

- arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;(10):1–6. Google Scholar
10. Susic GZ, Stojanovic RM, Pejnovic NN, et al. AHΦlysis of disease activity, functional disability and articular damage in patients with juvenile idiopathic arthritis: a prospective outcome study. *Clin Exp Rheumatol* 2011;(29):337–44. Medline Google Scholar
11. Van der Helm-van Mil AH. Risk estimation in rheumatoid arthritis: from bench to bedside. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;(10):171–80. View Article Google Scholar
12. Viola S, Felici E, Magni-Manzoni S, et al. Development and validation of a clinical index for assessment of long-term damage in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;(52):2092–102. doi:10.1002/art.21119 CrossRef Medline Web of Science Google Scholar
13. Zak M, Pedersen FK. Juvenile chronic arthritis into adulthood: a long-term follow-up study. *Rheumatology (Oxford)* 2000;(39): 198–204. doi:10.1093/rheumatology/39.2.198 Abstract/FREE Full Text Google Scholar

M.B. Dzhus<sup>1</sup>, H.V. Mostbauer<sup>1</sup>, T.A. Karasevska<sup>1</sup>, O.I. Ivashkivsky<sup>2</sup>

### Long-Term Effects of Articular and Extra-Articular Damage in Adult Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis and Different Immunogenic Markers

<sup>1</sup>O.O. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Oleksandrivska Municipal Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine

**Abstract.** To assess the long-term effects of juvenile idiopathic arthritis in adulthood, unified diagnostic methods for articular and extra-articular lesions should be used which depend on the juvenile idiopathic arthritis variants, the disease activity and treatment.

**The objective of the research** was to compare the clinical manifestations in adult patients with different juvenile idiopathic arthritis-specific immunogenic markers and to evaluate their impact on the long-term articular and extra-articular damage.

**Materials and methods.** We observed 132 young patients with different juvenile idiopathic arthritis variants. According to genetic/immunological markers the following groups were formed: Group I - 38 positive human leukocyte antigen B27 patients; Group II - 13 positive antinuclear antibody patients; Group III - 26 positive rheumatoid factor/anti-cyclic citrullinated peptide patients and Group IV - 55 patients with all negative markers. Long-term effects of juvenile idiopathic arthritis were estimated by the articular juvenile arthritis damage index (JADI-A) and the extra-articular juvenile

arthritis damage index (JADI-E). Descriptive statistics, the Student's T-test, the Fisher's exact test and Mann-Whitney U-test were performed.

**Results.** 70 women and 62 men with the disease duration of 13.6±9.3 years at the age of 24.3±8.3 years were included into the study: 12 (9.1%) patients with positive rheumatoid factor polyarthritis, 30 (22.7%) patients with negative rheumatoid factor polyarthritis, 32 (24.2%) patients with persistent oligoarthritis, 19 (14.4%) patients with extendent oligoarthritis, 20 (15.2%) patients with entesitis-related arthritis and 19 (14.4%) patients with systemic arthritis; there were no patients with psoriatic arthritis. There were no differences between groups in age, disease-modifying antirheumatic drug cumulative dose, mean dose of prednisolone and quality of life according to the SF-36. In Group I, the delay in the diagnosis was more than one year (18.6±24.2 months). In this group, less painful ( $p<0.005$ ) and deformed ( $p<0.01$ ) joints as compared to Group III, and higher levels of the ESR and C-reactive protein as compared to Group IV were found, although the Juvenile Arthritis Disease Activity Score index in childhood was lower ( $p<0.005$ ) as compared to Group II. They received a lower cumulative dose of the glucocorticoids as compared to Group II ( $p<0.01$ ), respectively. They had lower ( $p<0.01$ ) JADI-E as compared to Group II (1.31 ± 1.49) and lower ( $p<0.01$ ) JADI-A as compared to Group III. In Group III, the diagnosis was made the fastest in comparison with other groups (6.4±8.4 months,  $p<0.05$ ); more painful joints ( $p<0.05$ ) and ankylosis ( $p<0.05$ ) were observed as compared to Group I, JADI-A was significantly higher ( $p<0.05$ ) in Group III as compared to Group I. The most pronounced JADI-A was found in Group III, while in Group I and Group II, this index was the lowest. JADI-E was the most pronounced in Group II, and the most favorable course was found in Group I and Group III ( $p<0.05$ ).

