DOI 10.11603/24116-4944.2024.2.14987
УДК 618.3:618.177-089.888.11:612.018+616.89-008.19

©Л. М. Вигівська, І. В. Майданник, О. О. Чорна, Н. М. Гичка,
В. М. Комар, К. В. Коливанова

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

ВПЛИВ ЗАПРОПОНОВАНОГО ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ НА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗУ, ЕНДОТЕЛІАЛЬНОГО ТА ІМУННОГО СТАТУСУ У ВАГІТНИХ ПІСЛЯ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Мета дослідження – визначити стан системи гемостазу, ендотеліальних факторів у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) на тлі запропонованого лікувально-профілактичного комплексу.

Матеріали та методи. Проведено проспективне обстеження 299 вагітних, яких відповідно до типу неплідддя та менеджменту поділено на: I група – 94 жінок із трубно-перитонеальним фактором неплідддя; II група – 87 жінок з ендокринним фактором неплідддя; III група – 68 жінок із чоловічим фактором неплідддя. Контрольну групу сформовано з 50 вагітних зі спонтанним настанням та фізіологічним перебігом вагітності. Залежно від запропонованого підходу до лікування, вагітних розподілено на: підгрупа А – вагітні, які отримували розроблений та запропонований нами комплекс, підгрупа Б – вагітні, які отримували лікування відповідно до загальноприйнятих стандартів надання акушерської допомоги. Таким чином: підгрупа ІА – 49 вагітних, підгрупа ІБ – 45 пацієнтів, підгрупа ІІА – 48, підгрупа ІІБ – 39, підгрупа ІІІА – 36 та підгрупа ІІІБ – 32 вагітних. Вагітним проводили дослідження рівнів гомоцистеїну (метод ІФА, реактиви AXIS-SHILD (Великобританія), імуноферментний аналізатор «Stat Fax 2100» (США)), показників коагулограми (чотириканальний коагулометр Coag 4D (Diagon, Угорщина)), ендотеліну-1 (метод ІФА, реактиви Biomedica (Великобританія), аналізатор «Stat Fax 2100» (США)) та VEGF (метод ІФА, реактиви Biotin Conc (Великобританія), імуноферментний аналізатор «Stat Fax 2100» (США)), проводили забір венозної крові з ліктьової вени та аналіз відповідно до стандартизованих рекомендацій. Рекомендованим комплексом лікувально-профілактичних заходів для вагітних після ДРТ є: прогестеронова підтримка, магнієве насичення, фолієва кислота, L-аргініну аспартат, омега-3 поліненасичені жирні кислоти, тривала психологічна корекція.

Результати дослідження та їх обговорення. Позитивний ефект від запропонованого профілактично-лікувально-діагностичного комплексу у вагітних із неплідністю в анамнезі реалізується за рахунок впливу на:

– концентрацію гомоцистеїну: достовірне зниження середнього показника гомоцистеїну у вагітних підгруп використання запропонованого комплексу (підгрупа ІА – (8,2±1,4) ммоль/л, підгрупа ІБ – (20,3±1,8) ммоль/л, підгрупа ІІА – (10,4±2,4) ммоль/л, підгрупа ІІБ – (19,2±2,2) ммоль/л; підгрупа ІІІА – (9,6±1,8) ммоль/л, підгрупа ІІІБ – (10,8±2,0), p<0,05), що сприяло достовірному зниженню частоти загрози викидня у жінок I групи на 41,6 % (I група до лікування – 66 (70,2 %), підгрупа ІА – 14 (28,6 %), p<0,05) та зменшенню кількості самовільних викиднів серед жінок I групи (ІА підгрупа – 14 (28,6 %), ІБ підгрупа – 26 (57,7 %), p<0,05);

– коагуляційний гомеостаз: нормалізація показників ланки гомеостазу – достовірне зниження концентрацій фібриногену (підгрупа ІА – (3,2±0,2) г/л, підгрупа ІБ – (4,1±0,1) г/л, p<0,05), D-димеру (підгрупа ІА – (241,5±11,6) нг/мл, підгрупа ІБ – (517,3±12,1) нг/мл, p<0,05) та РФМК (підгрупа ІА – 0,39±0,2, підгрупа ІБ – 0,55±0,1, p<0,05);

– ендотеліальний статус: достовірне зменшення значення VEGF (підгрупа ІА – (38,4±6,1) пг/мл, підгрупа ІБ – (321,8±14,6) пг/мл; p<0,05, підгрупа ІІА – (42,7±5,8) пг/мл, підгрупа ІІБ – (197,3±13,4); p<0,05) та ендотеліну-1 (підгрупа ІА – (2,6±0,4) нг/мл, підгрупа ІБ – (17,1±3,2) нг/мл; p<0,05, підгрупа ІІА – (3,1±0,3) нг/мл, підгрупа ІІБ – (11,2±3,0) нг/мл, p<0,05);

