УДК:618.177+618.39)-089.888.11-037

Сучасний стан проблеми безпліддя та невиношування вагітності: перспективи поліпшення ситуації за умов запліднення in vitro

***Л.І. Сегедій*[1,2]**

[1]Медичний центр «Інтерсоно», м. Львів

[2]Львівський обласний клінічний перинатальний центр

В оглядовій статті наведено дані численних публікацій щодо мультифакторної детермінованості репродуктивних порушень. Детально викладені причини безпліддя та невиношування вагітності, патогенетичні механізми їхнього розвитку, сучасні можливості корекції констатованих розладів. Акцентовано увагу на досягненнях сучасної репродуктології щодо вирішення проблеми безпліддя за умов втіленню в практику допоміжних репродуктивних технологій. Наведені дані про причини переривання вагітності на послідовних етапах гестації, ефективність різних методів лікування. Проаналізовано дані щодо інформативності наявних параклінічних тестів прогнозування передчасних пологів та можливості пролонгування термінів їхнього настання. Обґрунтована доцільність продовження наукових досліджень з метою розроблення оптимальних варіантів ведення вагітності, що настала після запліднення in vitro.

Ключові слова: *безпліддя, причини, невиношування вагітності, прогнозування, лікування, запліднення in vitro.*

Визначальними детермінувальними чинниками порушень репродуктивної функції є безпліддя [1, 2] та невиношування [3, 4]. З'ясування причин розвитку цих станів є необхідною передумовою вдосконалення існуючих методів лікування. Адже протягом останнього десятиліття показники частоти безплідних шлюбів серед пар дітородного віку досягають 10–20% [5, 6]. На шляху подолання безпліддя найбільш значних досягнень здобуто завдяки впровадженню в практику лікування безпліддя допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), зокрема запліднення in vitro та переносу ембріонів в порожнину матки – in vitro fertilization and embryo transfer (IVF & ET) [7, 8].

Причини безпліддя різноманітні. Близько 35% жіночого безпліддя зумовлене наявністю анатомічних перешкод на шляху з'єднання чоловічої та жіночої гамет. Йдеться про безпліддя трубно-перитонеального генезу, зумовлене різними причинами (інфекційно-запальні та рубцево-спайкові постінфекційні процеси, стан після видалення маткових труб, ендометріоз, пухлини, кісти тощо). У таких ситуаціях усунення перешкод на шляху з'єднання гамет забезпечує здебільшого успіх лікування. Це досягається проведенням дедалі більш досконалих малоінвазійних хірургічних втручань.

Зазначимо водночас, що лікування трубно-перитонеального безпліддя вимагає диференційованих підходів. Слід керуватися не лише необхідністю усунення наявних механічних перешкод на шляху з'єднання гамет, але й ураховувати причини та інтимні механізми їхнього розвитку в кожному конкретному випадку.

Серед окремих, безперечно взаємопов'язаних з безпліддям факторів, суттєва роль належить генітальному ендометріозу. Адже, при безплідді генітальний ендометріоз виявляється у 20–50% жінок при загальній частоті в популяції 6–7% [9, 10]. Завдяки проведеним в останні роки комплексним дослідженням при ендометріозі виявлені системні розлади гормонального та імунологічного гомеостазу [11, 12].

За умов проведення IVF & ET у жінок з ендометріозом виявлено своєрідний гормональний дисбаланс, що розвивається у відповідь на стимуляцію суперовуляції: меншу кількість ооцитів і гіршу їхню якість. Водночас констатовано, що прогноз при проведенні IVF & ET у жінок з ендометріозом гірший, ніж за відсутності такої патології [11].

Серед причин безпліддя суттєва роль належить урогенітальним інфекціям [13, 14], етіологічними чинниками яких є хламідії, мікоплазми, уреаплазми, ешерихії, клебсієли, ентеробактерії, трихомонади та інші збудники [15, 16]. Здебільшого спостерігаються асоційовані форми урогенітальних інфекцій [15, 16]. Найбільш небезпечні урогенітальні інфекції, спричинені мікроорганізмами внутрішньоклітинного паразитування. У цьому плані на особливу увагу заслуговують вірусні інфекції у зв'язку зі схильністю вірусів до тривалої внутрішньоклітинної персистенції [17, 18].

Проведення лабораторних досліджень щодо діагностування урогенітальних інфекцій і застосування за потреби відповідного лікування – важлива складова підготовки жінок до IVF & ET. Установлено, зокрема, що включення до програми IVF & ET інфікованої хламідіозом пари або інфікування чоловіка чи жінки в ході реалізації цієї програми може призвести до зниження її ефективності [19].

Запліднення, імплантація бластоцисти і наступний розвиток плода відбуваються на певному гормональному тлі [20]. Гормональна підготовка матки до імплантації плодового яйця здійснюється, насамперед, за рахунок прогестерону. Ендогенному прогестерону належить винятково важлива роль у підготовці слизової оболонки матки до імплантації. Адже бластоциста може імплантуватися лише протягом обмеженого часового проміжку («імплантаційного вікна») і то за умов готовності ендометрія до імплантації та належного ступеня розвитку бластоцисти [21]. При недостатньому синтезі ендогенного прогестерону здебільшого унеможливлюється імплантація ембріона, що зумовлює безпліддя, а в разі настання вагітності власне недостатній рівень прогестерону виступає визначальним чинником невиношування.