**Conclusions.** Presence of anti-cyclic citrullinated peptide/rheumatoid factor in adults with juvenile idiopathic arthritis has negative impact on joint damage (JADI-A) indicating the need for aggressive therapy in both childhood and adulthood. Presences of antinuclear antibodies are associated with more often extra-articular damages in adulthood as compared to other groups.

**Keywords:** RF; HLA-B27; A-CCP; ANA; adult juvenile idiopathic arthritis; long-term effects.

Надійшла: 1.09.2017

Завершено рецензування: 28.09.2017

Прийнята до друку: 28.09.2017

DOI: 10.21802/gmj.2017.3.5

УДК 611.018.74: 618.39-079.6: 618.177-089.888.11

Литвин Н.В.

### Роль маркерів ендотеліальної дисфункції у вагітних із відшаруванням хоріона, включених в програму допоміжних репродуктивних технологій

Кафедра акушерства та гінекології імені І. Д. Ланового

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», м. Івано-Франківськ, Україна

fairorchid85@gmail.com

**Резюме.** Актуальною медичною і соціальною проблемою є відновлення репродуктивної функції жінок, які страждають на безпліддя, що стало можливим завдяки допоміжним репродуктивним технологіям. Жінки з індукованою вагітністю становлять групу високого ризику з невиношування у зв'язку з взаємопов'язаними процесами – імунологічними порушеннями та ендотеліальною дисфункцією, які відбуваються в організмі вагітних після застосування програм екстракорпорального запліднення, та можуть призводити до відшарування хоріона та утворення ретрохоріальних гематом.

**Мета дослідження** полягає у визначенні ролі ендотеліальної дисфункції, як одного з провідних чинників, що обумовлюють розвиток локального непрогресуючого відшарування хоріона в пацієнток із безпліддям, включених у програму допоміжних

репродуктивних технологій.

**Матеріали і методи дослідження.** Обстежено 130 вагітних, які були поділені на групи: у контрольну групу ввійшли 30 жінок, вагітність яких наступила в природньому циклі та з неускладненим перебігом гестації; в основну групу – 50 пацієнток з індукованою вагітністю та факторами ризику виникнення відшарування хоріона, яким проводилася запропонована прегравідарна підготовка; група порівняння – 50 вагітних, які отримали стандартну схему ведення вагітності до та після екстракорпорального запліднення. Проведено загальноклінічне обстеження, ультразвукове дослідження, визначення рівня гомоцистеїну, ендотеліну-1 та метаболітів оксиду азоту.

**Результати дослідження та їх обговорення.** У жінок, включених у програму допоміжних репродуктивних технологій, з

локальним відшаруванням хоріона зафіксовано зміни судинно-рухової функції ендотелію з вірогідним підвищенням продукції ендотеліну-1 та зниженням синтезу оксиду азоту. Під час індукованої вагітності з наявністю ретрохоріальної гематоми відзначено підвищення рівня ендотелію пошкоджуючого фактора гомоцистеїну.

**Висновки.** У нашому дослідженні визначено параметри, що відображають основні ланки ендотеліальної дисфункції та можуть застосовуватися як маркери локального відшарування хоріона.