– імунний статус: нормалізація клітинного гомеостазу – достовірне зниження кількості Т-лімфоцитів (підгрупа ІА – 0,39±0,04, підгрупа ІБ – 0,70±0,13, p<0,05), $CD3^+$ (підгрупа ІА – 28,24±1,31, підгрупа ІБ – 34,89±1,29, p<0,05) та підвищення $TCD8^+$ (підгрупа ІА – 17,24±0,33, підгрупа ІБ – 14,76±0,34, p<0,05); нормалізація гуморального гомеостазу – нормалізація середнього показника В-лімфоцитів (підгрупа ІА – 28,22±0,61, підгрупа ІБ – 24,28±0,9; p<0,05) та відновлення кількості $CD22^+$ клітин (підгрупа ІА – $0,41±0,02×10^9$/л, підгрупа ІБ – $0,52±0,04×10^9$/л, p<0,05).

Висновки. Запропонований лікувально-діагностичний комплекс є ефективним методом для корекції змін ендотеліальних факторів, гемостазу та імунного статусу у вагітних після ДРТ та може бути рекомендований для використання у практичній медицині всім вагітним цієї групи.

Ключові слова: вагітність; невиношування; пологи; перинатальні наслідки; ендотеліальна дисфункція; допоміжні репродуктивні технології.

L. M. Vygivska, I. V. Maidannyk, O. O. Chorna, N. M. Hychka, V. M. Komar, K. V. Kolyvanova
Bogomolets National Medical University

THE IMPACT OF THE PROPOSED THERAPEUTIC AND PREVENTIVE COMPLEX ON THE HEMOSTASIS SYSTEM, ENDOTHELIAL, AND IMMUNE STATUS IN PREGNANT WOMEN FOLLOWING ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

The aim of the study – to determine the state of the hemostasis system and endothelial factors in women after the use of assisted reproductive technologies (ART) based on the proposed therapeutic and preventive complex.

Materials and Methods. A prospective study was conducted involving 299 pregnant women, categorized according to the type of infertility and management approach: Group I – 94 women with tubal-peritoneal infertility. Group II – 87 women with endocrine

infertility. Group III – 68 women with male-factor infertility. Control group – 50 pregnant women with spontaneous conception and physiological pregnancy progression. Depending on the treatment approach, Subgroup A included pregnant women who received the proposed therapeutic complex, while Subgroup B – pregnant women treated according to standard obstetric care protocols. Therefore, Subgroup IA included 49 women, Subgroup IB – 45 women, Subgroup IIA – 48 women, Subgroup IIB – 39 women, Subgroup IIIA – 36 women, Subgroup IIIB – 32 women. Blood samples were taken from the cubital vein to assess homocysteine levels (ELISA, AXIS-SHIELD reagents, UK; Stat Fax 2100 analyzer, USA), coagulogram parameters (four-channel coagulation analyzer Coag 4D, Diagon, Hungary), Endothelin-1 (ELISA, Biomedica reagents, UK; Stat Fax 2100 analyzer, USA), VEGF levels (ELISA, Biotin Conc reagents, UK; Stat Fax 2100 analyzer, USA). The proposed therapeutic and preventive complex included progesterone support, magnesium supplementation, folic acid, L-arginine aspartate, omega-3 polyunsaturated fatty acids, long-term psychological correction.

Results and Discussion. The proposed therapeutic and diagnostic complex demonstrated positive effects by influencing:

a) homocysteine concentration – a significant reduction in homocysteine levels in subgroup A compared to subgroup B (e.g., IA: 8.2±1.4 mmol/L vs. IB: 20.3±1.8 mmol/L, p<0.05). Reduction in miscarriage risk in Group I by 41.6% (Group I before treatment: 70.2%; subgroup IA: 28.6%, p<0.05). Decreased spontaneous miscarriage cases in Group I (subgroup IA: 28.6%, subgroup IB: 57.7%, p<0.05).

b) coagulation hemostasis – normalization of fibrinogen levels (IA: 3.2±0.2 g/L, IB: 4.1±0.1 g/L, p<0.05), reduced D-dimer (IA: 241.5±11.6 ng/mL, IB: 517.3±12.1 ng/mL, p<0.05), decreased soluble fibrin monomer complexes (RFMK) (IA: 0.39±0.2, IB: 0.55±0.1, p<0.05).

c) endothelial status – lower VEGF levels (e.g., IA: 38.4±6.1 pg/mL, IB: 321.8±14.6 pg/mL, p<0.05), reduced endothelin-1 levels (e.g., IA: 2.6±0.4 ng/mL, IB: 17.1±3.2 ng/mL, p<0.05).

d) immune status – improved cellular homeostasis: reduced T-lymphocytes (IA: 0.39±0.04, IB: 0.70±0.13, p<0.05), decreased $CD3^+$ levels (IA: 28.24±1.31, IB: 34.89±1.29, p<0.05), increased $CD8^+$ levels (IA: 17.24±0.33, IB: 14.76±0.34, p<0.05). Enhanced humoral homeostasis: mnormalized B-lymphocyte levels (IA: 28.22±0.61, IB: 24.28±0.9, p<0.05), restored $CD22^+$ cell levels (IA: $0.41±0.02×10^9$/L, IB: $0.52±0.04×10^9$/L, p<0.05).