Нормальний перебіг усіх наступних етапів гестаційного процесу забезпечується також адекватним рівнем ендогенного прогестерону. При достатній активності прогестерону Т-хелпери синтезують прогестерон-індукувальний блокувальний фактор (ПІБФ), під впливом якого імунна відповідь зміщується у бік Th2, тобто забезпечується адекватний для підтримки нормального перебігу вагітності рівень імуносупресії. У разі зниження активності ендогенного прогестерону і недостатньому рівні ПІБФ спостерігається зміщення Т-хелперів в бік Th1, що зумовлює синтез прозапальних абортогенних цитокінів [22].

Оптимальним рівнем гормонального гомеостазу значною мірою визначається результативність IVF & ET. Оскільки

однією з основних причин невдач імплантації та невиношування в I триместрі вагітності після IVF & ET є недостатність жовтого тіла, зумовлена довготривалою десенситизацією гіпофізу, зниженою продукцією прогестерону зернистими клітинами, аспірацією частини з них під час пункції фолікулів, а також асинхронним відносно овуляції дозріванням ендометріальних залоз та строми [23], безперечна доцільність екзогенної корекції нестачі прогестерону шляхом призначення відповідних препаратів з дня забору яйцеклітин [24, 25].

При безплідді важливе значення мають зміни функціонального стану кори надниркових залоз [26], а також функціональна спроможність тиреоїдної системи [27, 28]. Адекватний рівень тиреоїдних гормонів у вагітної – важлива передумова нормального ембріогенезу. Крім того, гормони щитоподібної залози стимулюють функцію жовтого тіла, особливо в ранні терміни вагітності, позитивно впливають на ріст і процеси осифікації плода, формування ЦНС [29]. При тривалому безплідді майже у 40% жінок, що готувалися до IVF & ET, виявлені розлади тиреоїдної системи [30].

В останні роки завдяки розвитку новітніх лабораторних технологій вдалося виявити порушення регуляції імунної відповіді у жінок з безпліддям [31]. Крім імунологічних та гормональних порушень, на всіх етапах несприятливого перебігу гестаційного процесу важлива роль належить розладам гемостазу. Завдяки нормальному функціонуванню та адекватній взаємодії складових багатокомпонентної системи гемостазу – прокоагуляторних, тромбоцитарних та фібринолітичних, забезпечуються процеси попередження, а за потреби й зупинка кровотечі. У разі констатації порушень на рівні наведених складових системи гемостазу проводять відповідні превентивні та корекційні заходи. В акушерсько-гінекологічній практиці заслуговують на увагу також розлади гемостазу іншої спрямованості. Йдеться про тромбофілію, тобто схильність до тромбозу внаслідок генетичних чи набутих дефектів як у протизгортальній системі крові, так і в самому процесі коагуляції [32]. Цим питанням в останні роки відводять дедалі більше уваги, адже схильність до тромбоутворення виявляється при плацентарній недостатності, невиношуванні, гестозах, багатоплідді, у вагітних віком понад 35 років та за наявності екстрагенітальної патології [32]. Відтак закономірно, що у вагітних зі схильністю до тромбофілії підтверджена ефективність застосування антитромботичної терапії [33].

Ризик тромбоутворення посилюється за умов індукції овуляції в програмах ДРТ. Істотно посилюється схильність до тромбоутворення в разі розвитку клінічно маніфестного синдрому гіперстимуляції яєчників, включаючи розвиток тромбоемболічних ускладнень [34].

Між переважною більшістю детермінувальних чинників безпліддя та імунопатогенетичними механізмами невиношування наявний взаємозв'язок. Частота невиношування в останні роки досягає 20% та немає тенденції до зниження [35].

Невиношування вагітності – це самовільне її переривання в терміни від зачаття до 37-го тижня вагітності. Розрізняють ранні втрати вагітності (від зачаття до 22 тиж – викидні) та передчасні пологи (від 22-го до 37-го тижня вагітності).

Несприятливими перинатальними наслідками передчасних пологів є неонатальна захворюваність та смертність. У розвинених країнах світу передчасні пологи зумовлюють до 80% неонатальної смертності, що не пов'язана з аномаліями розвитку плода [36]. Частота передчасних пологів в Україні з урахуванням нових критеріїв становить від 12% до 46% [37]. Несприятливий вплив передчасних пологів на показники перинатальної захворюваності та смертності закономірний. Адже, на думку деяких дослідників, передчасні пологи – це «народження хворою матір'ю хворої дитини» [38]. Передчасні пологи та пов'язані з ними перинатальні втрати досягають максимального ступеня вираженості при багатоплідній вагітності після IVF & ET [39].