**Ключові слова:** *безплідність, невиношування вагітності, ретрохоріальна гематома, допоміжні репродуктивні технології, ендотеліальна дисфункція.*

### Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Надзвичайно актуальною медичною і соціальною проблемою є відновлення репродуктивної функції жінок, які страждають на безплідність, оскільки частота безпліддя в шлюбі в Україні становить за різними даними від 15,0% до 20,0% і не має тенденції до зниження, що створює соціально-демографічні проблеми державного масштабу. За останні десятиріччя застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) у нашій країні дозволило отримати вагітність у 33,5% безплідних подружніх пар [1, 8]. Незважаючи на високу результативність ДРТ, більшість індукованих вагітностей має різноманітні ускладнення, а кожна друга закінчується її перериванням. За даними Всесвітнього звіту з методів допоміжної репродукції, тільки 70–80% клінічних вагітностей після екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) закінчуються живонародженням [3].

Вагітні після програм ЕКЗ становлять групу високого ризику з невиношування. Це пов'язано з обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом, різноманітними порушеннями репродуктивної системи, супутніми екстрагенітальними захворюваннями. Стимуляція суперовуляції в програмі ЕКЗ та гормональна терапія великими дозами прогестерону для підтримки ранніх термінів вагітності є пусковими механізмами активації патологічних процесів, що призводять до переривання вагітності. Згідно з даними досліджень ряду авторів ускладнений перебіг вагітності пов'язують з імунологічними розладами в організмі матері, погіршенням рецептивності ендометрію, антифосфоліпідним синдромом, гіпергомоцистеїнемією, дефектами коагуляційної системи, наявністю аутосенсібілізації до хоріонічного гонадотропіну людини, дисбалансом різних факторів росту, ендотеліальною дисфункцією тощо [4, 7].

У розвитку різної акушерської патології значна увага приділяється взаємопов'язаним процесам – імунологічним порушенням та ендотеліальній дисфункції, які відбуваються в організмі вагітної після застосування ЕКЗ та мають особливе значення в забезпеченні кровообігу в системі матка-плацента-плід [2].

Ендотелій виконує бар'єрну функцію з підтримки гомеостазу шляхом збереження динамічної рівноваги ряду різнонаправлених процесів: 1) тону судин; 2) анатомічної будови і ремоделювання судин; 3) місцевого запалення; 4) процесів гемостазу і тромболізу. Як відомо, ендотеліальна дисфункція є універсальним патогенетичним механізмом більшості захворювань, а також відіграє важливу роль при розладах репродуктивної сфери, зокрема безплідді, звичному невиношуванні вагітності. Ендотелій виробляє вазодилататори і антиагреганти – оксид азоту (NO), брадикінін, простагліцин, простагландин E<sub>2</sub>, ендотеліальний фактор гіперполяризації, вазоконстриктори і проагреганти – ендотелін-1 (ЕТ-1), ангіотензин II, серотонін, простагландин F<sub>2α</sub>, лейкотрієни, тромбоксан A<sub>2</sub>, гепарин, активатори плазміногену, фактори росту. Серед численних факторів ендотеліального походження визнаним маркером ендотеліальної дисфункції є NO. Оксид азоту утворюється з L-аргініну під дією ферменту NOсинтази (NOS). Саме системі L-аргінін – NO сучасне акушерство

відводить провідну вазорегуляторну роль у період гестації. Одними з найбільш вазоактивних речовин є ендотеліальні пептиди – ендотеліни. Найвідомішим серед ендотелінів є ендотелін-1, що являє собою великий біциклічний поліпептид. Синтез ЕТ-1 стимулюється тромбіном, адреналіном, ангіотензином, інсуліном, інтерлейкінами, клітинними факторами росту тощо. До інгібіторів синтезу ЕТ-1 належать натрійуретичні пептиди. ЕТ-1 бере участь у ремоделюванні кровоносних судин, підвищує артеріальний тиск і продукцію цитокінів, знижує матково-плацентарний кровотік, викликає гемоконцентрацію та протейнурію [5].