Conclusions. The proposed therapeutic and diagnostic complex is an effective method for correcting endothelial, hemostatic, and immune status abnormalities in pregnant women after ART. It is recommended for practical use in this group of patients.

Key words: pregnancy; miscarriage; childbirth; perinatal outcomes; endothelial dysfunction; assisted reproductive technologies.

ВСТУП. Неплідля продовжує залишатись однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини. Незважаючи на розробку новітніх та вдосконалення існуючих підходів до діагностики та лікування причин, що призводять до виникнення неплідля, воно не має тенденції до зниження. За даними статистики, на сьогодні майже кожна третя подружня пара в Україні стикається з проблемою неплідності, що зумовлює стрімкий розвиток допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) і створює сприятливі умови для вирішення проблеми численних форм неплідля [1–4].

З іншого боку, більшість науковців та лікарів практичної ланки наголошують, що вагітність, яка настала внаслідок ДРТ, перебігає в специфічних умовах і супроводжується численними ускладненнями [3, 5–7].

Найчастішою причиною патологічного перебігу вагітності після ДРТ є плацентарна дисфункція, яка розвивається в тому числі й у результаті порушень реологічних властивостей крові, підвищення тромбогенного потенціалу судинної стінки та мікроциркуляторних порушень, а також гіпергомоцистеїнемії, дія якої поглиблюється у разі поєднання з наявністю антифосфоліпідних антитіл і порушеннями в системі гемостазу [8–12].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – визначити стан системи гемостазу та ендотеліальних факторів у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій на тлі запропонованого лікувально-профілактичного комплексу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Проведено проспективне обстеження 299 вагітних (основна група (ОГ)), яких відповідно до типу неплідля поділено на: I група – 94 жінки із трубно-перитонеальним фактором неплідля, II група – 87 жінок з ендокринним фактором неплідля, III група – 68 жінок із чоловічим фактором неплідля. Контрольна група (КГ) сформована з 50 вагітних зі спонтанним настанням та фізіологічним перебігом вагітності. Залежно від запропонованого підходу до лікування, вагітних поділено на: підгрупу А – вагітні, які отримували розроблений та запропонований нами комплекс, підгрупу Б – вагітні, які отримували лікування відповідно до загальноприйнятих стандартів надання акушерської допомоги. Таким чином: підгрупа ІА – 49 вагітних, підгрупа ІБ – 45 пацієнток, підгрупа ІІА – 48 жінок, підгрупа ІІБ – 39 пацієнток, підгрупа ІІІА – 36 жінок та підгрупа ІІІБ – 32 вагітних.

Всіх вагітних жінок обстежено відповідно до стандартів якості наказів Міністерства охорони здоров'я України (накази № 1437 «Стандарти медичної допомоги «Нормальна вагітність» від 09.08.2022 р. [13], № 787 «Порядок застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні» від 09.09.2013 р.) [14].

Додатково у всіх вагітних проводили дослідження рівнів гомоцистеїну (ГЦ) (метод ІФА, реактиви AXIS-SHILD (Великобританія), імуноферментний аналізатор «Stat Fax 2100» (США)), показників коагулограми (чотириканальний коагулометр Coag 4D (Diagon, Угорщина), ендотеліну-1 (метод ІФА, реактиви Biomedica (Великобританія), аналізатор «Stat Fax 2100» (США)) та VEGF (метод ІФА, реактиви Biotin Conc (Великобританія), імуноферментний аналізатор «Stat Fax 2100» (США)), проводили забір венозної крові з ліктьової вени та аналіз відповідно до стандартизованих рекомендацій.

Рекомендованим комплексом лікувально-профілактичних заходів (РКЛПЗ) для вагітних після ДРТ є:

Прогестеронова підтримка (мікронізований прогестерон перорально або вагінально 200–400 мг двічі на добу) із 18 до 36 тижня з корекцією дозування препаратів прогестерону залежно від клінічної картини перебігу вагітності [15].

Магнієве насичення (магнію оксид легкий – 342 мг і магнію карбонат легкий – 670 мг, що відповідає іонам магнію 365 мг, по одній шипучій таблетці один раз на добу протягом вагітності).

Фолієва кислота із розрахунку 200 мкг фолієвої кислоти та 200 мкг метафоліну по 1 таблетці 1 раз на добу перорально під час їди до вагітності та протягом перших 16 тижнів вагітності.

L-аргініну аспартат у розчині для перорального використання по 5 мл (1 мл розчину містить 200 мг L-аргініну аспартату) 3 рази на добу, починаючи з 8 до 16 тижня вагітності.

Омега-3 поліненасичені жирні кислоти по 1 капсулі тричі на добу, починаючи з 12 тижня вагітності.