Не існує єдиної думки щодо патогенезу передчасних пологів. Виділяють чотири основні патогенетичні механізми розвитку передчасних пологів: активація гіпоталамо-гіпофізарно-наднирниковозалозної систем організму, матері або плода, локальний або системний запальний процес, маткова кровотеча та перерозтягнення міометрія. О.В. Макаров зі співавторами [40] вважають, що ініціальна роль в патогенезі передчасних пологів належить Toll-подібним рецепторам (TLR). Роль TLR-рецепторів підтверджується також результатами експериментальних досліджень [41].

Визначити ймовірність настання передчасних пологів за клінічними ознаками надто проблематично. Поява болю в нижніх відділах живота у вагітних є недостатньо інформативною клінічною ознакою в плані прогнозування передчасних пологів. Відтак в останні роки активно проводять дослідження в плані пошуку інформативних критеріїв прогнозування передчасних пологів.

Накопичені дані про результати досліджень щодо пошуку параклінічних тестів прогнозування передчасних пологів наведені нижче.

Підвищення вмісту фібронектину в слизу каналу шийки матки після 20-го тижня вагітності вважають параклінічним провісником підвищеного ризику настання передчасних пологів в найближчі 7–14 днів [42]. Слід зазначити, що наявність фібронектину в цервікальному слизу в терміни 16–20 тиж вагітності можна вважати одним із параклінічних тестів віддзеркалення нормального перебігу вагітності.

За даними досліджень M. Kekki зі співавторів [43], поява в цервікальному слизу фосфорильованого протеїну-1, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту, свідчить про значну ймовірність передчасних пологів. Цей білок синтезується децидуальною оболонкою та появляється в цервікальному слизу внаслідок маткових скорочень. Інформативність цього параклінічного тесту прогнозування передчасних пологів підтверджена і в інших дослідженнях [44].

Наявні також повідомлення про інформативність змін гормонального гомеостазу щодо прогнозування передчасних пологів. Так, підвищений рівень кортикотропін-рилізінг-гормону (КТРГ) в терміні 26 тиж вагітності є інформативним параклінічним тестом прогнозування передчасних пологів [45]. КТРГ підвищує вироблення простагландинів E_2 и $F_{2\alpha}$, які посилюють констрикторний ефект міометрія, діючи синергічно з окситоцином.

Заслуговують на увагу неінвазивні методи оцінювання естрогенної насиченості організму під час вагітності за даними кольпоцитологічних досліджень [46] та визначення саліварного рівня естріолу [47].

У прогнозуванні передчасних пологів суттєве значення належить інструментальним методам дослідженням, зокрема допплерометрії [48]. Комплексне дослідження кровообігу у вагітних дає змогу діагностувати характер та рівень порушень кровотоку в системі мати–плацента–плід [49]. При загрозі передчасних пологів спостерігається збільшення показників судинної резистентності в маткових артеріях, судинах плацентарного ложа матки та артерії пупкового канатика [50]. Плацентарна недостатність – одна з основних причин порушення життєдіяльності плода [51].

Дані численних публікацій свідчать про прогностичну значущість довжини шийки матки при загрозі передчасних пологів. Так, J.D. Iams зі співавторами [52] наголошують, що довжина шийки матки чітко корелює з ризиком передчасних пологів. У разі виявлення під час просівних УЗД у II чи III триместрах вагітності ознак шийкової недостатності (довжина сформованої частини шийки матки менша за 25 мм) і відповідної підвищеної загрози передчасних пологів слід пам'ятати, що накладання обвідних швів на шийку матки при багатоплодових вагітностях не знижує, а значно підвищує частоту передчасних пологів [53, 54].

Оскільки у гормональному забезпеченні вагітності важлива роль належить прогестерону, за потреби проводять екзогенну корекцію його нестачі. З-поміж препаратів корекції нестачі прогестерону в останні роки перевагу надають прогестагену дуфастону (дидрогестерону). Дуфастон, володіючи високою вибірковою тропністю до рецепторів прогестерону, не діє на андрогенні, естрогенні та глюкокортикоїдні рецептори. Перевагою дуфастону є також його індукувальний вплив на ПБФ, відтак і належну імунологічну підтримку нормального перебігу вагітності [22].

Превентивну ефективність дуфастону підтверджено при прегравідарній підготовці жінок з обтяженим анамнезом, зокрема зі звичним невиношуванням вагітності [55]. Проведення терапії дуфастоном сприяло пролонгуванню вагітності понад чотири тижні у 84% вагітних при звичному невиношуванні вагітності [56]. За даними Л.Б. Маркіна, К.Л. Шатилович [57], застосування дуфастону забезпечило зменшення частоти невиношування в 3 рази.

У жінок з високим ризиком передчасних пологів, завдяки вагінальному застосуванню гестагенів, вдалося зменшити частоту передчасних пологів до 13,8% на противагу 28,5% у групі з плацебо [58]. Проте прогестерон слід призначати вагітним з обережністю, оскільки в експериментальних дослідженнях на тваринах було встановлено, що цей препарат підвищує чутливість матки до бактеріальних інфекцій [59]. Крім того, слід ураховувати, що надлишок прогестерону гальмує вироблення трофобластом хоріонічного гонадотропіну, зумовлюючи наступний розвиток плацентарної недостатності [60].