Ще одним важливим фактором репродуктивних та акушерських порушень є гіпергомоцистеїнемія, яка призводить до пошкодження та активації ендотеліальних клітин, чим самим порушуючи баланс ендотеліального комплексу. З іншого боку, гіпергомоцистеїнемія може супроводжуватися розвитком вторинних аутоімунних реакцій, а також може знижувати біологічну активність оксиду азоту, що призводить до вазоспазму та дисфункції ендотелію. Гомоцистеїн індукуює апоптоз клітин трофобласта і значно знижує вироблення хоріонічного гонадотропіну, що може бути причиною розвитку ускладнень, пов'язаних із порушенням імплантації і, як наслідок цих порушень, відбувається відшарування хоріона та утворення ретрохоріальних гематом [6].

Необхідно зазначити, що біологічна дія NO та ендотеліну-1 щодо розвитку вагітності вимагає подальшого детального вивчення й відкриває нові перспективи в розвитку сучасних методів діагностики та терапії невиношування вагітності, спрямованих на покращення показників перинатальної та материнської захворюваності [9]. З огляду на наведені факти, актуальним є вивчення стану ендотеліального комплексу з метою визначення його патогенетичної ролі при невиношуванні вагітності. З урахуванням сучасних уявлень про ендотеліальну дисфункцію як універсальний пусковий механізм репродуктивних порушень та ролі судинних змін у порушенні процесів плацентації нами проведено дослідження в таких жінок рівня метаболітів NO, фактора пошкоджуючого ендотелій – гомоцистеїну та вазоконстрикторного пептиду – ендотелін-1.

**Мета дослідження** полягає у визначенні ролі ендотеліальної дисфункції, як одного з провідних чинників, що обумовлюють розвиток локального непрогресуючого відшарування хоріона в пацієнок із безпліддям, лікованим за допомогою програм допоміжних репродуктивних технологій.

### Матеріал і методи дослідження

Для реалізації поставленої мети було проведено комплексне обстеження 130 вагітних, які залежно від особливостей настання та перебігу вагітності були поділені на групи.

У контрольну групу (КГ) увійшли 30 жінок, вагітність яких наступила в природному циклі та з неускладненим перебігом гестаційного періоду; в основну групу (ОГ) – 50 пацієнок з індукованою вагітністю та факторами ризику виникнення відшарування хоріона, яким проводилася запропонована прегравідарна підготовка, яка включала прийом протягом трьох місяців до програми ДРТ препарату з підвищеним вмістом фолієвої кислоти та омега-3-жирні кислоти, за місяць до програми - амінокислоту L-аргінінаспартат та гепато-кардіопротекторний препарат, гормональний фон корегувався ретропрогестероном в другу фазу протягом 3 місяців. До групи порівняння увійшли 50 вагітних, які отримали стандартну схему ведення вагітності до та після ЕКЗ. Проведено загальноклінічне обстеження, ультразвукове дослідження та визначення рівня гомоцистеїну імуноферментним методом (ІФА) за допомогою стандартних наборів виробництва ЗАТ «БіохіММак» (Росія). Дослідження рівня ендотеліну-1 у плазмі крові вивчено за допомогою методу ІФА із застосуванням реагентів «Biomedica». Вміст стабільних метаболітів NO визначали у сироватці крові методом ІФА за допомогою тест-систем виробництва компанії «R&D system», що поставляється ЗАТ

«БіохіММак», заснована на принципі перетворення нітрату в нітрит в реакції, що каталізується ферментом нітрат-редуктазою. У подальшому загальний нітрит визначається по абсорбції азобарника в реакції Грісса при довжині хвилі 540 нм. Кров набирали двічі: в 5-7 тижнів та в 11-12 тижнів вагітності.

Статистичне оброблення результатів дослідження проведено за допомогою стандартної програми «STATISTICA 6,0» з використанням основних варіаційних показників. Достовірність отриманих результатів визначали за допомогою критерія Стьюдента.

### Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз вікового складу жінок, включених у програми допоміжних репродуктивних технологій, продемонстрував, що частіше ранні репродуктивні втрати відмічено в пацієнток віком 26-30 і більше років - 48,27 % випадків, середній вік жінок контрольної групи дорівнював  $24,5 \pm 0,8$  років, основної групи та групи порівняння -  $31,1 \pm 0,62$  роки та  $31,5 \pm 0,65$  років відповідно. Безпліддя ендокринного генезу спостерігалось у 48 % жінок, трубно-перитонеального - у 24 % жінок, поєданого генезу - 28 %. Оцінка результативності програм ДРТ у цієї категорії пацієнток дозволила відмітити в 18 % випадків більше трьох спроб ЕКЗ в анамнезі, у 67 % спостережень програма ЕКЗ проведена вперше.

При ультразвуковому дослідженні ознаки загрози переривання вагітності (локальний гіпертонусміометрію, наявність відшарування хоріона у вигляді ретрохоріальної гематоми) спостерігалися в основній групі в 8 (16%), в групі порівняння - у 21 (42 %) вагітної, у контрольній групі сегментарних скорочень матки та ділянок відшарування хоріона не визначено.

Під час дослідження концентрації ендотеліну-1 у жінок основної та порівняльної груп встановлено статистично вірогідне підвищення цього показника, а саме -  $0,83 \pm 0,03$  фмоль/мл в основній групі та  $3,04 \pm 0,81$  фмоль/мл в групі порівняння проти пацієнток контрольної групи, де концентрація ендотеліну-1 становила  $0,52 \pm 0,04$  фмоль/мл. Привертають увагу показники основної групи, яка отримувала прегравідарну підготовку - вони тільки в 1,5 раза вищі від контрольної групи, той час як показники групи порівняння в 5,8 раза вищі.

Щодо вмісту метаболітів NO, то в жінок основної групи та групи порівняння цей показник становив  $38,29 \pm 0,97$  мкМ/л та  $26,96 \pm 1,17$  мкМ/л відповідно, що вірогідно нижче, ніж у жінок контрольної групи -  $41,02 \pm 1,57$  мкМ/л. Відмічено, що показник у групі порівняння в 1,5 раза нижчий, ніж в основній групі відносно показників контрольної групи.

Отже, у жінок із індукованою вагітністю та наявністю відшарування хоріона виявляли підвищену продукцію ендотеліну-1 та зниження синтезу оксиду азоту. Ці параметри відображають проагрегантну та прозапальну функцію ендотелію. При цьому в жінок групи порівняння, перебіг гестаційного періоду яких ускладнився відшаруванням хоріона та утворенням ретрохоріальної гематоми, виявлена вірогідна різниця показників проти жінок основної групи з ознаками загрози переривання вагітності.

Дисбаланс між вазоконстриктором, проагрегантом ендотеліном-1 та вазодилатором, антиагрегантом оксидом азоту призводить до порушення морфології та функціонування хоріона, що в подальшому може сприяти формуванню плацентарної недостатності. Результати показників основної групи порівняно з результатами пацієнток, які не отримували запропоновану прегравідарну підготовку, вказують на ефективність запропонованої терапії в профілактиці ускладнень вагітності для оптимізації ведення гестаційного періоду в жінок після ЕКЗ.

Вивчаючи рівень гомоцистеїну як ендотелію пошкоджуючого фактора, встановлено, що в основній групі він відповідав групі контролю  $5,57 \pm 0,12$  мМ/л, у групі ж

порівняння із наявністю непрогресуючого локального відшарування хоріона він був достовірно вищим  $7,94 \pm 0,16$  мМ/л.

Таким чином, дослідженнями встановлено, що вагітність після програм ДРТ проходила з ускладненнями в тих, в яких вже на початку вагітності формування і розвитку хоріона та плаценти відбувалися в умовах ендотеліальної дисфункції - зниження рівня оксиду азоту та підвищення рівня ендотеліну-1, і негативної дії гомоцистеїну. Ці фактори можуть бути ранніми прогностичними маркерами суттєвих акушерських та перинатальних порушень при індукованій вагітності в жінок із непліддям різного генезу.

### Висновки

Отже, у нашому дослідженні визначено параметри, які відображають основні ланки ендотеліальної дисфункції та можуть застосовуватися, як маркери локального відшарування хоріона, що є передумовою для розробки патогенетично спрямованого комплексу профілактики та лікування цих ускладнень.

