. арт. ІР	0,51	-0,18	-0,62	-0,55	-0,01	-0,11	-0,28	1,00	-0,44
	p=,031	p=,480	p=,006	p=,019	p=,965	p=,651	p=,257	p= ---	p=,071
Ліва матк. арт. ІІІ	-0,03	0,21	0,17	0,12	-0,03	0,30	-0,13	-0,44	1,00
	p=,899	p=,400	p=,503	p=,642	p=,921	p=,221	p=,601	p=,071	p= ---

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Вік>35	СДС права матк. арт.	СДС ліва матк. арт.	СДС спір. арт.	Спір. арт. ІР	Спір. арт. ІІІ	Права матк. арт. ІР	Права матк. арт. ІІІ	Ліва матк. арт. ІР	Ліва матк. арт. ІІІ
СДС права матк. арт.	1,00	0,48	-0,25	-0,87	0,06	0,54	0,10	0,03	-0,72
	p= ---	p=,410	p=,685	p=,058	p=,928	p=,352	p=,876	p=,963	p=,167
СДС ліва матк. арт.	0,48	1,00	-0,05	-0,58	-0,02	-0,14	0,18	0,65	0,00
	p=,410	p= ---	p=,938	p=,308	p=,971	p=,824	p=,776	p=,239	p=1,00
СДС спір. арт.	-0,25	-0,05	1,00	0,15	0,30	-0,68	-0,72	0,57	-0,23
	p=,685	p=,938	p= ---	p=,812	p=,630	p=,206	p=,174	p=,317	p=,707
Спір. арт. ІР	-0,87	-0,58	0,15	1,00	-0,29	-0,29	0,29	-0,15	0,30
	p=,058	p=,308	p=,812	p= ---	p=,638	p=,638	p=,638	p=,812	p=,628
Спір. арт. ІІІ	0,06	-0,02	0,30	-0,29	1,00	-0,57	-0,86	0,55	0,09
	p=,928	p=,971	p=,630	p=,638	p= ---	p=,319	p=,060	p=,340	p=,888
Права матк. арт. ІР	0,54	-0,14	-0,68	-0,29	-0,57	1,00	0,69	-0,80	-0,48
	p=,352	p=,824	p=,206	p=,638	p=,319	p= ---	p=,201	p=,101	p=,416
Права матк. арт. ІІІ	0,10	0,18	-0,72	0,29	-0,86	0,69	1,00	-0,57	0,11
	p=,876	p=,776	p=,174	p=,638	p=,060	p=,201	p= ---	p=,315	p=,855
Ліва матк. арт. ІР	0,03	0,65	0,57	-0,15	0,55	-0,80	-0,57	1,00	0,16
	p=,963	p=,239	p=,317	p=,812	p=,340	p=,101	p=,315	p= ---	p=,799
Ліва матк. арт. ІІІ	-0,72	0,00	-0,23	0,30	0,09	-0,48	0,11	0,16	1,00
	p=,167	p=1,00	p=,707	p=,628	p=,888	p=,416	p=,855	p=,799	p= ---

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ОГ в цілому	СДС права матк. арт.	СДС ліва матк. арт.	СДС спір. арт.	Спір. арт. ІР	Спір. арт. ІІІ	Права матк. арт. ІР	Права матк. арт. ІІІ	Ліва матк. арт. ІР	Ліва матк. арт. ІІІ
СДС права матк. арт.	1,00	0,41	-0,47	-0,33	0,06	0,17	-0,10	0,37	-0,02
	p= ---	p=,038	p=,017	p=,103	p=,758	p=,402	p=,622	p=,061	p=,907
СДС ліва матк. арт.	0,41	1,00	-0,17	-0,13	0,04	0,04	-0,16	0,08	0,27
	p=,038	p= ---	p=,408	p=,531	p=,836	p=,834	p=,426	p=,691	p=,180
СДС спір. арт.	-0,47	-0,17	1,00	0,24	0,42	-0,16	0,06	-0,34	0,04
	p=,017	p=,408	p= ---	p=,232	p=,033	p=,432	p=,775	p=,089	p=,832
Спір. арт. ІР	-0,33	-0,13	0,24	1,00	0,07	-0,09	0,66	-0,43	0,04
	p=,103	p=,531	p=,232	p= ---	p=,749	p=,673	p=,000	p=,026	p=,863
Спір. арт. ІІІ	0,06	0,04	0,42	0,07	1,00	-0,30	0,07	0,08	0,08
	p=,758	p=,836	p=,033	p=,749	p= ---	p=,143	p=,737	p=,696	p=,711
Права матк. арт. ІР	0,17	0,04	-0,16	-0,09	-0,30	1,00	0,18	-0,16	0,15
	p=,402	p=,834	p=,432	p=,673	p=,143	p= ---	p=,373	p=,433	p=,460
Права матк. арт. ІІІ	-0,10	-0,16	0,06	0,66	0,07	0,18	1,00	-0,37	-0,02
	p=,622	p=,426	p=,775	p=,000	p=,737	p=,373	p= ---	p=,063	p=,910
Ліва матк. арт. ІР	0,37	0,08	-0,34	-0,43	0,08	-0,16	-0,37	1,00	-0,38
	p=,061	p=,691	p=,089	p=,026	p=,696	p=,433	p=,063	p= ---	p=,057
Ліва матк. арт. ІІІ	-0,02	0,27	0,04	0,04	0,08	0,15	-0,02	-0,38	1,00
	p=,907	p=,180	p=,832	p=,863	p=,711	p=,460	p=,910	p=,057	p= ---