Серед чинників, що негативно впливають на перебіг вагітності і вимагають проведення корекційного лікування, на увагу заслуговують розлади локального гомеостазу. Йдеться, зокрема, про бактеріальний вагіноз та інші порушення дисбіозу піхви.

При бактеріальному вагінозі підтверджена доцільність застосування антибактеріальних препаратів. Так, лікування бактеріального вагінозу кремом, що містить кліндаміцин, хоч і не знижувало частоту передчасних пологів, проте дало змогу пролонгувати вагітність (в середньому на 32 дні) та знизити перинатальну захворюваність [61].

Основним засобом захисту від вагінальних патогенів (G. vaginalis, C. albicans, E. coli) є нормальна мікрофлора, представлена в основному L. crispatus та L. jensenii – потенційними продуцентами перекису водню [62]. Ефективними коректорами локального мікробіоценозу є препарати, що містять лактобактерії [80].

Для запобігання передчасним пологам традиційно застосовують токолітичні препарати різного механізму дії. Оскільки жоден з них повністю не відповідає вимогам клінічних потреб, безперечна доцільність продовження наукових досліджень відповідної цілеспрямованості.

З метою токолізу ще з 60-х років минулого століття широко застосовувався сульфат магнію. Це обгрунтовувалось здатністю магнію, який є антагоністом кальцію, реполяризувати мембрани міоцитів та інгібувати активність міозину. Проте в останні роки фундаментальними дослідженнями підтверджена недоцільність застосування цього препарату у зв'язку з підвищенням ризику перинатальних втрат [63].

На сьогодні використовують широкий арсенал токолітичних препаратів різного механізму дії: безпосередні інгібітори скоротливої діяльності матки (бета-2-адреноміметики, альфа-2-адреноміметики, нейротропні та міотропні спазмолітики, антагоністи іонів кальцію, інгібітори фосфодіестераз, антагоністи серотонінових рецепторів, блокатори Н1-гістамінових рецепторів, антагоністи рецепторів окситоцину тощо) та інгібітори маткових скорочень опосередкованої дії (прогестерон, серотонін; інгібітори біосинтезу простагландинів, вивільнення окситоцину; антагоністи бензодіазепамових рецепторів) [64, 13].

Серед нових токолітичних препаратів заслуговує на увагу атосибан – блокатор окситоцину на рівні рецепторів. Оскільки щільність рецепторів окситоцину на мембранах гладком'язових клітин напередодні пологів збільшується, чутливість їх до фізіологічних концентрацій окситоцину зростає. Аналогічна закономірність виявляється і при передчасних пологах [64]. Про ефективність атосибану в профілактиці передчасних пологів повідомляють зарубіжні дослідники [65–67]. Перевагою цього токолітичного препарату є практична відсутність побічної дії [66].

У порівнянні з плацебо всі токолітичні препарати мають певну терапевтичну дію щодо пролонгування вагітності на 48 год та понад 7 днів, що є необхідною передумовою проведення терапії глюкокортикостероїдами (ГКС) з метою профілактики респіраторного дистрес-синдрому новонароджених (РДСН) [68]. Для новонароджених з екстремально низькою масою тіла пролонгування вагітності на один тиждень сприяє зниженню неонатальної смертності на 30% [68]. Кожен день відтермінування пологів в терміні 22–28 тиж гестації збільшує імовірність виживання новонароджених [69]. Так, O. Finnström зі співавторами [70] доведено, що в терміни 24–27 тижів вагітності кожен додатковий день внутрішньоутробного розвитку збільшує шанси виживання плода на 3%.

Незважаючи на те що ідеальним є подовження вагітності до завершення росту й дозрівання плода, навіть короткочасна відстрочка пологів дає змогу ввести ГКС для запобігання розвитку багатьох ускладнень, зокрема РДСН [37]. Крім того, доцільність призначення ГКС базується також на їхній здатності зменшувати ризик виникнення внутрішньочерепних крововиливів у плода [71].

Беручи до уваги посилення процесів перикисного окиснення ліпідів, при загрозі передчасних пологів для корекції цих порушень доцільне застосування антиоксидантів [72]. Відкриття ролі оксиду азоту (NO) як універсального регулятора процесів метаболізму дозволило по-новому підійти до розуміння молекулярних механізмів низки фізіологічних та патофізіологічних процесів, зокрема релаксації гладком'язової тканини матки. В останні роки підтверджена ефективність застосування донаторів NO в інгібуванні передчасних скорочень матки. Б.М. Венцківський [73] вважає оптимальним застосування трансдермальних форм донаторів NO в інгібуванні передчасних пологів.