1. У жінок, включених у програму допоміжних репродуктивних технологій, з локальним відшаруванням хоріона зафіксовано зміни судинорухової функції ендотелію з вірогідним підвищенням продукції ендотеліну-1 ( $p < 0,05$ ) та зниженням синтезу оксиду азоту ( $p < 0,05$ ).

2. Під час індукованої вагітності з наявністю ретрохоріальної гематоми відзначено підвищення рівня ендотелію пошкоджуючого фактора гомоцистеїну ( $p < 0,05$ ).

3. Запропонована прегравідарна підготовка в жінок з індукованою вагітністю за рахунок збалансування ендотеліальних факторів покращує мікроциркуляторні процеси, дозволяє прискорити регрес ознак загрози переривання вагітності та сприяти успішній пролонгації вагітності в жінок з ретрохоріальною гематомою.

### Перспективи подальших досліджень

Перспективним напрямком досліджень є виявлення причин невдалих спроб ЕКЗ та ранніх втрат вагітності вже на прегравідарному етапі з метою їх подальшої корекції.

### Література

- Капустін Е. В. Місце та роль допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) у лікуванні непліддя та збереженні фертильності / Е. В. Капустін, Г. Й. Геревич // Акушерство. Гінекологія. Генетика. - 2016. - Т. 2, № 2. - С. 30-33.
- Коровай С. В. Роль ендотеліальної дисфункції в розвитку передчасних пологів / С. В. Коровай // Патологія. - 2012. - № 2. - С. 10-13.
- Лызикова Ю. А. Вспомогательные репродуктивные технологии в лечении бесплодия / Ю. А. Лызикова // Охрана материнства и детства. - 2010. - № 2 (16). - С. 80-83.
- Литвин Н. В. Оцінка причин ранніх втрат вагітності у жінок із безпліддям, включених у програму допоміжних репродуктивних технологій / Н. В. Литвин, Н. І. Генік // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. - 2017. - № 1. - С. 84-89.
- Мельник Ю. М. Ендотеліальна дисфункція як маркер плацентарної недостатності / Ю. М. Мельник, С. І. Жук, І. М. Агаманчук // Здоров'я жінчини. - 2016. - № 9. - С. 47-51.
- Subchorionic hematoma occurs more frequently in vitro fertilization pregnancy / K. Asato, K. Mekaru, C. Heshiki [et al.] // Eur J ObstetGynecolReprodBiol. - 2014. - 181. - P. 41-44.
- Туманова Л. Є. Перебіг вагітності, пологів та стан новонароджених у жінок після ЕКЗ методом ІКСІ / Л. Є. Туманова, О. О. Молчанова, О. В. Коломієць // Перинатологія і неонатологія. - 2014. - № 4. - С. 34-38.
- Щербина М. О. Оптимізація ведення вагітності після застосування екстракорпорального запліднення / М. О. Щербина, М. І. Антонян // Таврический медико-биологический вестник. - 2013. - Т. 16, № 2. - С. 258-260.
- Фомина М. П. Эндотелиальная дисфункция и баланс ангиогенных факторов у беременных с плацентарными

нарушениями / М.П. Фомина, Т.С. Дивакова, Л.Д. Ржеуская // Медицинские новости. – 2014. – №3. – С. 63–67.

*Литвин Н.В.*

**Роль маркеров эндотелиальной дисфункции у беременных с отслойкой хориона, включенных в программу вспомогательных репродуктивных технологий**

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии имени И. Д. Ланового

**Резюме.** Актуальной медицинской и социальной проблемой является восстановление репродуктивной функции женщин, которые страдают на бесплодие, что стало возможным благодаря вспомогательным репродуктивным технологиям. Женщины с индуцированной беременностью составляют группу высокого риска по невынашиванию, в связи с взаимосвязанными процессами - иммунологическими нарушениями и эндотелиальной дисфункцией, которые происходят в организме беременных после применения программ экстракорпорального оплодотворения, и могут приводить к отслоению хориона и образованию ретрохориальных гематом.