Тривала психологічна корекція – напередодні програми ДРТ, на 8–10, 16–18 та 28–30 тижнях вагітності.

Статистичне опрацювання одержаних результатів проводили з використанням ліцензійних стандартизованих пакетів прикладних програм багатомірного статистичного аналізу SPSS Release 19.0 for Windows (SPSS Inc. Chicago, Illinois, ліцензія № 15G09207000A). Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали за допомогою методів описової та варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента та його аналога для непараметричних розподілів – критерію Манна – Уїтні [16]. Дослідження схвалено Комісією з біоетики національним медичним університетом імені О. О. Богомольця, витяг із протоколу № 181 від 29.01.2024р.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. На тлі впровадження РКЛПЗ у вагітних підгруп ІА та ІІА відзначено достовірне зниження середнього рівня ГЦ на 70,4 та 71,2 % відповідно (підгрупа ІА – (8,2±1,4) ммоль/л, підгрупа ІБ – (20,3±1,8) ммоль/л, p<0,05; підгрупа ІІА – (10,4±2,4) ммоль/л, підгрупа ІІБ – (19,2±2,2) ммоль/л, p<0,05). Для вагітних, які отримували загальноприйняту терапію, виявилась характерною більш полога динаміка зниження рівня показника. Середні значення ГЦ у вагітних підгрупи ІІІА і ІІІБ не мали достовірних відмінностей в динаміці лікування (підгрупа ІІІА – (9,6±1,8) ммоль/л, підгрупа ІІІБ – (10,8±2,0) ммоль/л, p>0,05), що підтверджується аналізом перебігу першого триместру вагітності: достовірне зменшення кількості випадків загрозливих та самовільних викиднів, проявів больового та геморагічного синдромів. Повторне визначення ГЦ в динаміці вагітності в 19–20 та 33–34 тижні вагітності продемонструвало рівні показників, що відповідали фізіологічній нормі та зазначеним термінам гестації і не відрізнялись від показника вагітних КГ.

Оцінюючи стан коагуляційної ланки гемостазу (табл. 1) встановлено, що для жінок досліджуваних груп виявилась характерною нормалізація середніх рівнів показників фібриногену, D-димеру та РФМК, які становили: фібриноген – підгрупа ІА – (3,2±0,2) г/л, підгрупа ІБ – (4,1±0,1) г/л; (p<0,05), підгрупа ІІА – (13,0±0,2) г/л, підгрупа ІІБ – (3,8±0,1) г/л; p<0,05; D-димер – підгрупа ІА – (241,5±11,6) нг/мл, підгрупа ІБ – (517,3±12,1) нг/мл; (p<0,05), підгрупа ІІА – (253,7±12,8) нг/мл, підгрупа ІІБ – (489,4±10,3) нг/мл; p<0,05; РФМК – підгрупа ІА – 0,39±0,2, підгрупа ІБ – 0,55±0,1; (p<0,05), підгрупа ІІА – 0,41±0,2, підгрупа ІІБ – 0,51±0,1; p<0,05 і відповідали термінам вагітності.

Аналогічну тенденцію відмічено і відповідно до ПЧ та ПТІ. Середнє значення ПТІ у жінок підгрупи ІА становило (84,9±3,5) %, що виявилось достовірно нижчим порівняно із середнім показником вагітних підгрупи ІБ – (101,4±2,6) %, p<0,05. У жінок підгрупи ІІА середнє значення ПТІ становило (81,4±4,2) % (підгрупа ІІБ – (111,2±3,1) %; p<0,05). Середнє значення ПЧ у жінок підгрупи ІА становило (10,2±0,3) с, що виявилось достовірно нижчим від середнього значення показника вагітних підгрупи ІБ – (15,1±0,2) с, p<0,05. У жінок підгрупи ІІА середнє значення ПЧ становило – (11,1±0,2) с (підгрупа ІІБ – (14,3±0,1) с; p<0,05).

Серед вагітних ІІІ групи, незалежно від призначеної терапії, достовірної різниці в показниках коагуляційної ланки гемостазу не виявлено.

Аналізуючи показники ендотеліального статусу на тлі запропонованої терапії, ми звернули увагу на нормалізацію показників VEGF та ендотеліну-1 у динаміці лікування у вагітних підгрупи ІА та ІІА (табл. 2) (підгрупа ІА – (38,4±6,1) пг/мл, підгрупа ІБ – (321,8±14,6) пг/мл, (p<0,05); підгрупа ІІА – (42,7±5,8) пг/мл, підгрупа ІІБ –