Попри значний прогрес щодо розроблення та впровадження в практику нових токолітичних препаратів, на думку деяких дослідників [74], на сьогодні в світі немає жодного медикаментозного препарату, застосуванням якого можна було б пролонгувати вагітність. Відтак проблема профілактики невиношування вагітності залишається однією з найбільш складних.

Таким чином, викладені в численних публікаціях дані щодо причин безпліддя свідчать про їхню мультифакторну детермінованість, що значно ускладнює розроблення ефективних методів профілактики та лікування цього патологічного стану, визначаючи необхідність дотримання диференційованих підходів при проведенні досліджень стосовно вирішення цього завдання – визначальної складової багатогранної проблеми репродуктивних порушень. Втілення у практику лікування безпліддя методу IVF & ET стало поштовхом щодо інтенсифікації наукових досліджень з численних питань, безпосередньо пов'язаних з безпліддям. Йдеться про з'ясування причин переривання вагітності на різних етапах гестації, включаючи настання передчасних пологів, вдосконалення методів прогнозування несприятливого перебігу вагітності, розроблення оптимальних варіантів проведення комплексу превентивних заходів і перманентної корекції розладів системного та локального гомеостазу. У всьому світі продовжуються наукові дослідження різновекторного спрямування щодо вивчення причин безпліддя та невиношування, розроблення інформативних параклінічних тестів прогнозування передчасних пологів та подальшого пошуку більш ефективних методів превентивного та корекційного лікування.

Современное состояние проблемы бесплодия и невынашивания беременности: перспективы улучшения ситуации при применении оплодотворения in vitro

Л.И. Сегедий

В обзорной статье представлены данные многочисленных публикаций о мультикомпонентной детерминированности репродуктивнных расстройств. Детально изложены причины бесплодия и невынашивания беременности, патогенетические механизмы их развития, современные возможности коррекции констатированных нарушений. Акцентировано внимание на достижениях современной репродуктологии, связанных с внедрением в практику вспомогательных репродуктивных технологий. Проанализированы причины прерывания беременности на последовательных этапах гестации, эффективность разных методов лечения. Наведены данные об информативности применяемых в настоящее время параклинических тестов прогнозирования преждевременных родов и возможностях пролонгирования сроков беременности. Обоснована целесообразность продолжения научных исследований с целью разработки оптимальных вариантов ведения беременности, наступившей после экстракорпорального оплодотворения.

Ключевые слова: *бесплодие, причины, невынашивание беременности, прогнозирование, лечение.*

The current state of the infertility problem and pregnancy loss: perspectives of improvement with the use of in vitro fertilization

L.I. Segedii

The data of many publications on multicomponent reasons of reproductive disorders are presented in this survey. The causes of infertility and miscarriage, pathogenetic mechanisms of their development, the modern possibility of correction of the disorders are set out in detail. The attention is focused on the achievements of reproduction related to development of assisted reproductive technologies. The causes of pregnancy loss in the successive stages of gestation, the effectiveness of different treatments are analysed. Informative data of currently used paraclinical tests predicting preterm birth and possibilities of pregnancy prolongation are analysed. The necessity to continue the scientific research with the aim to elaborate optimal variants of pregnancy care after IVF.

Key words: *infertility causes, miscarriage, prognosis, treatment, in vitro fertilization.*

Сведения об авторе

Сегедий Лидия Игоревна – Медицинский центр «Интерсоно», 79057, г. Львов, ул. Антоновича, 102; тел.: (067) 670-72-82