**Цель исследования** заключается в определении роли эндотелиальной дисфункции, как одного из ведущих факторов, обуславливающих развитие локального не прогрессирующего отслоения хориона у пациенток с леченым бесплодием, включенных в программу вспомогательных репродуктивных технологий.

**Материалы и методы исследования.** Обследовано 130 беременных, которые были разделены на группы: в контрольную группу вошли 30 женщин, беременность которых наступила в естественном цикле и с неосложненным течением гестации; в основную группу – 50 пациенток с индуцированной беременностью и факторами риска возникновения отслойки хориона, которым проводилась предложенная прегравидарная подготовка; группа сравнения – 50 беременных, получивших стандартную схему ведения беременности до и после экстракорпорального оплодотворения. Проведено общеклиническое обследование, ультразвуковое исследование, определение уровня гомоцистеина, эндотелина-1 и метаболитов оксида азота.

**Результаты исследования и их обсуждение.** У женщин, включенных в программу вспомогательных репродуктивных технологий с локальным отслоением хориона, зафиксированы изменения сосудодвигательной функции эндотелия с вероятным повышением продукции эндотелина-1 и снижением синтеза оксида азота. Во время индуцированной беременности с наличием ретрохориальной гематомы отмечено повышение уровня эндотелия повреждающего фактора гомоцистеина.

**Выводы.** В данном исследовании определены параметры, отражающие основные звенья эндотелиальной дисфункции и могут применяться в качестве маркеров локального отслойка

хориона.

**Ключевые слова:** бесплодие, невынашивание беременности, ретрохориальная гематома, вспомогательные репродуктивные технологии, эндотелиальная дисфункция.

*N.V. Lytvyn*

**The Role of Endothelial Dysfunction Markers in Pregnant Women with Chorion Detachment, Included in the Program of Support Reproductive Technologies**

Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology named after I.D. Lanovy

**Abstract.** An urgent medical and social problem is the restoration of reproductive function of women who suffer from infertility, which became possible due to auxiliary reproductive technologies. Women with induced pregnancy make the group of a high-risk on miscarriage, due to interrelated processes – immunological disorders and endothelial dysfunction that occur in the body of pregnant women after the use of extracorporal fertilization programs, and can lead to the chorion detachment and the formation of subchorionic hematomas. **The purpose of the study** is to determine the role of endothelial dysfunction as one of the leading factors that determine the development of a local non-progressive chorion detachment in patients with treated infertility included into the program of auxiliary reproductive technologies.

**Materials and methods of research.** We have examined 130 pregnant women, who were divided into groups: the control group included 30 women, whose pregnancy occurred in the natural cycle and with uncomplicated gestation course; the main group – 50 patients with induced pregnancy and risk factors of the occurrence of chorion detachment, who were performed the proposed pre-gravida preparation; comparative group – 50 pregnant women who received a standard scheme of pregnancy management before and after in-vitro fertilization. A general clinical examination, ultrasound examination, homocysteine level determination, endothelin-1 and nitrogen oxide metabolites were performed. **Results of the research and their discussion.** In women included into the program of auxiliary reproductive technologies, with local chorion detachment the changes of vascular-motional endothelial function with a significant increase in the production of endothelin-1 and a reduction in the synthesis of nitric oxide were recorded. In the induced pregnancy with the presence of subchorionic hematoma, an increase of the level of endothelium-damaging factor of homocysteine was noted. **Conclusions.** This study identifies parameters that reflect the main aspects of endothelial dysfunction and can be used as markers of local chorion detachment.

**Key words:** infertility, miscarriage, subchorionic hematoma, auxiliary reproductive technologies, endothelial dysfunction.

Надійшла: 30.06.2017

Завершено рецензування: 18.09.2017

Прийнята до друку: 19.09.2017