Таблиця 1. **Показники коагуляційного гомеостазу на фоні РКЛПЗ (M±m)**

Показник	Значення показника						
	ОГ (n=249)						КГ (n=50)
	I група (n=94)		II група (n=87)		III група (n=68)		
	підгрупа ІА (n=49)	підгрупа ІБ (n=45)	підгрупа ІІА (n=48)	підгрупа ІІБ (n=39)	підгрупа ІІІА (n=36)	підгрупа ІІІБ (n=32)	
АЧР, с	84,3±4,2	97,5±3,1	88,7±3,1	99,2±2,4	83,2±2,9	84,9±2,6	86,4±2,3
АЧТЧ, с	33,1±0,3	38,6±0,2	31,4±0,2	36,4±0,1	32,6±0,3	34,1±0,2	32,4±0,1
ПТІ, %	84,9±3,5ˣ	101,4±2,6*	81,4±4,2ˣ	111,2±3,1*	82,4±3,4	84,3±2,1	86,6±2,2
ПЧ, с	10,2±0,3ˣ	15,1±0,2*	11,1±0,2ˣ	14,3±0,1*	10,7±0,2	11,2±0,1	11,0±0,2
Фібриноген, г/л	3,2±0,2ˣ	4,1±0,1*	3,0±0,2ˣ	3,8±0,1*	3,2±0,2	3,1±0,1	3,0±0,1
D-димер, нг/мл	241,5±11,6ˣ	517,3±12,1*	253,7±12,8ˣ	489,4±10,3*	258,3±9,6	268,1±10,2	277,3±11,1
РФМК	0,39±0,2ˣ	0,55±0,1*	0,41±0,2ˣ	0,51±0,1*	0,39±0,2	0,38±0,1	0,40±0,2

Примітка.* – достовірні відмінності з КГ (p<0,05); ˣ – достовірні відмінності між підгрупами А і Б в межах однієї групи (p<0,05).

Таблиця 2. **Показники ендотеліального статусу в динаміці лікування (M±m)**

Показник	Значення показника						
	ОГ (n=249)						КГ (n=50)
	I група (n=94)		II група (n=87)		III група (n=68)		
	підгрупа IA (n=49)	підгрупа IБ (n=45)	підгрупа IIA (n=48)	підгрупа IIБ (n=39)	підгрупа IIIA (n=36)	підгрупа IIIБ (n=32)	
VEGF, пг/мл	38,4±6,1ˣ	321,8±14,6*	42,7±5,8ˣ	197,3±13,4*	46,5±4,3	50,7±5,4	28,46 ±5,61
Ендотелін-1, нг/мл	2,6±0,4ˣ	17,1±3,2*	3,1±0,3ˣ	11,2±3,0*	3,2±0,3	2,8±0,4	1,4±0,5
VEGF/ендотелін-1	19,6±2,4ˣ	21,9±2,0	20,8±3,7ˣ	22,4±2,1	19,8±2,2	20,3±2,3	20,3±2,9

Примітка. * – достовірні відмінності з КГ (p<0,05); ˣ – достовірні відмінності між підгрупами А і Б в межах однієї групи (p<0,05).

(197,3±13,4) пг/мл, p<0,05). Достовірної різниці в показнику VEGF у жінок підгрупи III, незалежно від отриманого лікування, не відзначено.

Середнє значення ендотеліну-1 в динаміці лікування у вагітних підгруп IA та IIA на фоні застосування РКЛПЗ змінщувалось до меж фізіологічної норми відповідно до термінів вагітності (підгрупа IA – (2,6±0,4) нг/мл, підгрупа IБ – (17,1±3,2) нг/мл, (p<0,05); підгрупа IIA – (3,1±0,3) нг/мл, підгрупа IIБ – (11,2±3,0) нг/мл, p<0,05). Достовірної різниці в показнику VEGF у жінок III підгрупи, незалежно від отриманого лікування, не відзначено. Достовірної відмінності в показниках співвідношення VEGF/ендотелін-1 в динаміці лікування нами не відзначено.

Враховуючи виявлені зміни в імунологічній ланці у жінок із трубно-перитонеальним непліддям в анамнезі, ми проводили повторне визначення основних показників імунітету в динаміці лікування (табл. 3).

У динаміці лікування у жінок підгрупи IA відзначено достовірне зниження кількості Т-лімфоцитів у середньому на 44 % (підгрупа IA – 0,39±0,04, підгрупа IБ – 0,70±0,13, p<0,05). Середнє значення $CD3^+$ в динаміці лікування достовірно знижувалось у середньому на 19 % (підгрупа IA – 28,24±1,31, підгрупа IБ – 34,89±1,29, p<0,05).

Середній рівень Т-супресорних клітин $TCD8^+$ достовірно підвищився порівняно з жінками, які отримували загальноприйняту терапію (підгрупа IA – 17,24±0,33, підгрупа IБ – 14,76±0,34, p<0,05), що відображається у співвідношенні індексу $CD4^+/CD8^+$, середнє значення якого виявилось на 10 % нижчим порівняно з показником вагітних, які отримували стандартне лікування (підгрупа IA – 1,12±0,07, підгрупа IБ – 1,24±0,11, p>0,05).

Аналіз стану гуморального імунітету в динаміці лікування демонструє нормалізацію середнього показника В-лімфоцитів у вагітних підгрупи IA на фоні РКЛПЗ (підгрупа IA – 28,22±0,61, підгрупа IБ – 24,28±0,9, p<0,05) та відновлення кількості $CD22^+$-клітин (підгрупа IA – 0,41±0,02 × 10^9/л, підгрупа IБ – 0,52±0,04 × 10^9/л, p<0,05).