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Запорожан В.М. Основні компоненти мультифакторіальної безплідності у жінок / В.М. Запорожан, Р.В. Соболєв // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2003. – № 1. – С. 101–103.
2. Бойчук О.Г. Проблема безплідності в Україні: роль допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) та перебіг вагітності у жінок з тривало лікованим неплідддям / О.Г. Бойчук, О.М. Макарчук // Архів клінічної медицини. – 2010. – № 1. – С. 4–8.
3. Венцківський Б.М. Нові аспекти патогенезу, лікування та профілактики невиношування вагітності / Б.М. Вецківський, Л.Л. Жабіцька // Здоровье женщины. – 2005. – № 2 (22). – С. 10–13.
4. Жук С.И. Проблемы невынашивания беременности после экстракорпорального оплодотворения / С.И. Жук // Здоровье женщины. – 2006. – № 2 (26). – С. 40–43.
5. Дахно Ф.В. Бесплодие и вспомагательные репродуктивные технологии / Ф.В. Дахно // Здоровье женщины. – 2002. – № 2. – С. 47–49.
6. Кулаков В.И. Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия / В.И. Кулаков, Б.В. Леонов. – М.: МИА, 2002. – 782 с.
7. Допоміжні репродуктивні технології лікування безпліддя: Навчальний посібник / За загальною редакцією проф. Ф.В. Дахна, чл.-кор. НАМН України проф. В.В. Камінського та проф. О.М. Юзька. – К., 2011. – 338 с.
8. Основы репродуктивной медицины: практическое руководство / В.К. Чайка, И.Д. Гюльмамедова, О.Н. Долгошапко [и др.]; под ред. В.К. Чайки; Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького. – Изд. 2-е, испр. и доп. – Донецк: Лавис, 2011. – 895 с.
9. Структура женского бесплодия и прогноз восстановления репродуктивной функции при использовании современных эндоскопических методов / Кулаков В.И., Маршани Ф.А., Назаренко Т.А. [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2001. – № 3. – С. 33–42.
10. Bruce A.L. Medical management of endometriosis and infertility / A.L. Bruce // Fertility and sterility. – 2000. – V. 73, № 6. – P. 1089–1096.
11. Генитальний эндометриоз и бесплодие: IVF или хирургия? / Коханевич Е.В., Судома И.А., Берестовой О.А. [и др.] // Вісник акушерів-гінекологів України. – 2002. – № 2 (17). – С. 24–34.
12. Harada T. Role of cytokines in endometriosis / T. Harada, T. Iwabe, N. Teracawa // Fertile steril. – 2001. – V. 76, № 1. – P. 789–799.
13. Профилактика и ведение невынашивания беременности и преждевременных родов / О.В. Макаров, Л.В. Ганковская, П.В. Козлов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 5. – С. 19–24.
14. Сидельникова В.М. Инфекция как фактор риска невынашивания беременности / В.М. Сидельникова // Гинекология. – 2008. – Т. 10, № 5. – С. 28–30.
15. Петерсен Э.Э. Инфекция в акушерстве и гинекологии (иллюстрированное руководство) / Э.Э. Петерсен – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 352 с.
16. Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum in midtrimester amniotic fluid: Association with amniotic fluid cytokine levels and pregnancy outcome / Perni S, Vardhana S, Korneeva, Tuttle S.L. [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2004. – Vol. 191. – P. 1382–1386.
17. Писарєва С.П. Рівень простагландину Е2 та гормонів фетоплацентарного комплексу в сироватці крові вагітних з невиношуванням, сполученим з герпес вірусним інфікуванням / С.П. Писарєва, І.І. Воробйова, С.М. Толкач // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – № 5(34). – С. 113–115.
18. Долгушкина Н.В. Иммунологические аспекты развития плацентарной недостаточности и невынашивания беременности у пациенток с хроническими вирусными инфекциями / Н.В. Долгушкина // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 4. – С. 16–19.
19. Шевчук І.І. Роль хламідіозу в урогенітальній інфекції в жінок із безплідністю при використанні допоміжних репродуктивних технологій / І.І. Шевчук, Т.А. Юзько, О.М. Юзько // Вісник наукових досліджень. – 2005. – № 2. – С. 119–120.
20. Драннік Г.М. Імунологія репродукції / Г.М. Драннік // Клінічна імунологія та алергологія. – Київ: «Здоров'я», 2006. – С. 552–582.
21. Polgór B. Urinary progesterone-induced blocking factor concentration is related to pregnancy outcome / B. Polgár, E. Nagy, E. Mikó, P. Varga, J. Szekeres-Barthó // Biol. Reprod. – № 2004. – V. 71. – P. 1699–1705.
22. Kalinka J The impact of dydrogesterone supplementation on hormonal profile and progesterone-induced blocking factor concentrations in women with threatened abortion / J. Kalinka, J. Szekeres-Bartho // Am J Reprod Immunol. – 2005. – V. 53. – P. 166–171.
23. Смольникова В.Ю. Результаты клинического исследования агониста гонадолиберина диферелини в программе ЭКО и ПЭ / В.Ю. Смольнікова, Б.В. Леонов // Гинекология. – 2004. – Т. 5, № 2. – С. 72–76.
24. Киндарова Л.Б. Применение препарата Дюфастон в период после переноса эмбрионов в программе экстракорпорального оплодотворения / Л.Б. Киндарова, Л.И. Кузьмичев // Репродуктивное здоровье женщины. – 2004. – № 2 (18). – С. 143–144.
25. Дахно Ф.В. Використання мікронізованого гелю прогестерону в програмах ДРТ / Ф.В. Дахно // Жіночий лікар. – 2010. – № 1 (27). – С. 16–19.
26. Функциональное состояние коры надпочечников и программа экстракорпорального оплодотворения / Казиева З.М., Серов В.Н., Яворовская К.Я., Щедрина Р.Н. // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 3. – С. 3–5
27. Юзько О.М. Функціональний стан тиреоїдної системи у жінок з безплідністю при стимуляції суперовуляції в програмі екстракорпорального

запліднення / О.М. Юзько, А.Д. Вітюк // Вісник наукових досліджень. – 2005. – № 2. – С. 55–56.
28. Чайка В.К Роль аутоиммунного тиреоидита в генезе невынашивания беременности / В.К. Чайка, Т.Н. Демина, Н.Ф. Алипова // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2011. – Т. I, № 2. – С. 91–94.
29. Репродуктивная эндокринология / Под редакцией С.К. Йена, Р.Б. Джаффе. – М., 1998. – Т. 2. – С. 382–384.
30. Яворовская К.А., Щедрина Р.И., Петрович Е. Роль нарушений функции щитовидной железы в реализации программы экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 6. – С. 8–10.
31. Гаврилюк А.М. Імунологічні причини жіночого неплідця / А.М. Гаврилюк // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2008. – № 5 (14). – С. 5–9.
32. Тромбофилии в акушерской практике: методические рекомендации / М.С. Зайнулина, Е.А. Корнюшина, А.С. Глотов [и др.]; под ред. Э.К. Айламазяна и В.С. Баранова. – 3-е изд., перераб. и доп. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. – 56 с.
33. Heilmann L. Antithrombotic therapy in high risk pregnancy / L. Heilmann // Hematol. Oncology Clin. North Am. – 2000. – Vol. 13, № 5. – P. 1133–1150.
34. Kaaja R. Severe ovarian hyperstimulation syndrome and deep venous thrombosis / R. Kaaja, R. Siegberg, A. Tiitinen // Lancet. – 1989. – Vol. 28, № 2. – P. 1043–1047.
35. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности: современный взгляд на проблему / В.М. Сидельникова // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 5. – С. 24–27.
36. Contribution of preterm delivery to perinatal mortality / Rush R.W., Keirse M.J.N.C., Howart P., Baum J.D. // BMJ. – 2005. – Vol. 2. – P. 965–968.
37. Камінський В.В. Токолітична терапія: нові можливості / В.В. Камінський, С.І. Жук // Жіночий лікар. – 2008. – № 6 (20). – С. 3–7.
38. Радзинский В.Е. Преждевременные роды / В.Е. Радзинский, И.Н. Костин // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 4. – С. 16–19.
39. Евсюкова И.И. Состояние новорожденных и их дальнейшее развитие при многоплодной беременности после ЭКО / И.И. Евсюкова, Н.А. Маслянюк // Проблемы репродукции. – 2005. – № 2. – С. 49–53.
40. Toll-подобные рецепторы в генезе невынашивания беременности / Макаров О.В., Бахарева И.В., Ганковская Л.В. [и др.]// Акушерство и гинекология. – 2008. – № 2. – С. 22–28.
41. Pretreatment With Toll-like Receptor 4 Antagonist Inhibits Lipopolysaccharide Induced Preterm Uterine Contractility, Cytokines, and Prostaglandins in Rhesus Monkeys / Adams Waldorf K.M., Persing D., Novy M.J. [et al.] // Reproductive Sciences. – 2008. – Vol. 15, № 2. – P. 121–127.
42. Leitich H. Fetal fibronectin - How useful is it in the prediction of preterm birth? / H. Leitich, A. Kaider // BJOG. – 2003 – Vol. 110 (Suppl 20). – P. 66–70.
43. Insulin-like growth factor-binding protein-1 in cervical secretion as a predictor of preterm delivery / Kekki M., Kurki T., Karkkainen T. [et al.] // Acta Obstet. Gynec. Scand. – 2001. – Vol. 80, № 6. – P. 546–551.
44. New rapid bed-side test to predict preterm delivery: phosphosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical secretions / Lembet A., Eroglu D., Ergin T. [et al.] // Acta Obstet. Gynec. Scand. – 2002. – Vol. 81, № 8. – P. 706–712.
45. The Utility of Plasma CRH as a Predictor of Preterm Delivery / Inder W.J., Prickett T.C.R., Ellis M.J. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol. 86, № 12. – P. 5706–5710.
46. Коханевич Е.В. Кольпоцервікоскопія. Монографія / Е.В. Коханевич, К.П. Ганина, В.В. Суменко. – К.: Гидромакс, 2004. – 116 с.
47. Ramsey P.S. Biochemical predictors of preterm labor: fetal fibronectin and salivary estriol / P.S. Ramsey, W.W. Andrews // Clinics in Perinatology. – 2003. – Vol. 24. – P. 30–34.
48. Белоусов Д.М. Значение нарушений гемодинамики в матке в генезе привычного невынашивания беременности I триместра / Д.М. Белоусов, Н.М. Побединский // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 4. – С. 27–30.
49. Біофізичний моніторинг плода / Л.Б. Маркін, Б.М. Венцківський, К.В. Воронін [та ін.]. – Львів: Світ, 1993. – 65 с.
50. Маркін Л.Б. Корекція гемодинамічних розладів у функціональній системі мати–плацента–плід при загрозі передчасних пологів / Л.Б. Маркін, В.В. Флуд // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2006. – № 4. – С. 77–80.
51. Запорожан В.М. Плацентарна недостатність та її вплив на плід / В.М. Запорожан, Н.І. Даниленко, Р.Ф. Макулькін // Одеський медичний журнал. – 2001. – № 4. – С. 82–84.
52. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery / Iams J.D., Goldenberg R.L., Meis P.J. [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 334. – P. 567–572.