На фоні РКЛПЗ відзначено достовірне зниження концентрації IgM серед вагітних підгрупи IA (підгрупа

Таблиця 3. **Стан клітинного та гуморального системного імунітетів у вагітних жінок із трубно-перитонеальним непліддям у динаміці лікування (x±Sx)**

Показник	I група (n=87)		КГ (n=50)
	підгрупа IA (n=49)	підгрупа IБ (n=45)	
$CD3^+$, % (Т-лімфоцити), ×10^9/л	28,24±1,31ˣ 0,39±0,04ˣ	34,89±1,29 * 0,70±0,13*	29,21±1,27 0,42±0,03
$CD4^+$(Т-хелпери), %	16,41±1,83	18,37±1,97	17,64±1,97
$CD8^+$(Т-супресори), %	17,24±0,33	14,76±0,34	16,63±0,41
IPI ($CD4^+/CD8^+$)	1,12±0,07	1,24±0,11	1,06±0,08
$CD22^+$, % (В-лімфоцити), ×10^9/л	28,22±0,61 0,41±0,02	24,28±0,91* 0,52±0,04	27,91±0,84 0,43±0,03
Т-лімфоцити активні	20,12±1,16	21,74±1,12	21,06±1,15
Ig M, г/л	1,87±0,03	2,31±0,07*	1,98±0,04
Ig G, г/л	19,67±0,31ˣ	16,94±0,77*	19,03±0,27
Ig A, г/л	4,24±0,23	4,58±0,23	4,34±0,21
ЦІК	109,31±4,92	105,67±4,51	110,22±5,31

Примітка. * – достовірні відмінності з КГ (p<0,05); ˣ – достовірні відмінності між підгрупами А і Б в межах однієї групи (p<0,05).

ІА – (1,87±0,03) г/л, підгрупа ІБ – (1,98±0,04) г/л; p<0,05), а також підвищення концентрації IgG (підгрупа ІА – (19,67±0,31) г/л, підгрупа ІБ – (16,94±0,77) г/л; p<0,05).

ВИСНОВКИ. Позитивний ефект від запропонованого профілактично-лікувально-діагностичного комплексу у вагітних із неплідністю в анамнезі реалізується за рахунок впливу на:

– концентрацію гомоцистеїну: достовірне зниження середнього показника гомоцистеїну у вагітних підгруп ІА, ІІА та ІІІА (підгрупа ІА – (8,2±1,4) ммоль/л, підгрупа ІБ – (20,3±1,8) ммоль/л, підгрупа ІІА – (10,4±2,4) ммоль/л, підгрупа ІІБ – (19,2±2,2) ммоль/л; підгрупа ІІІА – (9,6±1,8) ммоль/л, підгрупа ІІІБ – (10,8±2,0) ммоль/л, p<0,05), що сприяло достовірному зниженню частоти загрози викидня у жінок І групи на 41,6 % (І група до лікування – 66 (70,2 %), підгрупа ІА – 14 (28,6 %), p<0,05) та зменшенню кількості самовільних викиднів серед жінок І групи (ІА підгрупа – 14 (28,6 %), ІБ підгрупа – 26 (57,7 %), p<0,05);

– коагуляційний гомеостаз: нормалізація показників ланки гомеостазу – достовірне зниження концентрацій фібриногену (підгрупа ІА – (3,2±0,2) г/л, підгрупа ІБ – (4,1±0,1) г/л, p<0,05), D-димеру (підгрупа ІА – (241,5±11,6) нг/мл, підгрупа ІБ – (517,3±12,1) нг/мл, p<0,05) та РФМК (підгрупа ІА – 0,39±0,2, підгрупа ІБ – 0,55±0,1, p<0,05);

– ендотеліальний статус: достовірне зменшення значення VEGF (підгрупа ІА – (38,4±6,1) пг/мл, підгрупа ІБ – (321,8±14,6) пг/мл; p<0,05, підгрупа ІІА – (42,7±5,8) пг/мл, підгрупа ІІБ – (197,3±13,4) пг/мл; p<0,05) та ендотеліну-1 (підгрупа ІА – (2,6±0,4) нг/мл, підгрупа ІБ – (17,1±3,2) нг/мл; p<0,05, підгрупа ІІА – (3,1±0,3) нг/мл, підгрупа ІІБ – (11,2±3,0) нг/мл, p<0,05);

– імунний статус: нормалізація клітинного гомеостазу – достовірне зниження кількості Т-лімфоцитів (підгрупа ІА – 0,39±0,04, підгрупа ІБ – 0,70±0,13; p<0,05), $CD3^+$ (підгрупа ІА – 28,24±1,31, підгрупа ІБ – 34,89±1,29; p<0,05), підвищення $TCD8^+$ (підгрупа ІА – 17,24±0,33, підгрупа ІБ – 14,76±0,34; p<0,05), гуморального гомеостазу – нормалізація середнього показника В-лімфоцитів (підгрупа ІА – 28,22±0,61, підгрупа ІБ – 24,28±0,9; p<0,05) та відновлення кількості $CD22^+$-клітин (підгрупа ІА – 0,41±0,02×10^9/л, підгрупа ІБ – 0,52±0,04×10^9/л, p<0,05).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Масло Д. М. Оптимізація тактики ведення вагітності та пологів у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій / Д. М. Масло // Здоровье женщины. – 2016. – № 5. – С. 160–164.

2. Рубінштейн А. Тактика ведення вагітності, пологів та післяпологового періоду у пацієнток пізнього репродуктивного віку з вагітністю, яка настала за допомогою допоміжних репродуктивних технологій / А. Рубінштейн // Репродуктивне здоров'я жінки. – 2022. – № 4. – С. 16–22. DOI: 10.30841/2708-8731.4.2022.262761.

3. Особливості перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду на тлі застосування допоміжних репродуктивних технологій / О. Голяновський, В. Зукін, Н. Шемякіна, А. Рубінштейн // Репродуктивне здоров'я жінки. – 2021. – № 9–10. – С. 79–87. DOI: 10.30841/2708-8731.9-10.2021.252598.

4. Невишна Ю. В. Сучасні погляди на профілактику акушерських та перинатальних ускладнень у здорових вагітних : огляд літератури / Ю. В. Невишна // Репродуктивне здоров'я жінки. – 2021. – № 1. – С. 49–53.

5. Андрійчук Т. Стан системи мати–плацента–плід у вагітних із обтяженим гінекологічним анамнезом / Т. Андрійчук, А. Сенчук, В. Чермак // Репродуктивне здоров'я жінки. – 2021. – № 1. – С. 70–74. DOI: 10.30841/2708-8731.1.2021.229719.

6. Селюкова Н. Ю. Плацентарна недостатність: стан проблеми та засоби ранньої профілактики її наслідків / Н. Ю. Селюкова, С. П. Кустова, М. О. Бойко // Одеський медичний журнал. – 2019. – № 3. – С. 40–45.

7. Qu H. Vascular mechanisms and molecular targets in hypertensive pregnancy and preeclampsia / H. Qu, R. A. Khalil // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2020. – 319 (3). – P. 661–681.

8. Лінніков В. Тромбофілія як ключова ланка патогенезу ускладнень в акушерстві та гінекології / В. Лінніков, С. Лінніков // Science and Education. – 2019. – № 3. – С. 31–36.

9. Biomarkers at 6 weeks' gestation in the prediction of early miscarriage in pregnancy following assisted reproductive technology / J. Guo, Q. Feng, P. Chaemsaithong [et al.] // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2023. – 102 (8). – P. 1073–1083.

10. Бойчук А. В. Діагностика й корекція порушень у вагітних із дисфункцією плаценти / А. В. Бойчук, В. В. Овчарук, О. І. Хлібовська // Акушерство. Гінекологія. Генетика. – 2017. – 3 (2). – С. 5–7.

11. Борзенко І. Б. Прогнозування та рання діагностика затримки росту плода у вагітних із плацентарною дисфункцією / І. Б. Борзенко // Doctoral dissertation. – 2020. – С. 212.

12. Голяновський О. В. Гіпергомоцистеїнемія як маркер акушерської патології / О. В. Голяновський, О. В. Морозова, С. В. Фролов // Репродуктивне здоров'я жінки. – 2023. – № 3. – С. 52–59.

13. Фізіологічні пологи : наказ МОЗ України № 170 від 26.01.2022 р.

14. Про затвердження Інструкції про порядок застосування допоміжних репродуктивних технологій : наказ МОЗ України від 09 вересня 2013 р. № 787.

15. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data / R. Romero, A. Conde-Agudelo, E. Da Fonseca [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2018. – 218 (2). – P. 161–180.

16. Бабієнко В. В. Біостатистика : навч.-метод. посіб. / В. В. Бабієнко, А. В. Мокієнко, В. Ю. Левковська. – Одеса : Прес-кур'єр, 2022. – С. 124–157.

REFERENCES

1. Maslo, D. (2016). Optymizatsiia taktyky vedennia vahitnosti ta polohiv u zhinok pislia zastosuvannia dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnolohii [Optimization of pregnancy and childbirth management in women after the use of assisted reproductive technologies]. *Health of Woman, 5*, 160–164. [In Ukrainian]. doi 10.15574/HW.2017.120.123

2. Rubinstein, A. (2022). Taktyka vedennia vahitnosti, polohiv ta pisliapolohovoho periodu u patsiientok piznoho reproduktyvnoho viku z vahitnistiu, yaka nastala za dopomohoiu dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnolohii [Management of pregnancy, childbirth, and the postpartum period in women of advanced reproductive age with pregnancies achieved through assisted reproductive technologies]. *Reproductive Health of Woman, 4*, 16–22. [In Ukrainian]. https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2022.262761