53. Романенко Т.Г. Многоплодная беременность и роды: так ли это хорошо? / Т.Г. Романенко, А.В. Ткаченко // З турботою про жінку. – 2010. – № 4 (16). – С. 4–7.
54. Cerclage for short cervix on ultrasound: meta-analysis of trials using individual patient-level data / Berghella V., Odibo A.O., To M.S., Rust O.A. [et al.] // Obstet Gynecol. – 2005. – V. 106 (1). – P. 181–189.
55. Особенности ведения I триместра беременности у женщин с невынашиванием в анамнезе / Зареченцева Н.В., Капрова Ю.П., Марченко С.Ю., Серова О.Ф. // Репродуктивное здоровье женщины. – 2008. – № 5 (39). – С. 125–126.
56. Маркін Л.Б. Застосування Дуфастону при звичному невиношуванні вагітності / Л.Б. Маркін, О.В. Шахова // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2007. – № 3 (6). – С. 18–19.
57. Маркін Л.Б. Застосування Дуфастону при індукованій вагітності / Л.Б. Маркін, К.Л. Шатилович // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2006. – № 2 – С. 58–63.
58. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: A randomized placebo-controlled double-blind study / Fonseca E.B., Bittar R.E., Carvalho M.H.B., Zugaib M.Z. // Am. J. Obstet. Gynec. – 2003. – Vol. 188. – P. 419–424.
59. Wulster-Radcliffe M.C. Progesterone increases susceptibility of gilts to uterine infections after intrauterine inoculation with infectious bacteria / M.C. Wulster-Radcliffe, R.C. Seals, G.S. Lewis // J. Anim. Sci. – 2003. – Vol. 81. – P. 1242–1252.
60. Хашиша М.Х. Гормональные и гемостазиологические параметры у женщин с осложненным течением беременности в I триместре после экстракорпорального оплодотворения / М.Х. Хашиша, В.В. Гнипова // Акушерство и гинекология, 2007. – № 4. – С. 26–30.
61. Morency A.M., The effect of second-trimester antibiotic therapy on the rate of preterm birth / A.M. Morency, E. Bujold // J. Obstet. Gynaec. Can. – 2007. – Vol. 29,№ 1. – P. 35–44.
62. Cherkasov S.V. Effect of normal microflora of female tract in colonization resistance / S.V. Cherkasov // Zh. Microbiol. Epidemiol. Immunobiol. – 2006. – № 4. – P. 100–105.
63. Grimes D.A. Magnesium sulfate tocolysis: time to quit / D.A. Grimes, R.S. Mathur, K. Nanda // Obstet. Gynec. – 2006. –Vol. 108. – P. 986–989.
64. Цыпкун А.Г. Фармакологические аспекты применения токолитиков в акушерстой практике / А.Г. Цыпкун // Проблемы репродукции. – 2006. – № 2 – С. 80–90.
65. The Worldwide atosiban versus beta-agonists study group. Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonist in the treatment of preterm labour // British Journal of Obstetrics and Gynaecology. –2001. – Vol. 108. – P. 133–142.
66. De Heus R. Adverse drug reaction to tocolitic treatment for preterm labour: prospective cohort study / R. De Heus // BMJ. – 2009. – Vol. 338. – P. 744–747.
67. Abou-Setta A. Atosiban versus nifedipine for prevention of preterm labor: systematic review and meta-analysis using direct and indirect evidence \\ A. Abou-Setta, Al-Inany, G. Hesham, J. Wex Evidence Based Women's Health Journal. – 2012. – V. 2. – P. 27–46.
68. Tokolitic therapy. A meta-analisis and decision analysis / Haas D.M., Imperiale T.F., Kirkpatric P.R. [et al.] // Obstetrics Gynecology. – 2009. – 113. – P. 585–594.
69. Ди Ренцо Д.К. Программа по ведению преждевременных родов / Д.К. Ди Ренцо // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2006. – № 3 (3). – С. 20–24.
70. The Swedish national prospective study on extremely low birthweight (ELBW) infants. Incidence, mortality, morbidity and survival in relation to level of care / Finnstrцm O., Olausson P.O., Sedin G. [et al.] // Acta Paediatr. – 1997. – Vol. 86, № 5. – P. 503–511.
71. Weberg L.A. Prenatal glucocorticoid programming of brain corticosteroid receptors and corticotrophin-relising hormone: possible implications for behavior / L.A. Weberg, J.R. Seckl, M.C. Holmes // Neuroscience. – 2001. – Vol. 104. – P. 71–79.
72. Плеханова Е.Р. Антиоксиданты в комплексной терапии угрозы преждевременных родов / Е.Р. Плеханова // Гинекология. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 54-57.
73. Венцківський Б.М. Сучасні підходи до застосування донаторів азоту у терапії невиношування вагітності / Б.М. Венцківський, Л.Л. Жабіцька // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – № 1 (25). – С. 83–84.
74. Радзинский В.Е. Коментарий к статье «Применение дидрогестерона для лечения угрозы прерывания беременности в I триместре» // В.Е. Радзинский, Г.Ф. Тотчиев / Гинекология. – 2008. – Т. 8, № 6. – С. 26.

Статья поступила в редакцию 31.08.2014