3. Golyanovskyi, O., Zukin, V., Shemiakina, N., & Rubinstein, A. (2021). Osoblyvosti perebihu vahitnosti, polohiv ta pisliapolohovoho periodu na tli zastosuvannia dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnolohii [Golyanovskyi, O., Zukin, V., Shemiakina, N., & Rubinstein, A. (2021). Osoblyvosti perebihu vahitnosti, polohiv ta pisliapolohovoho periodu na tli zastosuvannia dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnolohii s]. *Reproductive Health of Woman, 9–10*, 79–87. [In Ukrainian]. https://doi.org/10.30841/2708-8731.9-10.2021.252598

4. Nevyshna, Y. (2021). Suchasni pohliady na profilaktyku akusherskykh ta perynatalnykh uskladnen u zdorovykh vahitnykh: Ohliad literatury [Modern views on the prevention of obstetric and perinatal complications in healthy pregnant women: A literature review]. *Reproductive Health of Woman, 1*, 49–53. [In Ukrainian]. https://doi.org/10.30841/2708-8731.1.2021.229715

5. Andriichuk, T., Senchuk, A., & Chermak, V. (2021). Stan systemy maty–platsenta–plid u vahitnykh iz obtiazhenym hinekolohichnym anamnezom [The condition of the mother–placenta–fetus system in pregnant women with a complicated gynecological history]. *Reproductive Health of Woman, 1*, 70–74. [In Ukrainian]. https://doi.org/10.30841/2708-8731.1.2021.229719

6. Seliukova, N. Y., Kustova, S., Boiko, M., Brechka, N., Korenieva, Y., & Mysiura, K. (2019). Platsentarna nedostatnist: Stan problemy ta zasoby rannoi profilaktyky yii naslidkiv [Placental insufficiency: Current state of the problem and methods of early prevention of its consequences]. *Odesa Medical Journal, 3*, 40–45. [In Ukrainian].

7. Qu, H., & Khalil, R. A. (2020). Vascular mechanisms and molecular targets in hypertensive pregnancy and preeclampsia. *American Journal of Physiology–Heart and Circulatory Physiology, 319*(3), H661–H681. https://doi.org/10.1152/ajpheart.00189.2020

8. Linnikov, V., & Linnikov, S. (2019). Trombofiliia yak kliuchova lanka patohenezu uskladnen v akusherstvi ta hinekolohii [Thrombophilia as a key link in the pathogenesis of complications in obstetrics and gynecology]. *Science and Education, 3*, 31–36. [In Ukrainian]. https://doi.org/10.24195/2414-4665-2019-3-5

9. Guo, J., Feng, Q., Chaemsaithong, P., et al. (2023). Biomarkers at 6 weeks' gestation in the prediction of early miscarriage in pregnancy following assisted reproductive technology. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica, 102*(8), 1073–1083. https://doi.org/10.1111/aogs.14588

10. Boichuk, A. V., Ovcharuk, V. V., & Khlibovska, O. I. (2017). Diahnostyka i korektsiia porushen u vahitnykh iz dysfunktsiieiu platsenty [Diagnosis and correction of disorders in pregnant women with placental dysfunction]. *Obstetrics. Gynecology. Genetics, 3*(2), 5–7. [In Ukrainian].

11. Borzenko, I. B. (2020). *Prohnozuvannia ta rannia diahnostyka zatrymky rostu ploda u vahitnykh iz platsentarnoiu dysfunktsiieiu* [Prediction and early diagnosis of fetal growth restriction in pregnant women with placental dysfunction] (Doctoral dissertation). [In Ukrainian].

12. Golyanovskyi, O., Morozova, O., & Frolov, S. (2023). Hiperhomotsysteinemiia yak marker akusherskoi patolohii [Hyperhomocysteinemia as a marker of obstetric pathology]. *Reproductive Health of Woman, 3*, 52–59. [In Ukrainian].

13. Ministry of Health of Ukraine. (2022). *Fiziolohichni polohy* [Physiological childbirth] (Order No. 170, January 26, 2022). [In Ukrainian].

14. Ministry of Health of Ukraine. (2013). *Pro zatverdzhennia Instruktsii pro poriadok zastosuvannia dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnolohii* [On approval of the Instruction on the procedure for the use of assisted reproductive technologies] (Order No. 787, September 9, 2013). [In Ukrainian].

15. Romero, R., Conde-Agudelo, A., Da Fonseca, E., et al. (2018). Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: A meta-analysis of individual patient data. *American Journal of Obstetrics and Gynecology, 218*(2), 161–180. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.11.576

16. Babenko, V., Mokiienko, A., & Levkovska, V. Y. (2022). *Biostatystyka* [Biostatistics]. Odesa. [In Ukrainian]

Отримано 03.09.2024
Прийнято до друку 27.09 2024
Електронна адреса для листування: obstetrics.gyn3@nmu.ua